

研究目的並びに実施計画

主任研究者 北川 照男

昭和58年度の厚生省小児慢性疾患（内分泌，代謝，血液）に関する研究目的は次の通りである。

先天性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，先天性代謝異常，カルシウム代謝障害，代謝性蓄積症，血友病および慢性血小板障害，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ための研究を行うのが，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) 代謝性蓄積症の実態調査（一次調査の実施）

昭和55年度の研究において，一次調査に関する案が作られたのでそれに基づいて全国の患者数を調査し二次調査のための資料とする。

2) 各蓄積症の病型別診断基準の作製と二次調査の実施

昭和55年度において，肝型糖尿病，Hunter 症候群，Wilson 病の病型診断についての研究が進められたが，その他の代謝性蓄積症についての病型別診断基準は定められていない。蓄積症のうちには生検組織における蓄積物質を分析同定しないと確定診断が困難なものもあるが，その一部は血球，培養皮膚繊維芽細胞などの酵素活性，尿中蓄積物質の測定，負荷試験成績などによって診断することも可能である。

全国の代謝性蓄積症について二次調査をするに当たっては，予め診断基準を設定する必要があるが，生検組織の分析が行なわれている症例は少ないと考えられ，全国の各施設の診療の実情に沿った診断基準を設定する必要がある。またこれらの蓄積症には広い遺伝的異質性があり，その病型診断基準も設定する必要がある。そこで，研究協力者が経験した症例を改めて検討して病型診断を含めた診断基準を設定し，二次調査を行う。

3) 生活管理基準の設定

特定地域の疾患別，病型別実態調査成績に基づいて疾病別治療基準や生活管理基準の設定を試みる。たとえば，糖原病の食事療法基準，ウイルソン病のキレート剤による治療基準，ムコ多糖体蓄積症

の関節拘縮に対する治療基準など生活管理基準も含めて、その設定を行なう。

2 代謝異常症等の新しいマス・スクリーニングの研究

1) 新しいスクリーニング法の開発に関する研究

- ① 酵素免疫測定法（以下 EIA）によるクレチン症スクリーニングを試験的に、数万名について実施し、実施に伴う問題の検討を行い、必要あれば現行法を改良し、来年度に全国的に実用可能とする。又、同じ検体から TSH のみでなく T_4 も測定する方法を確立する。
- ② 先天性副腎過形成症のパイロット的スクリーニングを継続し、さらに現行の RIA による方法を改良し、EIA による方法を確立する。
- ③ 尿素サイクル異常症に対するスクリーニング法の開発と可能ならば、限られた地域でのスクリーニングを行なう。
- ④ ウイルソン病スクリーニング法の開発の研究を引き続き行なうと共に、実施時期について検討を行なう。
- ⑤ 有機酸代謝異常のスクリーニングのための基礎的研究を行なう。
- ⑥ 家族性高脂血症スクリーニング法の開発。
- ⑦ 濾紙血液を用いて、現実的に対応策が樹立しうる疾患、あるいは異常状態についての早朝診断法の研究。

2) 現行の新生児スクリーニング法の改善に関する研究

- ① 高フェニールアラニン血症の鑑別診断に必要な方法を開発し、高フェニールアラニン状態の新生児を出来るだけ早く診断し、必要な対策を樹立する。
- ② ガラクトース血症、アミノ酸代謝異常症に対する現行スクリーニング法の改善及び省略化の研究。
- ③ 普及率の増加をはばむ要因の分析。
- ④ 100%の採血実施のための対策の検討。
- ⑤ 新生児スクリーニングの正確な統計結果を把握するための方法の検討。

3) 新生児スクリーニングの精度管理

- ① 新生児スクリーニングに必要な試薬等の品質管理に関する研究。
- ② 外部標準検査によるスクリーニングの正確度の検討法の改良研究。
- ③ TSH 測定法について精度管理に関しクレチン症研究班との共同研究を行なう。

3 先天性代謝異常症の早期発見例の予後に関する研究

厚生省では心身障害予防の一環として、昭和52年10月よりフェニールケトン尿症、ガラクトース血症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、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ない、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) フェニールケトン尿症

治療中の摂取フェニールアラニン量と血中フェニールアラニン値、身体発育、発達指数、脳波所見、その他の臨床症状検査所見を経時的に調査する。

2) ヒスチジン血症

本症は特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なう。

診断時の血中ヒスチジン値、血中ウロカニン酸量、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、発達指数、脳波所見、言語発達、行動異常等を経時的に調査する。さらに患児の両親および同胞中に発見される未治療のヒスチジン血症患者データを集め、本症の治療指針の改善に努力する。

3) 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、フェニールケトン尿症に準じて追跡調査を行なう。併せてマス・スクリーニングで発見された高メチオニン血症に関しても低メチオニン食事療法の効果の追跡を行い、治療効果の検討を行なう。

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 血液濾紙の作成。
- b. TSH, cut off の問題の検討。
- c. EIA の検討及び RIA と同時測定による比較検討。

② スクリーニングの精度管理。

③ 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、予後に関する諸問題

① クレチン症の治療追跡調査の第二次調査としての個人票の作成。

② 要精検査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) クレチン症の疫学調査

① 本邦に於けるクレチン症の発生頻度と国外諸国のそれとの比較。

② クレチン症の地域的、季節的発生分布及び環境因子の検討。

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 未熟児。

5 先天性副腎皮質機能障害の治療と予後に関する研究

1) 治療法ならびに予後の調査を継続する。

① 初期輸液について

各研究班員の施設における過去の症例について、ショック状態時の輸液内容について調査検討を加える。電解質、水等の投与量、投与速度などにつき分析する。糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド投与の併用効果について検討を加える。

