

3-6. 通常量筋注されたA型ボツリヌス毒素は速やかに近傍の神経終末に吸収されるため、遠隔的あるいは全身的に筋弛緩作用を発現する可能性は理論上予想されないが、海外では遠隔的な呼吸筋に対する影響が疑われた呼吸困難の例が報告されている。

3-7. 本剤は製造工程の初期段階で、培地成分中に米国産ウシ由来成分を用いている。しかしながら米国農務省による欧州連合基準の検疫済のウシを用いており、現在まで伝達性海綿状脳症が本剤によってヒトに伝播した報告はなく、危険性は極めて低いと評価できる。ただし感染の理論的危険性は完全には否定し得ない。

〈安全性の総合評価〉 用法・用量を厳守することによって、重大な副作用・有害事象が発生する可能性は極めて低いものと考えられる。また成人と比して、小児で有害事象が多く発現する可能性は国内外で確認されず、小児への適応は制限される必要はないと考えられる。ただし本剤についての講習を受け、本剤の施注手技かつ失活・廃棄に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じることが重要である。

7. 用法・用量の妥当性

本剤は国内での使用症例の全例を事前登録制とし、適応外使用を制限しているため、下肢痙縮に対する国内経験はほとんどないが、上記の小児11例に対する国内使用経験(4. 国内での使用実態、根津敦夫ほか、脳と発達2006;38:S190.)では、海外主要先進国と同様の用法・用量で明らかな有効性を認めている。

本剤は筋注後ただちに局所筋肉内の末梢神経終末に取り込まれるため、肝臓・腎臓が関与する薬物代謝の人種差に関する影響を受けない。実際、各適応疾患における用法・用量は海外諸国で共通している。またすでに国内で適応されている他疾患においては、本剤を海外諸国と同様の用法・用量で使用するによって、海外諸国と同様の有効性が認められている。

以上の理由から小児下肢痙縮に対しても、国内における本剤の用法・用量は、すでに有用性が確認されている海外主要先進国のものに基づいて決定されることが重要である。たとえば英国では推奨総投与量は4単位/kg(両下肢に同時投与する場合は分割すること)とされているが、仏国と独国では両下肢に同時投与する場合は6単位/kgとされている。ただし英国では1回の上限量は記述されていないが、仏国と独国では上限量は200単位を超えないこととしている。欧米からの臨床経験によると、1回に6単位/kgかつ上限量を200単位とすれば安全性は維持できるので、この用量が妥当と考えられる。また適応年齢を歩行訓練が本格的に開始される2歳以上とすることは、歩行機能の改善とともに下肢拘縮・変形などの合併に対する予防効果上重要であり、妥当であると考えられる。

8. 追加国内使用実態調査の必要性

脳性麻痺の小児に対するA型ボツリヌス毒素療法は、上記(4. 国内の使用実態)のように、我が国でも2004年から積極的に用いられ始め、日常的な使用状況を示す報告も多数なされている。ただしこれらの報告は、痙性斜頸の治療に関するものがほとんどである。

安全性については、国内外の文献あるいは販売元グラクソ・スミスクライン社から公表されている国内使用成績調査において、本剤が誘因となった重篤な有害事象の頻度は極めて低く、比較的 안전한治療薬であることが認められている。

本剤は国内での使用症例の全例を事前登録制とし、適応外使用を制限しているため、下肢痙縮に対する国内経験はほとんどなく、その有効性に関する使用実態を調査することは不可能である。しかしながら本剤の有効性については、すでに適応された疾患において、海外諸国とほぼ共通した用法・用量から同様の効果が示されており、そ

