

博 士 論 文

重症心身障害児・者における難治性
てんかん発作に対する抗てんかん薬
及び酸化ストレスの影響に関する研究

徳島文理大学大学院薬学研究科

薬学専攻 博士課程

森本真仁

指導教授 京谷庄二郎

平成二十九年提出

目次

略号一覧.....	1
緒論.....	3
第一章 重症心身障害児・者の現状に關与する諸要因及び相互關連性に 關する検討	
第一節 序説.....	6
第二節 方法.....	7
第三節 患者背景.....	11
第四節 各因子間の關連性.....	17
第五節 横地分類の知能・移動機能レベルと各因子の關連性.....	20
第六節 小括.....	23
第二章 重症心身障害児・者のてんかん特性と発作抑制	
第一節 序説.....	24
第二節 方法.....	25
第三節 患者背景.....	26
第四節 重症度と SMID てんかんの關係.....	33
第五節 新規抗てんかん薬と SMID てんかんの關係.....	34
第六節 小括.....	38
第三章 重症心身障害児・者における酸化ストレス測定とてんかん発作の推測	
第一節 序説.....	39
第二節 方法.....	40
第三節 対象患者と d-ROMs、BAP の測定結果.....	45

第四節	各因子と d-ROMs 値、BAP 値との関連性.....	48
第五節	小括.....	55
第四章	重症心身障害児・者てんかんにおける酸化ストレスと 新規抗てんかん薬の安全性・有効性の検討	
第一節	序説.....	56
第二節	方法.....	57
第三節	対象患者と新規抗てんかん薬の背景.....	59
第四節	新規抗てんかん薬の安全性.....	61
第五節	新規抗てんかん薬の有効性.....	63
第六節	酸化ストレスと新規抗てんかん薬の安全性・有効性の関連.....	67
第七節	小括.....	76
	総括.....	77
	参考文献.....	79
	発表論文.....	87
	謝辞.....	88

略号一覽

8-OHdG	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
A-NH ₂	N,N-diethyl-paraphenylenediamine (chromogen)
[A-NH ₂]	the coloured radical cation of the chromogen
AED	antiepileptic drug
BAP	biological antioxidant potential
CBZ	carbamazepine
CLB	clobazam
CZP	clonazepam
d-ROMs	reactive oxygen metabolites
EBM	evidence based medicine
EEG	electroencephalogram
ESR	electron Paramagnetic Resonance
GCU	growing Care Unit
ILAE	international league against epilepsy
LEV	levetiracetam
LTG	lamotrigine
NICU	neonatal intensive care unit
p	p-value
PB	phenobarbital
PHT	phenytoin
PIMD	profound intellectual and multiple disabilities
PMLD	profound and multiple learning disabilities
QOL	quality of life
r	correlation coefficient
RO·	alkoxy radical

ROO [·]	peroxy radical
R-OOH	hydroperoxide
ROS	reactive oxygen species
SMID	severe motor and intellectual disabilities
SOD	superoxide dismutase
SV2A	synaptic vesicle protein 2A
VPA	valproate sodium
ZNS	zonisamide

緒 論

重症心身障害児・者（Severe Motor and Intellectual Disabilities：以下、SMID と略す）とは、児童福祉法第 7 条第 2 項において『重度の知的障害及び重度の肢体不自由が重複している児童』と定義されている。児童であったものが carry-over し、成人後も引き続き同様の医療介入が必要なことより、一般的に成人期以降も SMID として表現されている。国際的概念において、これらは “Profound Intellectual and Multiple Disabilities” (PIMD)¹⁾ や “Profound and Multiple Learning Disabilities” (PMLD)²⁾ と表現されることもある。

SMID は日本国内で 4 -5 万人ほど存在する³⁾ とされている。SMID は周産期や乳幼児期の発達段階で中枢神経に障害を受けたものであり、年齢とともに症状が軽減したり回復したりするものではない。そのため Quality of life(以下、QOL と略す)を保ち、生命を維持する医療が行われている。

合併疾患は多岐にわたっており、全身的な管理と医療を提供する必要がある。四肢麻痺・変形・痙縮・関節拘縮・過緊張・易骨折などの整形疾患、胃食道逆流・食道裂孔ヘルニア・イレウス・慢性便秘症などの消化器疾患、慢性呼吸不全・喀痰排出困難・気管支拡張症などの呼吸器疾患、神経因性膀胱・水腎症・尿路感染症などの泌尿器疾患、褥瘡や接触性皮膚炎などの皮膚疾患など、多種多様な併存疾患を合併する。さらに嚥下障害に由来する誤嚥性肺炎、長期集団入院環境における感染症のアウトブレイクなども二次的な問題点である。また中枢神経障害由来のてんかんの合併率と、その難治性が多いことも指摘されている³⁾。

近年、新生児医療の向上や NICU 病床設置の増加など、医療技術や施設の充実もあり、SMID の重症度は高くなってきている。気管切開・喉頭分離・鼻咽頭エアーウェイ・胃瘻増設・経管栄養など濃密な医療を必要とするものは増加傾向であり、人工呼吸器装着患者も少なくはない。さらに、薬剤や医療機器の発展もあり、重症度が高くても生命を維持できる様々な医療対応が可能となってきた

ため、SMID の高齢化という問題も現れてきた。

本邦において SMID への医療は、「重度の精神薄弱および重度の肢体不自由が重複している児童を入所させ、保護するとともに、治療および日常生活の指導を行う病院」として 1960 年代初頭より始まった⁴⁾。1970 年代初頭には、国の政策医療の一つに認められ、施設入院だけでなく、短期入所や在宅にも幅広く対応するようになってきた^{4,5)}。2011 年現在、SMID 入院・入所施設は国立病院機構や民間専門施設を中心に全国に 196 ヶ所、19,528 床設置されている。ここには千人を超える医師と 1 万人を超える看護師が常勤し、薬剤師や臨床検査技師、理学療法士など多職種が SMID の医療に携わっている。また在宅で過ごす SMID のための通所サービス施設も、全国で 296 ヶ所整備されている⁶⁾。SMID の医療に関する取り組みでは日本は歴史が古く、諸外国では類をみない手厚い福祉サービスを含めたシステムが構築されており、ハード面では先進的である。

しかし現状として、国内外を問わず SMID に対する医療的な疫学的大規模調査や先行研究が少なく、Evidence-Based Medicine (以下、EBM と略す) が存在しない⁴⁾。他領域の疾患患者において、多職種によるチームで EBM が提供されることが求められているが⁷⁾、今日において、SMID 医療では依然、経験に基づいた医療に頼っている傾向が強い。さらに、原疾患の根本治療は望めないまでも、合併する疾患や症状を緩和し、病状進行を抑制するための治療戦略に乏しく、SMID を対象とした臨床試験もほとんど行われていない。いわゆる「therapeutic orphan」状態である。

多岐にわたる合併疾患を有する SMID は、特に難治性てんかんを多く合併している場合が多く、抗てんかん薬 (antiepileptic drug : 以下、AED と略す) の多剤併用が行われている。しかし、現状では AED によるてんかん発作のコントロールが難しい状態である³⁾。また、SMID は意思表示が困難であるため、てんかん治療において重要な主観的情報を得ることが難しい。このことは、医療提供者にとって大きな障壁となっている。そのため現状では、AED を用いての薬物療法による評価指標として、脳波検査や画像検査など行われてはいるが、結局経

験則に基づいた薬物治療に頼っている。そのため、EBM に沿った治療法の確立が求められている。

そこで、本研究での最終目的は、「SMID の薬物療法の予後予測に用いることのできる、新しい評価指標の探索」とした。

第一章では、SMID に関与する様々な因子の相互関連性を調査・解析し、SMID 関連因子について検討した。第二章では、第一章より得られた複数の相互関連因子のうち、多数の因子と関連が示唆された「てんかん」に着目し、SMID 関連のてんかんの特性について検討した。第三章では、てんかんと関連が示唆されている酸化ストレスを、“Reactive Oxygen Metabolites”（以下、d-ROMs と略す）、“Biological Antioxidant Potential”（以下、BAP と、略す）という酸化ストレスマーカーを用いて、SMID てんかんと関連性を検討した。第四章では、SMID てんかん患者の d-ROMs 値と、新規抗てんかん薬 (Lamotrigine と Levetiracetam) の有効性、安全性の関係について検討した。

なお、本研究の定義として、「てんかん発作」とは、「けいれん性発作」、「非けいれん性発作」の両方を意味することとする。

第一章

重症心身障害児・者の現状に關与する 諸要因及び相互關連性に関する検討

本章の内容に関しては、*Journal of severe motor and intellectual disabilities* **2014**; 39: 387-395 に発表済みである。

第一節 序説

SMID の実態については、一定地域や施設単位でその発生要因や病態、死亡原因などを調査した様々な報告が 1980 - 1990 年代を中心になされている⁸⁻¹⁰⁾。しかしながら、2000 年代に入りその疫学的調査研究は減少しており、現在でも正確な実態把握は行われていない。そのうえ、何れの調査も単一または限定された因子に着目したものであり、複数因子間の關連性を示した報告は少ない。

本章では、①現状の SMID の実態を知ること、②現状の SMID の実態をもとに、SMID の発生や予後、二次的な病態変化に対する相互關連因子を示すことを目的に疫学的横断研究を計画した。

第二節 方法

1. 調査項目

対象は、徳島赤十字ひのみね総合療育センター(徳島県、小松島市)に、2012年4月1日から2013年3月31日の1年間、継続して長期入院していた SMID 135 人とした。

障害度分類は、18 歳までに障害認定をうけ、療育手帳と身体障害者手帳を有し、横地分類に従い Fig. 1、A1 - A3, B1 - B3, C1 - C3 (以下、A1 - C3 と略す)にあてはまるものを狭義の (severe) SMID とした^{11,12)}。また、横地分類 A1 - C3 以外に分類される患者は、広義の (mild) SMID とした。18 歳以上で障害認定をうけたものは、児童福祉法の SMID の定義より、本研究における SMID から除外した。

診療録より患者背景として次の項目を調査した。経時的に変化する項目は、2012 年度の最終測定値を採用した。

①基本情報 (年齢、性別、肥満度、主病名)、②障害度分類 (横地分類)、③ Table 1 に示す医療的ケアの指標 (超重症児スコア)、④周産期の状況 (在胎週数、出生時体重、新生児仮死の有無、新生児黄疸の有無) ⑤てんかん (てんかん合併の有無、1 年以内のてんかん発作の有無、発作抑制薬の使用、AED 使用の有無、AED の使用剤数)

なお、肥満度は、成人年齢は BMI (body mass index)¹³⁾、学童期年齢はローレル指数¹⁴⁾を参考基準とした。

発作抑制薬の使用とは、定期服用の AED ではてんかん発作が自然消失せず、緊急的に薬剤 (Diazepam、Phenobarbital、Midazolam、Pentobarbital) の粘膜・注射投与したこととした。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針 平成 20 年 12 月 1 日 文部科学省・厚生労働省」を遵守し、徳島赤十字ひのみね総合療育センター倫理委員会の承認を得た。また診療録より収集したデータは個人が特定できないように匿名化

し、外部と切り離されたコンピュータで管理・解析を行った。

また、重症度分類で一般的に使用される大島分類¹⁵⁾は、①「1」の範囲が広いこと、②重度精神障害の場合正確なIQが測定不能であること、③「歩行障害」の内容が不明瞭であること、から本研究において横地分類の方がより具体的に評価できると考え採用した。

< Intellectual development >

E6	E5	E4	E3	E2	E1	Do basic arithmetic
D6	D5	D4	D3	D2	D1	Read simple letters and figures
C6	C5	C4	C3	C2	C1	Understand simple colors and numbers
B6	B5	B4	B3	B2	B1	Understand simple words
A6	A5	A4	A3	A2	A1	No understanding words
Walk outdoor	Walk indoor	Locomote indoor	Sit	Roll over	No rolling	

< Locomotion >

Fig.1 Yokochi classification (disability classification)

Yellow cells: SMID of the narrow sense (SMID where has high disease severity)

Table 1 Criteria for diagnosis of worst seriously child

A. motor disabilities

Criterion 1: able to sit unsupported and unable to stand or walk unaided

B. a point system of medical care

Criterion 2: medical care (focused on respiratory care)

- (1) under the artificial ventilation · · · 10 points
 - (2) care of respiratory tract
 - tracheal intubation, tracheotomy, nasal air-way and CPAP etc. · · · 8 points
 - (3) oxygen supply · · · 5 points
 - (4) suction oral cavity or cannula over once per hour · · · 8 points
 - (5) suction oral cavity or cannula over 6 times per day · · · 3 points
 - (6) continuous air-way inhalation · · · 5 points
 - (7) air-way inhalation over 3 times per day · · · 3 points
 - (8) intravenous hyper-alimentation · · · 10 points
 - (9) tube feeding or feeding with aid · · · 5 points
 - (10) recurrent emesis of coffee-like contents in despite of any medical care · 5 points
-

Criterion 3: others

- (11) hemodialysis or peritoneal dialysis · · · 10 points
 - (12) urination by catheter over 3 times per day or colostomy · · · 5 points
 - (13) change of position over 6 times per day · · · 3 points
 - (14) extra-medication over 3 times per 3week due to hypertonia · · · 3 points
-

The total score is shown with the thing which added Criterion 2 and Criterion 3 score in the patients who satisfied Criterion 1.

2. 各因子間の関連性解析

1) SMID の発生・現状・合併疾患の傾向についての検討

母集団より抽出した標本を用いる調査研究において、標本のバラツキが大きければ信頼性が乏しくなる。そのため、患者背景を SMID データベース（重症心身障害病棟を持つ全国の国立病院機構イントラネット・データベース）、や厚生労働省が公表する各種統計、日本てんかん学会や日本神経学会が公表する各ガイドラインと比較し、SMID の傾向を検討した。

2) 因子間の相互関連性の解析

先行研究^{8,16-18)}で用いられている因子や、本研究の調査結果で特徴的な値を示した、SMID に関わる 13 の因子（①性別：男、②肥満度：痩せ、③主病名：脳性麻痺、④重症度分類：横地分類 A1 - C3、⑤超重症児スコア：超・準超重症児、⑥早期産、⑦低出生体重児、⑧新生児仮死あり、⑨新生児黄疸あり、⑩てんかんの合併、⑪1 年以内のてんかん発作あり、⑫発作抑制薬の使用あり、⑬AED の使用剤数）に着目し、「各因子間の相互関連性」、「横地分類における知能の最も低水準レベル（言語理解不可：A）」と各因子の関連性、「横地分類における移動機能の最も低水準レベル（寝返り不可：1）」と各因子の関連性、をそれぞれ後方視的に、解析・検討した。

統計解析は、統計解析ソフト「IBM SPSS Statistics version21」を用い、 y : 従属変数と x : 独立変数に各因子をあてはめて、ロジスティック回帰分析を行った。検定における有意水準は両側 5%とし、5%未満は各因子間での相関があるとした。

第三節 患者背景

Table 2-1、2-2、2-3 に患者背景の詳細を示す。

「年齢」は 26.7 ± 11.4 歳 (mean ± SD)、中央値は 28 歳、最高齢は 53 歳、最小年齢は 1 歳であった。「性別」は男性 57%、女性 43% でやや男性の割合が高かった。肥満度は「痩せ」が 80 人と全体の約 60%、「肥満」は 8 人と全体の 6% であった。病名は「脳性麻痺」が 60% と半数以上を占めた。障害度分類は「横地分類 A1 - C3」が 60% であった。医療的ケアの指標である超重症児スコアは「超重症児」・「準超重症児」が各々 8.9% であり、「超重症児・準超重症児」合計で 17.8% であった。

平成 20 年 SMID データベース報告¹⁹⁾と比較すると、「平均年齢」はやや低いが、年齢のバラツキは他施設と同様に認められた。また、男女比は全国的な傾向とほぼ同じであった。医療的ケアの指標である「超・準超重症児」は 17.8% であり、超・準超重症児合わせて 19.4% (平成 20 年 SMID データベース報告) とほぼ同程度であった。

周産期関連では、「在胎週数」、「出生時体重」、「新生児仮死の有無」、の因子で、異常を示す割合が後述する人口動態統計値と比較し、高かいことが認められた。

てんかん (発作) では「てんかん発作あり」が 77% と高く、そのうち「1 年以内のてんかん発作あり」は 53.8% を示し、発作発現がコントロールできていないことが明らかとなった。「1 年以内のてんかん発作あり」のうち 41.1% が「発作抑制薬の使用あり」であり、「AED 使用患者」のうち 66.3% で AED の多剤併用が行われていた。

Table 2-1 Background of patients Basic information (n=135)

① Basic information					
	Average ± SD	26.7 ± 11.4			
Age(y)	Median	28			
	Maximum	53			
	Minimum	1			
Sex	Male*	77 (57.0)			
	Female	58 (43.0)			
Degree of corpulence	Lean person*	80 (59.3)	}	M	50 (37.0)
				F	30 (22.2)
	Standard	47 (34.8)	}	M	23 (17.0)
				F	24 (17.8)
	Obesity	8 (5.9)	}	M	4 (3.0)
				F	4 (3.0)
Underlying disease	Cerebral palsy*	81 (60.0)			
	Gene or chromosome Aberration	27 (20.0)			
	Acquired disease	22 (16.3)			
② Disability classification					
Yokochi classification	A1-C3*	81 (60.0)			
	Others	54 (40.0)			
③ Medical care					
worst seriously child score	worst seriously child (≥ 25)	12 (8.9)	}	24 (17.8)	
	Semi-worst seriously child (≥ 10)	12 (8.9)		worst seriously child*	
	Others	111 (82.2)			

13 factors that asterisk are concerned with a seriously ill child.

Numerical value is the number of people. The parenthesis shows %

Table 2-2 Background of patients Thing about the perinatal period (n=135)

④ The perinatal period			
	Preterm delivery		
Fetus week	(<37W)*	31 (23.0)	
number	Normal		
	(≥ 37W)	93 (71.1)	
Birth weight	≤ 999g	7 (5.2)	<div style="font-size: 3em; line-height: 1;">}</div> <2500g low-birth- weight baby*
	1000g - 1499g	9 (6.7)	
	1500g - 2499g	32 (23.7)	
	2500g - 3999g	82 (60.7)	
	4000g ≤	3 (2.2)	
			48 (35.6)
Asphyxia	Available*	54 (40.0)	
neonatorum	None	79 (58.5)	
Jaundice of the	Available*	39 (28.9)	
newborn	None	90 (66.7)	

13 factors that asterisk are concerned with a seriously ill child.

Numerical value is the number of people. The parenthesis shows %.

Table 2-3 Background of patients Thing about epilepsy (n=135)

⑤ Epilepsy		
Epilepsy	Seizure (+)*	104 (77.0)
(Seizure)	↓	
	in them	
	Seizure (+) within a year*	56 (53.8)
	↓	
	in them	
	Use of the seizure suppressant*	23 (41.1)
<hr/>		
Epilepsy	Seizure(+)	104 (77.0)
(Drug)	↓	
	in them	
	Use of the antiepileptic drug	86 (82.7)
	↓	
	The number of the use agents*	
	1 agent	29 (33.7)
	2 agents	36 (41.9)
	3 agents	13 (15.1)
	4 agents	7 (8.1)
	5 agents	0 (0.0)
	6 agents	1 (1.2)
		Poly-pharmacy 57 (66.3)

13 factors that asterisk are concerned with a seriously ill child.

Numerical value is the number of people. The parenthesis shows %.