② 糖質コルチコイド療法について

前年度研究にて、投与量、特に維持量については、一応の合意が得られたが、更に細部について、適切量の決定方法について検討を加える。ハイドロコチゾン使用が主流であるが、初期のデキサメサゾン投与併用についての検討を加える。

③ 鉱質コルチコイド療法について

現在使用可能な鉱質コルチコイドは、臨床治験用としての、9 α -fludrocortisone acetate のみである。その投与量は必ずしも統一されておらず、過剰投与の危険性も指摘されている。適切な投与量を年齢別に分析し、使用期間についても研究する。単純型についての本剤使用の適否についても検討を加える。

④ 成長、性発育などの予後

治療開始年齢、治療方法により成長や性発育などの予後が異なってくるので、長期治療患者についての予後につき調査検討する。

2) 治療指標についての検討

治療の適否は短期的だけではなく、長期的判断が必要である。そのためには、いかなるホルモン動態、生化学的動態、理学的所見を治療の指標として用いるのがよいかは、研究者によってかなり異なる。各班員の用いている指標については前年度検討が加えられたが、更に共通的、合意的指標について検討を加える。

3) 性発育異常に対する対策

本症の多くは、性分化異常を伴う。また、治療中にも思春期早発症などの異常を起こしてくる例がある。これらの点につきいかなる対策をたてるべきかについて検討する。

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) 全国調査の実施

55年度に作成した実態調査表を回収し、集計し分析する。55年内に全国調査を開始し、すでに2,400例分の調査表の請求があった。このうち8割が回収されたとして約2,000例、6割が回収されたとして約1,400例の実態が把握されるので、死亡原因、合併症、長期予後とそれを左右する因子、医療需要も解析することが可能と予測される。

7 カルシウム代謝異常症の実態に関する研究

1) 一次調査により判明した患者について、性別、年齢、発症年齢、主要症状、診断根拠、家族歴、治療法、転帰についての二次調査を行う

2) 次の項目について正常値の検討を行う

- ① PTH 負荷テスト
- ② 血清 IPTH 値
- ③ アルカリホスファターゼ値
- ④ 血清ビタミンD値
- ⑤ % TRP
- ⑥ ⁴⁷Ca 吸収値

8 血友病及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) 血友病および血小板障害症の実態調査とその分析

前年度、アンケート方式で本邦の血友病および血小板障害症の実態に関する調査を行った。558 施設中 271 機関により回答を得たが、未回答機関に更に調査を依頼中である。

得られた資料について下記の項目について分析を行う。

- ① 凝固障害症及び血小板機能異常症の病型分類。
- ② 各種病型の地域別調査。
- ③ 年齢別分類、とくに18才未満及び20才未満の調査。
- ④ 凝固学的所見及び血小板機能所見の分析。
- ⑤ 補充療法の副作用、とくに肝炎及び抑制物質発生の頻度。

2) 凝固因子補充療法基準の設定、効果及び障害の検討

- ① 血友病A及びB患児の筋および関節内出血、血尿、頭蓋内出血、手術時の効果的補充因子製剤投与法の基準設定。
- ② von Willebrand 病およびその他先天性凝固障害症の補充療法の基準設定。
- ③ 凝固因子補充療法の障害の検討。

肝炎、抑制物質の発生について、班協力者および全国の主な治療機関について、詳細なアンケート調査を行う。

- ④ 家庭内治療及び予防的治療の基準と現在までの追跡調査。

3) 血小板障害症の治療実態

- ① 先天性血小板機能異常症に対する血小板輸注の効果を止血モニターを撰んで検討する。
- ② 薬物治療、ステロイド剤、免疫抑制剤、血小板凝集抑制剤などについて治療効果を検討する。

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) 治療術式、予後研究

上顎に対する fan type の screw expansion が有効であることは判明しつつあるが、この他 parter 式拡大装置も開発される必要がある。

また、Stage III における集中治療に際する DBS の効果、metal retainer と resin retainer の比較も必要である。

2) 難易判別について

従来 Cephalogram analysis で行われている Downs, Reidel 法を組み合わせた昭和大法を検討したい。

このほか簡単な難易鑑別の方法を開発する必要がある。

3) チーム・アプローチ(とくに外科矯正)

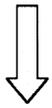
更に機能分析等を加える必要がある。

研究経過および成績

その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詳細に述べられているので、この点について述べるのは省略する。

全般的にみて、研究計画はほぼ達成されており、先天性代謝異常症、先天性甲状腺機能低下症、インスリン依存性糖尿病の疫学がかなり明らかにされ、今後の厚生行政に役立つ資料が得られたと考える。また、先天性代謝異常症と先天性甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングによって、多数の症例が発見され、それらが的確に診断され、治療されていることが、follow up の研究で明らかにされると共に、新しいスクリーニング法の開発が進み、先天性副腎皮質過形成症のスクリーニング法がほぼ確立されると共に、その診断基準、治療基準も設定されつつある。また、先天性凝固障害と血小板障害の診断基準、治療基準も設定され、カルシウム代謝異常症に関する研究も大いに進展しつつある。代謝性蓄積症については糖原病の治療法の開発、予後に関する調査が進められると共に、現在治療法が見出されていない蓄積症に対する出生前診断の現状も把握された。

口蓋裂による阻しゃく障害についての研究では、治療法についての研究の進歩がみられ、社会の福祉に直結した多くの業績が得られ、三名の評価委員の研究評価も、全般的にその業績を比較的高く認めて頂いたと考える。



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



昭和 58 年度の厚生省小児煙性疾患(内分泌,代謝,血液)に関する研究目的は次の通りである。先天性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,先天性代謝異常,カルシウム代謝障害,代謝性蓄積症,血友病および優性血小板障害,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ための研究を行うのが,本研究の目的である。