の効果に人種差を認めない。したがって下肢痙縮に対しても、本剤を海外諸国と同様の用法・用量で使用することによって、同様の効果が得られるものと推定される。

以上、現在までの国外における脳性麻痺小児の下肢痙縮例に関する重大な副作用の発現率が極めて低いこと、国内小児例において下肢痙縮に関する実態調査が不可能であること、下肢痙縮に対しても海外と同様の用法・用量で同等の有効性が得られると推定されることなどから、追加国内使用実態調査の必要性は認められないと考えられる。しかしながら適応承認後は使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、有効性の再審査とすべての有害事象を把握する適切な措置を講じることが重要である。

9. その他

小児の脳性麻痺による痙縮に対する本剤の有効性は、大腿内転筋、大腿屈筋群、上肢筋に対しても、近年の海外からの複数の無作為化二重盲検試験で示されており、主要先進国においてはすでに実際の治療に多く使用されている実態が認められる。よって今後、それらの適応拡大についても検討されるべきであると考えられる。

日本小児神経学会薬事委員会報告
脳性麻痺の痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素療法ガイドライン (案)

日本小児神経学会薬事委員会

委員長 伊藤 正利

担当理事 大澤 真木子

委員 根津 敦夫

1 はじめに

A型ボツリヌス毒素 (BTA) は Clostridium botulinum から産生される毒素の1つであり、筋肉に直接注射された場合、ただちに神経筋接合部の末梢神経終末に取り込まれ、アセチルコリンの放出を阻害し標的筋を弛緩させる。その施注は局所的な筋緊張亢進による症状に対して有用であり、現在本邦では眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足の治療に適応認可されている。BTA 療法は対症療法であり、効果は通常2~4ヶ月で消失するため、投与を繰り返す必要がある。

脳性麻痺の下肢痙縮は、特に尖足によって、歩行困難や足関節の拘縮・変形などの重篤な障害をきたし、患児の成長発達に重大な悪影響を与える。日本における脳性麻痺の発生率は、周産期医療の進歩にもかかわらず、近年でも約 0.2% とわずかに上昇傾向である。また脳室周囲白質軟化症による痙性対麻痺型の割合が増加していることから、下肢痙縮に対する治療の重要性はますます増大している。脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足に対する BTA 療法は、複数の無作為化二重盲験でその有効性が認められすでに海外 65 カ国以上で普及している。治療開始時期は、2 歳以降の早期であることが望ましい。

痙性斜頸は、脳性麻痺の小児でもしばしば認められる症状であり、座位不能や摂食困難など ADL の障害や介護負担の増大、また頸椎神経根の圧迫による有痛性筋痙縮などが問題となる。よって小児においても、適切な BTA 療法が必要であると考えられるが、現在痙性斜頸の BTA 療法に関しては、小児における安全性が確立していない。したがって現段階では、2 歳以上の後頸筋に限り治療されることが望ましい。前頸筋の治療は、嚥下障害・誤嚥性肺炎の副作用が発現する可能性が高いため、もともと咽頭筋や喉頭筋が弱い脳性麻痺の小児では行うべきではない。

本ガイドラインは、脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足と、痙性斜頸について、小児においても安全かつ適切に治療が行われるよう解説したものである。BTA 療法の重要な点は、明確な治療の目的・目標であり、治療が単なる無意味な痙縮の軽減であってはならない。治療開始の際には、どのような機能改善を目標にするのか、痙縮に伴う疼痛を軽減させるのか、あるいは介護負担の軽減を目的とするのかに関して、両親や理学・作業療法士らと時間をかけて協議し、また治療後には治療目的が達成されたかどうか、正しい検証がなされなければならない。

2 下肢痙縮に伴う尖足の治療

1) 治療目的;

2歳以上の下肢痙縮に伴う尖足とそれによる歩行障害を改善する。患児の重症度に合わせた治療目標の設定が重要であり、Gross Motor Function Classification System (GMFCS) に準じた治療目標の例を下に記した (GMFCS レベルI、制限なく歩行; レベルII、屋外で制限; レベルIII、歩行補助具を要す; レベルIV、自力移動が困難; レベルV、座位保持不能)。

