

図4 気管切開症例における心拍変動指標の日内変動

LFpower、HFpower、LF/HF の目盛の数値はそれぞれの症例で異なる。

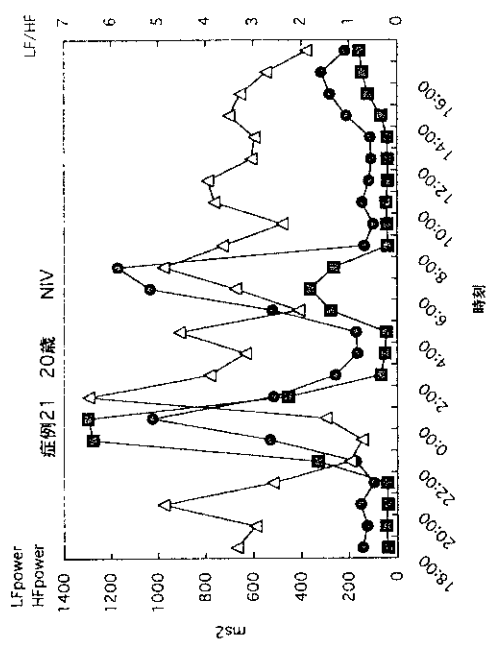
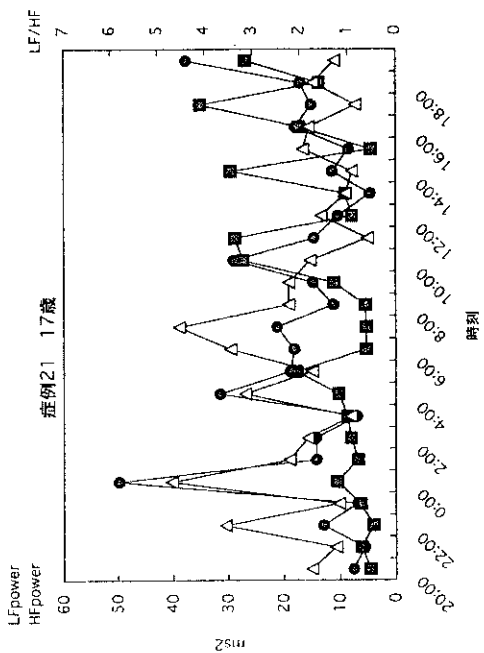
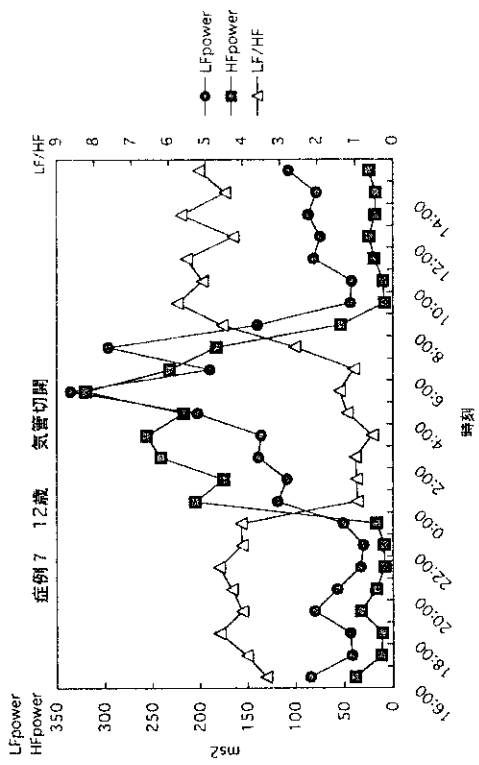
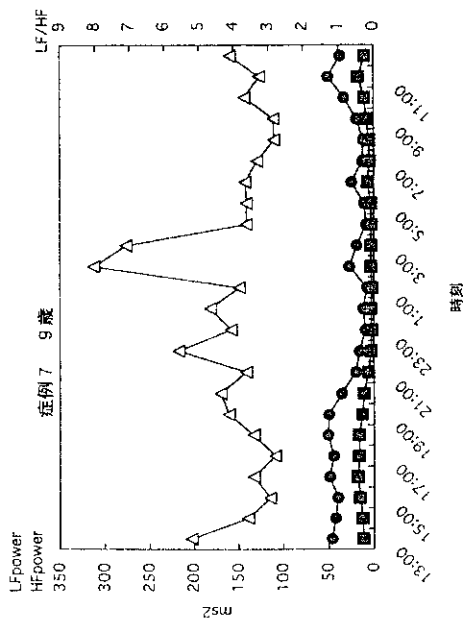


図5 症例7 (気管切開)、症例21 (非侵襲的換気療法：NIV)

左：慢性呼吸不全の治療前、右：気管切開あるいは非侵襲的換気療法 NIV 施行後

LFpower、HFpower、LF/HF の目盛の数値はそれぞれ異なる。

平成 14 年度 厚生労働科学研究費補助金報告書（障害福祉総合研究事業）  
重症心身障害児のライフサイクルを考慮した医療のあり方に関する総合的研究  
分担研究報告書

重症心身障害児における胃食道逆流症の長期経過

分担研究者：山田美智子（神奈川県立こども医療センター）

研究協力者：井合瑞江（神奈川県立こども医療センター）

研究要旨 重症心身障害児の胃食道逆流症（GERD）は運動障害型、呼吸障害、側彎・胸郭変形など多様な要因が関連し、発症し経過も症例によって様々である。そこで、どのような要因が GER の重症化に関与するのか、GER 症例の長期経過について再検討した。13 年度の手術症例の検討をより詳細に行い、手術時期による経過の違いはないが、短期的には術前の全身状態と合併症、再発が関連し、長期的には呼吸障害が予後に関与することが明らかであった。また、手術未施行例の検討から呼吸障害にたいするアプローチを優先させることが大切であることが示された。重症心身障害児の GERD 管理には合併要因を含めた重症度評価が望まれる。

A. 研究目的：胃食道逆流症（GERD）の重症度や背景となる病態は様々であり、手術適応の基準は内科的治療抵抗性の嘔吐・貧血・成長障害、食道狭窄、呼吸器合併症などを総合的に判断し決定されている。そこで GERD 症例の長期経過を検討し、予後にかかわる指標・要因をさぐり、よりよい対応をめざすことを目的とした。

B. 研究方法 対象：当センター重症心身障害児施設入所例、および神経内科外来通院中の症例で、GERD と診断され、外科的治療（Nissen 噴門形成術+胃瘻造設）を行った治療群 23 例、外科治療（同上）を施行しなかった無治療群 13 例とした。GERD の診断は上部消化管造影で GER を確認し、臨床症状を伴うこととした。基礎疾患として進行性経過をとる代謝変性疾患は除いた。重症心身障害児 36 例（仮死後遺症 17 例、低酸素性虚血性脳症 5 例、脳炎・髄膜炎後遺症 9 例、脳形成障害 3 例、原因不明脳性麻痺 2 例）で、1 例を除き大島分類 1 に属する。運動障害はアテトーゼ型が 2 例、低緊張型 2 例を含み、他は痙性四肢麻痺であった。治療群は男 16 例、女 7 例、で手術時年齢は 6 ヶ月から 18 才 7 ヶ月（平均 11.0 才）であった。無治療群は男 10 例、女 3 例であった。死亡例は治療群 8/23 例、無治療群 4/13 例認めた。方法：

治療群；予後の短期指標としては手術後合併症を、長期指標としては超重症児スコアを用いた。また、手術年齢・手術前（または発症時）超重症児スコア・による経過の差、などについて検討した。無治療群；経過を左右する要因について検討した。

C. 研究結果：1. 治療群（N=23）発症年齢は 5 ヶ月から 15 才 5 ヶ月（ $7.2 \pm 4.23$ ）、フォロー期間は 5 ヶ月から 22 才 10 ヶ月（ $7.0 \pm 5.88$ ）であった。（ア）手術時期（表 1. 表 2.）手術時期を 3 群（A 群；6 才以下、B 群；7-12 才、C 群；13 才以上）にわけると、有症状期間は各々、A 群  $3.1 \pm 2.6$  年、B 群  $3.1 \pm 1.9$  年、C 群  $5.1 \pm 4.2$  年と C 群は手術まで時間がかかっていた。術後フォロー期間は A 群  $10.3 \pm 8.2$  年、B 群  $6.5 \pm 5.8$  年、C 群  $5.9 \pm 4.9$  年、最終年齢は A 群  $14.8 \pm 8.9$  歳、B 群  $16.6 \pm 5.7$  歳、C 群  $21.6 \pm 4.8$  歳であった。また、手術前の超重症児スコアは B 群で有意に高かったがどの群も 20 を超えていた。短期予後として術後合併症は B 群で 67% に認められたが、術前超重症児スコアが高い症例は合併症をとまないとやすく、手術年齢による群間の差か否か判断できなかった。長期予後として用いた超重症児スコアでは A・B 群間に差はなかった。また、死亡例も B 群では 67% に認められたが、術前に全身状態

