

総括研究報告

主任研究者 合 屋 長 英

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

前年度に引きつづきTSH測定を中心にして、スクリーニングを継続する。また、TSH測定を行った検体について一部 T_4 測定を行い、TSHと T_4 測定との比較を行う。また、TSH測定の精度管理、改善などを行う。全国的なクレチン症のスクリーニングシステムの確立をはかり、本症の適切な治療法の検討を行う予定である。

2) 先天性副腎皮質過形成症の臨床的並びに疫学的研究

まず本症の本邦における実態を調査する。昨年度作製した21-hydroxylase欠損症の診断基準を広く普及する。また治療法について、できる限り最大公約的な、これもできるだけ詳細な治療指針を作製する。また治療、診断上非常に重要なホルモン動態についてさらに検討を重ねる。さらにHLAタイピングによる家族検索を重なる本症の胎児診断に応用可能か否かを検討する。

3) 小児糖尿病の診断基準並びに病型別治療管理基準の設定に関する研究

成人型糖尿病については、食事療法と運動療法を基準化し、両者が治療不可の場合、どの時点で何を指標にして次の段階の治療を導入するかを決定する。若年型糖尿病については、長期および短期コントロール基準を設定し、血糖を指標にしたコントロール基準を設定する。

4) 先天性代謝異常症の治療に関する研究

フェニルケトン尿症については、治療中の摂取フェニルアラニン量と血中フェニルアラニン値、身体発育、発達指数、脳波所見などを経時的に調査する。ヒスチジン血症はとくに高頻度に発見されているので重点を置いて追跡調査を行う。診断時の血中ヒスチジン値、血中ウロカン酸量、ヒスチジン負荷テスト、治療中の摂取ヒスチジン値と血中ヒスチジン値、身体発育、脳波所見、言語発達等を経時的に調査する。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はフェニルケトン尿症に準じて追跡調査を行なう。

5) 先天代謝異常マスキングのフォローアップに関する研究

先天代謝異常症の診断基準をつくり、フォローアップを行なって正確な発生率を把握する。また現在のスクリーニングに関しての外部標準検体による精度管理によりガスリー法、ポイトラー法の技術的問題点を解決するためにスクリーニング法の改良を行なう。さらに現在マスキングが行われている疾患以外、たとえばセルロプラスミン欠損症、先天性副腎皮質過

形成症、チロジン血症なども新生児ないし乳児期に治療を行えば心身障害の予防あるいは軽快が可能である。これらの疾患についてマススクリーニング法の開発を行う。

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

白血球機能検査について少量の血液を使い H_2O_2 、 O_2 の産生能を知る方法を開発する。また食菌の際に発生するケミルミネッセンスの測定法の簡易化を試みる。各種糖原病の診断に血小板、白血球などを使用し検査する方法を検討し、その有用性を裏付けする。リンパ球を使用して診断できる疾患については、その患者のリンパ球にEBウイルスを感染させ、株化して長期間培養保存を計画し、詳細な病型診断に役立てる。また核酸代謝異常と疾患の関係が最近特に解ってきた(免疫異常など)。この診断のために白血球、赤血球を使用したの診断を検討する。

7) 小児血友病の療養と出血管理に関する研究

血友病遺伝カウンセリングに関しては、血友病家系の女性について保因者診断の確立をはかる。血友病Aの保因者診断は90%可能であるが、妊娠時は不確実であり、例数を重ねて検討する。また血友病患者が家庭および教育の場で出血管理とリハビリテーションの効果が心理面でいかなる影響を与えるか検討する。さらに第Ⅷ因子および第Ⅸ因子濃縮剤の効果的使用法の検討を行なう。

8) 口蓋裂による咀嚼障害の歯科矯正治療の研究

口蓋裂による機能障害は、構音障害のほか、著しい咀嚼障害があげられる。この咀嚼障害のそれぞれの程度を客観的に把握する方法基盤について研究をすすめる必要がある。

またさまざまなタイプの裂奇形に対する外科的閉鎖手術は逐次改良され発表されているが、不正咬合の治療術式については統一されたものはまだ確立されていない。もっとも効率よい治療法を早急に確立する必要がある。

II 研究経過および研究結果

1) 先天性甲状腺機能低下症の早期発見に関する研究

東邦大第一内科では、昭和54年2月以降3mmディスク2枚を用いるTSH測定法に変更し、以後52,656例中6例の患児を発見し、当初からは合計15,6023例の検査で16例の患児を発見した。また同一検体26,067例につきTSH、 T_4 の同一検体における測定を検討を行なった。 T_4 に関しては低値を示し再採血後も低値(-2.6SD)を示したもの63例のうち3例はTSH高値でクレチン症であったが、16例はTBG欠損症であった。TSHと T_4 とを比較するとTSH測定の方が精査数が少なく適確に患児を発見できた。