- ・ GMFCS レベルI～II； 立位での尖足がなくても、歩行時に足底がつま先から着地するために容易に転倒する場合、転倒の軽減と歩行機能の改善が治療目標となる。
- ・ GMFCS レベルII～III； 立位での尖足傾向とつま先歩行の歩行障害をみる場合、立位での尖足の軽減・消失と歩行機能の改善が治療目標となる。
- ・ GMFCS レベルIII～IV； 尖足が著しく尖足拘縮に進行する可能性がある場合、尖足の軽減と足関節のROM保持が治療目標となる。また短下肢装具装着の際に、痙縮による疼痛がある場合、その軽減も治療目標となりうる。ただし、すでに関節の可動域を他動的に変化させる事は不可能な状態すなわち著しく足関節が拘縮している場合には BTA 療法の適応はなく、整形外科的手術を検討すべきである。
- ・ GMFCS レベルV； 腓腹筋治療による尖足の軽減だけではADLの改善は予想されず、BTA 療法の適応は慎重を要す。

2) 用法・用量；

- ・ ボトックス注100を生食水2.0mlで溶解し、5単位 / 0.1mlの濃度にして用いる。
- ・ 罹患している腓腹筋の内側及び外側頭のそれぞれ2カ所に分割して施注する。
- ・ 初回推奨投与量は、片麻痺の場合4単位 /kg 体重とし、両麻痺では6単位 /kg 体重とし両肢に分割投与する。
- ・ 1回の総投与量は200単位を超えないこと。
- ・ 投与間隔は3ヶ月ごとより頻回であってはならない。

3) 経過観察；

- ・ 効果発現には通常数日を要し、最大効果は1～2週後にみられる。1回の治療で約2～4ヶ月間効果が持続する。定期的な診察によって、最大効果と効果の持続期間を判定する。
- ・ 歩行障害の評価尺度には、Foot contact scale (歩行中の足底の接地状況を評価) を用い、治療前後におけるスコアの変動を効果判定の基準にする(1段階以上の改善で治療有効と判定)。

〈Foot contact scale〉

<u>Initial foot contact</u>	<u>Score</u>
Normal heel strike (正常に踵から着地)	0
Flat foot (足底全体で着地)	1
Toe then heel (つま先から着地し、次に踵をつく)	2
Mild toe walking (軽度に踵を上げて つま先で歩く)	3
<u>Marked toe walking (著明に踵を上げて つま先で歩く)</u>	<u>4</u>

- ・ また歩行障害の評価尺度には、Gross motor function measure (GMFM) の立位、歩行、走行項目を用い、その総合スコアの変動を効果判定基準にすることもできる。
- ・ 痙縮の評価尺度には、BoydによるTaudiew scale(変法)を用い、R1(伸張反射で最初に抵抗を示す角度)とR2(受動的ROM)の差について、治療前後の変動を評価する。

2 痙性斜頸の治療

1) 治療目的；

2歳以上の頸部後屈、側屈、回旋などの姿勢異常を改善する。座位・立位保持や摂食などのADLをどの程度改

善させるかなどの、具体的な治療目標の設定が重要である。また神経根の圧迫を伴うと有痛性筋痙縮の原因となるため、疼痛の軽減も、重要な治療目標である。

2) 用法・用量；

- ・ボトックス注100を生食水2.0mlで溶解し、5単位 / 0.1mlの濃度にして用いる。
- ・広頸筋、胸鎖乳突筋や斜角筋の治療は、嚥下障害・誤嚥性肺炎の副作用が発現する可能性が高いため、嚥下または呼吸障害をもつ脳性麻痺の小児では行うべきではない。止むを得ず胸鎖乳突筋に施注する場合は、一側に限る。
- ・後頸筋に対する初回推奨投与量は、1単位 /kg 体重である。
- ・罹患している後頸筋（頭板状筋、僧帽筋、肩甲挙筋）が複数ある場合には、分割して施注する。
- ・傍脊柱筋に対する初回推奨投与量は、1単位 /kg 体重である。
- ・初回総投与量は2 単位 /kg 体重、または50単位を超えないこと。
- ・効果が不十分な場合には、頸部筋・傍脊柱筋ともそれぞれ2単位 /kg 体重まで増量を試みる。ただし、1回の治療あたり合計 100 単位をこえないこと。
- ・投与間隔は3ヶ月ごとより頻回であってはならない。