SMID は多種多様な原疾患を有する集合体であり、SMID 患者が入所する施設は、その施設規模や患者の必要医療レベルが施設間で異なることがある。しかし、本研究の結果と平成 20 年 SMID データベース報告¹⁹⁾を比較すると、年齢の山は、SMID データベース：40-45 歳、本調査：25-30 歳と SMID データベースが高齢であったが、年々 SMID の高齢化が進行している点は共通していた。また性別は両調査とも男性がやや多く、超・準超重症児の割合は SMID データベース：19.4%、本調査：17.8%とほぼ相違はなかった。このことより、本研究の対象患者に偏った傾向はみられず、本研究の解析に十分耐え得る信頼性を有するものと判断した。

体型の指標となる「肥満度」では、「痩せ」が 59.3%（男性 30.0%、女性 22.2%）「肥満」が 5.9%（男性 3.0%、女性 3.0%）であった。平成 23 年国民健康・栄養調査による²⁰⁾の健康成人は、「痩せ」（男性 4.6%、女性 10.4%）、「肥満」（男性 30.3%、女性 21.5%）であり、この結果と比較すると SMID 患者は「痩せ」体型が多い。SMID 患者の体型は、精神運動発達遅滞・中枢神経障害による摂食嚥下機能の低下や、側弯症・変形による消化器臓器の圧迫や機能の低下、低年齢から胃瘻や経鼻胃管による経管栄養を行っていること等が影響していると考えられる。

周産期の指標では、2009 年の人口動態統計²¹⁾と比較し、「早期産」の割合（人口動態統計：5.7%、本調査：23.0%）、「低出生体重児」の割合（人口動態統計：9.9%、本調査：35.6%）、「新生児仮死」（中林らの報告²²⁾：0.6-1.0%、本調査：40.0%）と、SMID 患者の方が顕著に異常値の割合が高かった。「新生児黄疸」については、黄疸発生時期や病態において分類が様々であり、一般的な発症率は明確ではないが、本研究では 28.9%の SMID が新生児黄疸の既往があり、その中には核黄疸の既往があるものも存在していた。このことは、子宮発育不全など、出生前の要因に起因する未熟性に依拠した、周産期の異常が重症児の発生に大きく影響していると考えられる。

病態に関する因子の検討では、「てんかん合併」の割合が 77%と、日本てんか

ん学会の、「てんかんの有病率：0.5% - 1%」²³⁾と比較し顕著に高かった。このことから、SMIDにおいて「てんかん」は高頻度に合併する疾患であることが本調査で改めて確認された。てんかん発作の状況は、SMIDでは「1年以内にてんかん発作あり」が53.8%あり、一般のてんかん患者は70 - 80%は何らかの薬物で寛解に至る²³⁾とされていることと比較し、てんかん発作のコントロールが難しいことが示唆された。また、日本神経学会『てんかん治療ガイドライン2010』²⁴⁾によると、主なAED 2 - 3種類の単剤、あるいは併用で発作が1年以上抑制されていない状態を難治性てんかんとしているが、SMIDでは抗てんかん薬使用者のうち66.3%が2 - 6種類の抗てんかん薬を併用していたことが認められた。これらのことより、SMIDのてんかんは難治性であることが示された。

第四節 各因子間の関連性

各因子の相互関連性について、それぞれの odds ratio (OR)、95% confidence interval (95% CI) および、p-value を **Table 3** に示す。SMID に関わる 13 の因子について各々の関連を統計解析したところ、17 とおりの因子間に相互関連性が認められた。なお、性別による関連は認められなかった。

SMID の出生・病態・予後についての検討では、種々の因子の関与が明らかになった。

「脳性麻痺」は、「早期産」(P=0.01, OR 3.02, 95%CI 1.31-6.99) や「新生児仮死」(P=0.002, OR 3.11, 95%CI 1.53-6.32) が明らかに発生の要因となっていた。また、「低出生体重児」(P=0.047, OR 2.04, 95%CI 1.01-4.10) や「新生児黄疸」(P=0.049, OR 1.93, 95%CI 1.00-3.72) は「脳性麻痺」の要因になる傾向であった。これらのことより、出生前要因と周産期異常は脳性麻痺発生の強い関連因子であると考えられる。宮田らの報告(2008年)も早期産に伴う脳性麻痺児の増加が指摘²⁵⁾され、本研究もその結果を支持するものとなった。

また、脳性麻痺病名患者の1年以内のてんかん発作のリスクは、他病名患者のリスクと比較し、0.35倍(P=0.012, OR 0.35, 95%CI 0.15-0.79)である結果から、「脳性麻痺」と「1年以内のてんかん発作あり」とは負の相互関係性が認められた。すなわち、てんかんを合併している脳性麻痺患者は、てんかん発作のコントロールは良好であることが示唆された。北住ら²⁶⁾は、思春期を過ぎると軽快しAEDの服薬を中止できる場合も多いと報告している。一方、Sugiuraら²⁷⁾は、脳性麻痺児のてんかん難治率は60%を超えると報告している。本研究では、北住の報告と同様の結果となったが、この負の関連原因は、「脳性麻痺」と「超重症児スコア」の関連性が乏しいことから、「脳性麻痺の程度が軽くてんかん発作のコントロールが良い状態」、「非けいれん性てんかん発作はあるが、発見されていない可能性」等が考えられる。この点については、大規模調査やメタ解析によるさらなる詳細な検証が必要である。

「周産期」に着目してみると、「早期産」は「低出生体重児」($P < 0.001$, OR 5.78, 95%CI 2.46-13.59)や「新生児黄疸」($P < 0.001$, OR 3.97, 95%CI 1.95-8.11)との相互関連と、「低出生体重児」は「新生児黄疸」($P = 0.003$, OR 2.70, 95%CI 1.42-5.15)においても相互関連が認められた。これらのことより、周産期のあるひとつの因子の異常は、他の周産期異常を引き起こすトリガー（誘発因子）になると考えられる。しかし「低出生体重児」の要因は、本研究で示された「早期産」だけでなく、子宮内発育不全など他の要因とも関連していると考えられることから、大規模多変量解析手法を用いて解析する必要がある。

「横地分類 A1-C3(狭義の SMID)」と超重症児スコアの「超・準超重症児」($P = 0.004$, OR 20.27, 95%CI 2.65-155.36)は関連性が認められた。このことは、狭義の SMID では脳障害が重症のため、呼吸器や消化器など内臓機能に対する二次的な障害を合併しやすく、そのため必然的にレスピレータ管理、気管切開、胃瘻増設、経管栄養等の必要度が増すため、超重症児スコアも高くなるものと考えられる。

Table 3 Relation of each factor (OR, 95%CI, p-value)

Factor y	Factor x	OR	95% CI	p-value
Yokochi classification A1-C3	- Lean person	3.62	1.75-7.49	0.001
	- Worst seriously child	20.27	2.65-155.36	0.004
	- Complication of epilepsy	4.11	1.76-9.62	0.001
	- Seizure(+) within a year	3.89	1.60-9.47	0.003
	- Polypharmacy	4.39	1.62-11.90	0.004
Factor y	Factor x	OR	95% CI	p-value
Worst seriously child	- Lean person	3.00	1.047-8.62	0.041
	- Complication of epilepsy	5.96	1.28-27.84	0.023
	- Seizure(+) within a year	6.11	1.92-19.50	0.002
	- Use of the seizure suppressant	4.83	1.49-15.61	0.009
Factor y	Factor x	OR	95% CI	p-value
Cerebral palsy	- Preterm delivery	3.02	1.31-6.99	0.01
	- low-birth-weight baby	2.04	1.01-4.10	0.047
	- Asphyxia neonatorum	3.11	1.53-6.32	0.002
	- Jaundice of the newborn	1.93	1.00-3.72	0.049
	- Seizure(+) within a year	0.35	0.15-0.79	0.012
Factor y	Factor x	OR	95% CI	p-value
Preterm delivery	- low-birth-weight baby	5.78	2.46-13.59	<0.001
	- Jaundice of the newborn	3.97	1.95-8.11	<0.001
Factor y	Factor x	OR	95% CI	p-value
low-birth-weight baby	- Jaundice of the newborn	2.70	1.42-5.15	0.003

OR : odds ratio 95% CI : 95% confidence interval

第五節 横地分類の知能・移動機能レベルと各因子の関連性

横地分類における知能レベルの最も低い群（言語理解不可：A）と、各因子の関連性を **Table 4** に示す。知能レベル（言語理解不可：A）と SMID に関わる 13 の因子の関連性を統計解析したところ、知能レベル（言語理解不可：A）と 4 つの因子（「超・準超重症児」（ $P < 0.001$, OR 10.42, 95%CI 3.32-32.72）、「てんかん合併」（ $P = 0.02$, OR 5.00, 95%CI 1.78-14.04）、「1年以内のてんかん発作あり」（ $P < 0.001$, OR 5.68, 95%CI 2.43-13.28）、「AEDの使用剤数」（ $P = 0.006$, OR 3.80, 95%CI 1.48-9.76））間で、関連が認められた。

Table 4 Relation of Yokochi classification intellectual development (no understanding words: A) and each factor

Factor y	Factor x	OR	95% CI	p-value
Yokochi classification Intellectual development no understanding words : A	- Worst seriously child	10.42	3.32-32.72	<0.001
	- Complication of epilepsy	5.00	1.78-14.04	0.02
	- Seizure(+) within a year	5.68	2.43-13.28	<0.001
	- Polypharmacy	3.80	1.48-9.76	0.006

OR : odds ratio 95% CI : 95% confidence interval

横地分類における移動機能レベルの最も低い群(寝返り不可:1)と各因子の関連性を **Table 5** に示す。移動機能レベル(寝返り不可:1)と重症児に関わる 13 の因子の関連性を統計解析したところ、移動機能レベル(寝返り不可:1)と4つの因子(「痩せ」(P=0.005, OR 3.18, 95%CI 1.41-7.20)、「超・準超重症児」(P<0.001, OR 98.57, 95%CI 12.59-771.60)、「てんかん合併」(P=0.005, OR 6.07, 95%CI 1.73-21.28)、「1年以内のてんかん発作あり」(P=0.001, OR 4.71, 95%CI 1.97-11.29)間で、関連が認められた。

Table 5 Relation of Yokochi classification locomotion (no rolling: 1) and each factor

Factor y	Factor x	OR	95% CI	p-value
	- Lean person	3.18	1.41-7.20	0.005
Yokochi classification Locomotion no rolling :1	- Worst seriously child	98.57	12.59-771.60	<0.001
	- Complication of epilepsy	6.07	1.73-21.28	0.005
	- Seizure(+) within a year	4.71	1.97-11.29	0.001

OR : odds ratio 95% CI : 95% confidence interval

知能レベルが最も低い群（横地分類 言語理解不可：A）では、「てんかんの合併」（ $P=0.02$, OR 5.00, 95%CI 1.78-14.04）、「1年以内のてんかん発作あり」（ $P<0.001$, OR 5.68, 95%CI 2.43-13.28）、「AEDの併用剤数」（ $P=0.006$, OR 3.80, 95%CI 1.48-9.76）の、てんかんに関する3因子と関連が認められた。知能レベルが低いことは、脳内細胞や脳内神経の障害がてんかんを引き起こし、そのてんかん発作が繰り返されることで脳内細胞や脳内神経に障害が蓄積されることから「てんかん」とも強く関連し、その「てんかん」も難治傾向であると考えられる。林ら²⁸⁾は、知能レベルが低いほどてんかん合併率と発作頻度が高く、難治性が多く認められることを報告し、本研究の結果と合致していた。

一方、移動機能レベルが最も低い群（横地分類 寝返り不可：1）でも、「てんかんの合併」（ $P=0.005$, OR 6.07, 95%CI 1.73-21.28）、「1年以内のてんかん発作あり」（ $P=0.001$, OR 4.71, 95%CI 1.97-11.29）の、てんかんに関する2因子と関連が認められた。

またその2因子は、共通して「超・準超重症児」（知能レベル： $P<0.001$, OR 10.42, 95%CI 3.32-32.72）、「移動機能レベル」： $P<0.001$, OR 98.57, 95%CI 12.59-771.60）や「てんかん合併」（知能レベル： $P=0.02$, OR 5.00, 95%CI 1.78-14.04）、「移動機能レベル」： $P=0.005$, OR 6.07, 95%CI 1.73-21.28）、「1年以内のてんかん発作あり」（知能レベル： $P<0.001$, OR 5.68, 95%CI 2.34-13.28）、「移動機能レベル」： $P=0.001$, OR 4.71, 95%CI 1.97-11.29）と関連性が認められることより、横地分類 A1 - C3（狭義のSMID）は超・準超重症児になりやすく、てんかんを合併し、てんかん発作のコントロールが困難であることが明らかとなった。

第六節 小括

従来、経験的に SMID の発生や病態・予後等には様々な因子が関係していると推測されてきたが、本章で示された結果は、在宅重症児は対象外で、本院に入院・入所している SMID 患者の解析結果である。そのため、本研究で示された各種因子の相互関連性が全国全ての SMID 患者に当てはまるわけではない。

しかし、疫学背景から得られた相互関連因子は、てんかんなどの二次的な病態変化に対する予測・予防的対応や SMID 患者への個別化医療のひとつの参考指標となり得ると考えている。

また本章で多数の相互関連性が示された「てんかん」は、SMID 患者に高頻度で合併する疾患であることが明らかになった。

そこで、第二章では「SMID のてんかん特性」について、検討した。

第二章 重症心身障害児・者のてんかん特性と発作抑制

本章の内容については、*International Journal of Clinical Medicine* **2016**; 7: 182-192 に発表済みである。

第一節 序説

前章において、SMID とてんかんの合併について有意な関連が認められたことより「てんかん」は SMID の重要な合併疾患のひとつであることが明らかとなった。AED を多剤併用している SMID のてんかん患者は、7 割近く存在し、その中で緊急的に、発作抑制剤を粘膜・静脈投与しなければならない患者が約 4 割いることより、てんかん発作のコントロールは難しいものと推察される。

さらに、てんかん発作の継続は、脳神経系損傷の蓄積や、二次的に新たな併存症状を発生させる原因になる可能性が懸念される。

そこで本章では SMID 患者の「てんかん」合併に焦点をあて、「SMID のてんかんの特徴を示すこと」、「SMID に有益なてんかん薬物療法を見出すこと」、を目的に調査・解析を行った。

なお、「小児の一般てんかん」と「SMID 患者のてんかん」は、幼少期に発症するという点では共通しているが、「SMID 患者のてんかん」は、重度の精神発達遅滞と重度の肢体不自由を合併している児のてんかん、という点で「小児の一般てんかん」と大きく異なっている。

第二節 方法

本研究における対象者は、徳島赤十字ひのみね総合療育センターに、2010年1月1日から2015年12月31日の6年間、継続して入院していたSMID 115人のうち、AED内服中の81人(70.4%)とした。前章と同様に18歳以上で障害をうけたものはSMIDとせず、対象から除外した。対象期間前に入院したSMIDであっても、調査期間終了までに退院や死亡した患者は、対象から除外した。

日本で2006年以降に認可されたAEDであるGabapentine(Sep. 2006)、topiramate(Sep. 2007)、Lamotrigine(Dec. 2008)、Levetiracetam(Sep. 2010)の4剤を新規AED(以下、Newer AEDと略す)とし、それ以前のを従来型AED(以下、Old AEDと略す)と分類した。

診療録より患者背景として次の項目を調査した。

①基本情報(年齢、性別、原疾患)、②障害度分類(横地分類)、③てんかん分類(てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類(ILAE 1989))、④てんかん発作型(てんかん発作型国際分類(ILAE 1981))、⑤てんかん発作回数、⑥AEDの使用状況。経時的に変化する項目は、最終測定値を採用した。

調査結果より得られたSMID てんかんに主として関わる、「障害度分類(横地分類)」、「てんかん発作回数」、「AEDの併用数」、「AEDの使用状況」について、解析を行った。また、SMID 27人でNewer AED追加前後それぞれ6ヶ月のてんかん発作回数の推移について、解析を行った。統計解析における有意水準は両側5%とし、5%未満は各因子間で有意差ありとした。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針 平成20年12月1日 文部科学省・厚生労働省」を遵守し、徳島赤十字ひのみね総合療育センター倫理委員会の承認を得た。また診療録より収集したデータは個人が特定できないように匿名化し、外部と切り離されたコンピュータで管理・解析を行った。

なお本研究において、障害度分類の横地分類A1 - C3に該当するSMIDを「severe SMID」、それ以外に該当するSMIDを「mild SMID」と分類した。

第三節 患者背景

患者背景を Table 6-1 に示す。

「年齢」は、 26.7 ± 8.3 歳(mean \pm SD)、中央値は 27 歳であった。本研究の対象患者は、胎児期や乳幼児期に何らかの障害をおってから、数十年間、医療的ケアを受けてきた、障害罹患歴の長い患者が多いことが考えられる。

「性別」は、男性 61.7%、女性 38.3%で男性の割合が高かった。

「原疾患」は、脳性麻痺が 59.3%と半数以上を占めた。他の患者も脳出血後遺症や、てんかん脳症後遺症など、全て中枢神経系の障害が原疾患であった。

「障害度分類」では、severe SMID は 70.4%で、障害程度は高かった。横地分類 A1 - C3 に当てはまる severe SMID は知的、運動機能的両面で、障害度が重く、第一章にて「A1 - C3」と「超重症児（医療的ケアの指標）」が有意な相互関連因子として認められていたことより、濃密な医療を必要とする患者が多かった。

Table 6-1 Background of the patients

SMID n= 115		n (%)
Use AEDs		
	use	81 (70.4)
	none	34 (29.6)
SMID which uses AEDs n=81		
Basic information		n (%)
Age (y)		
	Average \pm SD	26.7 \pm 8.3
	median	27
	maximum	39
	minimum	15
Sex		
	Male	50 (61.7)
	Female	31 (38.3)
Primary disease		
	Cerebral palsy	48 (59.3)
	Cerebral hemorrhage aftereffects	6 (7.4)
	Epilepsy encephalopathic aftereffects	6 (7.4)
	Acute encephalopathic aftereffects	3 (3.7)
	Meningitis aftereffects	2 (2.5)
	Lissencephaly	2 (2.5)
	Lowe syndrome	2 (2.5)
	others	12 (14.0)
Disability classification		n (%)
Yokochi classification		
	A1-C3 (High severity)	57 (70.4)
	others (Low severity)	24 (29.6)

てんかん発作に関する背景を、Table 6-2 に示す。

てんかん分類では、「症候性-局在性てんかん」が 58.0%、「症候性-全般てんかん」が 35.8%であり、「特発性てんかん」は認められなかった。

てんかん発作型は、「部分発作」が 28.4%、「全般発作」が 33.3%、「両型の混在」が 30.9%であった。てんかん発作型の詳細をみると、「部分発作」では、複雑部分発作が 40.0%、二次性全般化発作が 55.4%であり、単純部分発作は 4.6%であった。「全般発作」では強直性発作が 35.4%、強直間代性発作が 30.4%で大部分を占めていた。

てんかん発作回数では、6年間の平均発作回数は 3.7 ± 7.9 回/月 (mean \pm SD) であった。「6年間発作なし」が 39.5%と最も多かったが、「発作あり」の患者を合計すると 60.5%となりてんかん発作のコントロールは難しい傾向であった。30回以上/月が 9.9%と平均1回/日以上発作がある SMID も認められた。

てんかんの有病率は既報^{29,30)}と同様に 70.4%であり、0.09 - 5.7%とされる一般のてんかん有病率³¹⁾に比べ、有意に高い傾向が認められた。このことより、てんかんは SMID 患者の特徴的な、合併疾患であることが再度確認された。

SMID てんかんを分類してみると、全て症候性てんかんであり、特発性てんかんの患者はいなかったことから、原疾患との関連性として、SMID は周産期や乳幼児期に、何らかの器質的脳障害を受けたことが原因の一つとなりてんかんを発病しているものと考えられる。

SMID 患者におけるてんかん発作型を分類は、部分発作の二次性全般化が、全般発作では強直性発作が最も多かった。W. Allen. Hauser による、一般的なたんかん発作型の報告³²⁾では、「部分発作」では複雑部分発作が最も多く、「全般発作」は強直間代発作が最も多い。特に部分発作では単純発作・複雑発作以外は 10%弱と報告されている。本調査だけでは不確定であるが、SMID てんかんの発作型は、部分発作において二次性全般化発作が多い傾向にあるかもしれない。

