

研究目的並びに実施計画

主任研究者 北川 照男

先天代謝異常症およびクレチン症の新生児マス・スクリーニングによって、心身障害の発生子防に大きな効果を取めているが、その効果を一層高めるためにマス・スクリーニングのシステム化や新しい検査法の開発、その精度管理が必要であり、また、発見された症例の早期治療効果を追跡調査することが必要である。更にその難治性のために医療費の公費負担制度がとられている小児内分泌、代謝、血液疾患、すなわち、小児慢性特定疾患の実態を把握すると共に、その治療と予後を研究して一層効果的な生活指導並びに治療を可能とするのが本研究の目的である。そこで、クレチン症、若年型糖尿病、先天性副腎機能障害、新生児マス・スクリーニングの対象となっている先天代謝異常症、カルシウム代謝障害、代謝性蓄積症、血友病、慢性血小板障害、口蓋裂による咀嚼障害をとりあげ、その調査、研究を行い、治療効果を一層高めるのが本研究の目的である。

1. 代謝性蓄積症の実態と予後に関する研究

1) 蓄積症の第二次調査

昨年度実施した第一次調査に基づいて、各蓄積症個々の症例の診断時期、経過、予後、生活管理の実態などを調査する。

2) 蓄積症の治療と予後との関係に関する調査。

ウィルソン病のように、有効な治療が実施されている疾患や肝型糖尿病のように新しい治療が試みられている疾患については、治療と予後との関係を調査し、一応の治療基準を設定する。

3) 病型診断に関する研究

肝型糖原病のように、その予後判定や治療法の選定に病型診断が重要な疾患に対しては、多数例の病型診断成績を参考として、病型診断基準を設定する。

4) 蓄積症の生活管理基準についての研究

長く生存しうる代謝性蓄積症、たとえば糖原病、成人型ゴーシェ病、ファブリー病、ムコ多糖症、シスチン症などの実態調査成績および各研究協力者の経験に基づいて、各々の疾患に最も適した生活管理基準を研究し、これを設定することを試みる。

5) 蓄積症に対する治療の開発的研究

糖原病に対する夜間栄養持続注入療法、その他の開発を行うと共に、昨年度、班員が発見したニーマンピック病マウスを使用して、骨髄移植やリポソーム埋包酵素の移注療法の効果と副作用を研究して、ヒトの代謝性蓄積症に対する治療法の開発の基礎を確立する。

2. 代謝異常などの新しいスクリーニングの研究

I) 新しいスクリーニング法の開発

- 1) 酵素免疫法(以下EIAと略)によるクレチン症スクリーニングを約10万名に実施し、その結果とRIA法によるスクリーニングと比較する。
- 2) 同一検体より、TSHと T_4 を同時に測定するEIA法の確立。
- 3) 先天性副腎皮質過形成症について、EIA法によるスクリーニングを2万名程度行う。
- 4) 先天性副腎皮質過形成症のためのEIA法を開発し、パイロットスタディを行う。
- 5) 尿素サイクル異常症スクリーニングのための方法の開発的研究と、ハイリスク児のアンモニア測定法によるハイリスクスクリーニングの検討
- 6) ウィルソン病スクリーニングの可能性の検討の継続
- 7) 有機酸代謝異常症についてのスクリーニング法の開発
- 8) 高脂血症スクリーニング法の開発
- 9) その他、汗紙上の血液を用いて、早期発見可能な診断法の開発。

II) 現行の新生児スクリーニング法の改善

- 1) 悪性高フェニルアラニン血症の早期発見体制の確立
- 2) 100%採血のための条件の研究
- 3) 新生児スクリーニングの正確な統計結果をうるための方法の研究

III) 新生児スクリーニングの精度管理の発展

IV) 新生児スクリーニングに関する意見書のまとめ

3. 先天性代謝異常症の早期発見例の予後に関する研究—治療指針の見なおし—

厚生省では、心身障害の予防の一環として昭和52年10月よりフェニルケトン尿症、ガラクトース血症、メープルシロップ尿症、ホモスチン尿症、ヒスチジン血症の5疾患を対象とし、新生児マス・スクリーニングを全国的に実施している。

本研究は、これらマス・スクリーニングにより発見された症例の追跡調査を行い、治療効果の確認ならびに治療法の改善を目的とするものであり、マス・スクリーニング計画を成功させるために不可欠の研究である。

