小児血液疾患の臨床的研究

分担研究者 吉田邦男

(国立福井療養所所長)

目的 前年にひきつづき、小児血液疾患のうち、血友病並びに類縁疾患、先天性血小板機能異常症を選び、これらの疾患の実態調査を行ない、血友病の診断基準と治療指針の設定、血友病性関節症の治療指針の作成、先天性血小板機能異常症の診断基準の設定を併せて計り、又血友病保因者の診断法の標準化を計り、血友病を中心とする小児出血性疾患の発見、治療、予防対策の普及を計るにある。

第一回研究協力者会議 昭和51年10月31日 東京

第二回研究協力者会議 昭和52年 3月 2日 東京

で開催して協議した。

なお、研究グループ参加者氏名は表の如くである。

昭和51年度 研究グループ参加者氏名

◎ グループ世話人

○ 参加者

研究グループ		青	赤	安	阿	井	梅	加	神	神	長	福	福	宮	森	増	松	安	山	山	吉	吉	
		木	塚	部	部	沢	垣	藤	谷	前	尾	井	武	崎	原	岡	永	田	田	田	田	田	田
1	実態調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◎
2	血友病等の 診断基準と 治療指針			○			○		○		○	○	○	○	○		○				◎	◎	
3	血友病関節症 の治療指針					○	○				○					◎							
4	血友病保因者 診断の標準化								○	○		○	◎	○			○		○	○	○	○	
5	血小板機能障 害の診断基準		○	○							○		○	○				◎	○	○			

成 績

1) 血友病並びに類縁疾患、先天性血小板機能異常症の実態調査

吉田と青木が中心となって、全研究協力者の協力のもとに行なった。

全国の200床以上の病院、小児慢性疾患の指定医療機関、大学医学部病院の臨床各科等、2792機関に第一次問い合わせを行ない、患者有りとの機関へ、調査カードを送付し、7月より9月までに報告を受けたものについて、4329人について、愛知県立ガンセンター研究所疫学部において、コンピューター処理を行ない、計3192人について、疫学的観察を行なった。

死亡者数 139名 生存患者数 3,048名となった。

血友病Aは2,236名、血友病Bは451名

フォン。ウィルブランド(V, W)病は280名、その他

女性血友病、合併型血友病、第Ⅱ因子より第XⅢ因子までの各種凝固因子欠乏症が見い出された。

血友病A及びBの全国都道府県別の生存患者頻度を観察し、男子人口10万に対する生存患者比は4.56(9.22~0.99)となって、地域的に変動のある事を知った。

5才間隔の年齢別患者数構成を観察したところ、5-14才まで最も高く、以後やや減少し、30才以後急激に低下し、全国年齢別人口構成と著しい差異があった。V, W病も5-14才まで最も多く、以後急激に減少した。

血友病の遺伝形式では、単独散発は約40%前後であった。明らかな劣性伴性遺伝形式出現は35%前後であった。

各種出血症状については、小児期に出血症状多発し、関節症は増悪する。V, W病は小児期に鼻出血が多いが、関節出血はほとんどなく、15才以後の性器出血が特徴である。

血友病の過去1年間の治療状況では、相当数入院するものがあり、中には1年のうち6ヶ月以上入院する者も約30名ある。

補充療法は主として、第Ⅷ因子製剤で、大半は月10回以内である。

又過去1年間に手術を受けた者は約40名あり、歩行不能あるいは車椅子使用の者が、それぞれ20名あった。

血友病は5才までの幼児に最も高く又15才から20才前後も又高かった。

死因には頭蓋内出血、脳内出血が多く、次いで腹腔内出血であった。V, W病は死亡は少なく、少数に頭蓋内出血を見た。

以上より、血友病は全国いたる所にあり、小児期に出血症状が最も多く、かつ致死性であるが、青年期以後も相当頻度の出血があり致死性となり、又、肢体不自由も小児期に発生し歩行不能のものもあり、現在相当数の患者が補充療法を受けつつある実態を知った。

先天性血小板機能異常症の実態は、主として安永が担当し、患者の総数は162名であった。

(死亡12名)

血小板無力症は約60%、本態性アトロンビア、ベルナル・スーリエ症候群も約10%前後を占め死亡者は11名で6.8%とおり、年齢分布は、15才未満が%を占め、出血症状は紫斑、鼻出血、口腔内出血が3大主徴であった。

ここより、先天性血小板無力症も小児期に最も多く見い出され、各種類の出血があり、致死的な疾患であると考えられる。

2) 血友病並びに類縁疾患の診断基準と治療指針の設定

山田外春、吉岡慶一郎が血友病等の診断基準と治療指針の限定研究グループの世話人を担当し、昨年の試案につき、研究協力者全員で検討し出された意見を、この研究グループが数回にわたり会合し、最終案を作成した。内容は、概念、臨床診断、凝血学的検査に分けられている。

血友病は、臨床症状、遺伝形式同一である血友病AとBとに限定する。

血友病類縁疾患は、先天性に血液凝固因子の量的減少あるいは、質的異常を示すものであるとした。第Ⅻ因子欠乏症に対しては、血友病Cの名称を用いる事に賛成するものは少なかった。

