

重症心身障害の治療と予防への試み

春日井市
愛知県心身障害者
コロニー



春日井市のゆるキャラ
道風くん

春日井市：
香澄麻、
小野道風の
生誕地

愛知県心身障害者コロニー中央病院・施設診療部
中西 圭子

県民新聞2018.2.3.

愛知県心身障害者コロニー

昭和43年開設 愛知県の発達障害医療の拠点

高麗寺駅から
バスで17分!

こぼと寮

発達障害
研究所

心身の発達障害に
ついて研究する
日本で唯一?の研究所

中央病院

心身に障害のある人
を対象に医療

重症心身障害児
・者施設

その他
リハビリセンター
特別支援学校 などを併設

重症心身障害児(者)とは?

・児童福祉法では、
「重度の知的障害と重度の肢体不自由が重複する児童」と定義。

大島分類	21	22	23	24	25	IQ
	20	13	14	15	16	70
	19	12	7	8	9	50
	18	11	6	3	4	35
	17	10	5	2	1	20

移動機能
走れる
歩ける
歩行障害
動ける
動かせり

新版 重症心身障害者教育マニュアル
(監修版出版より)

重症心身障害の発症頻度

・愛知県(2011年) 児童福祉法が把握している重症心身障害児(者)数
2736名(人口の0.0368%)

日本全体で 約47000名くらい?
このうち約30%が施設入所、約70%が在宅(2010年)と考えられる。

・大阪府(2012年)
身体障害者手帳(1または2級) 療育手帳(A1またはA2)の所持者
0.09% (人口比)

約1000~3000人に1人

新版 重症心身障害者教育マニュアル
(監修版出版より)

重症心身障害の発症原因

低酸素または仮死などの分娩異常	21.5%
その他の出生前原因	13.7%
髄膜炎、脳炎後遺症	8.7%
てんかん後遺症	6.5%
低出生体重児	6.4%
染色体異常症	5.0%
脳外傷後遺症	3.3%
その他の外因によるもの	2.9%
原発性小脳症	2.5%
原因不明	3.8%

出生前：周産期：出生後要因 ≈ 1：1：1

胎児期～小児期における脳損傷によるものがほとんど。

平成26年度
全国重症心身障害児
施設実態調査より


重症心身障害児・者の合併症

- <神経疾患> てんかん 筋緊張亢進 など
- <精神疾患> 常同行為 自傷行為 など
- <呼吸器疾患> 喘鳴 呼吸困難 誤嚥性肺炎 など
- <骨・筋疾患> 拘縮・変形 骨折・脱臼 など
- <皮膚疾患> 化膿症 褥瘡 接触性皮膚炎 など
- <消化器疾患> 嘔吐 イレウス 便秘 など
- <泌尿器疾患> 尿路感染 尿路結石 水腎症 など

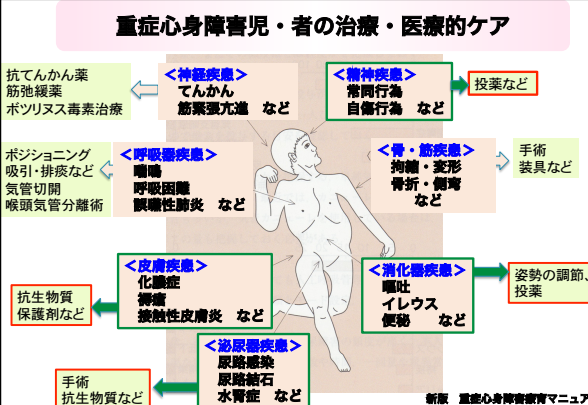
新版 重症心身障害者教育マニュアル
(監修版出版より)

重症心身障害児・者の治療・医療的ケア

- 原因： 胎児期～小児期における脳損傷によるものが多い。
後遺症？
- 治療・医療的ケア：
 - 合併症に対するものが中心。
(合併症を防ぐ、あるいは軽くする)
 - QOL (Quality of Life; 生活の質)を改善する。



重症心身障害児・者の治療・医療的ケア



- 神経疾患**： てんかん、筋緊張亢進 など
 - 抗てんかん薬、筋弛緩薬、ボツリヌス毒素治療
 - 投薬など
- 精神疾患**： 常同行為、自傷行為 など
 - 投薬など
- 呼吸器疾患**： 喘鳴、呼吸困難、誤嚥性肺炎 など
 - ポジショニング、吸引・排痰など、気管切開、喉頭気管分離術
 - 手術、器具など
- 骨・筋疾患**： 拘縮・変形、骨折・脱臼 など
 - 手術、器具など
- 皮膚疾患**： 化膿症、褥瘡、接触性皮膚炎 など
 - 抗生物質、保護剤など
- 消化器疾患**： 嘔吐、イレウス、便秘 など
 - 姿勢の調節、投薬
- 泌尿器疾患**： 尿路感染、尿路結石、水腎症 など
 - 手術、抗生物質など