不良で敗血症となった症例 12 を除き、術後 3 年以上経過し、呼吸障害が進行し、気管切開を経て

スコア上昇していく経過をとった。

表 1. 手術時期別

発症年齢	手術時年齢	転帰	術後合併症	GER再発時	イレウス	気管切開、分離術	スコア				
							前	直後	最終		
1	6m	7m	11y10m	なし		10年後	16	16	29		
2	3y4m	4y2m	6y4m	なし		分離術	11	11	18		
3	2y	5y3m	16y2m	低酸素性脳症		2年後	24	36	36		
4	1y	6y	9y	なし		1年後	35	27	27		
5	11m	6y8m	26y9m	なし	8ヶ月		19	14	16		
6	2y6m	8y	21y6m	高血圧、肝感染、イレウス	2年	直後	3年6ヶ月後	32	24	29	
7	7y3m	8y3m	8y	胃破裂1.5m			呼吸改善	24	14	19	
8	5y	8y4m	21y6m	なし		13年後	気切呼吸器管理	29	14	24	
9	5y	9y3m	21y6m	なし	1年4ヶ月			16	11	16	
10	8y	9y9m	26y9m	イレウス8d			後に呼吸障害I	21	11	27	
11	9y	11y4m	21y6m	イレウス14d	8ヶ月後再手術	14日、腸切除		29	24	24	
12	8y11m	11y7m	21y6m	肺炎			敗血症DIC	29	36	36	
13	9y	11y9m	21y6m	肝障害	3ヶ月	5年6ヶ月後	後に呼吸障害I気管軟化	29	24	42	
14	6y	12y8m	18y2m	なし	3年			29	14	14	
15	12y	13y1m	15y	なし				11	8	8	
16	13y1m	14y	21y6m	なし	2年11ヶ月			16	11	16	
17	10y	14y2m	21y6m	無気肺、イレウス		9ヶ月	8年11ヶ月後	喉頭軟化	29	24	29
18	10y3m	15y2m	17y8m	なし	2年			29	17	19	
19	8y	15y5m	21y6m	なし	3ヶ月		5ヶ月後	食道破裂-気管胸動脈瘻	27	27	36
20	12y	18y3m	23y9m	なし				26	21	21	
21	14y9m	18y8m	21y	なし				14	9	9	
22	10y	18y4m	25y5m	なし				24	16	16	
23	5y	18y8m	25y8m	感染、イレウス		5ヶ月		34	24	19	

表 2. 手術時期別

	超重症児スコア			死亡例	分離術	合併症	イレウス	再発
	手術前	直後	最終					
～6歳 (N=5)	21.0±9.1	20.8±10.4	24.8±8.7	0(0%)	3(60%)	1(20%)	1(20%)	0(0%)
7～12歳 (N=9)	26.4±5.1	19.1±8.4	25.7±9.1	6(67%)	3(33%)	6(67%)	3(33%)	4(44%)
13歳～ (N=9)	23.3±7.8	17.4±7.0	19.2±8.9	2(22%)	2(22%)	2(22%)	2(22%)	3(33%)

(イ) 超重症児スコア (表 3) 手術前の超重症児スコアを 20 以下 (N=7) と 21 以上 (N=16) の 2 群にわけて検討した。発症年齢は 7.1±6.3 歳、7.2±3.2 歳、最終年齢は 16.6±7.6 歳、18.8±6.2 歳と差はなかった。手術年齢は 9.2±5.7 歳、11.9±4.2 歳と 21 以上群がやや遅かった。短期予後の合併症は 56%、イレウスも 44%と陽性率は高く、死亡例も 44%をしめた。また、最終超重症児スコアも当然ながら高値であった。(ウ) 5 年以上フォロー例 (表 4) 手術前と最終年齢での超重症児スコアの変化に注目し、術前よりスコアが高い症例は長期予後として臨床症状が悪化した状態と考えた。表 4 は術後 5 年以上フォローされた 13 例を期間順に提示している。4 例が悪化した群となったが、短期予後の合併症や GER 再発、イレウスとは明らかな相関を認めなかった。しかし、気管切開を含む呼吸障害を呈する症例と悪化群はほぼ一致していた。2. 無治療群 (N=13) (表 5) GERD に対する外科手術を施行せずに 5 年以上経過フォローされている 13 例である。GERD 発症時の

超重症児スコアは平均 15.5 と手術例より低い。経過中にスコアが悪化した症例は 9/13 例で呼吸障害進行によるものであった。喉頭気管分離術、喉頭摘出、長期挿管後の気管切開が 1 例ずつ認められた。うち 1 例は手術により GERD 改善し、スコアの低下もみられた。他の 2 例も症状改善されたが、突然の喘鳴を認め、喉頭摘出された症例 8 は気管軟化も合併していたが突然死した。また、食道癌で死亡した症例が 1 例みとめられた。

D. 考察手術治療群の検討から、手術時期による GERD の経過に差はみとめられなかったが、年少例では合併症が少ない傾向だった。また、手術後の合併症、再発は術前の全身状態に影響されやすく、超重症児スコアが高い症例で合併率が高くなるが、長期的予後については呼吸障害の進行が大きな要因であることが明らかである。外科的治療の基準について GER の定量的検討から、大浜らの pHscore20 以上や弛緩型を手術適応とする報告がある。24 時間食道 pH モニタリングのガイドラインが提唱され、検査法の標準化が試みられてい

るが、重症心身障害児の GER は変形や呼吸状態の影響が大きく、今回の検討でも合併障害の評価が

重症度の指標となり、予後予測につながる事が明らかであった。

表3. 超重症児スコア別

	発症年齢	有症状期間	手術年齢	最終年齢	死亡例	合併症	再発	イレウス	気管切開
20以下(N=7)	7.1±6.3	2.1±2.1	9.2±5.7	16.6±7.6	1(14%)	0(0%)	2(28%)	1(14%)	1(14%)
21以上(N=16)	7.2±3.2	4.7±3.2	11.9±4.2	18.8±6.2	7(44%)	9(56%)	5(31%)	5(31%)	7(44%)

表4. 5年以上フォロー例

年齢	イレウス	転帰	術後気管 気管切開、分離術			超重症児スコア			
			手術前	直後	最終				
1	合併症+	5ヶ月	23y9m			34	24	19	
2	合併症-	再発	18y0m			29	14	14	
3	合併症+	再発	直後	13y5m	死亡	3.5年	32	24	29
4	合併症-		25y5m			24	16	16	
5	合併症-	再発	21y6m			16	11	16	
6	合併症-		23y9m			26	21	21	
7	合併症+	3年	19y5m	死亡	5.5年	後に呼吸障害↑気管軟化	29	24	22
8	合併症-		11y10m	軟化症顕著	10.1年	11分離	16	16	29
9	合併症+		18y2m	術後HIE	2年	呼吸器夜間	24	36	36
10	合併症-		23y0m	死亡	13年	21y気切呼吸器管理	29	14	24
11	合併症+	9年	30y0m	死亡	8.9年	胃酸喉頭軟化	29	24	29
12	合併症+		26y6m			後に呼吸障害↑	21	11	27
13	合併症-	8ヶ月	28y9m				19	14	16

スコア最終>術前

表5. 手術未施行例 (5年以上フォロー)

発症年齢	最終年齢	術後フォロー	超重症児スコア		症状	
			前スコア	後スコア		
1	2m	6y0m	5.9年	8	8	1y喉頭拡大術、4y扁桃摘出、喘息
2	14y0m	21y0m	7年	27	19	感染時 17y. 分離術
3	1y0m	9y8m	8.7年	22	22	胸郭扁平進行
4	14y6m	35y0m	20.5年	11	11	
5	2y2m	9y6m	7.5年	8	16	死亡
6	15y1m	23y9m	8.6年	11	26	0-5回/日嘔吐
7	9y0m	18y0m	9年	29	32	0-2回/週褐色 喘息、変形著明
8	1y6m	11y11m	10.4年	10	34	死亡/突然 0-2回/週褐色 呼吸器頻回 IVH
9	4y0m	14y9m	10.7年	13	39	死亡 17H3年
10	3y0m	15y10m	12.8年	11	29	死亡/ネフローゼ 0-1回/月嘔吐 7y喉頭軟化 肺炎1回/年
11	16y0m	30y0m	14年	14	24	死亡/気道癌
12	1y9m	20y3m	18.6年	16	42	感染時、肺炎1-2回/年
13	3y0m	34y0m	31年	16	22	19y喉頭軟化 28y長期挿管 突然の喘鳴