V、W病は、第Ⅷ因子の異常に関連するので血友病類縁疾患に含まれるとの見解がなされた。

凝血学的検査で、凝固因子欠乏症が疑われた場合には、既知凝固因子欠乏血漿との交叉試験のみを用いるより、古くから用いられているトロンボプラスチン生成試験の意義が論議されて、本試案に書きこまれた。

治療指針として、現存の凝固因子製剤を用いての補充療法の目標が論議されて、案が作成された。

用語として、循環抗凝血素、凝固因子阻止因子等の同意語は、循環凝固阻止物質の名称を用いることとなった。

血友病並びに類縁疾患の診断基準と治療指針は別紙(1)の如くである。

3) 血友病性関節症の治療指針

増原健二が、血友病性関節症の治療指針の作成グループの世話人を担当し、昨年の試案を土台として、協力者会議にての論議をさらに研究グループで検討し、最終案が作成された。

関節変形や機能障害を予防するためには、再出血の防止に対処するための補充療法が論議された。

関節内への初出血に対する処置について、局所安静に関する方法の点が論議された。

又、関節内出血の反復例に対する処置、機能障害に対する処置に分かれて論議され、局所療法補充療法等の内容に分かれている。

治療指針は別紙2の如くである。

付)

血友病性関節症に対する装具療法の効果と適応について井沢は報告し、De Palma の第 3 ~ 4 度の如き高度の関節症あるいは第 1 ~ 2 度の初期の関節症でも、出血頻度の高いもの、あるいは予防的補充療法のみでは出血症状のコントロールの困難なもの、罹患関節の関与筋の筋力が徒手筋力テストで Fair (あるいは 3) あるいはそれ以下のもの、起立歩行困難なもの等を装具療法の適応と考えている。

4) 血友病保因者診断の評価

保因者診断に現在 VIII C / VIII RAG 比が最も検出率が高いとされるが、この方法を中心として、福井は、10名の研究協力者の成績を集めて分析し、Definite carrier は約 90% の信頼度で診断しようとしている。(別紙 3)

付)

長尾は、血友病 A の保因者診断に AHF activity と AHF antigen との比を比較した場合に、回歸直線では判定不能の場合があるとし、両者の値を対数に変換して、discriminant function $U_1 U_2$ をコンピューターを使用して求めて、definite carrier の場合には、診断率に差が認められなかったため、今後の検討を要するとしている。

福井らは、血友病保有者の診断に Laurell 法による VIII : RAG を用いるのと、von Willebrand factor 値を用いる場合とを比較して、後者を用いた方法が保因者診断の簡易法であるとしている。

5) 先天性血小板機能異常症の診断基準作成

安永は昨年度、血小板機能異常症のアプローチを試みたが、問題点があり、継続して協力者会議で論議された。

先天性血小板異常症の概念としては、通常血小板自体に異常がある内因性異常が了承されて、血漿成分などの異常に基づく外因性異常は含めないことになった。

病型分類、遺伝、主要症状、検査所見診断の基準が設定され、協力者間に了承された。

(別紙 4)

総括並びに考察

血友病と類縁疾患の全国的実態調査を行なって、3,172名の患者と各種病型の把握が得られたのは、日本ではもちろん初めての事であるし、諸外国においても、かかる大規模調査は前例を見ない。

日本の血友病の頻度を求め、患者の年令的分布、臨床出血症状の年令別特徴、治療の現況、手術、歩行の状況、死亡時年令分布並びに死因を分析し、幼児期より小児期に出血症状が最も多く致死的であり、かつ肢体不自由も小児期に発生し、歩行不能の者もあり、現在相当数の患者が補

充療法を受けつつある実態を知った。なお、青年期から以降壮年期にかけても、想像以上に出血障害の強い事を知った。

又、先天性血小板機能異常症も、約150例を確かめ、年齢分布においても大半が小児であり、死亡者の割合も血友病より、やや高い事を知った。

以上の知見は、今後血友病並びに類縁疾患の医療対策を樹立する上に、極めて価値あるものと思われる。

血友病並びに類縁疾患の診断基準並びに治療指針は、非専門医あるいは一般医師の本疾患に対する認識をうながし、患者の発見並びに治療の向上をうながすものとする。

血友病性関節症の治療指針は、再発しやすく、増悪傾向を呈し、最も治療困難なる関節症の治療を向上させるものとする。

なお、赤塚順一は、血友病B患児の踵骨偽腫瘍に対する長期予防的補充療法、あるいは神谷忠らの第Ⅶ、第Ⅴ因子合併欠乏症患者の尾仙骨部腫瘍摘出の珍しい症例の報告は貴重である。

↓
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
↓

目的 前年にひきつづき、小児血液疾患のうち、血友病並びに類縁疾患、先天性血小板機能異常症を選び、これらの疾患の実態調査を行ない、血友病の診断基準と治療指針の設定、血友病性関節症の治療指針の作成、先天性血小板機能異常症の診断基準の設定を併せて計り、又血友病保因者の診断法の標準化を計り、血友病を中心とする小児出血性疾患の発見、治療、予防対策の普及を計るにある。