新編 重症心身障害児者マニュアル (医歯薬出版より)

重症児へのボツリヌス毒素 (ボトックス) 治療の効果

- ボツリヌス菌；食中毒を引き起こす。乳児ボツリヌス症
- ボツリヌス毒素を筋肉に微量注射 → 筋肉を麻痺させ、筋伸長反射を減弱させる。約3~6ヶ月効果が持続

1歳未満の赤ちゃんに、はちみつは避けましょう！！


ボトックス治療前 治療後



薬強がとれて、着替えなどの介護負担が軽減 → 本人もリラックスできる


新編 重症心身障害児者マニュアル (医歯薬出版より)

カファアシスト (排痰補助装置)



- 咳の介助 (気道分泌物を除去する)
- 肺炎などの合併症を予防できる

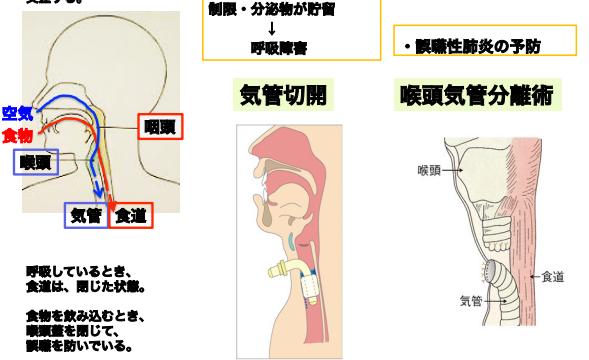
原理



気道に陽圧をかけて肺に空気をたくさん入れる → 陰圧で吸引するように息を吐き出させる

フジ・レスピロニクス社HPより

気管切開 喉頭気管分離術



食物と空気の流れは交差する。

気道が狭い・胸郭の運動制限・分泌物が貯留 → 呼吸障害

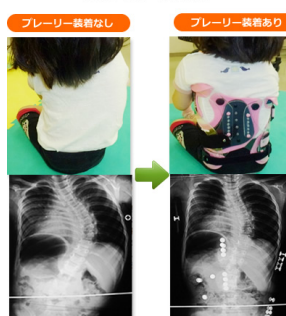
- 誤嚥性肺炎の予防

呼吸しているとき、食道は、閉じた状態。食物を飲み込むとき、咽頭蓋を開いて、誤嚥を防いでいる。

日本耳鼻咽喉科学会神楽川風地方部会HPより

側弯矯正装具「ブレイリーくん」

症例 5歳 脳性麻痺

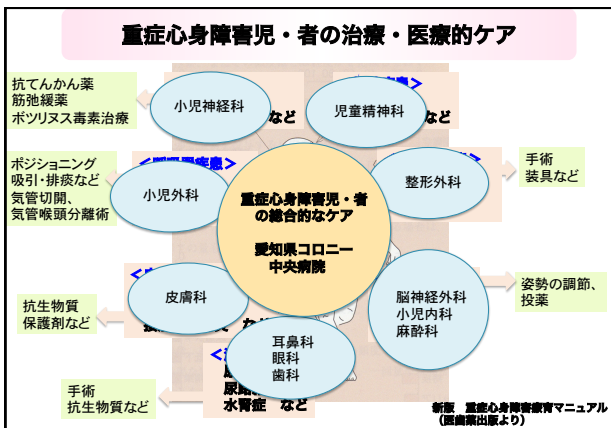


Dynamic Spinal Brace (DSB) II型

従来の受動的・固定的装具 → 能動的・動的装具へ

側弯の進行を防ぐ → QOLを改善

大阪発達障害治療センター 南大阪小児リハビリテーション病院HPより



重症心身障害は予防できないのか！?