難治性てんかんの日本での基準は、主な AED 2 - 3 種類以上の単剤あるいは

多剤併用で、かつ十分量で、2年以上治療しても、発作が1年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態となっている²⁴⁾。SMID てんかん患者の60.5%は、AED多剤併用療法においても完全に発作抑制できなかつたことより、SMID てんかんの多くは上述した基準からも難治である。SMID 患者の脳障害発生時期は、胎児期から乳幼児期であり、正常な脳発達段階を踏んでいない。さらに、長期間のてんかん発作の繰り返し暴露により、脳神経系へ障害の蓄積や、発作原性が高くなることで、難治性が形成されたと考えられる。また、てんかん薬物療法の基本は、患者またはその家族が医療者に発作症状を正確に伝えることから始まる。しかし、SMID 患者は、意思表示が困難であり自ら正確に伝えることができない。さらに、家族、医療者らも、てんかん発作を見落とす可能性があるため（長時間 EEG-Video モニタリングは事実上不可能）、正確な発作発現回数を把握することは困難である。

Table 6-2 Background of the patients in epileptic seizure

Epilepsy classification		n (%)	n (%)		
Classification of epilepsy*	symptomatic - localization-related	47 (58.0)	Symptomatic	76 (93.8)	
	symptomatic - generalized	29 (35.8)			
	idiopathic - localization-related	0 (0)	Idiopathic	0 (0)	
	idiopathic - generalized	0 (0)			
	Unclassifiable	5 (6.2)			
<hr/>					
Outline	partial	23 (28.4)			
	generalized	27 (33.3)			
	partial + generalized mix	25 (30.9)			
	Unclassifiable	6 (7.4)			
<hr/>					
Type of epileptic seizure**	■ partial (Total n= 65)				
	simple partial	3 (4.6)			
	complex partial	26 (40.0)			
	secondarily generalized	36 (55.4)			
	■ generalized (Total n=79)				
	Details	clonic	7 (8.9)		
		tonic	28 (35.4)		
		tonic-clonic	24 (30.4)		
		absence	15 (19.0)		
		myoclonic	3 (3.8)		
atonic		2 (2.5)			
<hr/>					
Frequency of epileptic seizure		n (%)	n (%)		
Average	Average ± SD	3.7 ± 7.9			
	median	0.4			
	maximum	52.5			
	minimum	0			
<hr/>					
Seizure number of times/month (Dec.2009 - Nov.2015)	0	32 (39.5)	seizure(-) in 6year	32 (39.5)	
	0.1-0.9	13 (16.0)			
	1-4.9	6 (7.4)			
	Details	5-9.9	17 (21.0)	seizure(+) in 6year	49 (60.5)
		10-19.9	3 (3.7)		
		20-29.9	2 (2.5)		
	30≤	8 (9.9)			

* : Classification of epilepsy, epilepsy syndrome and related paroxysmal disease (ILAE1989)

** : International classification of epileptic seizure (ILAE1981)

AEDに関する背景を、Table 6-3に示す。

AEDの使用剤数は2.3 ± 1.1剤(mean ± SD)であった。2剤併用が最も多く32.1%、続いて単剤28.4%であった。また、3剤併用23.5%、4剤併用13.6%、さらに5剤・6剤併用も各々1.2%投与されていた。これらAEDは、Old AED(86.1%)、Newer AED(13.9%)と、Old AEDの使用が圧倒的に多かった。

具体的使用頻度は、VPA(28.9%) > PB(11.8%) > CBZ(11.2%)の順であった。単剤使用のAEDはVPA(47.8%)が最も多かった。AED併用療法を行う場合、特定の併用パターンは認められなかった。

本院でのAED併用数(平均は2.3剤)は、他施設のSMID患者病棟での併用AED数(平均2.19 - 2.4剤)^{33,34)}、と同じ傾向が認められた。一方、成人期以降の脳血管疾患による二次性てんかん等でのAEDの併用数は、平均1.6 - 2.0剤で、単剤使用が50%を超えているとの報告^{35,36)}があり、両者を比較すると、SMIDのてんかん患者において、AED併用数が多い傾向が認められた。このことは、大田原症候群(early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: EIEE)やWest syndromeなど、難治性てんかん症候群を既往するSMIDが多いことが、AED併用数が多くなる要因であると考えられる。また、SMIDてんかんでは発作型分類の困難さに伴い、薬剤選択の難しさもその一因の可能性であることを無視することはできない。

投与されたAEDの種類は、山田らが報告³⁷⁾している一般のてんかん患者と同じ傾向であった。SMIDでは全般発作、混合型発作が多いことから、NICEガイドライン³⁸⁾と同様に、VPAがfirst lineとして使用されていると考えられる。一方、PBの使用割合が高いことは、SMIDに高頻度で併存する、過緊張に対する緊張緩和作用も考慮しての投与が一因であると考えられる。さらに、出生後すぐに発症したてんかんが多いことから、臨床的に新生児てんかんのfirst lineとして使用されているPB elixir 製剤も、PBの使用割合を高くする要因であると考えられる。

Newer AEDについては、SMIDてんかんに対する症例報告やエビデンスが乏しく、

少数の使用例はあるものの、まだ SMID てんかんにおける共通の見解が得られていない。

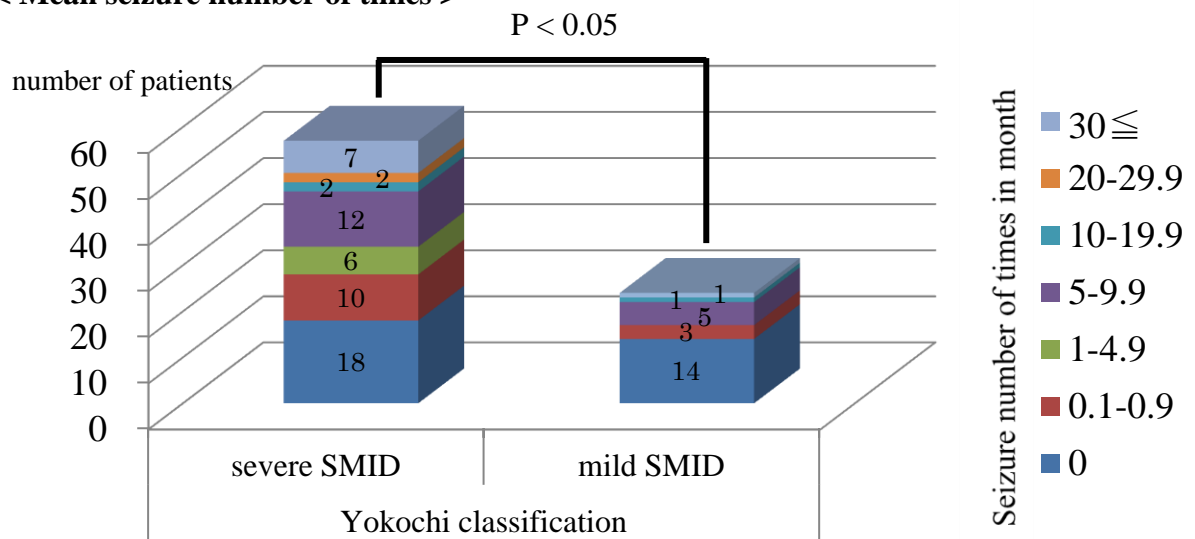
Table 6-3 Background of the patients in relation to the AEDs

AEDs		n (%)	n (%)
The number of the use AEDs	1 agent	23 (28.4)	single agent 23 (28.4)
	2 agents	26 (32.1)	
	3 agents	19 (23.5)	
	4 agents	11 (13.6)	Polypharmacy 58 (71.6)
	5 agents	1 (1.2)	
	6 agents	1 (1.2)	
	Average	Average ± SD	2.3 ± 1.1
	median	2	
	maximum	6	
	minimum	1	
Outline	Newer AED	26 (13.9)	
	Old AED	161 (86.1)	
Use of AEDs (Total n=187)	Valproate sodium (VPA)	54 (28.9)	
	Phenobarbital (PB)	22 (11.8)	
	Carbamazepine (CBZ)	21 (11.2)	
	Zonisamide (ZNS)	16 (8.6)	
	Levetiracetam (LEV)	15 (8.0)	Newer AED
	Phenytoin (PHT)	14 (7.5)	
	Lamotrigine (LTG)	11 (5.9)	Newer AED
	Clonazepam (CZP)	10 (5.3)	
	Clobazam (CLB)	8 (4.3)	
	Others	16 (8.6)	
mono-therapy (n=23)	VPA	11 (47.8)	
	CBZ	6 (26.1)	
	PB	3 (13.0)	
	PHT	1 (4.3)	
	ZNS	1 (4.3)	
	CZP	1 (4.3)	
	poly-therapy (n=58)	VPA + PB	4 (6.9)
VPA + CBZ		3 (5.2)	
VPA + PHT		2 (3.4)	
VPA + ZNS		2 (3.4)	
Others		47 (81.0)	

第四節 重症度と SMID てんかんの関係

「重症度」と「てんかん発作平均回数」、「AED 併用数」の関係を検討した。結果を Fig. 2 に示す。severe SMID は mild SMID と比較し、てんかん発作回数および AED の併用数が有意に多い ($P < 0.05$) ことが示唆された。障害度分類（横地分類）とてんかん発作回数、AED 併用数の関係は、重症度が高いほど、てんかん発作回数が多く、AED 併用数が増加する傾向があった。

< Mean seizure number of times >



< The number of AEDs >

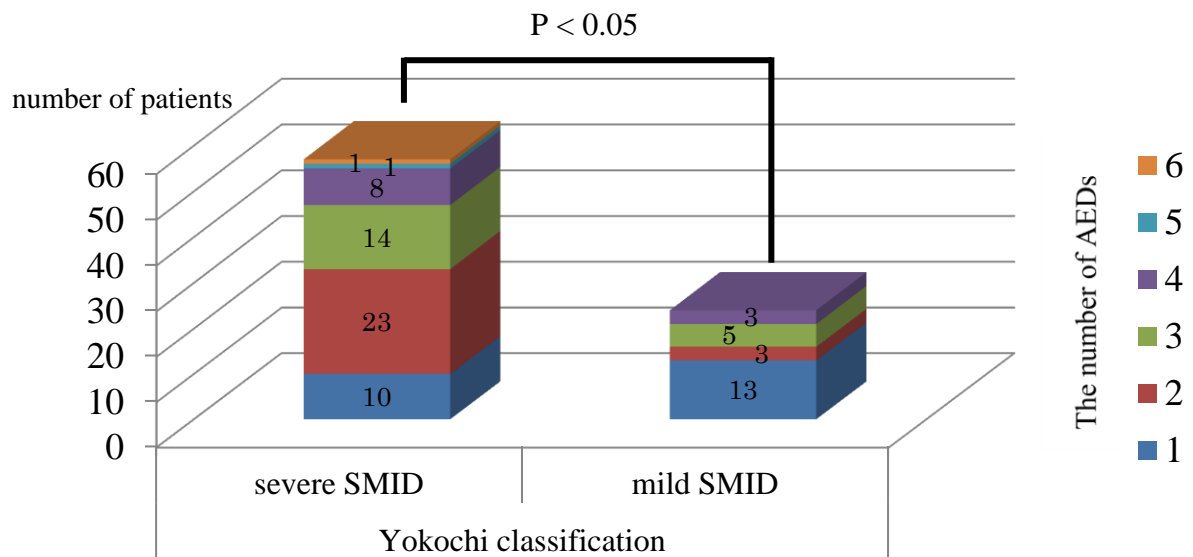


Fig.2 Relations of disease severity and each factor (Mann-Whitney U test)

第五節 新規抗てんかん薬と SMID てんかんの関係

AED (Newer AED addition 群と Old AED alone 群) と「てんかん発作平均回数」、
「AED 併用数」の関係を検討した。

結果を **Table 7** に示す。Newer AED addition 群は Old AED alone 群と比較し、
てんかん発作回数及び AED の併用数が有意に多い ($P < 0.01$) ことを示した。

SMID てんかんでは、AED 併用数が多いことより、Newer AED addition 群と Old
AED alone 群の AED 併用剤数の比較を行った。

その結果、Old AED を多剤併用しても発作のコントロールが不十分な場合に、
Newer AED が追加される傾向があった。併用薬剤数が多くなることで、相互作用、
副作用の増加、どの AED が効果的であるかを評価できない。一般の小児のてん
かんよりも治療が難しい SMID てんかん治療であるが、漫然と併用数を増やさず、
できる限り単剤化・単純化³⁶⁾ したてんかん薬物療法の提供を、医師や薬剤師は
目指さなければならない。

そのための評価指標は、現在のところ確立されたものではなく、主観的情報が
得にくい SMID という特性上、AED 多剤併用化に繋がってしまうことは、やむを
得ない部分もある。しかし、漫然と現在の SMID てんかん薬物療法を継続して良
いものではないため、新たな AED の使用評価指標を探索していく必要がある。

< Number of mean epileptic seizure >

times	New AED addition group	Old AED alone group
	number of patients (%)	number of patients (%)
0	0.0%	58.2%
0.1-0.9	0.0%	23.6%
1-4.9	7.7%	7.3%
5-9.9	50.0%	7.3%
10-19.9	3.8%	3.6%
20-29.9	7.7%	0.0%
30 \leq	30.8%	0.0%

< The number of AEDs >

agents	New AED addition group	Old AED alone group
	number of patients (%)	number of patients (%)
1	0.0%	41.8%
2	3.8%	45.5%
3	50.0%	10.9%
4	38.5%	1.8%
5	3.8%	0.0%
6	3.8%	0.0%

Table 7 Comparison between use AEDs (Newer AED addition or Old AED alone) and each factor Both Tables P<0.01 (Mann-Whitney U test)

Newer AED 追加前後のてんかん発作回数の推移を検討した。

結果を **Fig. 3** に示す。SMID 26 人で、Newer AED 追加前後 6 ヶ月間の平均てんかん発作回数をみたところ、Newer AED を追加投与することでてんかん発作回数は有意に減少した。(P<0.01)

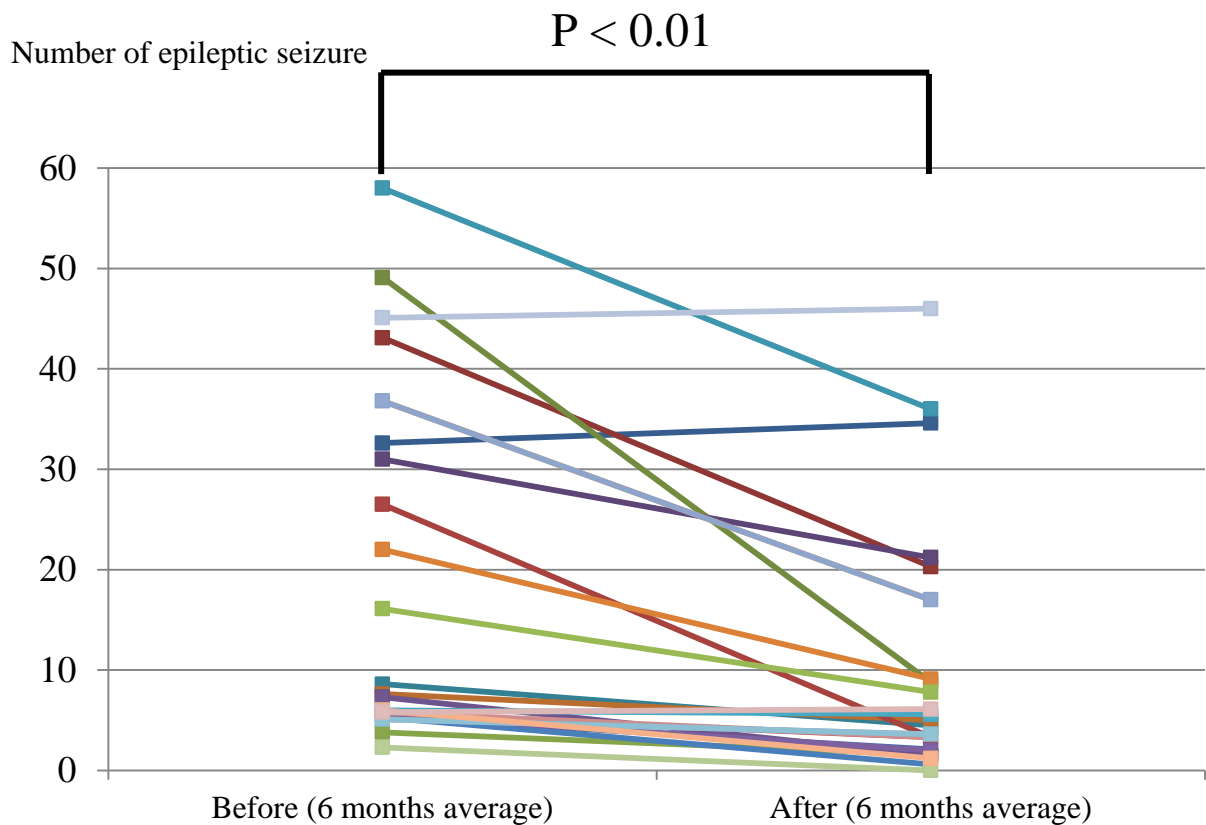


Fig.3 Changes in the frequency of seizures after the addition of Newer AED
(n=26) (paired t-test)

Newer AED の追加投与は、有意に発作回数は減少させた。この結果は、Newer AED は、難治性の SMID てんかん発作を抑制できる薬剤であることが明らかとなった。Old AED の作用機序の中心は、Na⁺、Cl⁻イオンチャネルや GABA 神経系であるが、Newer AED は新しい作用機序（LTG：N 型 Ca²⁺チャネル阻害とグルタミン酸の遊離抑制作用、LEV：synaptic vesicle protein 2A (SV2A) に結合し、神経伝達物質の調整作用）を有している。この新しい作用機序が難治性の SMID てんかん発作の抑制効果に関与していると考えられる。

現状、Newer AED の多くは 3 剤目、4 剤目に追加投与される場合が多い。SMID てんかんに Newer AED が有効であることが証明されることにより、今後は早期からの使用や Old AED との置換が求められてくると考えられる。

一般のてんかん治療においても、本研究で Newer AED と定義した薬剤は、有効性について数々の有用な報告がなされている³⁹⁻⁴¹⁾が、SMID てんかんに関してはほとんど報告がない。本研究では、Newer AED が、SMID の難治性てんかんに対して有効な薬剤であることを明らかにした。

第六節 小括

本章では、SMID てんかんは総じて難治性であることが、明らかになった。また、Newer AED は SMID てんかんの発作回数を有意に減少させた。

現状では、SMID てんかんの発作コントロールは難しく、患者やその家族の治療満足度を満たしているとは言い難い。また、頻回または重症のてんかん発作の継続は、SMID 患者の QOL 低下など、負の連鎖要因となるとが推測される。

Newer AED は、日本で承認されてからあまり時間が経過していないため、日本人でのエビデンスが少ないことや、未知の副作用の出現、他の AED との相互作用、血中濃度非依存性という、新しい AED の薬物療法の考え方等により、処方のためらう場面も少なからず見受けられるが、この現状を改善するために、エビデンスを構築していく必要があると考える。

Newer AED の安全性・有効性の面での予測因子を模索することで、さらに SMID てんかんの薬物療法を、安全かつ有効に実施できるようにすることが必要である、と思われる。

第三章

重症心身障害児・者における 酸化ストレス測定とてんかん発作の推測

本章の内容については、*Journal of Clinical Medicine Research* 2016; 8: 437-444 に発表済みである。

第一節 序説

近年、活性酸素種 (ROS : reactive oxygen species) の過剰発現や抗酸化力の低下による酸化ストレスの亢進状態は、老化の促進のみならず、高血圧や糖尿病、関節リウマチなど様々な疾患に関連していることが報告⁴²⁻⁴⁴⁾されている。てんかん患者においても、過剰のフリーラジカル産生とそれによる二次的脳障害が問題^{45, 46)}となっている。