E. 結論 適当な時期に適当な治療をする。そのための指標として超重症児スコアに相当する呼吸緊張、変形の半定量指数が望まれる。呼吸障害と関連した GERD では術前状態を保てる時期に手術を行い、長期予後に影響をおよぼす呼吸障害の

進行を予防することが大切である。また、すでに呼吸障害と GERD が併存する場合は呼吸へのアプローチ (気管切開や喉頭気管分離術など) を優先すること望ましい。

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）  
重症心身障害児のライフサイクルを考慮した医療のあり方に関する総合的研究  
分担研究報告書

## 重症心身障害児・者のライフステージとてんかん

分担研究者：平元 東 北海道療育園 園長  
研究協力者：小西 徹 長岡療育園 園長  
亀田一博 長岡療育園 小児科

研究要旨：長岡療育園入所児・者134名中のてんかンを合併した84名において、てんかんの臨床特徴、年齢的変容を検討した。その結果、1)合併率は著しく高く、難治例が多くを占める、2)てんかん類型や発作予後は器質性病変の種類や広がりがある程度規定されている、3)発作好発時間帯が通常のてんかんとは異なり、その背景に睡眠障害の存在が関与している、4)てんかんの活動性はライフステージによって変化し、思春期-青年期にcritical pointがあり、てんかん類型の変容を示す例がある、5)てんかんの障害形成・増悪に対する関与は知的障害>運動障害であり、他の原因によるものとは若干趣を異にする、などが明らかとなった。

### A. 研究目的

重症心身障害児・者（以下、重症児者）ではてんかんの合併は極めて高頻度であり、且つその全てが症候性てんかんに属する為に発作難治例が多い。その為、重症児者施設ではてんかんに対する適切な診断治療・療育を含めた対応は極めて重要である。今まで重症児者のてんかんについては多くの報告があるが、その多くは横断的な検討に留まっている。本研究では調査時点におけるてんかん合併状況から検討を始め、てんかん発症から調査時までの加齢に伴う変化を後方視的に調査し、重症児者の各ライフステージにおけるてんかんの特徴および日常活動面への影響などについて明らかにする事を目的とする。そして、てんかんまたはその経過が障害の形成・増悪および加齢に伴う機能退行にどの程度関与するのかを明らかにしたい。

### B. 研究方法

調査時（2002年11月）に長岡療育園入所中の全重症児者134例を対象とした。男性73例、女性61例、調査時年齢は1.5歳～70.3歳（平均年齢40.1歳）、大島分類1：51例、2：38例、3：12例、4：7例、5：19例、6：2例、7：1例、8：1例、10：3例である。うち、てん

かんの合併または既往を有するものは84例62.7%（男性49例、女性35例）で、てんかん発症時からの経過がある程度把握できたもの63例である。

検討項目、1)調査時におけるてんかんの臨床特徴（対象：全ててんかん保有者84例）：ILAEてんかん症候群分類に従って評価し、各てんかん類型と障害程度、器質性病変との関係を明らかにし、発作予後および日常活動への影響について検討する。特に、睡眠覚醒リズムの障害とてんかん発作出現の関連性、抗痙攣剤内服の影響について明らかにする。

2)加齢に伴うてんかんの活動性の変化（対象：経過が把握できた63例）：乳幼児期0-5歳、学童期6-11歳、思春期12-17歳、青年期18-25歳、成人壮年期26-50歳、老年期51歳以降に分け、各ライフステージにおける発作頻度（てんかんの活動性）を調査する。増悪する時期、軽快する時期を明らかにし、日常活動への影響や障害形成への関与について検討する。

3)加齢に伴うてんかん類型の移行・変容：2)と平行して調査し、移行時期および変容の特徴を明らかにし、その背景となる病態について検討する。

4)以上の結果をもとに、てんかん（抗痙攣剤

療法を含む)がどの程度障害形成・増悪に関与しているのかを評価する。また、加齢に伴う機能退行への関与について検討する。

C. 研究結果 および D. 考察

1) 重症心身障害児者におけるてんかんの合併

1. てんかん合併頻度と発作予後

全入所児者におけるてんかん合併率は 84 例 62.7%であり、男性 49 例 67.1%, 女性 35 例 57.4%とやや男性に高頻度であった。表 1 にてんかん症候群分類と発作頻度を示す。症候性局在関連性てんかん SLRE は 46 例(てんかん合併者の 54.8%)で、臨床脳波所見より前頭葉てんかんが 26 例、側頭葉てんかんに前頭葉症状を合併が 10 例と明らかに前頭葉の関与が高頻度であった。症候性全般てんかん SGE は 26 例(31.0%)で、Lennox-Gastaut 症候群(LGS)が 13 例、その他の全般てんかんが 6 例、SE-MISF を含めた混合発作てんかんが 7 例であった。残りの 12 例は病歴が不明などの理由で別に分類した。てんかん合併例の大島分類を図 1 に示す。合併率は重度重複障害例で明らかに高く、特に大島分類 1 : 74.5%, 2 : 60.5%, 5 : 89.5%の重度精神遅滞例に高率で、皮質障害との関連性が示唆された。また、てんかん類型別にみると、SLRE は広く分布していたが、SGE は 60%以上が大島分類 1 に認められ広範

な脳障害との関連性が示唆された。

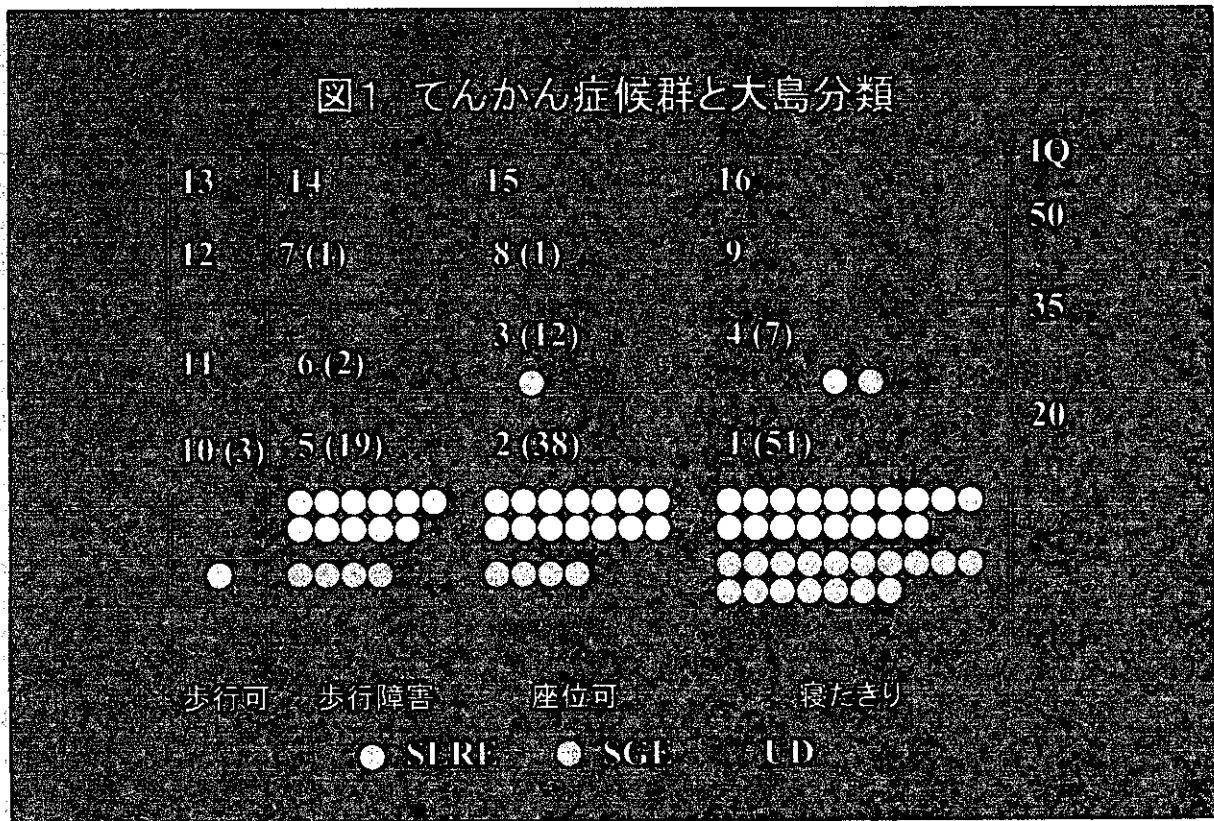
発作予後(2000年4月時点)は、発作消失 22 例, 年単位の発作 13 例, 月単位の発作 22 例, 週単位の発作 16 例, 日単位の発作 11 例であった。週単位以上の発作を有するものを発作難治例とすると、27 例(32.1%)が該当した。発作難治例は SGE で極めて高率で、特に LGS および混合発作てんかんでは 60%前後であった。SLRE では SGE に比して難治例は少ないものの、前頭葉の関与が示唆される例では発作抑制不能例が多かった。さらに、大島分類に従って評価すると、発作難治例は重度重複障害例に多い傾向を認めた。