(イ) 経過観察

- ・効果発現には通常数日を要し、最大効果は1~2週後にみられる。1回の治療で約2~4ヶ月間効果が持続する。定期的な診察によって、最大効果と効果の持続期間を判定する。
- ・痙性斜頸の評価尺度には、Tsuiの評価尺度（変法）を用い、治療前後における総合スコアの変動を効果判定の基準にする。

〈Tsuiの評価尺度（変法）；

総合点 = (A × B) + C + D)

総合点 5点以上の改善で“有効”、10点以上の改善で“著明に有効”とする。

A 頭部偏倚

回旋 (°): 0、なし; 1、<15; 2、<30; 3、<45; 4、> 45

側屈 (°): 0、なし; 1、<15; 2、<30; 3、<45; 4、> 45

前・後屈(°): 0、なし; 1、<15; 2、<30; 3、<45; 4、> 45

B 持続: 1、間歇的; 2、持続的

C 体軸偏位

側彎 (°): 0、なし; 1、<15; 2、<30; 3、> 30

肩挙上(°): 0、なし; 1、<7 ; 2、<15; 3、> 15

D 頭部の不随意運動

重症度: 1、軽度; 2、重度

持続: 1、間歇的; 2、持続的

- ・また痙性斜頸の評価尺度には、Pediatric evaluation of disability inventory (PEDI) を用い、その総合スコアの変動を効果判定基準にすることもできる。
- ・痙性斜頸に伴う疼痛の評価尺度には Pain scale を用い、治療前後におけるスコアの変動を効果判定の基準にする。

〈Pain scale; 総合点 = A × B〉

A 重症度: 0、消失; 1、軽度; 2、重度

B 持続性: 1、間歇的; 2、持続的

4 BTA 療法の注意事項

- 1) アナフィラキシー様症状を起こす可能性があるため、施注の際には、その発現にそなえること。
- 2) 本剤に対する中和抗体が産生され、効力が消失する可能性があるため、短期間の反復投与や多量投与は避けなければならない。用法・用量を遵守すること。
- 3) 初回 BTA 療法では、なるべく少量から開始することが望ましく、投与後は過剰な薬理反応による脱力等の副作用(腓腹筋治療では立位・歩行困難、後頸筋治療では垂れ首)に留意すること。
- 4) 痙性斜頸の治療では、投与前に、嚥下、発声、呼吸状態を評価し、投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、呼吸困難などの発現に留意すること。
- 5) 後頸筋治療では、施注の際に大後頭神経の傷害がないように注意すること。

5 BTA 療法における禁忌と慎重投与

- 1) 本剤の成分に対する過敏症がある患者。
- 2) 注射部位に炎症、感染症がある患者。
- 3) 神経筋接合部に異常(重症筋無力症、Lambert-Eaton 症候群など)がある患者。
- 4) 経筋ブロックを来す可能性のある薬剤(アミノグリコシド系抗菌薬など)を使用されている患者。
- 5) 筋弛緩薬(ダントロレンナトリウムなど)を使用されている患者。
- 6) 痙性斜頸の治療においては、慢性的に呼吸、嚥下障害が著しい患者。
- 7) 筋力低下や筋萎縮、全身的痩せが著しい患者。
- 8) 標的筋の関節拘縮が顕著(Taudiew scale (変法)のR1・R2差が⁸10度未満)な患者。
- 9) 治療後、期待した効果が得られなかった患者。