第二章において、SMID の難治性てんかん発作を従来の AED 治療で完全にコントロールすることには限界があることを示した。しかし、Newer AED を追加すると、てんかん発作回数を有意に減少させることを示した。一般のてんかんの報告^{45, 46)}によると、SMID てんかんと酸化ストレスとの関連が推測されるが、未だ詳細な検討はなされていない。難治性てんかんによる発作の継続は、生体内酸化ストレス負荷と、それに伴う二次的脳障害が想定される。

本章では、SMID てんかんにおいて、「てんかん発作と酸化ストレスの影響」と、「酸化ストレスマーカーが、SMID てんかんの予後予測因子として、臨床応用できる可能性を探求すること」、ことを目的とした。d-ROMs と BAP、また内因性抗酸化物質であるアルブミン量を各酸化ストレスマーカーとし、検討した。

第二節 方法

徳島赤十字ひのみね総合療育センターに2015年4月1日から2015年12月31日の間に継続入院した、てんかんを合併している保護者より研究の同意を得ることのできたSMID 43人を対象患者とし、無作為に抽出された。

診療録より患者背景として、基本情報（年齢、性別、原疾患）、平均てんかん発作回数（2015年4月1日から2015年12月31日での1ヶ月平均回数）の項目を調査した。

サンプル採取は、てんかん発作時や発作直後、感染症罹患状態ではない、病状安定期の朝食・薬剤投与前（約午前6時）に血液を採取した。血液採取後すぐに、テーブルトップ遠心機2410（久保田商事，東京）にて3000rpmで10分間遠心分離し、ヘパリン血漿を得た。この血漿中の、d-ROMs、BAP、アルブミン量を測定した。

【定義】

「酸化ストレス」とは、生体の“酸化”反応と“抗酸化”反応のバランスが崩れ、“酸化”反応に傾いている、状態である。

【d-ROMs test を採用した理由】

酸化ストレスを測定するために、種々のマーカーが存在している。そのなかでも、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine（以下、8-OHdGと略す）は、歴史的にも最も頻用されている酸化ストレスマーカーの一つである。8-OHdGは、動物種を問わず、尿を使用して非侵襲的に生体内酸化ストレスを評価できる利点を有している。しかし、本研究の対象SMID患者は、自発的排尿が困難であるため末梢血で酸化ストレス測定が可能なd-ROMs testを採用することとした。

なお、血漿d-ROMsと尿8-OHdGの測定結果^{47,48)}、d-ROMsと電子スピン共鳴法（ESR: Electron Spin Resonance）の測定結果⁴⁷⁾は、関連している。

【測定項目】

■d-ROMs test について

d-ROMs test は、フリーラジカルの副産物であるヒドロペルオキシド (hydroperoxide) を測定する方法で、単位はU.CARR が用いられ、1U.CARR は 0.08mg/dL の H_2O_2 に相当する。

ヒドロペルオキシドは、過酸化された脂質、アミノ酸、核酸などを反映することより、血中ヒドロペルオキシド量は、体内のフリーラジカル量 (酸化度) の指標となる。

■BAP test について

BAP test は、フリーラジカルによる、過酸化連鎖反応を止める力として、三価鉄から二価鉄への還元力を測定する方法で、単位は $\mu\text{mol/L}$ が用いられる。三価鉄から二価鉄への還元力が高いほど、生体内フリーラジカル除去能が高いことより、抗酸化力の指標となる。

【測定原理⁴⁹⁾】

■d-ROMs test



R-OOH = hydroperoxide

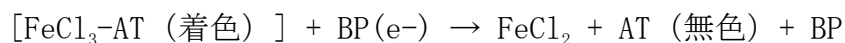
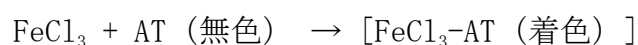
RO \cdot = alkoxy radical

ROO \cdot = peroxy radical

A-NH₂ = 呈色クロモゲン (N,N-diethyl-paraphenylenediamine)

[A-NH₂] \cdot = クロモゲン基質の呈色したラジカル陽イオン

■BAP test



AT (無色) = 無色のチオシアン酸塩

FeCl_3 = 三価鉄塩（塩化第二鉄）

$[\text{FeCl}_3\text{-AT（着色）}]$ = 三価鉄塩チオシアン酸塩の着色した化合物

BP = BP(e⁻)の酸化した状態の血漿分子

FeCl_2 = BP(e⁻)の還元反応によって得られた二価鉄塩（塩化第一鉄）

【測定方法】

①生化学検査（アルブミン）

測定機器は LAboSPECT006（HITACHI 社，東京，日本）、試薬はシカリキット ALB（関東化学，東京，日本）を用いて、アルブミン値を測定した。

②酸化ストレスの指標（d-ROMs test）

フリーラジカル解析装置「FREE CARRIO DUO」（Diacron International 社，Grosseto, Italy）を用いて測定した。

血漿 20 μL を pH 4.8 の緩衝液入りキュベットに入れ、転倒混和した（血中タンパク質から Fe^{2+} と Fe^{3+} が分離）。 Fe^{2+} と Fe^{3+} が触媒となり、血液のヒドロペルオキシドをアルコキシラジカル（alkoxyl radical）、ペルオキシラジカル（peroxy radical）に分解される。次に呈色クロモゲン（N,N-diethyl-paraphenylenediamine）を 20 μL 入れることによりフリーラジカルがクロモゲン基質を酸化させ、赤く呈色したラジカルカチオンとなる。さらに転倒混和しキュベットを光度計に入れ、505 nm で光学測定した。

単位は U. CARR が用いられ、1U. CARR は 0.08 mg/dL の H_2O_2 に相当する。

③抗酸化力の指標（BAP test）

フリーラジカル解析装置「FREE CARRIO DUO」（Diacron International 社，Grosseto, Italy）を用いて測定した。

BAP 用クロモゲン（三価鉄入り試薬）を 50 μL 、キュベットに入れ赤く呈色させ、転倒混和後、光度計で呈色濃度を測定した。次に血漿 10 μL をキュベットに入れ、混合した。さらにキュベットをサーモスタットに入れ、5 分間反応させた。最後にキュベットを光度計に入れ、505 nm で光学測定した。

単位は $\mu\text{mol/L}$ を用いた。

④酸化ストレス度 (d-ROMs value / BAP value)

測定時点での酸化ストレス負荷を求めるため、「d-ROMs value / BAP value」
= 「フリーラジカル量 / 抗酸化力」を「酸化ストレス度」とした。

⑤抗酸化能 (BAP value / d-ROMs value)

測定で得られた抗酸化力が、フリーラジカルに対しどの程度抗酸化能を示すかを求めるために、「BAP value / d-ROMs value」= 「抗酸化力 / フリーラジカル量」よりこの比を「抗酸化能」とした。

測定値の評価は、Table 8 に示す評価基準を用いて評価を行った。d-ROMs value ≤ 320 U.CARR、BAP value $\geq 2000 \mu\text{mol/L}$ を正常値とした。正常値以外は全て異常値とした。

統計学的解析は、d-ROMs 値や BAP 値と、性別、原疾患との関連は Chi-squared test を用いた。年齢、てんかん発作回数、アルブミン及び酸化ストレス度と抗酸化能の関連は Regression line を用いて解析した。統計解析における有意水準は両側 5%とし、5%未満は各因子間で関連ありとした。

本研究の実施にあたり、徳島赤十字ひのみね総合療育センター倫理委員会の承認を得た。SMID 本人は意思表示が困難な為、家族に文書にて説明し、同意を取得した。調査や測定より得られたデータは個人が特定できないように匿名化し、外部と切り離されたコンピュータで管理・解析した。

Table 8 The measurement evaluation standard value of d-ROMs test and BAP test

■d-ROMs test

Evaluation	Standard value	Unit
Normal range	250 - 300	
Border range	301 - 320	
Low-level oxidative stress	321 - 340	U.CARR [※]
Intermediate level oxidative stress	341 - 400	
High-level oxidative stress	401 - 500	
Very high-level oxidative stress	> 500	

■BAP test

Evaluation	Standard value	Unit
Normal range	> 2200	
Border range	2000 - 2200	
Slight lack state	1800 - 1999	μmol/L
Lack state	1600 - 1799	
Severe lack state	1400 - 1599	
Very severe lack state	< 1400	

第三節 対象患者と d-ROMs、BAP の測定結果

調査結果を **Table 9** に示す。

患者の年齢は、 27.3 ± 8.9 歳 (mean \pm SD) であった。最小年齢は 5 歳、最大年齢は 45 歳、中央値は 28.0 歳であった。性別は男性 29 人、女性 14 人であった。その基礎疾患は脳性麻痺が 21 人 (48.8%) と最も多く、低酸素脳症後遺症 5 人 (11.6%) や、てんかん脳症後遺症 3 人 (7.0%) であった。1 ヶ月平均のてんかん発作回数は 7.0 ± 10.0 回 (mean \pm SD) で、最大値 47.3 回、最小値 0.0 回、中央値 3.3 回で、バラツキが認められた。アルブミン値は、徳島赤十字ひのみね総合療育センターの基準値 (3.6 - 5.1 g/dL) の下限を下回る患者が 43 人中 8 人 (18.6%) であり、35 人 (81.4%) は基準値内の値が測定された。

Table 9 Patients background and result of a measurement (n = 43)

Patients number	Age*	Sex	Main disease	Mean seizure number of times	Albumin ** (g/dL)
1	22	F	Hypoxia encephalopathic aftereffects	5.5	3.6
2	29	M	Lissencephaly	32.6	4.1
3	33	M	CFC syndrome	4.5	4.2
4	31	F	Cerebral palsy	7.0	4.0
5	31	M	Acute encephalopathic aftereffects	5.6	3.8
6	37	M	Cerebral palsy	13.7	3.6
7	32	M	Hypoxia encephalopathic aftereffects	10.3	4.2
8	30	M	Schizencephaly	0.1	4.1
9	26	M	Cerebral palsy	31.0	4.3
10	30	F	Cerebral palsy	5.0	4.2
11	12	M	Cerebral palsy	0.0	3.6
12	5	M	Cerebral palsy	0.3	4.6
13	21	M	Hypoxia encephalopathic aftereffects	6.1	4.1
14	16	M	Theophylline encephalopathic aftereffects	6.0	4.6
15	26	F	Cerebral palsy	1.0	3.4
16	42	F	Hypoxia encephalopathic aftereffects	13.1	3.4
17	16	M	Cerebral hemorrhage aftereffects	3.1	4.3
18	27	M	Cerebral palsy	15.5	3.6
19	30	M	Cerebral palsy	3.3	3.7
20	15	F	Cerebral palsy	6.1	3.2
21	36	F	Cerebral palsy	13.8	4.5
22	23	M	Cerebral palsy	0.1	3.7
23	16	M	Arthrogryposis	3.3	3.9
24	28	M	Cerebral palsy	0.0	4.0
25	18	F	Meningitis aftereffects	3.3	4.3
26	29	M	Hypoxia encephalopathic aftereffects	0.0	5.1
27	37	M	Cerebral palsy	1.5	4.0
28	32	M	Epileptic encephalopathy aftereffects	24.9	4.1
29	22	F	Cerebral palsy	0.6	3.5
30	23	M	Lowe syndrome	0.5	1.8
31	10	F	Epileptic encephalopathy aftereffects	3.3	4.1
32	27	F	Epileptic encephalopathy aftereffects	4.3	3.7
33	23	M	Cerebral hemorrhage aftereffects	0.6	4.0
34	24	M	Cerebral palsy	2.9	4.3
35	32	M	Cerebral palsy	0.0	4.0
36	36	F	Severe mental and motor retardation	0.8	3.4
37	44	F	CFC syndrome	0.2	4.4
38	45	M	Cerebral palsy	2.6	3.9
39	31	M	X chromosome abnormality	6.1	4.2
40	38	F	Cerebral palsy	7.9	3.5
41	27	M	Cerebral palsy	0.0	3.9
42	36	M	Cerebral palsy	47.3	4.3
43	25	M	Dentatorubral pallidoluisian atrophy	5.3	3.5

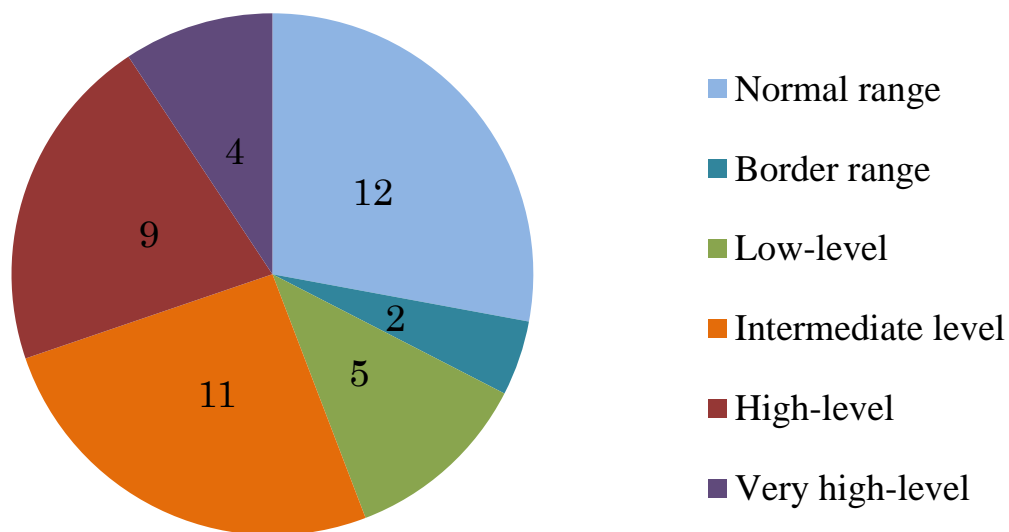
* Age of the measurement day

** Sample same as d-ROM, BAP measurement sample

d-ROMs test と BAP test の結果を Fig. 4 に示す。

d-ROMs test では、14 人(32.6%)は正常値であったが、29 人(67.4%)は血漿 d-ROMs 値が高い異常値を示した。一方、BAP test では、40 人(93.0%)が正常値を示し、血漿 BAP 値が低い異常値を示すものは 3 人(7%)のみであった。

A) d-ROMs value



B) BAP value

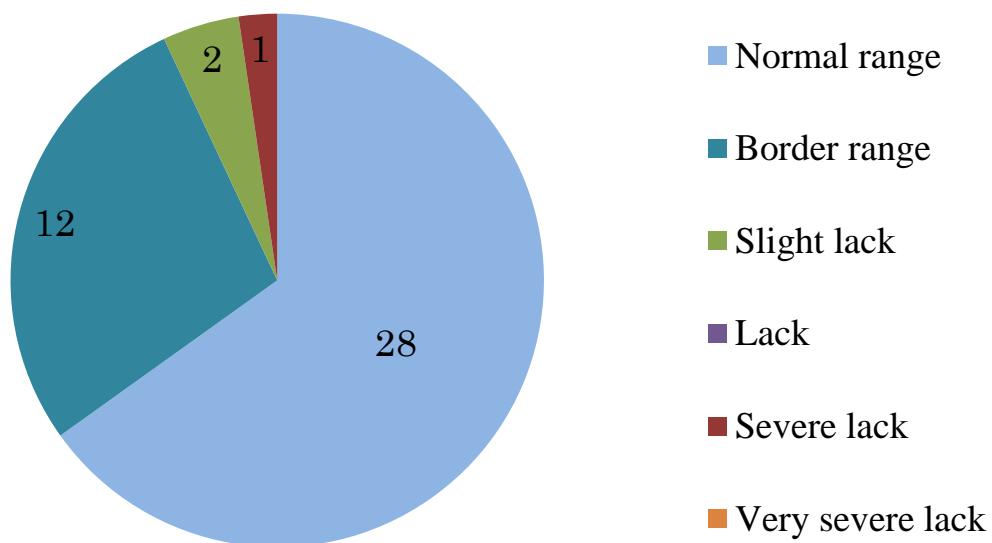


Fig.4 Result of a measurement of d-ROM test (A) and VAP test (B)

第四節 各因子と d-ROMs 値、BAP 値との関連性

調査結果と測定結果をもとに、各因子と d-ROMs 値、BAP 値との関連性について、解析を行った。

性別、年齢、原疾患と、酸化ストレス測定値の関連を検討してみると、

性別 : d-ROMs value P=0.96

BAP value P=0.50

(Chi-squared test)

年齢 : d-ROMs value P=0.11

BAP value P<0.01

(Regression line)

原疾患 : d-ROMs value P=0.27

BAP value P=1.00

(Chi-squared test)

の結果であった。年齢と BAP 値は相関関係が認められ、高齢になるにつれて、BAP 値は低下していた。

患者背景と d-ROMs 値、BAP 値との関連性について解析を行ったところ、年齢と BAP 値のみ、有意な負の相関($r = -0.496$, $P < 0.01$)を認めた。

加齢とともに酸化ストレス負荷が増大することは、一般的によく知られており自然な現象である⁵⁰⁾。SMID のてんかんにおいては、加齢に伴うフリーラジカル量の増加は認められなかったが、抗酸化力の低下が認められた。したがって、SMID 患者においても、加齢とともに酸化ストレス負荷は生じていることが示唆された。

しかし、詳細な測定値をみると、43 人中 40 人 (93.0%) が BAP 値の正常値内であり、加齢により抗酸化力は低下する傾向はあるものの、BAP 値が低い異常値まで下がる患者は 7%のみであったため、本研究において大きく影響する因子ではないと考えた。

次に、平均てんかん発作回数と、酸化ストレス測定の関係を示す。Fig. 5 に示す。d-ROMs 値は、平均てんかん発作回数と正の相関($r= 0.615$, $P< 0.01$)を示したが、BAP 値との相関関係は示されなかった。酸化ストレス度は、平均てんかん発作回数と正の相関($r= 0.674$, $P< 0.01$)が示された。一方、抗酸化能は、平均てんかん発作回数と負の相関($r= -0.576$, $P< 0.01$)を示した。

この結果は、てんかん発作回数が増加により、フリーラジカル量は増加するが、抗酸化力はほぼ保たれ、酸化ストレス度は増加し、抗酸化能は低下することを示唆している。

SMID てんかん患者では、一般のてんかん患者⁵¹⁾ 同様、てんかん発作によって酸化ストレスが増加することが示された。また、てんかん発作の回数が増加するとフリーラジカル量が増え、酸化度も増加し、抗酸化能は低下する傾向が示されたことより、SMID てんかんは、酸化ストレスに影響をうける疾患であることが示唆された。

さらに障害発症時期が周産期や乳幼児期であるため、てんかん罹患年数が長い傾向にある SMID 患者では、AED による発作コントロールに関係なく、潜在的に酸化ストレス度が高いと推測していた。しかし、本研究結果で示したように、SMID 患者の酸化ストレス度のベースラインがもともと高いわけではなく、酸化度や抗酸化能は、てんかん発作回数に依存していることが明らかとなった。

(Fig. 6)