以上の様に、重症児者におけるてんかんの合併、てんかん類型および発作予後はその基盤となる器質病変の種類や広がりによる程度規定されていることが示唆された。経過中に LGS を示した症例を含めた 19 例の検討でも、LGS 3 亜系によって器質病変が明らかに異なり(中核群: 周産期障害が主で出生前障害(-), 辺縁群: 出生前障害が特徴的で周産期障害(-)など)、てんかんの経過も異なることが示唆された。今後、器質病変とてんかんの臨床特徴・経過の関係をさらに詳細に検討する必要があると思われる。

表 1 てんかん症候群と発作予後

	case	2000.4					Sz
		(-)	/y	/m	/w	/d	
SLRE Frontal	26 (31.0%)	3	5	8	8	2	(28.5%)
T & (F)	10 (11.9%)	1	3	4	1	1	(20.0%)
UD	10 (11.9%)	8	1	1	0	0	-
SGE LGS	13 (15.5%)	0	0	5	5	3	(61.5%)
oth.SGE	6 ( 7.1%)	2	0	2	0	2	(33.3%)
UD mix	7 ( 8.3%)	0	1	2	1	3	(57.1%)
Unknown, UC	12 (14.3%)	8	3	0	1	0	( 8.3%)
Total	84/134	22	13	22	16	11	(32.1%)

図1 てんかん症候群と大島分類



II. てんかん発作の好発時間帯

2001年2月～2001年7月の6ヶ月間、てんかん発作を有する80名において、24時間の発作観察および睡眠覚醒チェックを継続して行い、発作出現状況、発作型診断、発作好発時間帯を調査した。その結果、47例で計1,411発作(7.8発作/日)を確認した。部分発作845回(59.9%)、全般発作583回(38.1%)、分類不能発作28回(2.0%)に分類された。

月単位以上の発作を示した37例において、睡眠経過表を作成し、発作出現時間をプロットして各症例における発作好発時間帯について検討した。その結果、重症児者においても発作好発時間帯が存在することが明らかとなり、以下の4パターンに分類された(図2)。①夜型(入眠前後に集中):2例5.4%、②朝型(起床前後に集中):9例24.3%、③日中型(日中の覚醒時):20例54.1%、④通日型(昼夜とわず認める):6例16.2%、であった。そして、部分発作は①②③を、全般発作は③④を、発作頻発例は③④をとる傾向があった。一般にてんかん発作は①または②の睡眠⇔覚醒に変化する時間に多いとされているが、重症児者では日中覚醒時に発作を来たす例が明らかに多く、重症児者の特徴で

あると思われた。この理由として、1)前頭葉てんかんや全般てんかんが多く含まれていた、2)睡眠障害を合併する例が多く日中の覚醒度が不安定、3)観察体制の不備で夜間の発作が見逃された、などが考えられる。いずれにしても日中発作が多いということは、日中活動・療育を円滑に且つ安全に実施する上である程度障害になっていることが示唆された。

III. てんかん発作と睡眠覚醒リズムの障害

一部のてんかんでは種々の発作誘発因子が存在することが知られている。特に、難治例では発作誘発因子がしばしば認められ、それらに対する配慮は抗痙攣剤療法等と平行して行う必要がある。発作誘発因子の中で睡眠覚醒リズムの障害は比較的高頻度であり重要な因子と考えられる。一方、重症児者においては睡眠覚醒リズムの障害が高頻度に合併するとされている。この原因としては、1)睡眠覚醒リズムの発達が元々不良である(リズム発達時期またはそれ以前の脳障害が多い)、2)呼吸障害を中心とした合併症によって睡眠障害が惹起される、3)てんかん発作によって睡眠・覚醒が中断される、などが考えられる。IIの検討を進める中で、発作出現が睡眠障害を惹起している、逆に睡眠障害が



表2 AED調整の発作頻度

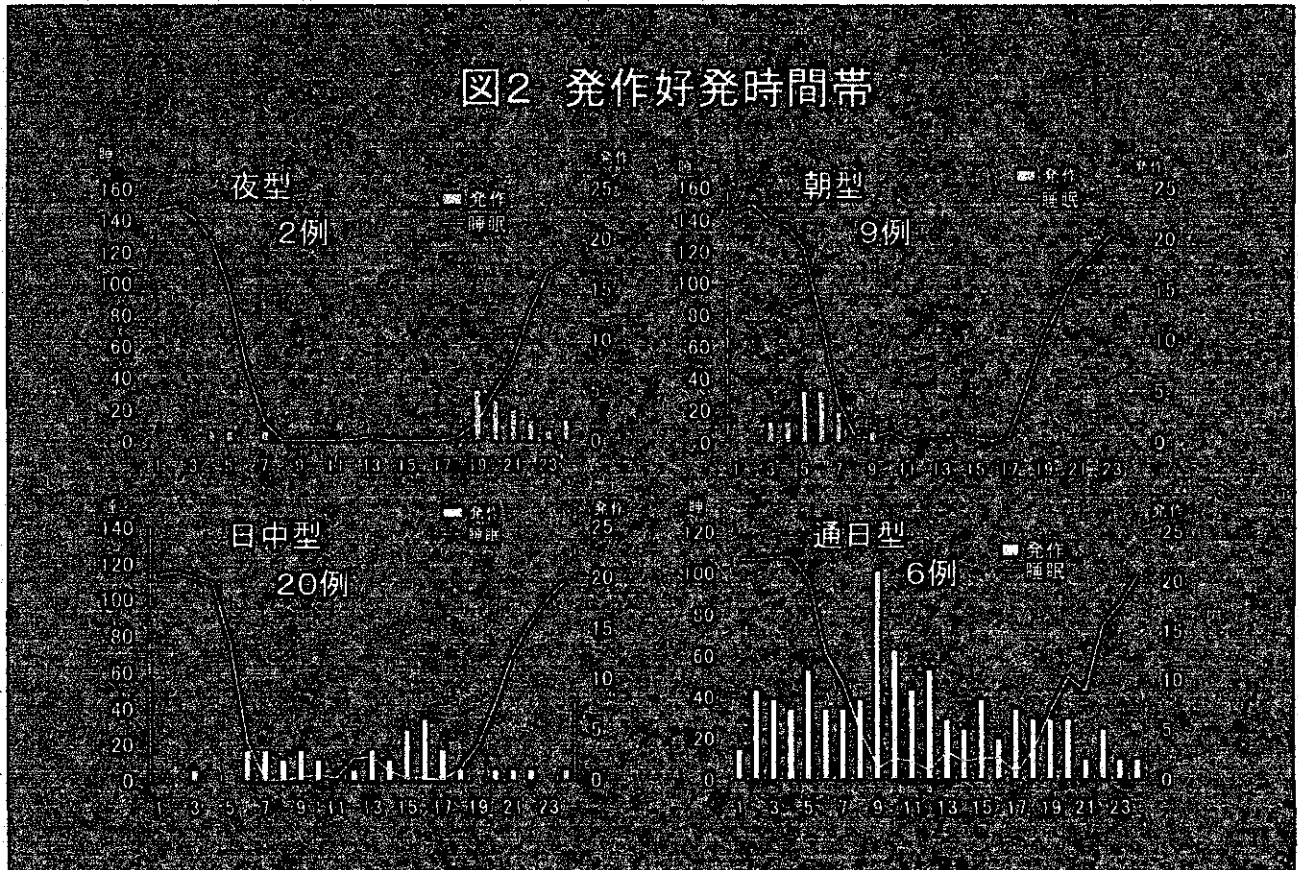
		著減	軽減	不変	悪化	
局在関連Ep	30	8	6	13	3	
全般+混合Ep	17	6	7	4	0	
詳細不明Ep	5	0	0	5	0	
計		14	13	22	3	
		(-)	/M	/W	/D	
SLRE	46	22	18	6	0	13.0%
SGE+mix	26	3	15	4	4	30.8%
UC other	12	12	0	0	0	-
Total	84	37	33	10	4	16.7%

表3 PB中止例

E.p.synd.	AED変更	発作	日常生活
1. EGS+ $\alpha$	VPA,PB,CBZ,PHF→VPA,CBZ,PHF,CFB	著減	変化なし
2. UC, mix	VPA,PB,CBZ,CZP→VPA,CBZ,CZP	著減	意識↑
3. EGS+ $\alpha$	PHF,PB,ZNS→VPA,PHF,ZNS	軽減	覚醒↑
4. UC, mix	VPA,PB,CZP→VPA,CZP	軽減	覚醒↑
5. EGS	VPA,PB,PHF→VPA,PHF	不変	変化なし
6.	PBをCBZに変更 3例	著減 1	活動↑ 2
SLRE	PBをPHFに変更 1例	軽減 5	覚醒↑ 2
18.	2-3剤併用→PB中止 9例	不変 6	変化なし 9
		悪化 1	
19. UD	PB漸減中止	不変	変化なし

発作を誘発していると思われる例を多数認め、発作出現と睡眠覚醒リズムの障害は密接に関係していることが示唆された。今後、データの整理を行い、両者の関連性を明らかにしたい。ま