6 備考; BTA 製剤(ボトックス注100[®]、グラクソ・スミス・クライン社) 承認条件

- 1) 再審査期間中は、使用症例の全例を事前登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。
- 2) 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
- 3) 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

上記のため処方は、効能別に開催される講習及び実技セミナーに参加した医師に限る。

7 文献

- 1) 小寺澤敬子ら。姫路市における15年間の脳性麻痺発生の動向。脳と発達 2007; 39: 32-36.
- 2) Koman LA, et al. Management of spasticity in cerebral palsy with Botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. J. Pediatr. Orthop 1994; 14: 299-303.
- 3) Corry IS, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equines: A randomized prospective trial. J. Pediatr. Orthop 1998; 18: 304-311.

- 4) Flett PJ, et al. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. J. Pediatr. Child Health 1999; 35: 71-77.
- 5) Ubhi BB, et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. Arch. Dis. Child 2000;83:481-487.
- 6) Koman LA, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Pediatr. Orthop 2000; 20:108-115.
- 7) 足立昌夫ら。重症心身障害児(者)の痙性斜頸・過緊張に対するボツリヌスA型毒素療法の初期効果。脳と発達 2006; 38: 425-430.
- 8) Boyd R et al. Validity of a clinical measure of spasticity in children with cerebral palsy in a randomized clinical trial. Dev Med Child Neurol 1998; 40: 7.
- 9) Tsui JK, et al. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Can J Neurol Sci 1985; 12: 314-6.

9) BOTOXに関連する有害事象は認められましたか? YES () NO			
10)	・BOTOX 投与前には、整形外科的手術の必要性がありましたか?	YES	NO
	・BOTOX 投与後の手術必要性はいかがでしたか?	YES	NO
11)	・施注後、理学療法や作業療法、介護に関して変化はありましたか?	YES	NO
	・YESの場合、それはどのようなものでしたか? ()		
12)	BOTOX 治療の全般的な印象をお聞かせください。		

要望書

厚生労働大臣

尾辻 秀久殿

平成 17 年 10 月 3 日

日本小児科学会 会長

衛藤 義勝

日本小児神経学会 理事長

飯沼 一字

小児科領域におきましては、けいれん重積やてんかん重積などのてんかん重積様病態は、それまで元気だった乳幼児に突然おこり、一部では重篤な神経学的後遺症をのこしあるいは生命の危険を伴うものであります。その発生頻度は、平成 15 年度厚生労働省科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進事業 主任研究者大澤真木子）により大塚頌子らが報告した「小児のてんかん重積状態に関する岡山県の調査」で 10 万人当たり 37.6 人と推定され、15 歳未満の人口 18 万人とすると、この年齢層では年間約 6,800 人のてんかん重積が発症していると推定されます。また発症年齢は 2 歳未満が約半数を占めておりました。静注用フェノバルビタールナトリウムは、てんかん重積様病態の治療に欧米にて古くから認められていた優れた薬剤であります。てんかん重積様病態の約半数は第 1 選択薬のジアゼパム製剤で頓挫することが可能であり、本剤は第 2 次薬剤として有用であります。したがって、小児に限ってみますと、年間約 3,400 人に使用されることとなります。そこで静注用フェノバルビタールナトリウム（ノーベルファーマ株式会社）を小児のてんかん重積様状態に対する希少病医薬品としてお認め頂きます事をここに要望致します。

小児神経学領域におけるフェノバルビタール製剤の使用実態調査

日本小児神経学会薬事委員会

林 北見、須貝 研司、山本 仁、服部 英司、高橋 幸利、山内 秀雄、伊藤 正利

はじめに

フェノバルビタール（以下 PB）はてんかん治療における重要な選択肢であり、注射製剤ではけいれん重積症に対する効能も有している。しかし、我が国では筋注用製剤のみ認可されているために、進行中のけいれん発作に対する使用実績はごく少ないと推測される。現在、我が国において新生児けいれんを対象として新規開発された PB 静注製剤の臨床治験が進行しており、認可された際には小児神経学領域でも使用選択肢となる可能性が高い。我が国での PB 製剤の使用実態と静注用製剤への要望を把握する目的で、日本小児神経学会評議員を対象としてアンケート調査を行った。また、日本てんかん学会事務局を通して、てんかん学会評議員に対して同じ内容のアンケート調査を依頼した。