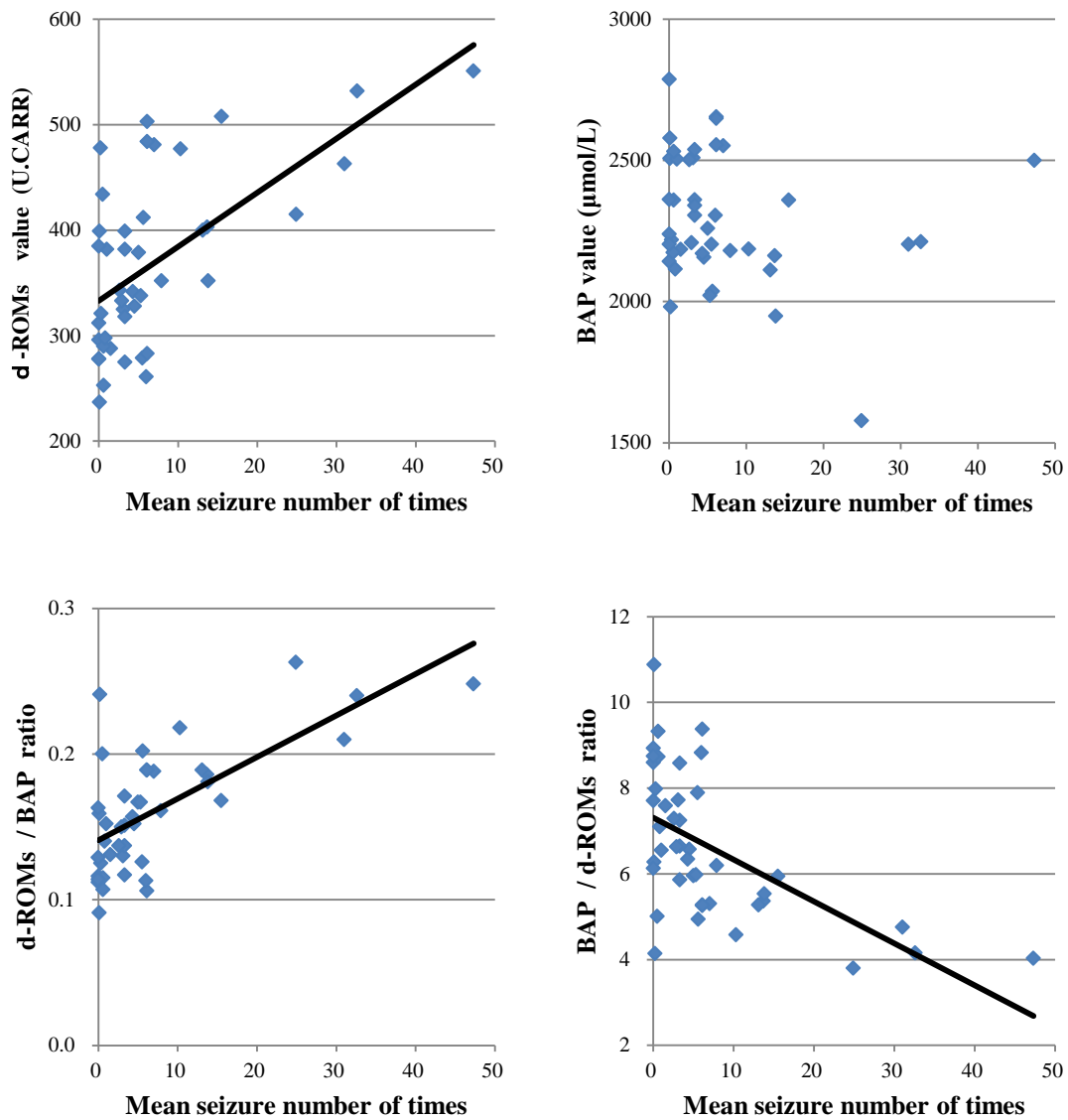


Fig.5 Relations of the mean seizure number of times and each measurement

(Regression line)

d-ROMs value : $r = -0.615$, $P < 0.01$

BAP value : $r = -0.192$, $P = 0.21$

d-ROMs / BAP ratio : $r = -0.674$, $P < 0.01$

BAP / d-ROMs ratio : $r = -0.576$, $P < 0.01$

血漿アルブミン値と、酸化ストレス (d-ROMs、BAP) の関係を、**Fig. 6** に示す。

d-ROMs 値は、正の相関 (r= -0.100, P= 0.52)

BAP 値は、負の相関 (r= 0.028, P= 0.85)

酸化ストレス度は、正の相関 (r= -0.061, P= 0.69)

抗酸化能は、負の相関 (r= -0.114, P= 0.46)

を示したが、全ての項目で、有意な相関は認められなかった。

今里ら⁵²⁾は、関節リウマチ患者の BAP と血漿アルブミン値に相関が認められたと報告しているが、本研究では、血漿アルブミン値と BAP value に相関は認められなかった。この結果は、SMID てんかん患者と関節リウマチ患者という疾患背景によって、このように相違が生じたのではないかと考える。

一般的に虚弱状態では、血漿アルブミン値が低いとされている報告⁵³⁾と同様に、SMID は経管栄養や中心静脈栄養による栄養摂取が多いため、全体的に低栄養であり、BMI (Body mass index) 基準で痩せ体質が多いことも報告⁵⁴⁾されている。本研究の実測値を確認すると、明らかにアルブミンが低値な患者も存在しているが、高値の患者は認められず、全体的に、基準値下限より若干高い値 (3.6 - 4.0mg/dL) を示している患者が 18 人 (41.9%) 存在し、基準値以下と合計すると 26 人 (60.5%) と半数以上を占めていた。

しかし、有意差は認められなかったが、d-ROMs 値が高いほどアルブミン値が低く、d-ROMs 値が低いほどアルブミン値が高い傾向が認められ、BAP 値は高いほどアルブミン値が高く、BAP 値が低いほどアルブミン値が低い傾向も認められた。このことより、血漿アルブミン値が全体的に低いことが、本解析結果の要因になっているのではないかと推察される。

血漿アルブミン値を底上げすることは、SMID てんかん患者においても、血漿アルブミンが内因性抗酸化物質として優位に働く可能性がある。そのためには、経静脈栄養を減らし経腸栄養を増やすなどの摂取方法の工夫や、摂取する栄養の組成の改善を試みることも重要となる。

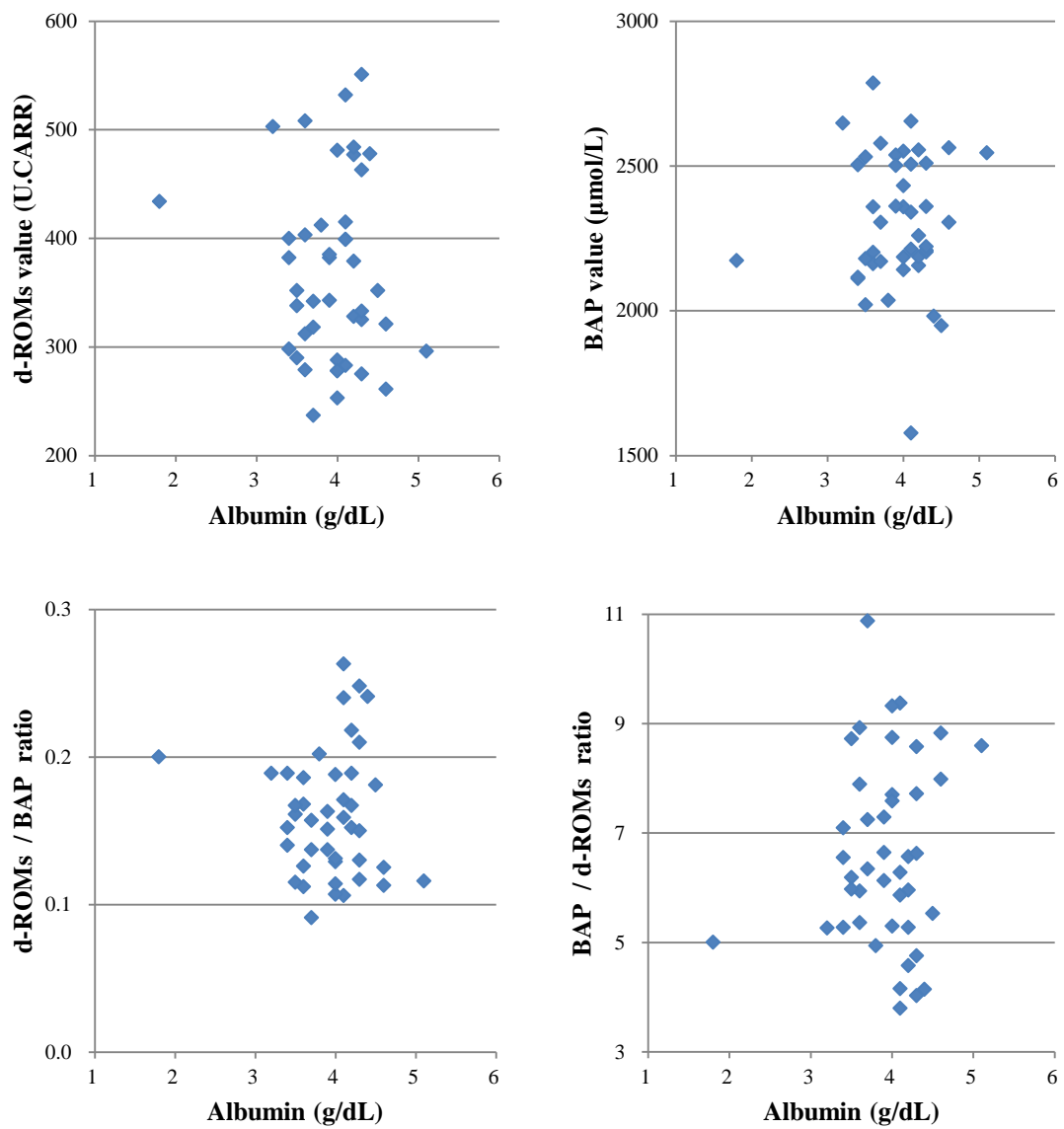


Fig.6 Relations of albumin and each measurement

(Regression line)

d-ROMs value : $r = -0.100$, $P = 0.52$

BAP value : $r = 0.028$, $P = 0.85$

d-ROMs / BAP ratio : $r = -0.061$, $P = 0.69$

BAP / d-ROMs ratio : $r = -0.114$, $P = 0.46$

d-ROMs value と BAP value の関係を Fig. 7 に示す。

両値に有意な相関関係はなく ($r = -0.160$, $P = 0.87$)、d-ROMs value が増加しても BAP 値はほぼ変化がないことが認められた。つまり、SMID てんかん患者において、フリーラジカル量が増加しても、抗酸化力は保たれていることが明らかとなった。

様々な生活習慣病患者や褥婦では、d-ROMs 値（フリーラジカル量）と BAP 値（抗酸化力）は関連して変化する^{55,56)}が、SMID てんかん患者では、d-ROMs 値と BAP 値はそれぞれ独立した因子であること示された。従って、SMID てんかん患者において、d-ROMs 値には大きく影響を与え、BAP 値には影響を与えない傾向があることは、BAP 値の保持には、内因性抗酸化物質以外の因子が影響していると考えられる。別因子の可能性として、生体中の carnitine 濃度が影響しているのではないかと推察される。

その理由として、SMID てんかん患者では、AED である VPA の大量投与や、経管栄養による低 carnitine 血症に、carnitine 補充療法が多く行われていること^{57,58)}、carnitine は抗酸化物質⁵⁹⁾としても知られていること、carnitine 投与により SOD (Superoxide dismutase)、catalase、glutathione peroxidase などの、抗酸化酵素の発現が亢進するとの報告⁶⁰⁾もある。本研究の対象患者も、VPA 投与患者は 33 人 (76.7%)、VPA 非投与患者は 10 人 (23.3%) であり、経管栄養患者は 20 人 (46.5%)、経口栄養患者は 23 人 (23.5%) であった。そのため、carnitine 製剤を併用患者は 21 人 (48.9%)、非併用患者は 22 人 (51.1%) と、carnitine 併用割合が半数近く存在しており、今回のような抗酸化力の保持には、carnitine が関わっている可能性が推察された。

なお、SMID てんかん患者のような二次性 carnitine 欠乏を評価するためには、carnitine 分画中の遊離 carnitine (C0) を測定する必要がある⁶¹⁾。carnitine 分画の測定にはタンデム質量分析計による検査が必要であり、時間や費用の面で簡単に分析できるものではない。そのため、実臨床での carnitine 投与開始基準は、血中 carnitine 値を確認する場合は稀であり、血中アンモニア値の上

昇やそれに伴う悪心・嘔吐などの症状、carnitine が含有されていない経腸栄養剤の長期投与患者に対し、経験的に行われていることが現状である。

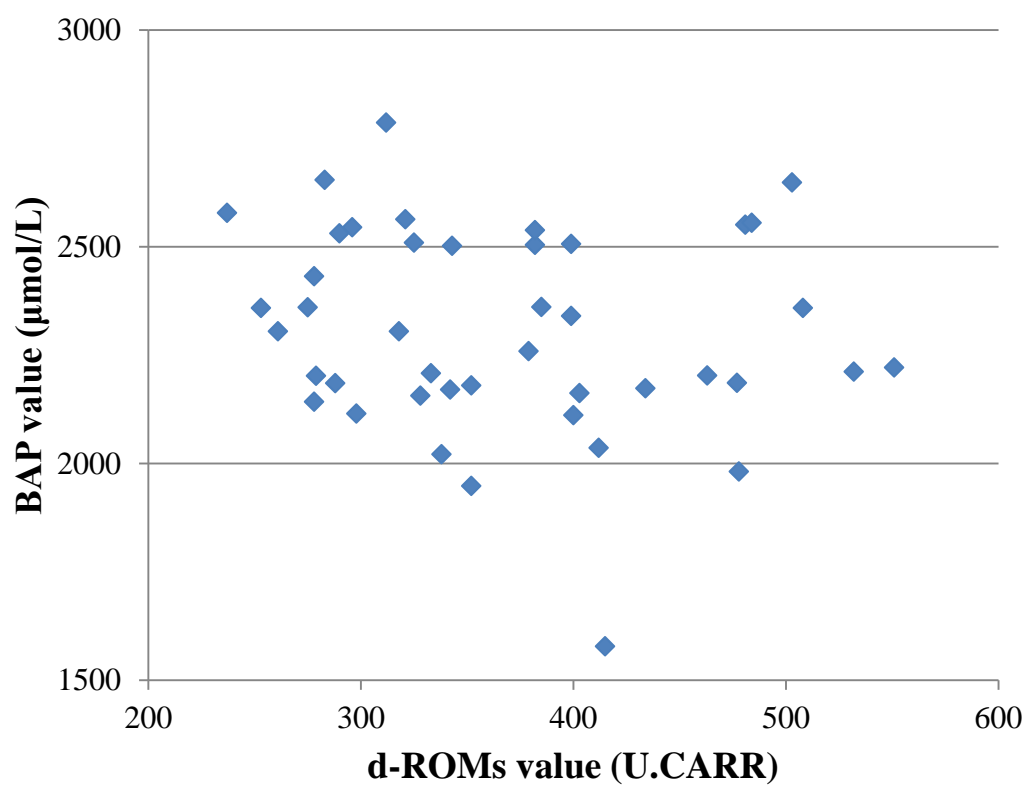


Fig.7 Relation between d-ROMs value and BAP value

Regression line $r = -0.160$, $P = 0.30$

第五節 小括

SMID 患者は、重度の精神発達遅滞と運動機能障害を有するため、自発的な意思表出ができない。そのため、てんかん発作の前兆や発作中の記憶の有無、非けいれん性発作など、てんかん治療を行ううえで重要な主観的情報を、医療提供者は知ることができない。

SMID てんかんでは、AED 投与により数年間発作が消失していた (seizure free) 患者が、急にてんかん重積状態に陥り、全身麻酔下で発作コントロールと呼吸器管理しなければならないケースが散見される。このような患者は、もともとてんかん重積のリスク患者とは医療提供者側も認識していないため、早期発見が非常に重要である。突発的に大きなたんかん発作と遷延する群発発作は、生命の危険を伴う場合もあり、したがって、重要な客観的予測因子が求められていた。

本章において、67.4%の SMID てんかん患者に、酸化ストレス上昇が認められた。また、d-ROMs はてんかん発作の影響を反映し、てんかん発作回数が多いほど、d-ROMs 値が高値を示す有意な相関が認められた。

このことより、SMID のてんかんコントロールにおける予後予測に、d-ROMs と BAP は非常に有用な評価指標となり、臨床応用できる可能性を示した。

第四章

重症心身障害児・者てんかんにおける酸化ストレスと 新規抗てんかん薬の安全性・有効性の検討

本章の内容については、*Journal of the Chinese Medical Association* 2017; 80:19-28 に発表済みである。

第一節 序説

日本でのてんかん薬物療法は、Old AED が長年にわたり使用されてきたが、2006年以降 Newer AED が次々と承認され、浸透しつつある。それに伴い臨床試験等の結果が発表され、日本人における成人・小児の一般てんかんに対する Newer AED の EBM が、少しずつ蓄積されてきた。しかし、重度の知的運動的障害を併せ持つ SMID 患者で合併するてんかんに関する報告は依然として少ない。また、Tanuma ら⁶²⁾は、呼吸障害がある SMID 患者と 8-OHdG を用いた酸化ストレスの検討を報告しているが、SMID 患者のてんかん発作と、d-ROMs test、BAP test を用いて酸化ストレスとの関連性を検討したものは未だ報告されていない。

そこで本章では、第二章で明らかとなった、SMID 患者のてんかんに対する Newer AED の有効性と、第三章で明らかになった d-ROMs と SMID のてんかん発作の相関について、「d-ROMs が、SMID てんかん薬物療法予測指標として応用できるか」を明らかにすることを目的に、解析・検討を行った。

第二節 方法

徳島赤十字ひのみね総合療育センターで、入院治療を行った SMID 患者で、てんかんを合併して Old AED がすでに投与され、さらに Newer AED を追加使用した 27 人を対象とした。Newer AED を追加後、6 ヶ月以内に中止した患者は有効性判定から除外した。

評価対象薬は、日本で 2006 年以降に承認された AED であり、世界的にも推奨度の高い^{63,64)} Lamotrigine (LTG)、Levetiracetam (LEV) を Newer AED の 2 剤とした。

診療録より、患者背景として、性別、年齢、原疾患、合併症（腎機能、肝機能、併存疾患）、てんかん分類（てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類 (ILAE 1989)）、てんかん発作型（てんかん発作型国際分類 (ILAE 1981)）、使用 AED の数と種類、を調査した。

安全性の評価項目として、「薬剤継続率と中止理由」、「有害事象発現率とその内容」を調査した。有害事象は MedDRA ver. 18.1 に基づき集計した。

有効性の主要評価項目として、「Newer AED 追加前後それぞれ 6 ヶ月のてんかん発作回数の推移」と「全般改善度」について調査した。全般改善度の評価は、 $75\% \leq \text{response ratio}$ (Marked improvement)、 $25\% \leq \text{response ratio} < 75\%$ (Improvement)、 $\text{response ratio} < 25\%$ (No change)、追加後に発作回数が増加 (Aggravation)、とした。ここでの「response ratio」とは、Newer AED 追加投与後のてんかん発作の減少率を意味する。

d-ROMs、BAP の測定方法は、第三章と同じ方法を用いた。

統計学的検討として、調査より得られた Newer AED の安全性と有効性のデータと、測定より得られた d-ROMs 値、BAP 値の関係を解析した。Newer AED 投与前後のてんかん発作の推移は、paired t-test で検定を行った。d-ROMs 値と New AED の response ratio の関連性は、Regression line を用いた。統計解析における有意水準は両側 5% とし、5% 未満は各因子間で有意差ありとした。

本研究は、徳島赤十字ひのみね総合療育センター倫理委員会の承認を得て実施した。SMID 本人は意思表示が困難な為、家族に文書にて説明・同意を取得した。調査や測定より得られたデータは個人が特定できないように匿名化し、外部と切り離されたコンピュータで管理・解析した。

第三節 対象患者と新規抗てんかん薬の背景

患者背景を Table 10 に示す。

「性別」は、男性 70.8%、女性 29.2%で男性の割合が高かった。「年齢」は、 27.0 ± 7.3 歳 (mean \pm SD)、中央値は 27.0 歳であった。「主病名」は脳性麻痺が 44.4%で最も多く、低酸素脳症後遺症 (11.1%) やてんかん性脳症後遺症 (11.1%) など、全ての患者で脳の器質的障害に関わる疾患であった。一方、酸化ストレスに大きく関与する、腎・肝疾患や、高血圧・糖尿病などの生活習慣病、感染症罹患中の患者などは、対象患者に含まれていなかった。「てんかん分類」では、症候性一局在関連性てんかんが多く、「発作分類」では二次性全般化発作や強直発作、強直間代性発作の割合が多かった。一人あたりの AED 使用数は 3 剤または 4 剤で、80%以上を占めた。併用されている Old AED は Valproate sodium (VPA) が最も多く、Phenobarbital (PB)、Zonisamide (ZNS) の順が続いた。Newer AED 使用内訳は、LTG が 11 人 (40.7%)、LEV が 16 人 (59.3%) であった。