た、日中活動を積極的（個々に時間帯を設定して）に行うことにより両障害がどの程度変化するのかを検討する予定である。



#### IV. 抗痙攣剤調整の試み

重症児者のてんかんは長期で且つ複雑な経過をとる為に、多剤併用になったり、同じ処方は何気なく繰返されていることが多い。そこで、2000.4 から 2002.10 の 1 年 6 ヶ月間に、発作持続例を中心に積極的な抗痙攣剤の調整を実施した。薬剤変更の基本方針は、1)発作型診断（発作症状+脳波所見）に従い主薬剤を決定し、血中濃度を参考に充分量を投与する：部分発作には CBZ or PHT, 全般発作には VPA, 混合発作には ZNS or/and BZP、2)薬剤変更は 1 剤ずつ 2～6 カ月かけて行う、3)BZP 系薬剤の多剤併用は避ける、耐性が示唆される場合は他剤に変更する、4)3 年以上発作抑制例では抗痙攣剤の漸減中止を試みる、5)変更時には日常活動の変

化・副作用等を厳重に観察する、である。52 例 / 84 例 (61.9%) で薬剤の変更を行った。その結果、明らかに発作頻度が減少したものは 27 例で、週単位以上の発作を有するものは変更前の 32.1% から 16.7% に半減した (表 2)。うち 19 例では主薬剤の変更に平行して PB の漸減中止を行ったが、発作悪化例は 1 例のみで、発作頻度の減少は 11 例で認め、且つ 7 名では日常活動性の向上、覚醒レベルの上昇を認めた (表 3)。なお、4 例では抗痙攣剤の漸減中止を実施し、現在も発作 free で経過している。以上の結果は、発作型診断に沿った薬剤選択の重要性が再認識されたと同時に、定期的に抗痙攣剤療法の評価・整理を行う必要があることを示唆している。

## 2) 加齢に伴うてんかんの活動性の変化

多くのてんかん、特に小児期発症のてんかんは「年齢経過」≒「脳の発達」に伴ってダイナミックに変容することが知られている。重症児者のてんかんの殆どは小児期早期の発症であり、その活動性は加齢（ライフステージ）に伴って変化しているものと思われる。そこで、てんかん発症からの経過が比較的明らかな 63 例（SLRE のみで経過したもの：33 例、経過中も含めて SGE を示したもの：30 例）において、乳幼児期→学童期→思春期→青年期→成人・壮年期→老年期の発作頻度について後方視的に調査した。

その結果、全体的には発作が持続していても加齢とともに発作頻度は徐々に減少する傾向がみられた。経過中に発作が有意に減少する時期を認めたものは 49 例あり、乳幼児期中が 2 例／その期間にてんかんを有した 52 例（3.8%）、乳幼児期→学童期が 5 例／60 例（8.3%）、学童期

→思春期が 18 例／60 例（30.0%）、思春期→青年期が 22 例／56 例（39.3%）、青年期→成人期が 2 例／36 例（5.6%）、壮年期→老年期が 0 例／15 例（0%）であった。逆に発作が有意に増加する時期を認めたものは 6 例あり、乳幼児期→学童期が 2 例（3.3%）、学童期→思春期が 4 例（6.7%）であり、それ以降は認めなかった（表 4）。発作減少または増加する時期、つまりてんかんの活動性が変化する時期は思春期から青年期に集中しており、この時期におけるてんかん治療および管理の重要性が示唆された。なお、残りの 8 例では加齢に伴って発作頻度の変化がなかった。その内訳は、今だ思春期に至っていない 2 例、発作頻度が極めて多い SGE 4 例、発作頻度は少ないが同程度で持続している SLRE 2 例であった。これら加齢に伴うてんかんの活動性の変化はてんかん症候群によって明らかな差を認めなかった。

表4 加齢によるてんかん活動性

	Ep人数	発作軽快例	発作増悪例
乳幼児期中	52	2 3.8%	0 -
乳幼児→学童期	60	5 8.3%	2 3.3%
学童期→思春期	60	18 30.0%	4 6.7%
思春期→青年期	56	22 39.3%	0 -
青年期→壮年期	36	2 5.6%	0 -
壮年期→老年期	15	0 -	0 -

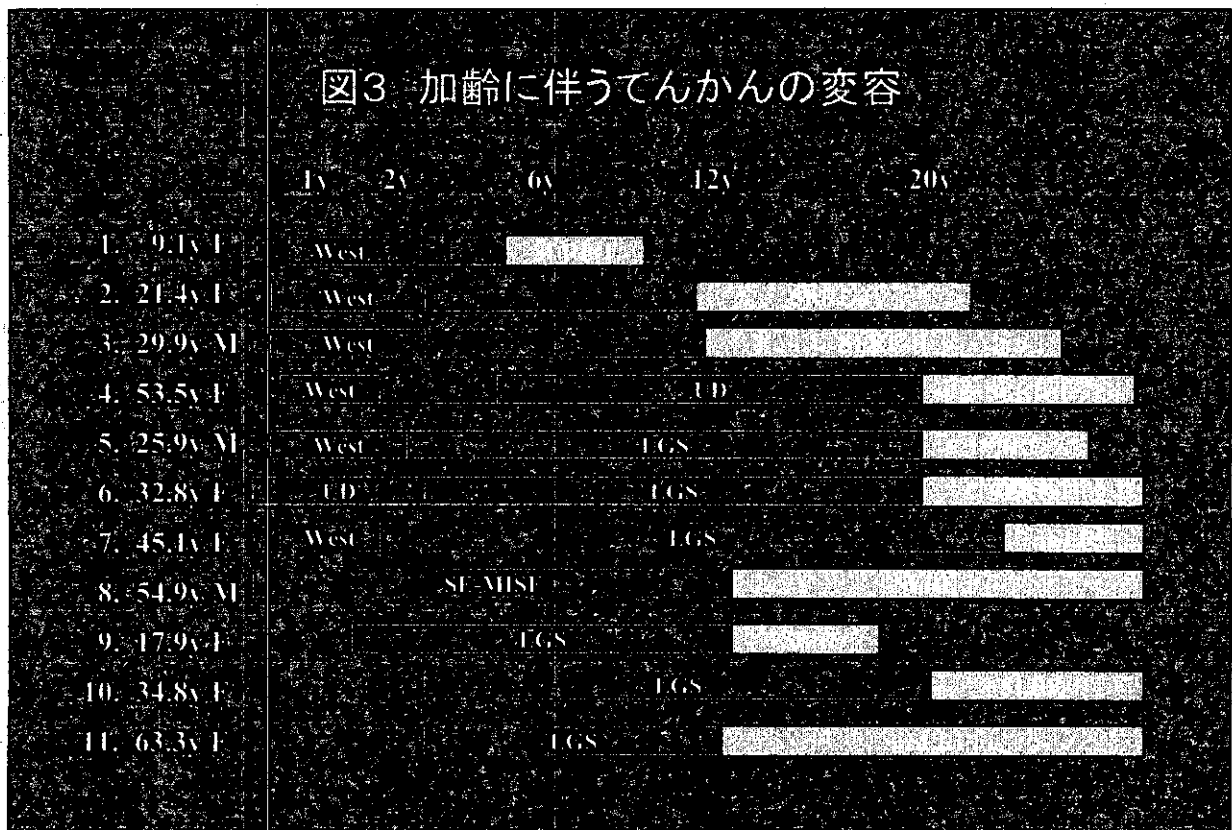
## 3) 加齢に伴うてんかん症候群の移行・変容

2) の検討と同じ 63 例を対象とし、年齢経過に伴うてんかん類型が明らかに変化した例について調査した。なお、West 症候群から LGS 症

候群への移行、分類不能から後に SLRE が顕性化した例などは除外した。てんかん症候群の移行・変容は 11 例で認めた（図 3）。4 例は West 症候群で発症、一旦発作が消失または減少し、

学童期直前(2例)または思春期(2例)にSLREに変容した。7例では発作消失または軽快期が無いままてんかんの変容が認められた。うち4例では乳児期てんかん(West症候群2例, SE-MISF1例, 新生児痙攣1例)で発症し、2~3歳でLGSに変容し、その後思春期から青年期でSLREを合併または移行がみられた。残りの3例は何れも後障害例であり、2~3歳でLGSが発症し、思春期から青年期でSLREを合併したものである。これらのてんかんの変容には以下のような規則性の存在が示唆された。1)全例、全般てんかんから局在関連性てんかんへの変容である、2)変容する時期がほぼ決まっている(学童期または思春期-青年期)、3)SLRE合併または変容頃から発作頻度は減少する、な