1. フェニルケトン尿症

治療中の摂取フェニルアラニン値、身体発育、発達指数、IQ、脳波所見等、その他の臨床症状、検査所見を経時的に調査する。

2. ビオプテリン欠乏に基づく高フェニルアラニン血症

本症は食事のみならず薬物療法(5-ヒドロキシトリプトファン、L-ドーパ投与)が必要で、早期に治療開始しなければ重篤な中枢神経障害を残す疾患であり、昨年の調査で高フェニルアラニン血症を呈した例の中から本症が4例発見されている。本症の早期鑑別診断と治療指針の確立は緊急を要する課題であり、本年度中にその確立を目指す。

3. ヒスチジン血症

昨年度改訂治療指針を作製したが、さらに同胞例のIQ、言語発達、行動異常などのデータを蓄積し、本症の治療指針の改善を目指す。

4. メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症に関してフェニルケトン尿症に準じて追跡調査を行う。併せてマス・スクリーニングで発見された高メチオニンに対しても低メチオニン食療法の追跡調査を行ない、治療効果の検討を行う。

4. 慢性甲状腺機能障害の疫学と予後に関する研究

1. クレチン症のマス・スクリーニングに関する諸問題

1) スクリーニング方法の検討

- a. 標準 TSH, T_4 血液沓紙の作成
- b. TSH, Cut off の問題の検討
- c. EIA (TSH, T_4) の検討及び RIA 法の測定値との比較検討

2) スクリーニングの精度管理

- 3) 低出生体重児の沓紙血液の早期提出のシステム化
- 4) 地域委員会の設立の推進と研究班との連絡のシステム化

2. マス・スクリーニングで発見されたクレチン症の治療予後に関する問題

- 1) クレチン症の治療追跡調査の第三次調査及び今後の恒久的、定期的追跡調査のシステム化
- 2) 要精検者の精検診断法の検討と診断指針の作成
- 3) クレチン症の治療法の検討と治療指針の作成

3. クレチン症の疫学的調査

- 1) 本邦におけるクレチン症の頻度と国外との比較
- 2) クレチン症の環境因子の検討

4. クレチン症と鑑別を要する疾患の検討

- 1) 一過性高 TSH 血症
- 2) 一過性甲状腺機能低下症
- 3) TBG 減少症
- 4) 低出生体重児

5. 先天性副腎皮質機能障害の治療と予後に関する研究

基準的治療法を作製することを目標とする。昨年度までの調査研究では、専門病院と考えられる班員所属の施設間においても、治療法は具体面において、必ずしも一致しているとは言えなかった。しかし、原則論ないしは総論的にはかなり一致した方針があることがわかった。そこで、本年度は更に症例の分析を詳細に行い、次のような各項について基本的治療ないしは治療モデルを作製することとした。

① 初期治療について

塩喪失型では、輸液療法を必要とする例が多い。塩喪失型 21-hydroxylase 欠損と、リポイド過形成症についてショック時の輸液療法のモデルを作製する。同時に大量ハイドロコチゾン投与するが、その基準的投与方法を作る。

② 初期療法から維持療法の移行について

ショック状態から回復した塩喪失型 21-hydroxylase 欠損症やリポイド過形成については、ハイドロコチゾン、鉱質コルチコイドの投与方法をどの様にするか、そしてどのように維持療法に移行させるかについて調査、研究する。

単純型 21-hydroxylase 欠損症については、初期のハイドロコチゾン投与量とその方法、いかにして維持療法に移行させるかについての治療モデルを作製する。

③ 維持療法について

ハイドロコチゾン投与方法については前年度までの調査、研究でほぼ基準的方法が確立されたし、塩喪失型についての鉱質コルチコイド投与方法についても、ほぼモデル化が可能と考えられた。しかし、鉱質コルチコイドを何歳まで投与するかについては結論はでておらず、また単純型 21-hydroxylase 欠損についての鉱質コルチコイド投与の必要性についても治療指針を作る必要があると考えられた。

④ 治療を進める上での検査指標、理学的所見

治療の良否を判断するための検査所見として、最低の種目、標準値については議論の分れるところであり、必ずしも基準化は容易でない。しかし、何らかの指針を作製する必要があるので、検討をすすめる。