SMID てんかんは難治性であるため、AED を多剤併用する傾向が多い傾向にある。そのことで、AED による有害事象が発現することで QOL が低下するなどの問題も生じている。特に SMID 患者は自己表出ができないため、自覚した有害事象を訴えることができない。そのため、安全性と有効性が高い AED と、薬剤投与後の経過を予測するための客観的評価指標が求められてきた⁶⁵⁾。

Newer AED は Old AED と比較し、新しい作用機序を有していることや、有害事象と有効性が血中濃度に依存しないなどの特徴を持ち併せている^{66,67)}。

Table 10 Background of the patients (n = 27)

Sex	Male	20 (70.8%)
	Female	7 (29.2%)
Age	Average \pm Standard deviation	27.0 \pm 7.3
	Maximum	39
	Minimum	10
	Median	27.0
Main disease	Cerebral palsy	12 (44.4%)
	Hypoxia encephalopathic aftereffects	3 (11.1%)
	Epileptic encephalopathy aftereffects	3 (11.1%)
	Cerebral hemorrhage aftereffects	2 (7.4%)
	Lissencephaly	2 (7.4%)
	Others	5 (18.5%)
Renal damage	Available	0
	None	27
Liver damage	Available	0
	None	27
Comorbidities*	Available	0
	None	27
Classification of epilepsy**	Symptomatic - generalized	12 (44.4%)
	Symptomatic - localization - related	15 (55.6%)
Type of epileptic seizure*** †	Simple partial	1 (1.7%)
	Complex partial	6 (10.3%)
	Secondarily generalized	14 (24.1%)
	Tonic	12 (20.7%)
	Clonic	2 (3.5%)
	Tonic - Clonic	14 (24.1%)
	Absence	9 (15.5%)
The number of use AED	1 agent	0 (0.0%)
	2 agents	1 (3.7%)
	3 agents	12 (44.4%)
	4 agents	12 (44.4%)
	5 agents \leq	2 (7.4%)
Use of Old AED †	Valproate sodium (VPA)	21 (32.3%)
	Phenobarbital (PB)	8 (12.3%)
	Zonisamide (ZNS)	8 (12.3%)
	Phenytoin (PHT)	6 (9.2%)
	Clonazepam (CZP)	6 (9.2%)
	Carbamazepine (CBZ)	5 (7.7%)
	Others	11(16.9%)

* : Hypertension、Diabetes、Hyperlipidemia、Kidney disease、Infectious disease

** : Classification of epilepsy, epilepsy syndrome and related paroxysmal disease
(ILAE1989)

*** : International classification of epileptic seizure (ILAE1981)

† : There is overlap in a value

第四節 新規抗てんかん薬の安全性

薬剤継続率を **Table 11** に示す。

薬剤中止の内訳は、LTG で 2 人 (18.2%)、LEV で 3 人 (18.8%) であった。中止理由は有害事象 3 人、効果不十分で 2 人であった。有害事象は軽微であり中止により改善した。Newer AED の 6 ヶ月継続率は、一般のてんかん患者を対象にした試験と比較すると、LTG は (81.8% vs 65%-70%^{68,69}) と良好であった。LEV は 80%以上継続可能であった (81.2% vs 92.2%⁷⁰)。このことより、Newer AED は SMID てんかんにおいて、忍容性が高い AED であった。

Table 11 Drug continuation rate

	LTG	LEV
Number of cases	11	16
Withdrawal number of cases	2 (18.2%)	3 (18.8%)
Withdrawal reason		
Safety		
Adverse event		
Drug rash	1 (9.1%)	0
Mood change / Edema	0	1 (6.3%)
Epilepsy	0	1 (6.3%)
Efficacy		
Seizure number of times immutability	1 (9.1%)	1 (6.3%)

有害事象を **Table 12** に示す。

有害事象発生の内訳は、LTG で 2 人 (18.2%)、LEV で 4 人 (25.0%) であった。有害事象は全て軽微であり処置や治療を行うことなく改善した。Newer AED の安全性の検討では、一般のてんかん患者を対象にした使用成績調査と比較しても、それらの有害事象発生率は、LTG (18.2% vs 21.9% ⁷¹⁾)、LEV (25.0% vs 13.7% ³⁷⁾) とともに大きな違いはなかった。国内の治験における有害事象発現率 ^{72, 73)} と比較すると、両剤ともに、副作用発現率は治験時の頻度より下回っていた (LTG : 55.2%、LEN:90.2%)。本研究では、重篤な有害事象は確認されなかった。この結果は、LTG と LEV は、SMID 患者のてんかんにおいても安全性の高い AED であることを示した。ただし、両剤に頻度が多いとされる浮動性めまいは、患者の訴えを元に発見ため、自己表出できない SMID 患者において検出不能であった。

Table 12 Adverse event

		LTG	LEV
Number of cases		11	16
Number of cases of the adverse event expression		2 (18.2%)	4 (25.0%)
Number of cases of the adverse event expression (Total)		2 (18.2%)	5 (31.2%)
Withdrawal number of cases		1 (9.1%)	2 (12.5%)
Contents of Adverse event			
Psychiatric disorders	Mood change	0	1 (6.3%)
Nervous system disorders			
	Epilepsy	0	1 (6.3%)
	Somnolence	1 (9.1%)	2 (12.5%)
Skin & subcutaneous tissue disorders	Drug rash	1 (9.1%)	0
General disorders and administration site conditions	Edema	0	1(6.3%)

第五節 新規抗てんかん薬の有効性

Newer AED の有効性評価は、Newer AED 追加投与前後 6 カ月間のてんかん発作回数の推移と全般改善度とした。3 人は Newer AED 導入後 6 ヶ月経過していない時期に投与中止となり、評価対象除外とした。

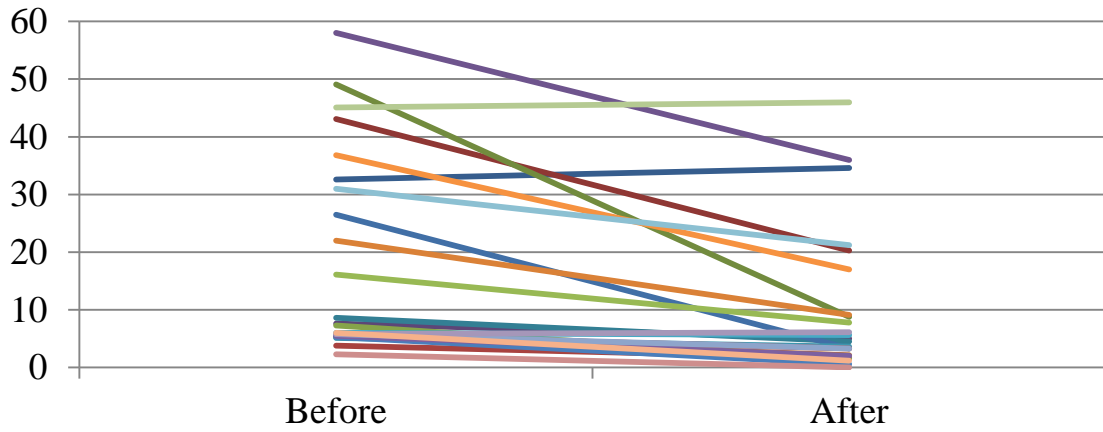
Newer AED 追加投与前後 6 カ月間の、てんかん発作回数の推移を、**Fig. 8** に示す。Newer AED 追加投与後、LTG ($P=0.01$)、LEV ($P=0.02$) とともに有意にてんかん発作回数の減少が認められた。しかし、完全に発作が消失したものは LEV 追加投与の 1 人のみであった。

全ての、SMID てんかん患者において、てんかん発作回数が減少したわけではないが、SMID 患者の難治性てんかんを考慮すると、complete seizure free の症例もみられたことより、Old AED に LTG、LEV を追加投与することで、発作抑制効果が高まることが示された。

ただし、有効性の高いことが示された Newer AED 追加投与を行っても、てんかん発作回数を完全消失することは難しい。本節の結果を踏まえて、SMID てんかん患者は、改めて難治性であることが示された。

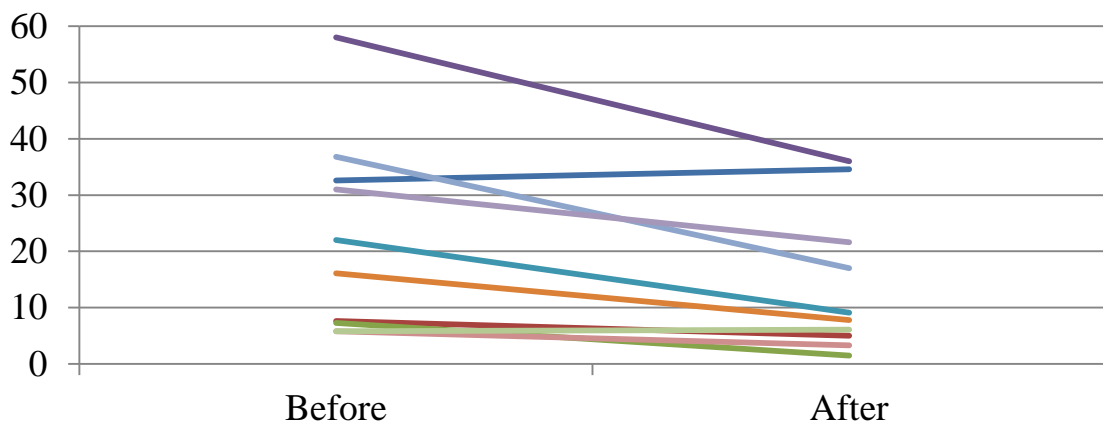
Number of epileptic seizure

(A) LTG + LEV



Number of epileptic seizure

(B) LTG



Number of epileptic seizure

(C) LEV

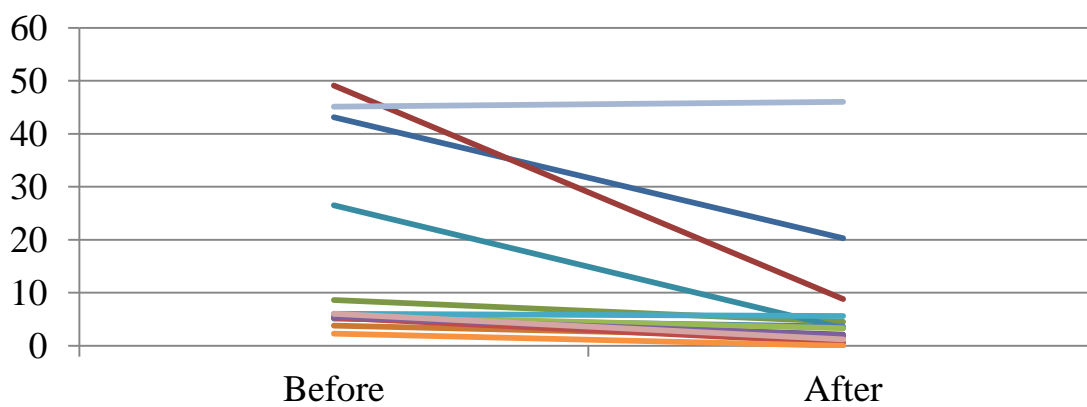


Fig.8 Change of the 6-month number of epileptic seizure before and after Newer AED addition. (paired t-test)

(A) LTG+LEV $P < 0.01$, (B) LTG $P = 0.01$, (C) LEV $P = 0.02$

全般改善度を **Fig. 9** に示す。

全般改善度の評価は次のように定義した。

著明改善： $75\% \leq \text{response ratio}$

改善： $25\% \leq \text{response ratio} < 75\%$

不変： $\text{response ratio} < 25\%$

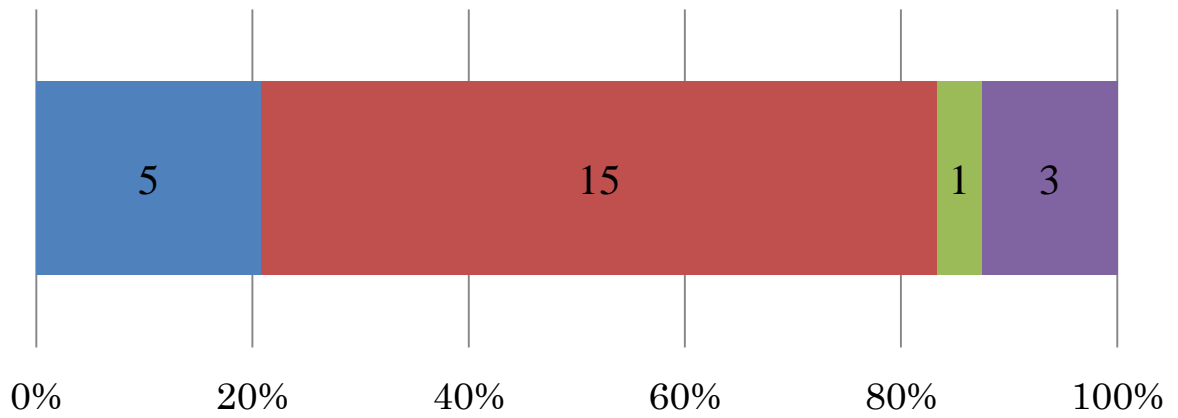
悪化：追加後にてんかん発作回数が増加

著明改善と改善を「有効」とすると、LTG で 80.0%、LEV で 85.7%が有効と認められた。

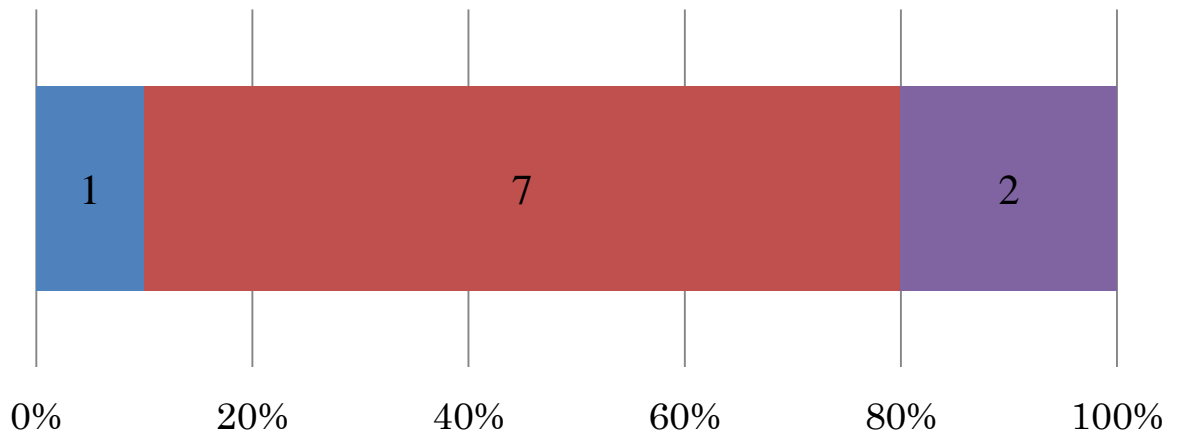
SMID てんかんに対する Newer AED 追加投与により、てんかん発作回数は減少し、全般改善度は平均 83.3%と非常に高かったことから、有効性が確認された。

本研究での Newer AED の使用方法は、単剤使用や既存の Old AED と置き換えての使用ではなく、既存の Old AED に追加投与する方法で行った。今回得られた Newer AED 追加投与により示された、高い全般改善度は、Old AED と異なる作用機序である Newer AED の追加が、影響していると推測される。

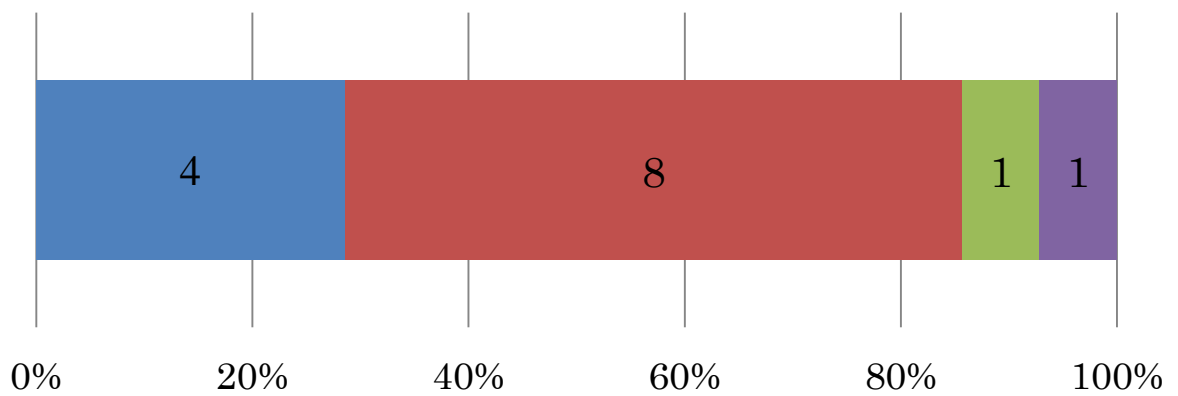
(A) LTG + LEV



(B) LTG



(C) LEV



■ marked improvement ■ improvement ■ no change ■ aggravation

Fig.9 The overall improvement degree. (A) LTG+LEV, (B) LTG, (C) LEV

第六節 酸化ストレスと新規抗てんかん薬の 安全性・有効性の関連

血漿 d-ROMs 値と BAP 値の評価基準と、SMID てんかんで Newer AED を追加投与した患者の測定より得られた結果を **Table 13** に示す。

血漿 d-ROMs 値は、Normal range と Border range を「正常値」、Low-level oxidative stress 以上の高値を「異常値」とする。その定義に従うと、d-ROMs 正常値は 6 人 (22.2%)、異常値は 21 人 (77.8%) であった。血漿 BAP 値は、Normal range と Border range を「正常値」、Slight lack state 以上の高値を「異常値」とする。その定義に従うと、BAP 正常値は 26 人 (96.3%)、異常値は 1 人 (3.7%) であった。

この結果から、血漿 BAP 値は SMID てんかん発作には影響されないと判断した。そこで、以後の解析では、酸化ストレスマーカーとして d-ROMs 値を用いることとした。

Table 13 The measurement evaluation standard value of d-ROMs test and BAP test, and as a result. A) d-ROMs test, B) BAP test

A) d-ROMs test

Evaluation	Standard value	Unit	Results
Normal range	250-300	U.CARR	5 (18.5%)
Border range	301-320		1 (3.7%)
Low-level oxidative stress	321-340		5 (18.5%)
Intermediate level oxidative stress	341-400		5 (18.5%)
High-level oxidative stress	401-500		5 (18.5%)
Very high-level oxidative stress	>500		6 (22.2%)

B) BAP test

Evaluation	Standard value	Unit	Results
Normal range	>2200	μmol/L	18 (66.7%)
Border range	2000-2200		8 (29.6%)
Slight lack state	1800-1999		0
Lack state	1600-1799		0
Severe lack state	1400-1599		1 (3.7%)
Very severe lack state	<1400		0

薬剤継続率と、d-ROMs 値の関係の結果を、Fig. 10 に示す。

d-ROMs 値の正常値と異常値を比較解析したところ、有意差は認められなかった (P= 0.55: Fisher's exact test)。一方、有害事象発現患者は全て d-ROMs が異常値を示した。有害事象ではなく有効性なしの理由で中止した 2 人においては、いずれも d-ROMs 値が 500 U.CARR を超える、Very high-level oxidative stress であった。

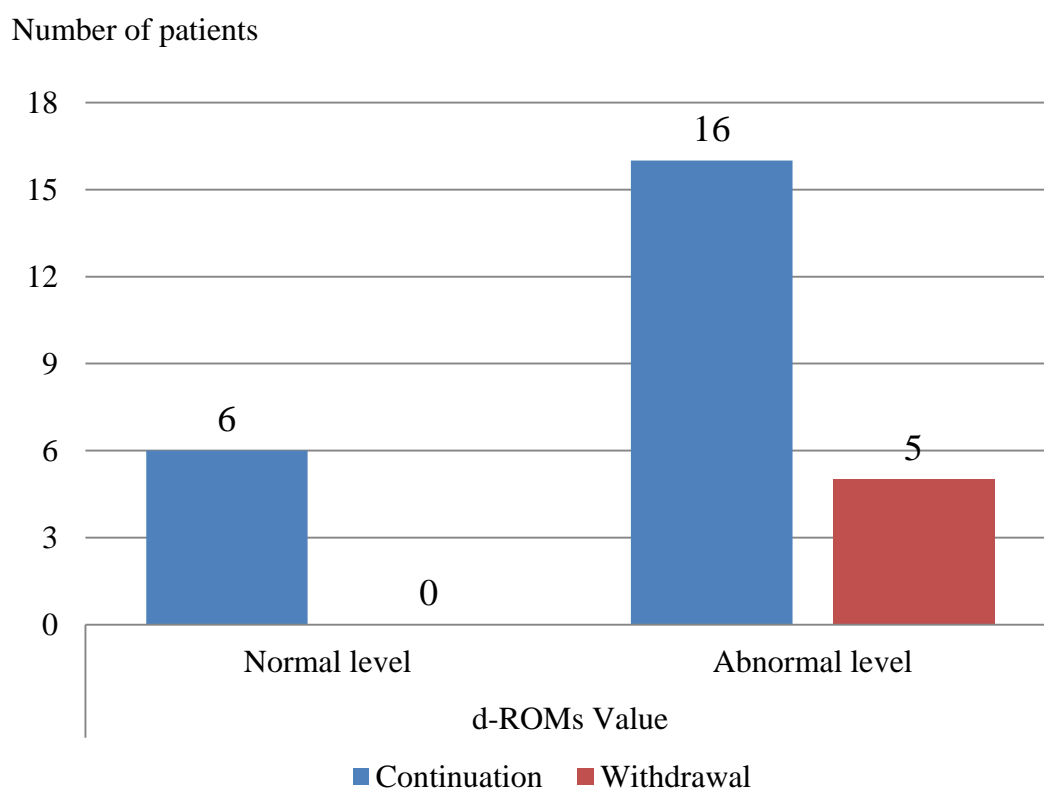


Fig.10 Relations of a continuation rate and the d-ROMs level

The numbers on the bar graph are the number of patients.