低酸素または仮死などの分娩異常	21.5%
その他の出生前原因	13.7%
髄膜炎、脳炎後遺症	8.7%
てんかん後遺症	6.5%
周産期の低酸素・仮死による脳損傷を防ぐために――	
その他の外因によるもの	2.9%
原発性小頭症	2.5%
原因不明	3.8%

出生前：周産期：出生後要因 ≈ 1：1：1
胎児期～小児期における脳損傷によるものがほとんど。

平成26年度 全国重症心身障害児 調査実態調査より



新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)の治療

①低体温療法 ——Azzopardi et al., (2009) UK

低体温あり	163人
低体温なし	162人

- 受傷後早期(6h以内)に33.5℃, 72hr 低体温に。
- 死亡率・重症身体障害の程度は変わらなかった。
- 重症例に対する効果は乏しい。
- 知的発達、精神発達、粗大運動機能は改善。

既に日本でも、臨床で行われている。
新生児脳症に対する低体温療法 Baby Cooling repository Japan 登録制度による3年間の報告 ——Tsuda et al., 2017

- 新生児死亡率は低下している。

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)の治療

②エリスロポエチン(Epo)投与 ——Wu et al., (2016)

- 造血ホルモン、神経保護作用もある
- 第II相試験 (アメリカUCSF, など)

低体温療法+Epo(1,2,3,5,7d, 1000IU/kg iv)	24人
低体温療法+placebo (偽薬)	26人

- 死亡率は変わらなかったが、+Epo群の脳MRI(5d)でinjury scoreが低かった。
- 1歳時の運動機能は改善した。

③幹細胞療法?

自己複製能・分化能をもつ細胞

HIEモデル動物に対する神経幹細胞(NSPC)の投与

ラット胎仔頭 神経幹細胞 スフィア ミューロ 神経細胞層の機能を分解する酵素

コンドロイチナーゼ(ChABC)

HIEモデル動物(脳室内投与)

NSPC+ChABC	NSPC	Control
------------	------	---------


神経幹細胞とコンドロイチナーゼの脳室内投与により脳硬直が軽減した。
→ 臨床応用を考えると、脳室内投与は、非現実的。

Sato et al., Reprod. Sci. 2008

臍帯血；最も臨床に応用しやすい幹細胞源

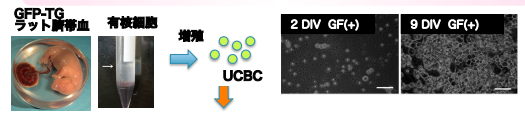
臍帯血幹細胞のメリット

- ・新生児で最も簡便に採取できる幹細胞源。
- ・静脈内投与でも有効。
- ・安全性が確立——既に臍帯血移植が行われている
- ・がん化しない。



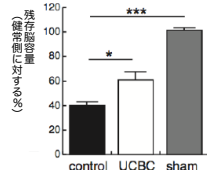
Copyright © 2018
東京女子大学(国研センター)

HIEモデル動物に対する臍帯血幹細胞(UCBC)の投与



HIEモデル動物(腹腔内投与)


	sham	control	UCBC
#1			
#2			




臍帯血幹細胞の投与により、脳梗塞が軽減した。

Nakanishi et al., 2017

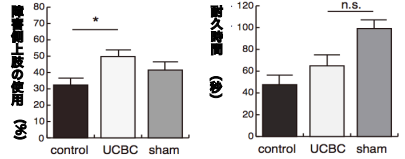
臍帯血幹細胞は、HIEモデル動物の運動機能を改善させた



シリンダーテスト



ロータロッド



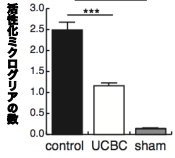
臍帯血幹細胞の投与は、上肢の使用の左右差をなくし、落下までの時間をやや長くさせた。

Copyright © 2018
東京女子大学(国研センター)

臍帯血幹細胞はHIEモデル動物脳内の炎症反応を抑制させた

	健常側	障害側
Cont		
UCBC		
sham		

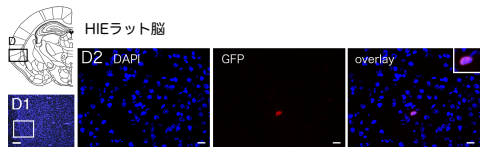
ED1；活性化ミクログリアマーカー



障害側の活性化ミクログリアの集簇はUCBC群で、減少した。

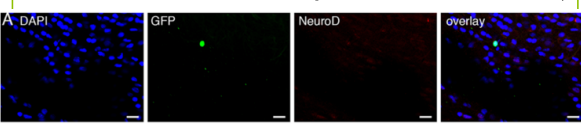
Copyright © 2018
東京女子大学(国研センター)

投与した臍帯血幹細胞は、神経細胞に分化していない。



HIEラット脳

脳内の臍帯血幹細胞数：114 ± 40 cells/個体 (投与した細胞の0.0057%)



脳内に侵入していた幹細胞は、ごくわずかであり、神経細胞マーカーが陰性だった。

Copyright © 2018
東京女子大学(国研センター)

