総 括 研 究 報 告

主任研究者　　合　屋　長　英

I 研 究 計 画

1）先天性甲状腺機能低下症の早期発見に関する研究

先天性甲状腺機能低下症は早期に治療を行わないと永続的な知能低下を来たすため早期発見が必要である。我々はガスリー法による乾燥沪紙血液を用い血中ＴＳＨを測定する方法を開発した本症のスクリーニングを行なっている。またサイロキシンの測定を行ない比較検討している。一方臨床的にはチェックリストを用いスクリーニングを行ない、また過去の患者について臨床統計をとりつつある。これらを綜合して早期発見の資としたい。

2）先天性副腎皮質過形成症の臨床的並びに疫学的研究

本疾患は副腎皮質ステロイドホルモン合成酵素の先天的欠損による代謝異常症の一つで、その臨床症状は血液電解質異常、性発育異常、糖質コルチコイド分泌不全によるショック症状、血圧異常などを示すが、欠損酵素の種類により臨床症状は多彩なものとなる。多くの例は塩喪失症状のため新生児期に重篤状態となる。早期診断早期治療が必要であるが、診断方法、治療方法、病態など不明な点も多いので、疫学的、臨床的に検討、研究する。

3）小児糖尿病の診断基準ならびに病型別治療管理基準の設定に関する研究

小児における経ログルコース負荷試験の実施基準と判定基準を標準化する。成人型糖尿病の治療管理基準を設定し、普及しつつあるマススクリーニングにより発見された症例の治療法に間違いなきを期す。若年型インスリン依存型糖尿病のインスリン需用量の決定方法を定めるとともに、長期の良好なコントロールをうるためには、実際には尿糖、血糖などを指標としてどのようなガイドラインに従ってやればよいのか、その short-term のガイド指標を設定する。

4）先天性代謝異常症の治療に関する研究

厚生省では心身障害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等５種類の先天性代謝異常症の新生児マス・スクリーニングを実施しつつあり既に５０例以上の症例が発見され早期治療が行われつつある。

本研究では之等症例の長期追跡調査を行うことを主目的とし、経時的に生化学的データー、身体発育、精神発達等を調査し治療効果の判定並びに治療法の改善の資料とする。併せて治療乳の組成の改善の検討も行なう。

新生児マス・スクリーニング計画を成功させるために本研究は必要不可欠のものである。

5）先天代謝異常スクリーニングに関する研究

医学の進歩に伴い治療可能な先天代謝異常が増加しつつあり、その大半は早期治療を必要とする。早期治療の実行のためには、マススクリーニング法の開発が必要である。われわれは、イ）現行の先天代謝異常マススクリーニングシステムの改善と普及。ロ）新しい代謝異常マススクリーニングシステムの開発と、スクリーニング技術の開発。ハ）現行のスクリーニング実施上の問題点の整理。ニ）現行のスクリーニングの精度管理などについての研究を行い、先天代謝異常スクリーニング体制の確立を目的とする。

6）血液成分を使用した代謝疾患の確定診断に関する研究

種々の代謝疾患が小児の心身障害の原因の１つになっていることは良く知られている。しかしそれら疾患の診断に際しては、特別の研究施設、検査器具が必要であったり、また検査材料としては大量の血液や、時には肝，腎などの臓器組織を必要とするので、場合により確定診断は必ずしも容易でない。このことが理由で確定診断に至らず、その後の治療予防対策などがおくれる場合が十分考えられるので、この研究班では出来るだけ少量の血液量で、疾患の確定診断を行える方法の検討・開発を目的とし、生化学研究者、小児科研究者でグループを組み研究を行っている。実際には(1) 多核白血球の機能異常症 (2) 心身障害の原因となる種々の代謝疾患（厚生省のスクリーニング対象疾患も含めて）について研究を行ってきた。その成果はすでに報告したとおりであるが、いずれもすぐ臨床の場で役立つ貴重なものである。

7）小児血友病の療育と出血管理に関する研究

血友病患児は乳幼児期より反復する出血のため、漸次、身体機能障害が増強し、日常生活及び教育について制約をうけることが多い。本症が遺伝的疾患であることとあいまって、1. 遺伝カウンセリングの実態 2. 出血及び身体機能障害と教育状況 3. リハビリテーション 4. 出血管理について、濃縮高力価製剤の効果的使用法及び家庭療法の条件について検討する。

8）乳幼児における薬物使用に関する研究

(1) 抗生剤の静脈内使用の適正および副反応についての調査

近年薬物の筋注が忌避されこれに代って静脈内投与が繁用されているので、乳幼児例についてその適応、投与法、副作用の発現について調査する。また注射用製剤について薬剤学的に検討する。

(2) 幼若乳児、未熟児に対する薬物使用について、病院における処方、薬用量、投与径路、調剤などについて検討する。

9）口蓋裂による咀しゃく障害の矯正治療の研究

唇顎口蓋裂患者の発現が、わが国では非常に高いことは周知のとおりです。これらの裂奇形に対しては、口腔外科・形成外科等で閉鎖手術を行なうが、組織の実質欠損にともなう当該部にのこる瘢痕あるいは狭窄をひきおこし、著るしい不正咬合をもたらします。

本研究は、これら不正咬合による咀しゃく障害患者の実態を調査し、咀しゃく障害の判定規準を設定し、かつ矯正治療について有効な術式を確立しようとするものである。

Ⅱ 研究経過および研究結果

1) ガスリー法の乾燥沪紙血液を用いるＴＳＨ測定法によるスクリーニングは、東邦大および国立神経センターを例にとると、約１０万検体のうち１０例を先天性甲状腺機能低下症と診断した。また測定法の簡便化をはかり３㎜ディスク２枚を用いてもＴＳＨの測定が可能であることを示した。一方、沪紙血を用いるT_4の測定を行ない約17,000例についてＴＳＨとT_4の同一サンプルにおける測定を行なった。そのうち２例ではＴＳＨが高値でT_4が低値であり原発性甲状腺機能低下症と診断された。しかしながらT_4の測定においては正常値との境界例が多数あり、その処理に問題があると考えられた。