有害事象と血漿 d-ROMs 値の関係を、Fig. 11 に示す。

血漿 d-ROMs 値の正常値と異常値を比較解析したところ、有意差は認められなかったが (P= 0.28: Fisher's exact test)、有害事象発現患者は全て血漿 d-ROMs が異常値を示したものであった。特に、発作増悪の有害事象理由で中止した 1 人においては、d-ROMs 値が 500 U.CARR を超える、Very high-level oxidative stress であった。

Number of patients

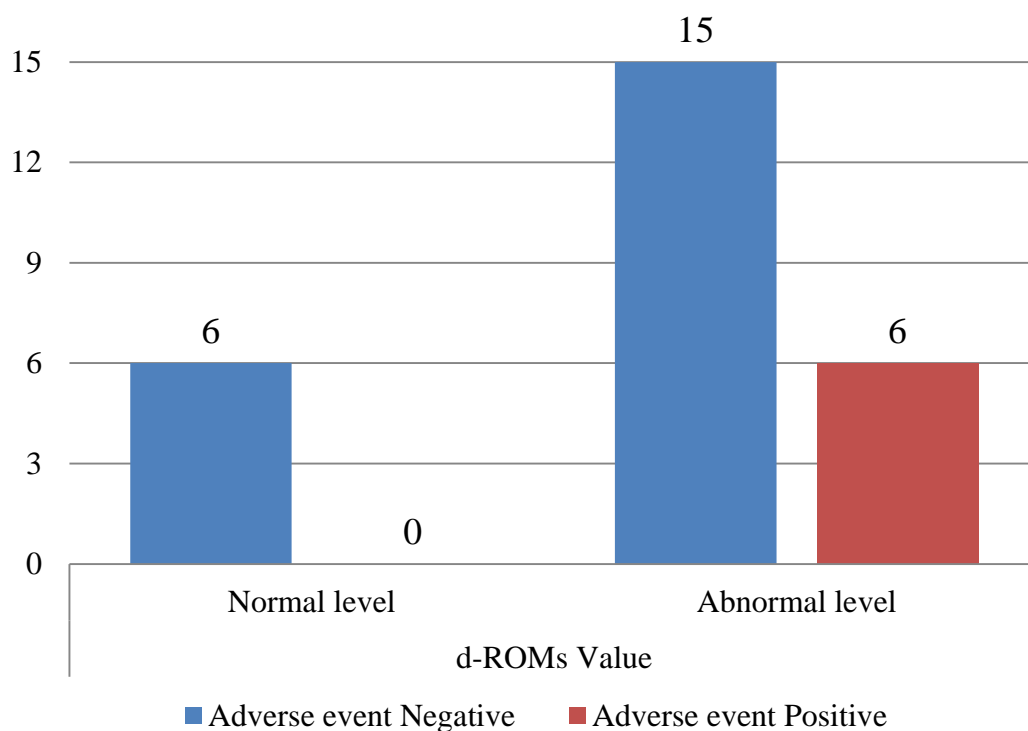


Fig.11 Relations of the adverse event and d-ROMs level

The numbers on the bar graph are the number of patients.

Newer AEDの有効性(Response ratio)と、血漿d-ROMs値の関係の結果を、Fig. 12に示す。

血漿d-ROMs値が高いほど、Response ratioは低下する傾向が認められた。また、発作増悪または不変と判断され、Newer AEDが中止になった3人は、いずれも血漿d-ROMs値が500 U.CARRを超えるVery high-level oxidative stressであった。

Response rate (%)

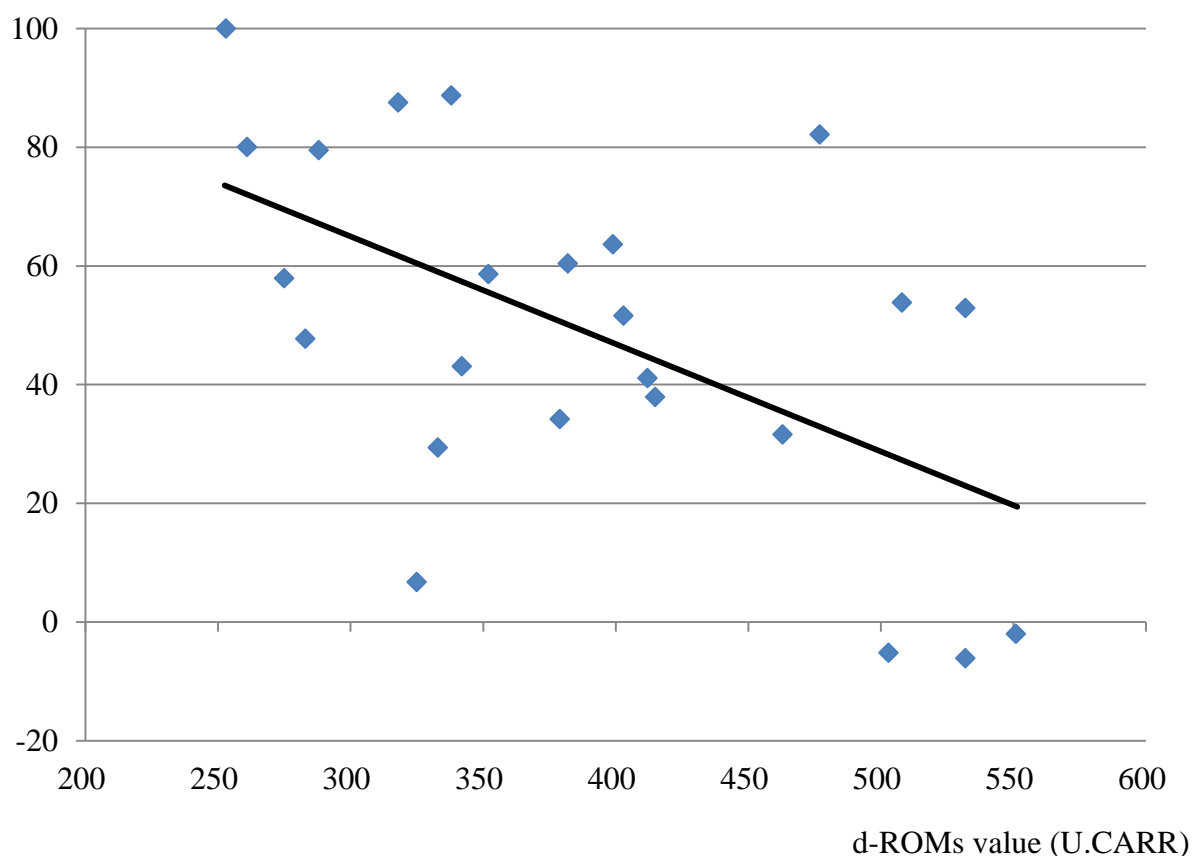


Fig.12 Relations of the effectiveness (Response rate) and the d-ROMs level

Regression line $r = -0.558$, $P < 0.01$

酸化ストレスとの関連を検討してみると、SMID てんかん患者の血漿 d-ROMs 値は高く、BAP 値は正常 - 境界値であった。すなわち、SMID てんかん患者の生体内でのフリーラジカルは高いが、抗酸化能は保たれていることが明らかとなった。

臨床現場において、頻用される酸化ストレスマーカーの 8-OHdG は、尿から採取するので非侵襲的である⁷⁴⁾。しかし、SMID 患者は自発的に排尿できないため、試料採取が困難である。一方、d-ROMs 測定は、指先からの微量な採血 (20 μ L) で試料が採取でき、低侵襲かつ迅速に測定できるため、SMID 患者に対して有用な酸化ストレスマーカーである。

酸化ストレスマーカーは加齢により上昇する^{75,76)}。また、併存疾患 (高血圧、糖尿病、腎障害等) により d-ROMs 値は上昇することが報告されている⁷⁶⁻⁷⁸⁾。そこで、健常人同年代^{74,75)}と比較したところ、SMID てんかんの d-ROMs 値は、健常人より高値、BAP 値は同程度であった。併存疾患をみても、本研究では血漿 d-ROMs 値に影響を与える因子を持つものはいなかったため、血漿 d-ROMs test 測定結果値は、SMID てんかん発作による影響であると考えられた。

SMID てんかん患者において、血漿 BAP 値は影響されないことから、酸化ストレスマーカーとして血漿 d-ROMs 値を用いた。

Newer AED の継続率や有害事象といった安全性の検討では、全て血漿 d-ROMs 値が異常値の場合に、継続中止や有害事象が認められた。そのうち、有害事象は特別なものではなく軽微であったが、なぜ血漿 d-ROMs 値が高い患者に有害事象が出現しやすいのか、酸化ストレスマーカーを用いた薬の有害事象予測の報告はなく、その機序は不明である。心臓外科手術術前の d-ROMs 値の高値の患者は、術後合併症のリスクが増加する⁷⁹⁾。また、酸化ストレス関連遺伝子の変異や増加により薬の副作用が増加する⁸⁰⁾、との報告がある。このことより、AED 投与前に血漿 d-ROMs 値を測定することは、有害事象の発生確率を推測することができ、早期に発見できる可能性は高い。特に意思表示できない SMID 患者にとっては、非常に有用な予測マーカーになりうると考えられる。

d-ROMs 値と有効性の関係を response ratio で確認したところ、d-ROMs 値が高いほど response ratio が低下する傾向が認められた。(Fig. 12) このことは、前述の継続率や有害事象とも共有できる傾向であり、d-ROM 値>500 の Very high-level oxidative stress の場合、特に注意すべき患者として、観察すべきであると考えられる必要がある。

Newer AED の LTG と LEV には、神経保護作用や抗炎症作用を有するという種々の報告がある⁸¹⁻⁸⁴⁾。そこで LTG と LEV がラジカル消去能を有するか、ESR を用いて 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH ラジカル) を測定したところ、両剤ともに DPPH ラジカル消去能は認められなかった。つまり、LTG、LEV は直接、生体内酸化ストレスを軽減させる効果はなく、Newer AED 追加により、てんかん発作回数が減少したことで d-ROMs 値も減少したのではないかと推察した。

また、d-ROMs test 値は、フリーラジカルにより生じたヒドロペルオキシドである。ヒドロペルオキシドは、金属イオンが存在するなど一定の条件下でフリーラジカルを産生することが知られており、酸化ストレスマーカーだけでなく、フリーラジカル増幅因子にもなりうることが知られている⁴⁹⁾。そのため、過度に高い酸化ストレス下では、有害事象の発現率の上昇や、発作抑制効果が減弱する結果の原因となった可能性がある。

ヒドロペルオキシドは、その前駆物質であるペルオキシラジカルが不飽和脂肪酸と反応することにより生成される。ビタミン E は、ペルオキシラジカルの捕捉反応を阻害する⁸⁵⁾ ことから、血漿 d-ROMs 値が極端に高い患者には、ビタミン E を先行投与することで、d-ROMs 値を減少させ、LTG、LEV の安全性の向上や発作抑制効果を上げることが推測される。なお、抗酸化ビタミンとしてビタミン C も広く知られているが、ヒドロペルオキシドは脂溶性物質であるため、水溶性のビタミン C を捕捉しても効果は乏しいと思われる。

d-ROMs の測定時期および頻度について、本研究では、LTG、LEV 投与前に測定することで、安全性の指標になることを示した。また、医療者が確認しづらい夜間のでんかん発作や、非けいれん性発作による、てんかん重積状態を未然に

防止するためにも、定期的な d-ROMs 値モニタリングを行うことが有用であると考えられる。

さらに、Fig. 13 では各 d-ROMs level 別の Newer AED 投与前後のてんかん発作改善率を検討した。

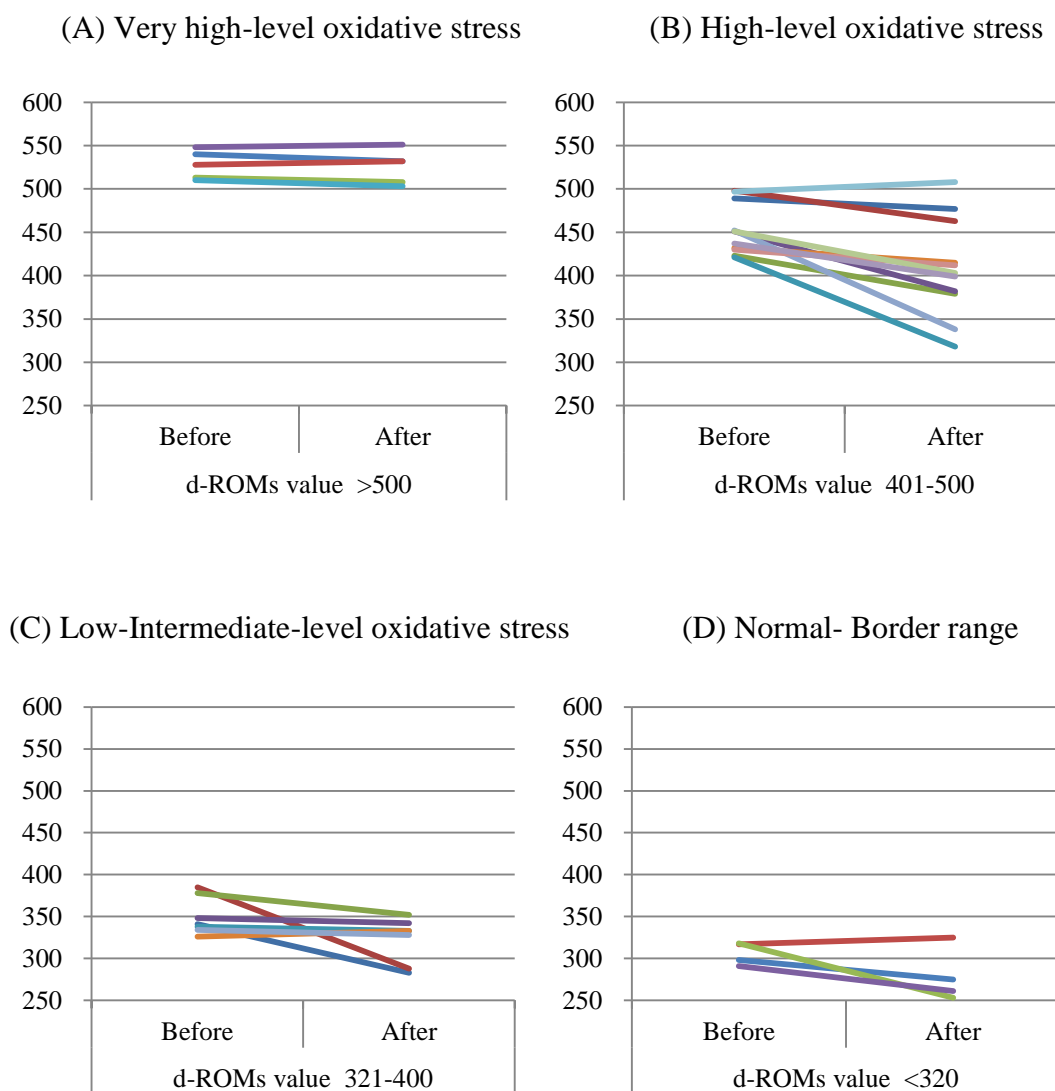


Fig.13 Change of the d-ROM level before and after the New AED addition.