方法

日本小児神経学会評議員および日本てんかん学会評議員に対して、調査趣旨と設問用紙を含むアンケートを事務局からインターネットメーリングリストを用いて送付し、記名回答を依頼した。

結果

日本小児神経学会評議員 210 名のうち、73 名 (34.8%) から回答を得た。小児神経学会評議員との重複を除き、てんかん学会評議員からの回答は 19 名であり、うち 6 名は小児神経学会に所属する小児科医であった。以下、両学会の小児科医 79 名からの回答を集計した。

過去に PB 製剤を使用した経験について、「使用したことがない」が 37 名 (46.8%)、「使用したことがある」42 名 (53.2%) であり、経験ありのうち、静注用製剤 13 名、筋注用製剤を筋注した 20 名、筋注用製剤を静注した 12 名であった。

使用対象はけいれん 30 名と最も多かったが、脳保護 (4 名)、鎮静 (8 名) への使用もみられた。

けいれん治療において使用量の回答があった 23 名中 8 名ずつが 5-10mg/kg と 10-20mg/kg であったが、全体では 2-30mg/kg と幅があった。血中濃度については無回答が多かったため集計から除外した。

けいれん治療の対象となった発作型は 27 名が二次性全般化を含む全身性强直間代発作、部分発作が 7 名であり、他の発作型への適用はごく少数であった。

有効性については、回答者 30 名中 15 名 (50%) が 75% 以上の症例で「有用」と回答したが、有用であったのは対象症例の 50% 未満と回答した医師も 8 名 (26.7%) であった。副作用については回答者 31 名のうち 18 名 (58.1%) が「なし」であったが、呼吸抑制 (7 名)、循環抑制 (3 名)、過度の鎮静 (3 名) と少数ながら副作用ありとの回答もみられた。

今後 PB の静注用製剤が開発、市販されたと仮定して、PB を臨床の場で使用するか否かの質問に対しては、5 名のみが他の薬剤で代替できるため必要なしと回答したが、多くは使用の可能性ありと回答し、その対象はてんかん (58 名)、脳保護 (22 名)、不安、緊張の鎮静 (16 名) であった。

予想される PB 静注用製剤の選択順位としては、第 3 選択肢 (20 名) が最も多く、ついで第 4 選択肢 (16 名)、第 2 選択肢 (13 名) であった。他の薬剤を含めた選択順位を比較すると (表)、第 1 選択肢はジアゼパム (以下 DZP 42 名) が最も多く、ミダゾラム (以下 MDL) は第 1 から第 3 選択、フェニトイン (以下 PHT) は第 2 から第 4 選択、ペントバルビタール (以下 PTB) は第 3 から第 6 選択、リドカイン (以下 Lid) は第 4 から第 6 選択であった。PB と PHT とを比較すると、PB を優先が 16 名、PHT 優先が 30 名であったが、他の 12 名は PHT を治療選択肢としないと回答していた。

考察

現在我が国で市販されている PB 製剤は筋注用であり、静注は不可とされている。筋注後の血中濃度上昇は遅いため、けいれんが持続している場合の治療選択肢とはなりにくく、もっぱらけいれんが止まった後の再発予防、脳炎脳症に対する脳保護や鎮静を目的とした使用法が多いと考えられる。