どである。乳幼児期のてんかん類型の移行(例えば、EIEE-West-LGS)に関する報告は多いが、思春期以降の変容に関する知見は殆どない。今後、全ライフステージにおける詳細な検討が必要と思われる。また、今回は病歴の不完全さを含む後方視的検討であるために、てんかんの大分類に添った変容に留まっており、実際にはてんかん類型の変容はもっと頻回且つ多数例に存在することが推測される。てんかん類型の変容に伴って治療内容を大幅に変更する必要性が生じる場合もあり、てんかんのより良い管理を目指す上で、加齢に伴うてんかん病態の変化を定期的且つ継続的に評価しておくことは重要であると思われる。



4) てんかんの障害形成および機能退行に及ぼす影響について

てんかんの存在が障害形成や増悪にどの程度関与するのか? または、加齢による機能退行に影響しているのか、早めているのか? については重要で且つ興味あるテーマである。しかし、この課題にはてんかん以外の多くの因子が関与していることは必然であり、広範囲のデータ分析

を行い慎重に評価する必要がある。つまり、重症児者のてんかんは元来有している脳障害を基盤として発生しており、てんかんも運動障害や精神遅滞と同じくその症例の有している一つの徴候であり、他の障害と切り離して考えることには無理がある。その為、てんかんも重心児者に合併する発達障害として総合的に評価することが望ましいと考える。

従来から、てんかん症候群の一部または繰返すてんかん重積症は二次的な脳障害を惹起するとされている。本研究では明らかな他の障害を基盤に有さずてんかんが障害形成の主因になった症例、軽度障害があったがてんかん発症を契機に遅滞が顕著になった症例を抽出し、障害形成に対するてんかんの関与について検討した(表5)。前者5例、後者3例の計8例(全入所者の6.0%)であった。前者5例のてんかんは何れもWest症候群を主としたSGEであり、後者3例は乳幼児期の長時間の痙攣重積症(1例はHHE症候群)でSLREであった。調査時の大島分類は2が3例、5が3例、10が2例であり、他の入所者に比して精神遅滞は重度であったが運動機能は比較的保たれていた。また、運動障害の種類も低緊張や片麻痺を示すものが多く、

他の入所者とは異なる一群であることが示唆された。つまり、てんかんの関与は知的障害>運動障害であり、他の器質病変とは若干異なる態度をとることが推察された。この8例の結果だけでてんかんの障害形成に対する関与を説明できるとは考えられないが、そのモデル的な症例として意味があると思われる。

加齢による機能退行に対するてんかんの関与については、てんかん病態そのものによる影響、てんかん発作の影響、抗痙攣剤の影響などが示唆されている。上記した様に、てんかんは他の障害と連動して発症し経過しているものであり、安易に結論づけることは難しく、長期間に渡るコントロールスタディー等が必要と思われる、今後の課題である。

表5 Epが主因となった症例

case	onset	epilepsy	大島	CP type
1. M	6m	West - LGS	10	mild spastic diplegia
2. F	8m	West - LGS - SLRE	5	hypo~spastic CP
3. F	5m	West - SLRE	5	hypotonic CP
4. M	4m	West - LGS	2	mixed(athetose) CP
5. M	20d	NS - West - LGS	2	mixed(hypo) CP
6. M	2y	SLRE (status)	10	lt-spastic hemiplegia
7. F	1y	SLRE (status)	5	hypo~spastic CP
8. F	4m	SLRE (status), HHE	2	rt-spastic hemiplegia

#### E. 結論

重症児者においては、てんかんの合併率が従来の報告と同様で著しく高値で、さらにその多くが難治性の経過をとっており、てんかんに対する治療や日常生活における対応の重要性が再認識された。今回の検討では、1) てんかん類型や発作予後は器質性病変の種類や広がりにあ

る程度規定されている、2) 発作好発時間帯が通常とは異なっており、その背景に睡眠障害が関与している、3) 定期的にてんかん病態の評価を行い、発作型(臨床発作症状+脳波所見)に添った抗痙攣剤の選択・調整が必要である、などが示唆された。今後、重症児者のてんかんの臨床特徴をさらに詳細に検討し、抗痙攣剤療法

の工夫のみならず日常療育面からのアプローチの可能性についても検討する必要があると思われる。

ライフステージつまり加齢に伴うてんかんの活動性の変化については、思春期～青年期にcritical pointが存在し、且つてんかん類型の変容を認めることが多く、てんかん治療においては重要な意味を有するものと思われた。今後、多数例における縦断的検討が必要であると思われる。てんかんの障害形成・増悪または機能退行に及ぼす影響に関しては、今だ推測の域を出ない状態であるが、今後、重症児者に合併するてんかんの臨床特徴を多方面から検討する中で総合的に評価してゆく必要があると思われる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 小西 徹, 早川さゆり, 松沢純子  
重症心身障害児(者)におけるてんかんの合併 —特にLennox-Gastaut症候群について—  
日本重症心身障害学会誌 27(1): 91-94, 2002
- 2) 小西 徹  
新薬クロバザムの使い方と注意点  
小児内科 34(5): 761-764, 2002
- 3) Konishi T, Marsuzawa J, Hongou K, Yagi S, Yamatani M, Yoshimura K.  
Prevalence of anticardiolipin antibodies in childhood epilepsy.  
Epilepsia 43 (Suppl 9): 69, 2002
- 4) 桐山 剛, 中村祐一, 小西 徹  
重症心身障害児に対する水中運動療法 —長期間継続した症例について—  
日本重症心身障害学会誌 27(3): 113-116, 2002
- 5) 石田美枝子, 小坂井祐介, 熊倉直美, 近藤勉, 小西 徹  
障害児(者)地域療育等支援事業における相

談内容と今後の方向性について

日本重症心身障害学会誌 27(3): 133-136, 2002

- 6) 松沢純子, 小西 徹  
良性乳児けいれん.  
小児内科 34(6): 1027-1030, 2002
  - 7) 下条智子, 宮沢潤一, 西原宏子, 小西 徹  
重症心身障害児(者)におけるてんかん発作の出現時間帯について  
日本重症心身障害学会誌 (投稿中)
  - 8) 熊倉直美, 山田義子, 奈良場美奈子, 小西 徹  
A型重症心身障害児(者)通園事業12年間の利用状況について  
日本重症心身障害学会誌 (投稿中)
- ### 2. 学会発表
- 1) 小西 徹, 栗原真紀子, 松沢純子, 赤坂紀幸  
脳炎・脳症後遺症の長期予後 —重症心身障害児者施設における検討—  
第44回 日本小児神経学会 June 27-29, 2002 仙台
  - 2) 栗原真紀子, 小西 徹, 松沢純子, 本郷和久, 山谷美和, 八木信一  
皮質形成異常症に合併したてんかんの臨床特徴について  
第44回 日本小児神経学会 June 27-29, 2002 仙台
  - 3) 亀田一博, 小西 徹, 栗原真紀子, 松沢純子, 山田謙一  
滑脳症 (agyria-pachygyria spectrum) 15例の臨床特徴  
第28回 日本重症心身障害学会 September 5-6 大津
  - 4) 小西 徹, 亀田一博, 栗原真紀子, 松沢純子, 山田謙一  
入所中の重症心身障害児・者における抗痙攣剤の調整: 特にフェノバルビタールについて  
第6回 日本小児神経学会甲信越地方会 October 26-27, 2002 長野

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）  
重症心身障害児のライフサイクルを考慮した医療のあり方に関する総合的研究  
分担研究報告書

超重症児のストレスについての研究 ～酸化的ストレスを中心に2～

分担研究者 松葉佐 正

芦北学園発達医療センター 小児科

研究要旨：重症児1名と超重症児4名の心拍数を、4ヶ月にわたって調べ、相互に比較したところ、互いに高い有意差を示した。また、対象者のうちの3名（重症児1名、超重症児2名）と健常者1名の尿中の8-OHdGを測定して比較すると、互いに高い有意差が見られた。超重症児1名と健常者1名の尿中のアクロレインを測定し比較すると、前者が後者より格段に高かった。これらのことより、一部の重症児と超重症児は、強い酸化的ストレスにさらされており、同時に一部は頻脈を呈していることがわかった。こうしたことは、一部の超重症児の生活上のストレスは、交感神経系の亢進によっていることを示唆している。

#### A. 研究目的

超重症児は、その症状と頻回の医療的ケアによって強いストレスを受けていると思われる。今回、重症児と超重症児の心拍数と尿中8-OHdGの測定から、その総合的なストレスを推定し、その原因について考察した。また、脂質系への酸化的ストレスの指標である、尿中のアクロレインも測定した。

#### B. 研究方法

芦北学園発達医療センターに入所している1名の重症児と、4名の超重症児の心拍数を、春夏秋冬各1ヶ月、計4ヶ月分看護記録から転記し、比較した。

重症児1名、超重症児2名、健常者1名、計4名の尿中の8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)を専用キット(「8-OHdG Check」、日本老化研究所)で測定した。採尿は3日間、排尿の度に行い、凍結し、遠心して測定に使用した。これらの値の間の有意差をStatView4.5を用いて検定した。