(Paired t-test) (A)P=0.36, (B)P<0.01, (C)P=0.10, (D)P=0.16

d-ROMs Unit is U.CARR

Newer AED の追加投与で、てんかん発作の有意な減少を認めた患者の、d-ROMs 値 401-500 の High-level oxidative stress 群のみ (P<0.01) であった。d-ROMs

値が 321-400 の Low-Intermediate-level oxidative stress 群および、d-ROMs 値<320 の Normal- Border range 群は、てんかん発作の減少傾向を示しながらも、統計学的に有意な減少は認められなかった。

このことは、各群における解析人数が少ないことも大きく影響していると思われる。今後、解析人数を増やして検討する必要がある。

しかし、d-ROMs 値>500 の Very high-level oxidative stress 群は、発作回数が不変または悪化していた。このことは、**Fig. 12** の Newer AED の有効性 (Response ratio) と、d-ROMs 値の関係とも同様の結果が示されたことより、Very high-level oxidative stress (d-ROMs 値>500) 群は、Newer AED の効果が現れにくいことが示された。

以上の結果から、Newer AED の有効性・安全性において、投与前に d-ROMs 測定を実施し、d-ROMs が異常値を示した場合、投与後の副作用を注意深く観察すること、特に、d-ROMs 値>500 の患者に投与する際は、有効性・安全性ともに望ましくない結果になる可能性が高いことを考慮すべきである。このように、予後予測をすることで、SMID 患者のてんかん薬物療法が実施されることで、現状よりもよりよい AED 治療が可能になると考えられた。

第七節 小括

本章において、SMID の難治性てんかんに対する、Newer AED (LTG、LEV) 追加投与における、それぞれの AED の安全性と有効性の予測指標として、d-ROMs 値が有用であることを明らかにした。

これまでは、SMID 患者の難治性てんかんに対する薬物療法において投与された AED の安全性と有効性の判断は困難を極める。なぜなら、SMID 患者は自己の意思表示が困難であり、医療者が客観的に見て判断できる症状においてのみ、AED の安全性と有効性の判断をするしかない。

本研究の結果より、今後は、血漿 d-ROMs 値を測定し評価することで、てんかん発作の予後予測や、Newer AED (LTG、LEV) の有効性と安全性の投与前予測することが可能となり、患者にとって有益なてんかん薬物療法が提供できるようになると考えられた。

総 括

日本の障害児・者の医療は、重症度に応じて公的な保険支援によりサービスを受けることができる。そして、国立療養所から始まった、重症の障害児・者に特化した施設は、民間にも拡大し、今やその病床数は少なくない。このように、SMID 患者が人間の尊厳を保ち、現疾患や併存疾患と付き合いながら生活できる環境システムの構築は、まだまだ不十分な点が多いにせよ、欧米諸国と比較すると非常に先進的である。

このようなハード面の充実の一方、提供する医療そのものは充実されていないのが現状であり、その薬物療法においても経験則による治療が行われている。このことは、患者背景が多様であるため一元管理しにくい部分が存在するためと考えられるが、SMID 患者に対する薬物療法も EBM に沿って行う必要があり、早急な EBM の確立が求められている。今回、SMID 患者に対する薬物療法の中でも、難治性てんかんを中心に検討を加えた。

一般のてんかん薬物療法は、患者自身との問診が非常に重要な評価・判断の因子となるが、SMID 患者は、自己表出が困難であること、てんかん発症時期が出生後早期であること、West syndrome や Lennox-Gastaut syndrome 等の難治性てんかん既往率が高いことなどにより、非常に薬物療法の評価や判断が非常に難しく、脳波検査や薬物血中濃度測定だけではなく、他の有用な客観的指標が求められている。

本研究では SMID の、「現状」、「AED の使用実態」、および、酸化ストレスを指標とした「てんかん発作の予測」、「新規 AED の有効性・安全性」を、検討した。その結果、SMID 患者のてんかん発作について、酸化ストレス、特に d-ROMs が大きく関連していることが明らかとなり、血漿 d-ROMs 測定を実施することで、てんかん発作の予後予測の可能性を示した。また、Newer AED (LTG、LEV) による薬物療法を行う際、AED 投与前後に、血漿 d-ROMs 値を測定することで、Newer AED (LTG、LEV) の、有効性・安全性の予測が可能であることが、明らかとなった。

今回実施した d-ROMs 測定は、臨床現場で行うことができたことから、他の酸化ストレスマーカー測定より実臨床現場において有用な評価指標であると考えている。

参考文献

- 1) Jillian P, Steven C. *Profound intellectual and multiple disabilities: Nursing complex need*. London: Wiley-Blackwell; 2009.
- 2) Penney L, Carol O. *People with profound and multiple learning disabilities: A collaborative approach to meeting complex need*. London: David Fulton publishers; 1998.
- 3) 小西徹. 重症心身障害 (SMID) とてんかん. *Epilepsy* **2013**; 17: 113-117
- 4) 有馬正高. 重症心身障害医療の達成してきたこと. *日本重症心身障害学会誌* **2011**; 36: 7-18
- 5) 有馬正高. 重症心身障害児医療の歴史. *Dental Medicine Research* **2010**; 30: 199-203
- 6) 岡田喜篤. 世界唯一の重症心身障害児医療福祉の今日的意味. *日本重症心身障害学会誌* **2013**; 38: 3-9
- 7) 厚生労働省 チーム医療の推進に関する検討会. チーム医療の推進について -チーム医療の推進に関する検討会 報告書- 2010.3.19.
- 8) 神奈川県中央児童相談所. 重症心身障害者実態調査報告書. 2011.
- 9) Suzuki H, Aihara M, Sugai K. Severely retarded children in a defined area of Japan-prevalence rate, associated disabilities and causes. *No To Hattatsu* **1991**; 23: 4-8
- 10) Suzuki J, Miyajima T, Hujii T. Epidemiological study of cerebral palsy in Shiga Prefecture, Japan, during 1977-2000. Part 1: incidence pattern of cerebral palsy in Shiga Prefecture with reference to birth weight and gestational age. *No To Hattatsu* **2009**; 41: 279-283
- 11) 公益財団法人日本医療機能評価機構. 重度脳性麻痺児の予後に関する医学的調査プロジェクトチーム. 重度脳性麻痺児の予後に関する医学的調査報告書. 2011.

- 12) 渡邊誠司. 重症心身障がい児の栄養療法. 臨床栄養 **2013**; 122: 539-545
- 13) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 齋藤康ら. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究 **2000**; 6: 18-28
- 14) Hashimoto R, Murata M. Research on Rohrer index as an index to evaluate physical status of school aged children. *Journal of Japanese association of human auxology* **2011**; 17: 25-31
- 15) Miyagi K, Ochiai Y, Nakada Y, Hirayasu K, Takaesu E. The prevalence rate and etiology of severe motor and intellectual disabilities syndrome in Okinawa. *No To Hattatsu* **1996**; 28: 508-513
- 16) Suzuki H. Neurological Symptoms and Etiology of Severely Retarded Children. *No To Hattatsu* **1990** ; 22: 539-545
- 17) Fukuda K, Nakagawa Y. The Present Situation of Advancing of Diseases and Aging in the Wards for children and persons with Severe Motor and Intellectual Disabilities (SMID) :A Study of the Cases of Death in the Wards for children and persons with SMID during the 22 Years from 1986 to 2007. *IRYO* **2011**; 65: 371-376
- 18) 小沢 浩. 周産期医療と療育の連携. 脳と発達 **2011**; 43: 212-216
- 19) 佐々木征行, 宮野前健, 山本重則, 今井雅由. SMID データベースから見た重症心身障害児 (者) の重症化. 医療 **2009**; 63: 708-713
- 20) 厚生労働省. 平成 23 年国民健康栄養調査結果の概要. 2012.
- 21) 中山直美, 吉里俊幸, 宮本新吾. 切迫早産の早期診断と治療・管理. 福岡大医学紀 **2011**; 38: 125-130
- 22) 中林正雄, 安藤一人. 新生児仮死発生要因の調査. 平成 4 年度厚生省心身障害研究. 「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」. 86-88
- 23) 井上有史. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告「成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン」. てんかん研究 **2005**; 23: 149-153
- 24) 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン作成委員会」. てんかん治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院, 2010: 49-61.

- 25) 宮田広善. 神経学的合併症の対応と支援 脳性麻痺. 小児科診療 **2008**; 71: 1499-1504
- 26) 北住映二. 神経疾患 脳性麻痺. 日本臨牀 **2010**; 68: 27-32
- 27) Sugiura C, Shiota M, Ieshima A, Ohno K. Epilepsy in patients with cerebral palsy -analysis of frequency and clinical prognosis. *No To Hattatsu* **2003**; 35: 478-483
- 28) 林優子ら. 重症心身障害児者における長期間の病態像の変化に関する研究. 東京: 厚生省 精神・神経疾患研究委託費 重症心身障害における病態の年齢依存性変容とその対策に関する研究 平成 10 年度 研究報告, **1999**: 298-310.
- 29) Kurihara M, Kumagai K, Noda Y, Watanabe M, Imai M. Prognosis in severe motor and intellectual disabilities syndrome complicated by epilepsy. *Brain Dev* **1998**; 20: 519-523.
- 30) Hayashi Y, Hanada K, Horiuchi I, Morooka M, Yamatogi Y. Epilepsy in patients with severe motor and intellectual disabilities: a long-term follow-up. *No To Hattatsu* **2001** ; 33: 416-420.
- 31) 川村哲朗, 廣瀬源二郎. 高齢者とてんかん. *Epilepsy* **2008**; 2: 109-13
- 32) W.Allen.Hauser. Seizure Disorders: The Changes with Age. *Epilepsia* **1992**; 33: S6-14.
- 33) 宮崎修次. 重症心身障害児施設でのてんかん治療の現状と問題点. 重症心身障害研究会誌 **1996**; 21: 84-87
- 34) 小西徹. 重症心身障害児とてんかん. 重症心身障害児の療育 **2012**; 7: 1-8
- 35) 池田博昭, 佐藤英治, 木村康浩, 三宅勝志, 北浦照明ら. 広島大学病院における過去 10 年間の薬物血中濃度測定業務の推移—抗てんかん薬を中心に—. 日本病院薬剤師会雑誌 **2000**; 36: 153-156
- 36) Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* **2003**; 53: 1-17
- 37) 山田真由美, 徳増孝樹, 白井大和, 山村佳代, 笠茂公弘. 実臨床下における抗

- てんかん薬レベチラセタムの併用療法. 新薬と臨牀 **2014**; 63: 301-324
- 38) National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: The diagnosis and Management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE guideline137.London: National Institute for Clinical Excellence; 2012.
- 39) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of Epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* **2005**; 7: 1-64.
- 40) Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J et al. A randomized, Double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* **2015**; 56: 450-459
- 41) Arif H, Buchsbaum R, Pierro J et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol* **2010**; 67: 408-415.
- 42) Digiesi V, Oliviero C, Giannò V, Rossetti M, Fiorillo C, Oradei A, Lenuzza M, Nassi P. Reactive metabolites of oxygen, lipid peroxidation, total antioxidant capacity and vitaminE in essential arterial hypertension. *Clin Ter* **1997**; 148: 515-519
- 43) Ikebuchi M, Nishino Y, Maegawa H, Kashiwagi A. Effect of hyperglycemia on oxidative stress and antioxidant potential in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Int* **2010**; 1: 72-77
- 44) Nonaka T, Fukuda K, Hamanishi C. Can human plasma redox state be used to monitor the progression of rheumatoid arthritis?. *Antioxidant & Redox Signaling* **2005**; 7: 1405-1408
- 45) 森昭胤. 抗てんかん薬と脳保護作用-特にフリーラジカルと関係して-. 脳 **2001**; 4: 293-298
- 46) Nejm MB, Haidar AA, Marques MJ, Hirata AE, Nogueira FN, Cavalheiro EA, Scorza FA, Cysneiros RM. Fish oil provides protection against the oxidative stress in pilocarpine model of epilepsy. *Metab Brain Dis* **2015**; 30: 903-909
- 47) Yamami N, Kongoji J, Nakayama H et al. A discussion on oxidative makers under a

- hyperbaric oxygen environment. *The Japanese Journal of Hyperbaric and Undersea Medicine* **2007**; 42: 85-91
- 48) Hong JY, Sato E, Kira Y, Nishikawa M et al. *Curcuma Aromatica* Inhibits Diabetic Nephropathy in the Rat. *J Food Sci* **2006**; 71: S626-632
- 49) Seki Y. Evaluation of total oxidative stress by d-ROMs testing. *Journal of Analytical Bio-Science* **2009**; 32: 301-306
- 50) Niki E. Oxidative stress and aging. *Intern Med* **2000**; 39: 324-326.
- 51) Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs. *Seizure* **2012**; 21: 780-784
- 52) Imazato T, Ueki Y, Hirakata N, Kuroda N, Kishikawa N, Yano M et al. The degree of oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis(RA): The introduction of the “GAP ratio” yardstick and its applications –A “sampled studies” approach-. *International Journal of Analytical Bio-Science* **2012**; 35: 225-233
- 53) Kitamura K, Nakamura K, Nishiwaki T, Ueno K, Nakazawa A, Hasegawa M. Determination of whether the association between serum albumin and activities of daily living in frail elderly people is causal. *Environ Health Prev Med* **2012**; 17: 164-168
- 54) Morimoto M, Hashimoto T, Kyotani S et al. Investigation of factors contributing to the current status of patients with severe motor and intellectual disabilities and the relationships between those factors. *Journal of severe motor and intellectual disabilities* **2014**; 39: 387-395
- 55) Fukui T, Yamauchi K, Maruyama M, Yasuda T, Kohno M, Abe Y. Significance of measuring oxidative stress in lifestyle-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects. *Hypertens Res.* **2011**; 34: 1041-1045
- 56) Kuramoto N, Kitagawa M. Oxidative stress and antioxidant capacity in the postpartum period. *J Jpn Acad Midwif* **2012**; 26: 201-210

- 57) Matsui K, Iwamoto H, Ohtsuki N, Kobayashi T, Miyake S, Yamada M. The problems of valproate therapy in severely handicapped children--valproate induced hyperammonemia and hypocarnitinemia. *No To Hattatsu* **1991**; 23: 32-38
- 58) Ohtaki U, Ozawa H, Ishizuka T, Kamiishi A, Sasaki K, Nakajima S, Katayama A, Arimoto K, Yagihashi T, Kimiya S. Evaluation of serum total carnitine values in persons with severe motor and intellectual disabilities with enteral (tube) feeding. *No To Hattatsu* **2012**; 44: 374-377
- 59) Mescka CP, Rosa AP, Schirmbeck G, da Rosa TH, Catarino F et al. L-carnitine Prevents Oxidative Stress in the Brains of Rats Subjected to a Chemically Induced Chronic Model of MSUD. *Mol Neurobiol.* **2016**; 53: 6007-6017
- 60) Cao Y, Qu HJ, Li P, Wang CB, Wang LX, Han ZW. Single dose administration of L-carnitine improves antioxidant activities in healthy subjects. *The Tohoku journal of experimental medicine* **2011**; 224: 209-213
- 61) 小林弘典. タンデムマス・スクリーニング. *小児科診療* **2014**; 13: 311-317
- 62) Tanuma N, Miyata R, Hayashi M et al. Oxidative stress as a biomarker of respiratory disturbance in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Brain Dev* **2008**; 30: 402-409
- 63) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* **2005**; 7: S1-S64
- 64) National Institute for Health and Clinical Excellence. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. National Clinical Guideline Centre (UK). Jan 2012.
- 65) 上田均, 酒井明夫, 三田敏夫, 斎藤典彦. てんかん発作を有する重症心身障害児の長期経過について. *臨床精神医学* **1995**; 24: 435-442
- 66) White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* **1999**; 40: S2-10.

- 67) Ishii Y, Tanaka T. Pharmacology and clinical results of levetiracetam (E Keppra®) Tablets), a new antiepileptic drug. *Nihon Yakurigaku Zasshi* **2011**; 137: 95-102
- 68) Yamamoto T, Seung BH, Shimizu M et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed epilepsy or recurrent epilepsy: A multi-center, open-label study. *Epilepsy & Seizure* **2014**; 7: 55-65
- 69) Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* **1995**; 345: 476-479
- 70) Yamauchi T, Kanemoto K, Kawai K et al. Adjunctive therapy with levetiracetam for japanese patients with partial-onset seizures treated by monotherapy –effectiveness and safety of levetiracetam in a practical setting-. *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology* **2014**; 17: 1671-1686
- 71) Kaneko S, Koide Y, Iijima M et al. Drug Use Investigation of Lamotrigine Tablets in Patients with Epilepsy. *Journal of Clinical Therapeutics & Medicines* **2013**; 29: 929-949
- 72) ラミクタール® インタビューフォーム. グラクソスミスクライン. 2016年4月改訂 (第7版)
- 73) イーケプラ® インタビューフォーム. 大塚製薬. 2016年11月改訂(第15版)
- 74) Nojima J, Miyagawa M, Kodama M et al Measurement of the oxidation stress degree by the automated analyzer JCA-BM 1650. *Igakukensa* **2010**; 59: 199-207
- 75) Komatsu F, Kudoh H, Kagawa Y. Evaluation of Oxidative Stress and Effectiveness of Low-Dose Glucocorticoid Therapy on Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2007**; 62: 459-464
- 76) Digiesi V, Oliviero C, Giannò V et al. Reactive metabolites of oxygen, lipid peroxidation, total antioxidant capacity and vitamin E in essential arterial hypertension. *Clin Ter* **1997**; 148: 515-519
- 77) Vîrgolici B, Mohora M, Stoian I. A comparative oxidative stress study--obesity with and without diabetes mellitus. *Romanian journal of internal medicine* **2005**; 43:

261-268

- 78) Gerardi G, Usberti M, Martini G et al. Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation. *Clin Chem Lab Med* **2002**; 40: 104-110
- 79) Suehiro K, Tanaka K, Matsushita T et al. Preoperative hydroperoxide concentrations are associated with an increased risk of postoperative complications after cardiac surgery. *Anaesth Intensive care* **2014**; 42: 487-494
- 80) Higuchi N. Side effect investigation analysis of the antituberculous drug and correlative analysis with the genetic polymorphism. *Nagasaki University a doctoral dissertation* **2007**.
- 81) Kapoor R, Furby J, Hayton T et al. Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurology* **2010**; 9: 681-688
- 82) 卜部貴夫, 北角和浩. Lamotrigine の神経保護作用. *神経内科* **2012**; 76: 601-612
- 83) Gibbs JE, Walker MC, Cock HR. Levetiracetam: antiepileptic properties and protective effects on mitochondrial dysfunction in experimental status epilepticus. *Epilepsia* **2006**; 47: 469-478
- 84) Kim JE, Choi HC, Song HK et al. Levetiracetam inhibits interleukin-1 β inflammatory responses in the hippocampus and piriform cortex of epileptic rats. *Neurosci Lett* **2010**; 471: 94-99
- 85) Yamauchi R. Oxidation products of Vitamin E. *Journal of Japan Oil Chemists' Society* **1999**; 48: 95-102

発表論文

第一章

Morimoto M, Hashimoto T, Suzaki I, Satomura S, Shimakawa S, Naito E, Hamada S, Kyotani S. Investigation of factors contributing to the current status of patients with severe motor and intellectual disabilities and the relationship between those factors.

Journal of severe motor and intellectual disabilities **2014**; 39: 387-395

重症心身障害児（者）の現状に關与する諸要因及び相互關連性に関する検討.

日本重症心身障害学会誌 39 卷 3 号 387-395 頁.

第二章

Morimoto M, Suzaki I, Satomura S, Shimakawa S, Naito E, Hashimoto T, Nakatsu T, Ito E, Kyotani S. Epilepsy Properties and Seizure Suppression in a Severe Motor and Intellectual Disabilities. *International Journal of Clinical Medicine* **2016**; 7: 182-192

第三章

Morimoto M, Satomura S, Hashimoto T, Ito E, Kyotani S. Oxidative Stress Measurement and Prediction of Epileptic Seizure in Children/Adults with Severe Motor and Intellectual Disabilities. *Journal of Clinical Medicine Research* **2016**; 8: 437-444

第四章

Morimoto M, Satomura S, Hashimoto T, Kyotani S. A study of oxidative stress and the newer antiepileptic drugs in epilepsy associated with severe motor and intellectual disabilities. *Journal of the Chinese Medical Association* **2017**; 80: 19-28

謝 辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、多くの御支援、御指導と御鞭撻を賜りました、指導教官である徳島文理大学薬学部 京谷庄二郎教授に、甚大なる謝辞を表します。厳しく御指導いただいたこと、また時には優しく励ましていただいたことを通して、私自身の至らなさを実感できたことは、今後の努力の糧になるものであります。

学位論文審査において、貴重な御指導と御助言を頂きました、徳島文理大学薬学部 赤木正明教授、同 井上正久教授、徳島文理大学香川薬学部 伊藤康一教授、徳島大学薬学部 土屋浩一郎教授 に、深謝致します。

本研究におけるデータの統計学的解析の解釈について、多様な視点で御指導を賜りました、早稲田大学先端生命医学センター教育・総合科学学術院 伊藤悦朗教授に、深謝致します。

本研究の遂行にあたり、臨床の立場から多大なる御助言を賜りました、徳島赤十字ひのみね総合療育センター顧問（前園長） 橋本俊顕博士に、深謝致します。ディスカッションを通じて様々な知見を御教授いただきました、同センター小児科副部長 里村茂子博士に、深謝致します。本研究の基盤となる重症心身障害児・者の背景を医師の立場として御指導いただきました、同センター園長 中津忠則博士に、深謝致します。

また、博士課程への進学にご支援、御指導を賜りました徳島文理大学薬学部医療薬学講座 山川和宣教授に、深く感謝致します。さらに、多忙な職場環境の中、寛容な心で御理解いただきました、徳島赤十字ひのみね総合療育センター診療部薬剤課長 浜田茂明先生に、厚く感謝致します。

最後に妻 絵美の理解と献身、娘 真由と美柚の笑顔、両親や祖父母・義父母・義兄弟・義甥姪等多くの方々の支えにより、本稿を成し遂げることができたことを申し添え、感謝の気持ちを述べたいと思います。