けいれん発作、特にけいれん重積症に対する治療選択は、我が国ではおおむね DZP が第1選択肢であり、7-8割の症例で有効とされている。DZP 無効例には PHT が第2選択肢であるが、治療抵抗性の症例に対しては PTB による麻酔療法が行われている。一方、諸外国のガイドラインではロラゼパムが第1選択肢であり、第2選択肢はフェニトイン、第3選択肢として PB 静注があげられている。日本にはいずれの製剤も導入されていないため、前述のような選択肢となっているのが実情である。

今回の調査では、やはり小児科医の半数は PB の使用経験なしとの回答であった。使用経験ありと回答した施設でも症例数は少なく、20年以上前の経験であるとの回答も多く、現在も使用している施設は多くないことが推測される。使用に際しての選択順位や使用量もまちまちであるため、その有効性や有害事象に関する検討は十分ではない。しかし、有効性についての質問に対して、70% 以上の回答者が使用症例の 50% 以上で有用であったとしており、臨床現場での選択肢として検討する意義はあろう。一方、頻度は高くないものの、呼吸抑制や循環動態への影響を有害事象として回答した施設もあり、添付文書の記述に従った慎重な使用が必要である。

けいれん重積症における PB 静注と PHT 静注との有効性を比較した研究は小児では見あたらない。成人領域では Shaner らが DZP と PHT 併用治療と PB 単独治療とを比較し、PB 療法がけいれん持続時間と効果発現時間で優位であり、副作用の頻度には差のないことを報告している。Treiman らの検討でも有効性と安全性に差を認めないとされている。我が国では静注用製剤がないため臨床現場での使用例は少なく、PB と他の薬剤との比較検討は行われていない。

PHT は不整脈など循環系への副作用から急速静注は禁忌である。また、血管刺激性が強いため静注時に痛みが強いこと、血管炎による血管確保の困難などにより乳幼児では特に選択しにくいなど、副作用や治療管理上の問題が指摘されている。そのため、最近では適応外使用の MDL が PHT に替わる第2選択肢、あるいは第1選択肢とする施設も増えてきている。従って、PB 静注製剤が導入された場合には、その有用性からけいれん重積症に対する新たな選択肢となることが予想される。実際に、回答者の多くはけいれん重積症や脳保護の目的で使用する可能性があるとしており、選択順位も第2から第4選択肢とほぼ PHT と同等であった。PHT より先に選択するとの回答も3分の1を超えていた。また、今回の検討からは除外したが、脳神経外科医師からの回答では、現在も術後の鎮静やけいれん予防目的で頻繁に PB が選択されているとのことであった。

今回の調査は個々の使用症例を詳細に検討した結果に基づかない定性的な回答であった。そのため調査結果自体の科学的意義は高くはないが、臨床現場ではけいれん重積症治療、脳保護療法などにおける PB 静注製剤導入への要望が大きいことが推測された。

参考文献

- 1) Lowenstein DH, Alldredge BK. Status Epilepticus. NEJM 1998;338:970-976
- 2) Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: A prospective comparison of diazepam and phenytoin versus Phenobarbital and optional phenytoin. Neurology 1988;209:177-188.
- 3) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. Treatment of generalized convulsive status epilepticus: A randomized double-blind comparison of four intravenous regimens. NEJM 1998;339:792-8.

表 けいれん重積症における治療薬選択順位

選択順位	1	2	3	4	5	6
ジアゼパム	42	6				1
フェニトイン		19	18	7	2	1
ペントバルビタール		3	6	16	9	17
ミダゾラム	19	22	12	1	1	
リドカイン		2	1	10	19	5
フェノバルビタール		13	20	16	7	3