2) 先天性副腎皮質過形成症の全国アンケート調査集計では患者総数４８８名で塩喪失型２４３例（４9.8％）、非塩喪失型２４５例（５0.2％）であった。21-hydroxylase 欠損症については診断基準を作成した。治療法に関する検討では、塩喪失型の初期治療と維持療法について研究した。また治療薬としての9α-fluoro-hydrocortisoneの国内開発が早急にすすめられるべきであると考える。本症は常染色体性劣性遺伝であるが、HL-Aの typing により家族内の保因者と正常者の区別がつくことがわかった。

3) 「小児（学童以上）における経口ブドウ糖負荷試験の実施方法と判定基準」を作成した。本基準の作成にあたっては経口ブドウ糖負荷試験の正常域と異常域の設定をとくに検討した。また新判定基準の適用にあたっては、正常小児と肥満小児に分けて考慮した。学校検尿尿糖陽性児では約７％が糖尿病と判定された。本基準は一般化するのに妥当であり普及をはかるべきだと考えられる。

4) フェニルケトン尿症は昨年までの追跡例１５例に加えて、新しくマス・スクリーニングにより発見された症例６例を加え、計２１例について調査を行い、全例身体発育および脳波は正常であった。高フェニールアラニン血症５例についても調査した。メープルシロップ尿症は新生児マス・スクリーニングにより１５名の症例が発見されたが、１例は死亡した。高メチオニン血症は診断時メチオニン値が１０mg／dl をこえた２例につき調査した。ヒスチジン血症は昨年度の報告例１８例に、新生児マス・スクリーニングにより発見された１０２例を加えた120例につき調査し身体発育は全例正常、低ヒスチジン食による欠乏症状の発現はなかった。ガラクトース血症は１１例である。

5) 先天性代謝異常のスクリーニングについては以下の３点について研究を行い成果をあげたが詳細は後述する。すなわち①現在実施されている代謝異常スクリーニング法の改善、②新しい

スクリーニング法の開発、③代謝異常スクリーニング体制の研究の３つの課題である。なおできるだけ早くクレスチン症スクリーニング研究班との打合わせが必要である。

6) 血液成分を使用した代謝疾患の確定診断では各領域で新しい知見を得た。すなわち微量検体ににより多核白血球の機能異常の診断が可能であることを、superoxide 産生能と chemiluminescence の測定で示した。また重症複合免疫不全症の半数にみられる adenosine deaminase の欠損については、赤血球のほか、ＥＢウイルスを使用して株化したリンパ球株についても確認できた。そのほか原発性遠位尿細管性酸血症における赤血球炭酸脱水素酵素の活性、血血液成分を用いた各種ライソゾーム酵素活性の測定、白血球によるGaucher 病の酵素診断の検討が行なわれた。さらに５～１０ml の採血量で赤血球を用いることにより、インスリンレセプターを測定することが可能であった。

7) 血友病についてはまず遺伝カウンセリングを行なった。血友病遺伝相談の中心は保因者診断ならびに保因者の結婚、妊娠にかかわる問題である。また血友病患児の体育と心理不適応の調査では、不適応児が多く、これは出血回数および学校におけるトラブルと関連性があることが指摘された。血友病性関節症のリハビリテーションについては、装具療法の検討を行なった。出血管理の一つとして、家庭内注射療法は法的な問題があるが、今後とも検討されるべきであろう。新しく開発された高力価濃縮第Ⅷ因子の臨床効果ではかなりの有効性が確認された。

8) 乳幼児における薬物使用の研究としては、まず、新生児・未熟児に用いられる注射用製剤と実際の投与方法に関する調査を行なった。これら新生児への投与はほとんどが静脈内注射され、皮下注される薬剤は少く、筋注の頻度も少い。今度薬剤の静脈内投与の基準を作成したい。つぎに行なった新生児・未熟児に用いられる薬物の薬剤学的調査では、４１品目の調査を実施して、添加剤を含むものが２５品目あり、そのうち１０品目のみに添加剤の記載があった。新生児・未熟児への使用に関しての記載は４１品目中、用法用量の記載あるものが８品目、使用上の注意に記載あるもの１０品目とその使用に関する記載は少い。

9) わが国における口蓋裂の発現頻度は欧米に較べると高率で、４００～５００回の分娩に１回の割合である。上唇あるいは口蓋の裂奇形については手術を行なうが、その欠損部の程度によっては、２つの大きな機能障害を残す。すなわち、１つは音声言語障害であり、もう１つは歯列の不正による咬合、咀しゃくの障害である。３施設における昭和５３年度中の上唇あるいは口蓋裂の患者は２６８名で、うち唇顎口蓋裂は２２０名で８２％をしめる。来年度から本症の治療について検討をすすめたい。

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

1 研究計画

1)先天性甲状腺機能低下症の早期発見に関する研究

先天性甲状腺機能低下症は早期に治療を行わないと永続的な知能低下を来たすため早期発見が必要である。我々はガスリー法による乾燥濾紙血液を用い血中 TSH を測定する方法を開発した本症のスタリーニングを行なっている。またサイロキシンの測定を行ない比較検討している。一方臨床的にはチェックリストを用いスタリーニングを行ない、また過去の患者について臨床統計をとりつつある。これらを綜合して早期発見の資としたい。