超重症児1名と健常者1名の、尿中のアクロレインを専用キットで測定した。

#### C. 研究結果

表1に5名の対象者のプロフィールと心拍数を示す(T.M.1氏とT.H.氏はレスピレーター装着中)。図1に対象者の心拍数をグラフ化したものを示す。5名の全ての心拍数の平均値の間に、高い有意差が見られた( $p < 0.0001$ )。

表2に4名の対象者のプロフィールと尿中8-OHdG値を示す。図2に対象者の8-OHdG値をグラフ化したものを示す。図のように、それぞれの対象者の平均値の間に、高い有意差が見られた( $p < 0.0001$ )。

図3に4名の対象者の尿中8-OHdGの日内変動を示す。超重症児Y.H.氏と重症児M.H.氏に1相性の日内変動が、健常者のT.M.氏に2相性のリズムが見られた。

表3に、超重症児1名と健常者1名の尿中アクロレインの値を示す。平均値は超重症児(T.M.1)143.3, 健常者(T.M.2)16.8(単位はnmol/mg creatinine)であった。

表1 対象者のプロフィールと心拍数

氏名	性	年齢(歳)	原疾患	超重症児スコア	心拍数(／分)	標準偏差	測定数n
T. M. 1	M	2	ウェルドニヒ・ホフマン病	31	135.05	17.06	1222
T. H.	F	2	全前脳胞症	34	116.03	23.9	1445
A. M.	F	19	先天性水頭症	29	107.28	14.07	667
Y. H.	M	21	脳性麻痺	29	84.58	14.51	616
M. H.	F	47	脳性麻痺	8	96.91	13.62	135

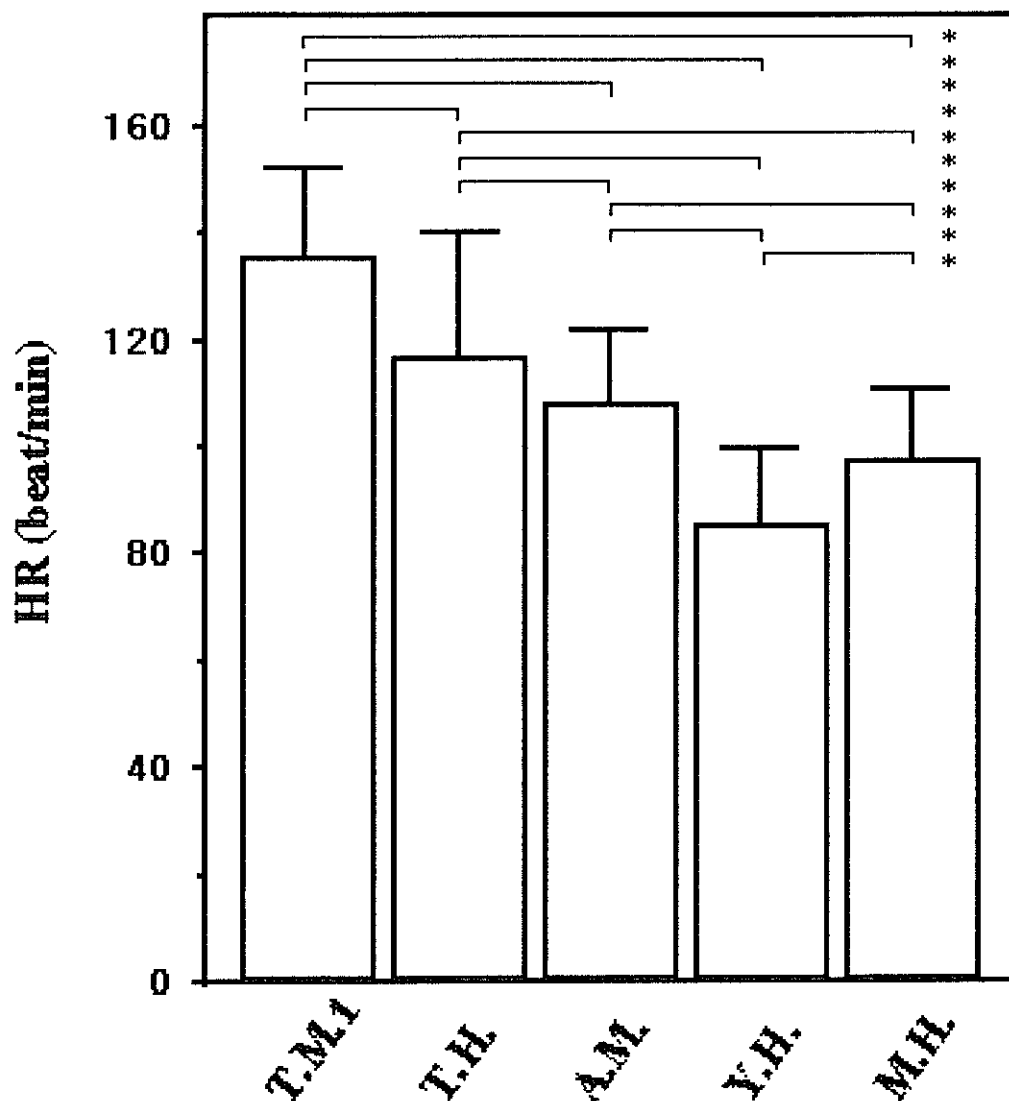


図1 心拍数の比較

グラフは平均と標準偏差を示す。対象者5名の全員で、平均値の差が互いに有意であった (\* p < 0.0001)。



表2 対象者のプロフィールと尿中 8-OHdG

氏名	性	年齢 (歳)	原疾患	超重症児 スコア	8-OHdG 平均値*	標準偏差*	測定数 n
T.M.1	M	2	ウェルドニッ ヒ・ホフマン病	31	61.61	34.51	22
Y.H.	M	21	脳性麻痺	29	14.63	7.97	18
M.H.	F	47	脳性麻痺	8	12.47	3.01	20
T.M.2	M	49	健常者	0	4.42	2.73	20

\*単位：・mol/mol  
creatinine

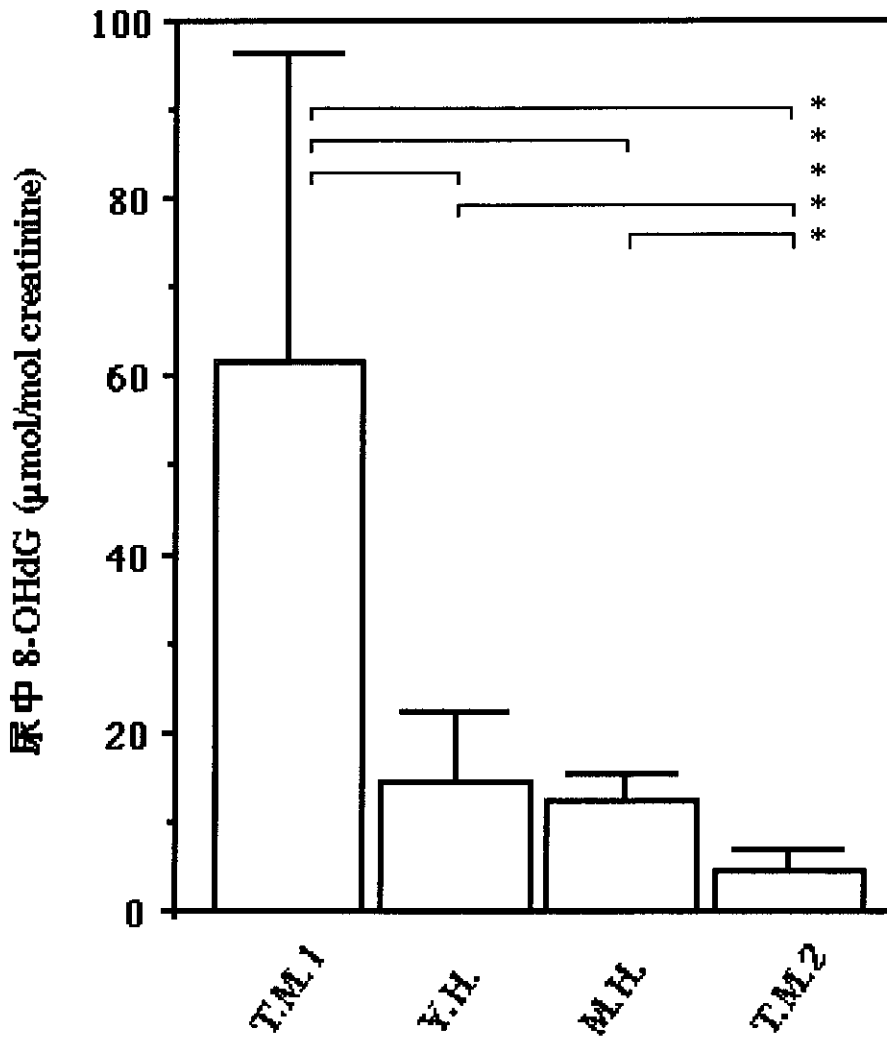


図2 尿中 8-OHdG の比較

グラフは平均と標準偏差を示す。対象者4人のうち Y.H. 氏と M.H. 氏の間以外で、平均値の差が有意であった (\*p < 0.0001)。

T. M. 1			T. M. 2		
日	時刻	アクロレイン*	日	時刻	アクロレイン*
1	3.00	122.0	1	10.83	20.2
	8.67	95.8		20.50	13.4
	11.00	109.0	*単位: nmol/mg creatinine		
	14.00	92.6			
	17.83	488.0			
	23.00	64.8			
2	5.00	110.0			
	7.50	165.0			
	11.30	85.0			
3	0.50	101.0			