⑤ 性分化異常、治療中併発する性早熟の治療

性転換、外性器形成術、cyproterone acetate や medroxy-progesterone の使用法について基準的方針を示す。

⑥ 早期発見と早期治療の有用性についてまとめ、スクリーニングの必要性についても検討する。

6. 若年型糖尿病の生活指導指針（治療指針を含む）に関する研究

(1) 追加解析

(f) 1600例の個人調査表のコピーを各研究協力者に送付し、独自の解析を依頼する。

(g) 解析未了の項目について解析をすすめる。

(2) 秋までにすべての解析を完了し、死亡原因、合併症、長期予後とそれを左右する因子を明かにし、かつ、医療需要を明らかにする。

(3) それに基づき、生活指導指針を策立する。

7. カルシウム代謝異常の実態に関する研究

(1) 二次調査用紙の回収をはかり、再度連絡をとり、場合により用紙の再配布を行う。その結果をまとめて報告する。

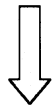
- (2) カルシウム代謝の各種検査項目について正常値の検討を行い、カルシウムの代謝異常の診断要項の作成を行う。このため2回以上の班会議を行う。
8. 血反病および慢性血小板障害の実態と治療基準の設定に関する研究
- 1) 凝固因子補充療法基準の設定、効果及び障害の検討
- (i) 血友病A及びB患者の各種出血症状に対する補充療法基準の設定
- (ii) von Willebrand 病およびその他先天性凝固障害症の補充療法指針の再検討
- (iii) 凝固因子補充療法の障害の検討
- (a) 班協力者及び主な治療機関について、アンケート方式により肝炎及び抑制物質の発生頻度を調査する。
- (b) 輸注剤と肝機能障害の関連性をA、B及び非A、非B肝炎に分類してそれぞれの病態を明らかにする。
- (c) 抑制物質の発生について病型、輸注剤との関連性及びその対策について基準の設定を行う。
- 2) 血小板障害症の治療実態
- (i) 先天性血小板機能異常症に対する血小板輸注の効果とその障害の実態を検討する。とくに、頻回輸注時の抗体の発生頻度、その性状と対策について検討する。
- (ii) 慢性特発性血小板障害症に対する免疫グロブリン製剤の効果
- 数種の免疫グロブリン製剤について、血小板数増加効果を検討する。
9. 口蓋裂の歯科矯正治療術式と予後ならびに治療基準の設定に関する研究
- 1) 治療の術式の確立と治療基準の設定
- 治療術式については、既に過去2年間研究がすすめられている。3年間ですべての裂型についての術式を確立することは困難ではあるが、一応の目安を設定しなければならない。
- この問題については全協力者が分担完成させる予定でとりくむ。
- この成果を踏まえて57年度中に治療基準について連絡会を開き、治療基準を完成させ健保導入に伴う唇顎口蓋裂の治療指針としたい。
- 2) 臨床的難易判別法の決定
- 臨床的に使用しうる簡便な方法について完成したい。
- 3) 筋活動について
- 口輪筋等筋活動についての研究は続行し、軟組織とくに癒痕組織による影響を更に探究していく予定である。
- 4) 人材養成
- 教育機関の運営などの問題も含め、より多くの臨床家を養成する方途を考え、社会的要請と行政面に資するよう努力したい。

研究経過および成績の要約

各研究班の研究経過と成績は、分担研究者の総括報告の中に述べられているので、ここでその詳細

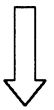
の紹介することは避けたい。全般的にみると本年度の研究計画はほぼ達成されたといえる。

三名の評価委員からも全般的に昨年度と同様にその業績について比較的高い評価が下されたといえる
と考える。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



先天代謝異常症およびクレチン症の新生児マス・スクリーニングによって、心身障害の発生予防に大きな効果を収めているが、その効果を一層高めるためにマス・スクリーニングのシステム化や新しい検査法の開発、その精度管理が必要であり、また、発見された症例の早期治療効果を追跡調査することが必要である。更にその難治性のために医療費の公費負担制度がとられている小児内分泌、代謝、血液疾患、すなわち、小児慢性特定疾患の実態を把握すると共に、その治療と予後を研究して一層効果的な生活指導並びに治療を可能とするのが本研究の目的である。そこで、クレチン症、若年型糖尿病、先天性副腎機能障害、新生児マス・スクリーニングの対象となっている先天代謝異常症、カルシウム代謝障害、代謝性蓄積症、血友病、慢性血小板障害、口蓋裂による咀嚼障害をとりあげ、その調査、研究を行い、治療効果を一層高めるのが本研究の目的である。