2) 先天性副腎皮質過形成症の臨床的並びに疫学的研究

まず本症の予後は病型、治療開始年齢、治療方法などによって大きく左右される。治療法としては、塩喪失型では初期治療が非常に大切である。すなわち大量のハイドロコチゾン投与で開始し、漸減して約1カ月ぐらいで維持療法に移行させることが望ましい。鉱質コルチコイドとしては 9α -fludrocortisone acetate (フロリネフ)の使用が理想的であるが、同薬剤の早急な市販が望まれる。

維持療法をすすめるうえで指標とすべきものは、肥満度、成長、骨成熟、二次性徴などの理学的所見と平行し、生化学的、内分泌学的検査所見が重要である。

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

新しく策定した小児における経口ブドウ糖負荷試験の実施方法と判定基準の追試を行なった。正常小児338例の判定結果は正常型94.6%、境界型4.5%、糖尿病型0.9%であった。若年型糖尿病小児66例は全例糖尿病型であった。また小児における顕性糖尿病と化学的糖尿病に関する暫定基準を設定した。小児における成人型糖尿病のうち、肥満を伴わない症例には食事療法として総エネルギー1日 $1,000 + 100 \times$ 年齢を基本とする。また経口血糖降下剤は小児には原則として使用しない。インスリンの使用基準も設定した。

4) 先天性代謝異常症の治療に関する研究

まずフェニケトン尿症は昨年までの追跡例21例中、追跡不能となった3症例を除いた18例に、新しく発見された症例4例を加え、計22例について調査を行った。全例身体発育は正常範囲にあり、脳波所見でも2例に軽度異常を認めるのみで、ほぼ全例正常範囲内であった。また高フェニルアラニン血症は昨年までの追跡例5例に、新しく発見された1例を加え計6例について調査した。メープルシロップ尿症の4例は1例を除いて治療は順調に行なわれている。

高メチオニン血症の6例中3例は食事療法により、1例はビタミン B_6 の投与によりコントロールされている。ヒスチジン血症277例の検討から、治療初期の摂取ヒスチジン量の目安を 30mg/Kg/day から $40 \sim 50\text{mg/Kg/day}$ に改訂することで意見が一致した。

今後の長期追跡調査が新生児マス・スクリーニング計画を成功させるために是非必要である。

5) 先天代謝異常マス・スクリーニングのフォローアップに関する研究

現在実施されている代謝異常スクリーニングの技術中、特にガラクトース血症とヒスチジン血症について、みるべき技術改善の成果があった。また新しいマススクリーニング法の開発がアデノシンデアミネース欠損症、ウイルソン病、高脂血症などで行われた。

マススクリーニングは新生児の約80%がうけているが、これを100%にする努力が必要である。マススクリーニングの普及により事務的な仕事も急増しておりコンピューターの導入が必要と考えられた。

6) 血液成分を使用した代謝症患の確定診断

多核白血球の機能異常症の生化学的診断としては、ごく少量の血液それも全血を用いて多核白血球が放出する O_2 や過酸化水素を測定する方法を開発した。また多核白血球の化学発光にルミタルが有用であることを見出した。アデノシンデアミネース欠損症やガラクトース血症の診断に赤血球が用いられ、dihydropteridine reductase 欠損症には白血球が利用できることがわかった。

新生児スクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症の診断確定のために白血球で酵素活性を測定することを示し、患者リンパ球にEBウイルスを感染させ細胞を株化した。また赤血球を利用してインスリンレセプターの測定を試みた。

7) 小児血友病の療育と出血管理に関する研究

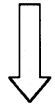
遺伝カウンセリングではとくに妊娠中の保因者診断がどこまで可能かを追求する目的で、まず正常妊婦の第Ⅷ因子活性(Ⅷ:C)および第Ⅷ因子関連抗原(ⅧR:AG)の推移を検索し、日数の進むにつれⅧ:C、ⅧR:AGは漸次増加することを認めたが、2例の中絶例では4カ月時で正常パターンであった。また血友病関節症の進展防止のため、装具療法の効果を検討した。

出血管理としては、第Ⅷ(K)因子の濃縮製剤の使用により、患児の血中第Ⅷ(K)因子レベルを正常人と同様のレベルに到達、維持することが可能となり、各種の出血症状に対する治療、ことに大外科的手術も比較的容易となった。

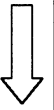
8) 口蓋裂による咀嚼障害の歯科矯正治療の研究

口唇をはじめ顎や口蓋に裂奇形をもつ先天異常児のうち、乳歯裂期から永久歯列期に移行する症例76名につき調査したところ、欠如歯や過剰歯は、乳歯裂期では30%程度のものが、永久歯列においては倍比するという結果を得た。

側方歯群交換期の男女13例の片側性唇顎口蓋裂患者について、難症と思われるものと、比較的軽症と思われる両群についての歯列の石膏模型分析とCephalogram分析の差異を比較したところ、模型分析の結果、理論的に差異があると思われる上下顎第一大臼歯の近遠心関係に有意差はなく、前歯の上下的關係にも差は認められなかった。



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



- . 研究計画
- . 研究経過および研究結果