HIEモデル動物に対する臍帯血幹細胞投与実験のまとめ

臍帯血幹細胞は、神経細胞に分化するのではなく、何らかの因子を介して、脳保護作用をひきおこしているらしい。

↓

- ・臍帯血幹細胞の脳保護作用機序が明らかになれば、臨床応用が進むかも？
- ・新たな薬が開発できるかも？

Copyright © 2018
東京女子大学(国研センター)


HIEに対する臍帯血の臨床試験

①アメリカ・デューク大学での臨床試験 (Cotton et al., 2014)

2009.1 - 2012.6. 在胎35w以上のHIE患児

低体温療法+自己臍帯血 (凍結せず重量と赤血球を減らしたものを、中心量4.3ml, 1-5x10⁷個) ; 23人
 低体温療法のみ (対照群) ; 83人

→臍帯血投与による重大な副反応はなかった。
 →1歳時、Bayley III 乳幼児発達検査 (認知、言語、運動) で全スコア85以上
 自己臍帯血の18人中 13人 (72%)
 低体温のみの46人中 19人 (41%)
 →HIEに対する自己臍帯血投与は、**実行可能**。 →第二相試験へ。




脳性マヒに対する臍帯血の臨床試験

②韓国での臨床試験 (Min et al., 2013)

2010.5~11月、10ヶ月~10才の脳性マヒ患児(平均3.3才) 105人
 UCB; **同種異系の臍帯血** (バンクより単核球数3x10⁷個/kg以上、HLA type 4/6以上マッチしたものを免疫抑制剤とともに1回投与
 EPO; rhエリスロポエチン (500 IU/kg 2回 UCB前に投与;

・UCB+EPO+リハビリ (35人)	→30人
・EPO+リハビリ (36人)	→31人
・リハビリのみ (34人)	→29人

→UCB群で1人死亡——UCBとの関連は不明。
 →6ヶ月時、UCB群では、他の2群と比較して、
 粗大運動、Bayley II 精神運動発達検査で高いスコアだった。




HIE・脳性マヒ児に対する臍帯血の臨床試験 (日本)

①大阪市立大学での臨床試験 (新宅先生、日本新生児成育医学会2017)

- ・I相試験—HIE患児に、すでに6例
 自己臍帯血を採取し、造血幹細胞を分離→24, 48, 72時間後に投与。
 →安全性は確認
- ・現在II相試験への準備中。 40-60例集めて18ヶ月後の有効性を評価する予定。

②高知大学での臨床試験

- ・臍帯血バンクに保存した自己臍帯血幹細胞を
 7歳未満の脳性マヒ児に投与。
 すでに2例に実施。



遺伝子治療???

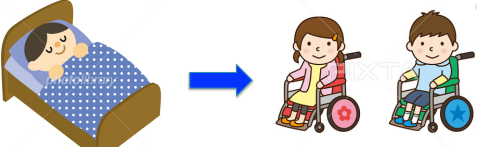
台湾大学・自治医科大学での臨床試験 (Chien et al., 2017)
 自治医大; 村松慎一先生

AADC欠損症; 世界で約130人(日本で6人)
 (Aromatic L-amino acid decarboxylase) という酵素の欠損

- ・乳児・小児期にドーパミンなどの神経伝達物質が合成できなくなり、
 重症の運動機能障害をもたらす遺伝性疾患。
- ・2012年、4人のAADC欠損症患児;
 hAADC遺伝子をアデノ随伴ウイルスベクターで
大脳基底核の脳内に注入。
- ・2017年、10人のAADC欠損症患児;
 同様に注入し、効果判定 (第I/II相試験)
 発熱、ジスキネジア (一種の不随意運動) などの副作用はあるが、
 1年後の運動機能は改善した。




・日本でも自治医科大学で——2016.7月NHK-TVで紹介。
 寝たきりだった子が歩けるようになった、、、と。
 ドキュメンタリー映画「奇跡の子どもたち」(2017.3月)



寝たきり → 介助があれば座れるようになった

これは、特殊な例かもしれませんが、
 今後、さまざまな病気の診断がついて、その原因がわかってくると、
 このような遺伝子治療ができる疾患が増えてくるかもしれません。



重症心身障害の予防?—まとめ—

- 1) 低体温療法
- 2) エリスロポエチン投与?
- 3) 臍帯血幹細胞投与??
- 4) 遺伝子治療???

どうぞ、みなさん、
 希望をもって、
 リハビリを
 続けてください。



新センター予定図