表3 尿中アクロレイン

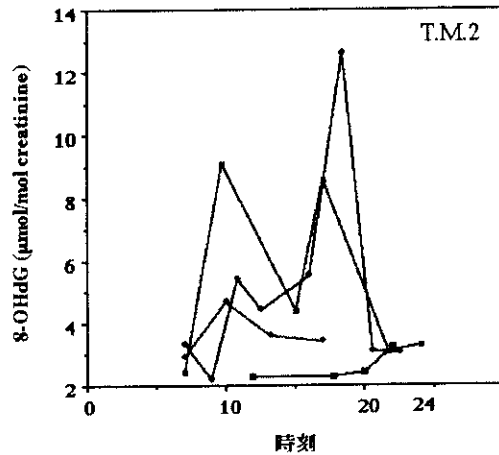
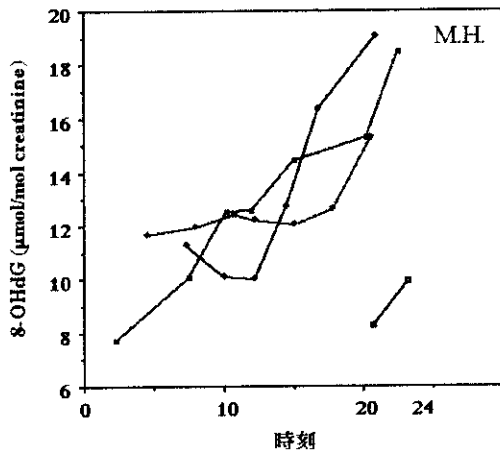
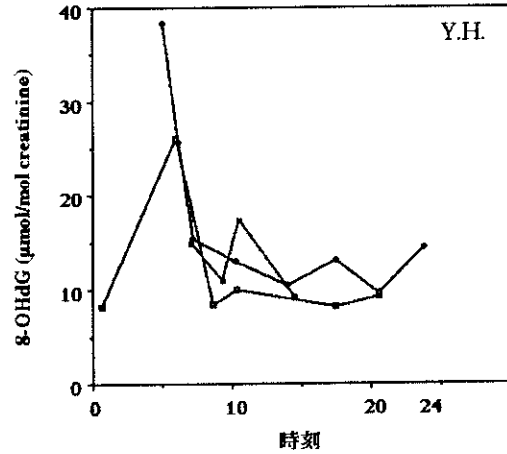
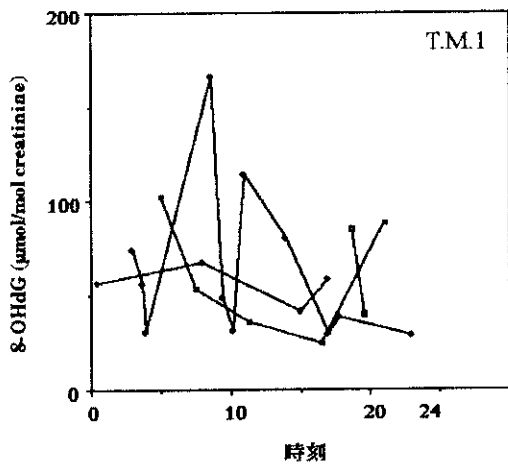


図3 尿中 8-OHdG の日内変動  
Y.H. 氏と M.H. 氏に 1 相性のリズムが、T.M. 氏に 2 相性のリズムが見られる。

#### D. 考察

今回、重症児と超重症児の心拍数を、春夏秋冬合わせて4ヶ月分を比較検討したところ、図1のように互いの間に高い有意差が見られた。これは、それぞれの入所者が固有の心拍数で生活していることを意味する。4名の超重症児のうちの3名(T.M.1, T.H., A.M.)の心拍数が100以上であった。これは交感神経系の亢進を示唆している。心拍数が100以上の3名のうち1名(T.M.1)の尿中の8-OHdG値を測定したところ、他の重症児(や健常者に比べてきわめて高い値が得られた(表2、図2))。尿中アクロレインも超重症児T.M.1は健常者T.M.2に比べて格段に高い値を示した。8-OHdGは遺伝子系への酸化ストレスを意味し、アクロレインは脂質系への酸化ストレスを意味している。このいずれでも超重症児が高い値を示したことで、彼らの酸化ストレスが高いことが明白となった。しかも、彼らの一部は頻脈を呈していることがわかった。この事実は、超重症児の高い酸化ストレスの原因の一部は、交感神

経系の亢進であることを示唆している。

8-OHdGの日内変動は、超重症児のY.H.氏と重症児のM.H.氏に見られた。レスピレーターを装着している超重症児のT.M.氏には見られなかった。健常者のT.M.氏には上記2者に見られない2相性のパターンが見られた。このことの意味は不明であるが、レスピレーターを装着しているT.M.氏に日内変動が見られないことは意味があるかもしれない。

#### E. 文献

- 1) Matsubasa T, Uchino T, Karashima S, Kondo Y, Maruyama K, Tanimura M, Endo F. Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by urinary 8-OHdG. *Free Radical Research* 2002; **36**:189-93.
- 2) Ahmad S. Antioxidant mechanisms of enzymes and proteins. In: Ahmad S, ed. *Oxidative stress and antioxidant defenses in biology* New York: Chapman & Hall, 1995: 238-72.

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）  
重症心身障害児のライフサイクルを考慮した医療のあり方に関する総合的研究  
分担研究報告書

重症心身障害児通園事業におけるライフステージ別療育のあり方について  
—岡山県における検討—

分担研究者	諸岡美知子	旭川荘療育センター児童院	副院長
研究協力者	林 優子	〃	医務課長
	浮須 幸子	倉敷ふれあいの家	園長
	今西 典子	松山通園センター	副看護師長
	藤本 宗平	ビーハウス	院長
	黒田 徹	いんべ通園センター	所長

〔研究要旨〕

岡山県の重症心身障害児通園事業実施施設の利用者を対象に、本人の状態や療育効果、通園への要望等についてアンケート調査を行った。その結果をライフステージ別に検討し、通園での療育や在宅支援のあり方について考察した。就学前期（2～6歳）と就学時期（7～18歳）は、医療的問題が多く、医療機関との連携や医療体制の整備が必要と考えられた。また、就学前期は福祉サービスの利用率が低く、医療・福祉の情報提供が必要であった。学校卒業後（19～29歳）は安定した健康状態を維持するためや社会参加の場としての通園の役割は大きく、単独通園や外出、楽しい活動の実施等、生きがい作りが必要であった。30歳以上の群では、定期的健康診断の必要性と、保護者の介護負担軽減のために家までの送迎や通園での預かり、入浴サービス、短期入所の受け入れ等がより求められた。今後、重症児通園は地域の重症児施設や医療機関とも連携し、医療の確保と共に、ライフステージに応じた専門的療育と在宅支援のためのサービス提供が必要と考えられた。

A. 研究目的

重症心身障害児通園事業が平成8年、国に一般事業化されてから早くも7年が経過した。その間、全国各地で徐々に実施箇所数が増えているが、実施施設が重症心身障害児施設とは限らないことや地域差もあり、実態は種々である。また、通園利用者も幅広い年齢層、さまざまな病態像等のため、療育のあり方についても一定の指針が必要と思われる。そこで今回、岡山県での重症心身障害児通園事業の実態と課題について調査すると共に、通園利用者を対象に、療育効果や在宅での問題点、通園への要望等についてアンケート調査を実施し、ライフステージ別に調査項目を分析することで、重症心身障害児通園事業における療育や支援のあり方について検討した。

B. 研究対象及び研究方法

岡山県における重症心身障害児通園事業実施施設A型1ヶ所（旭川荘療育センター児童院）とB型4ヶ所（倉敷ふれあいの家、松山通園センター、ビーハウス、いんべ通園センター）を対象に、実態調査を行った。調査項目は、開始年月日、利用登録者数、通園距離、送迎方法、職員構成、医療的処置の人数、今後の課題等について、施設職員に記入してもらった。また、上記の通園を利用されている方の保護者を対象に、以下の項目についてアンケート調査を実施した。調査日は平成14年12月1日とした。

＜アンケートの項目＞

1. 本人の状態