数値は回答者数 回答者によって選択薬剤数が異なるため、総数は一定でない

未回答11名

2006年2月28日

厚生労働省審査管理課長
川原 章 殿

日本小児神経学会
理事長 飯沼 一字

平素は種々ご指導賜り感謝申し上げます。

小児薬剤の適応外使用の問題解決につきましても、多大なご配慮を賜り、大変有り難く存じております。

小児の脳梗塞(急性期) はけいれん重積、あるいは麻痺などで発症し、残念ながら、しばしば、麻痺などの後遺症を残し、生涯何らかの障害を背負って行く事になります。

脳梗塞については、成人の患者さんは多いですが小児では患者数が少ないため、現状では治療薬の小児用量も設定されておらず、安全性情報も十分ではありません。このため成人で承認されている治療薬があっても、臨床効果が期待できても、小児は適応外であるために使用を躊躇せざるを得ない場合もあります。世界に先駆け2001年に三菱東京製薬(現三菱ウェルファーマ) から発売されたフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボン(商品名ラジカット) もそのような薬剤のひとつであります。エダラボンは発売から今年で4年を経過した薬剤で、成人の脳梗塞に対して年間約30～40万人に処方されております。発売当初から小児の虚血性脳疾患をはじめとした領域での開発要望が高い薬剤であります。

エダラボンの小児脳梗塞に対する使用経験は現在まで以下の6つの報告があります。小児の脳梗塞に対する臨床効果も期待されており、小児に適用するにあたって懸念される副作用の報告は現在のところありません。以上より、小児脳梗塞の治療法確立のためにもエダラボンが臨床現場で早く使えるようになることを切望致します。

また、会社側も小児の脳梗塞を対象とした用量設定試験を市販後臨床試験として実施したいとの計画を持っておられる様です。本学会といたしましては、これを機に是非とも小児の適応拡大を進めて頂きたいと存じます。

文献：

- 1) 余玲理ほか、脳梗塞を発症した新生児に対するエダラボン(ラジカット)の使用経験(国立舞鶴病院 母子医療センター)：第47回日本未熟児新生児学会(2002年11月, 大阪)
- 2) 西口将之ほか、同名半盲、純粋失読を呈した小児脳梗塞の1例：小児科 Vol.44, No.12, 2009,2003
- 3) 福原淳示ほか、サッカーの練習中に発症した小脳梗塞の12歳男児例(都立墨東病院小児科)：日大医誌 Vol. 63 (6) , p282, 2004
- 4) 大杉浩一ほか、インフルエンザB型感染経過中に左中大脳動脈梗塞を合併した6歳男児例(浜松医科大学医学部小児科ほか)：第46回日本小児神経学会総会(2004年7月, 東京)
- 5) 長谷川泰浩ほか、水痘罹患5ヵ月後に、左半身不全麻痺を来した9歳男児の一例(大阪府立急性期・総合医療センター小児科)：第108回日本小児科学会(2005年4月, 東京)
- 6) 矢野喜昭ほか、小児急性片麻痺の2症例(愛媛県立中央病院小児科, 愛媛整肢療護園小児科)：第47回日本小児神経学会総会(2005年5月, 熊本)

小児神経疾患での酸化障害、成人・小児の脳梗塞での酸化ストレス

酸化障害(酸化ストレス)は、種々の原因により生じたフリーラジカルを生体が処理できない時に生じ、核酸・脂質などが障害され、酸化障害関連物質が組織に蓄積する。成人発症の神経疾患で、脳脊髄液・脳組織での酸化ストレスマーカー増加、抗酸化酵素(superoxide dismutase など)の異常が知られている。小児神経疾患においても、髄膜炎・脳炎、SIDS、Down 症候群、PVL などでの酸化障害の関与が報告されている。我々(林ら)も剖検例での神経病理学的研究を進め、色素性乾皮症(J Neuropathol Exp Neurol 2001;60:350-6, Brain Dev 2005;27:34-8)、脊髄性筋萎縮症(Brain Dev 2002;24:770-5, Acta Neuropathol 2003;106:441-8)、亜急性硬化性全脳炎(J Child Neurol 2002;17:725-30)、神経性セロイドリポフスチノーシス(Acta Neuropathol 2006;111:168-77, Brain Dev 2006;28:462-5)などで神経変性への酸化ストレスの関与を明らかにしてきた。

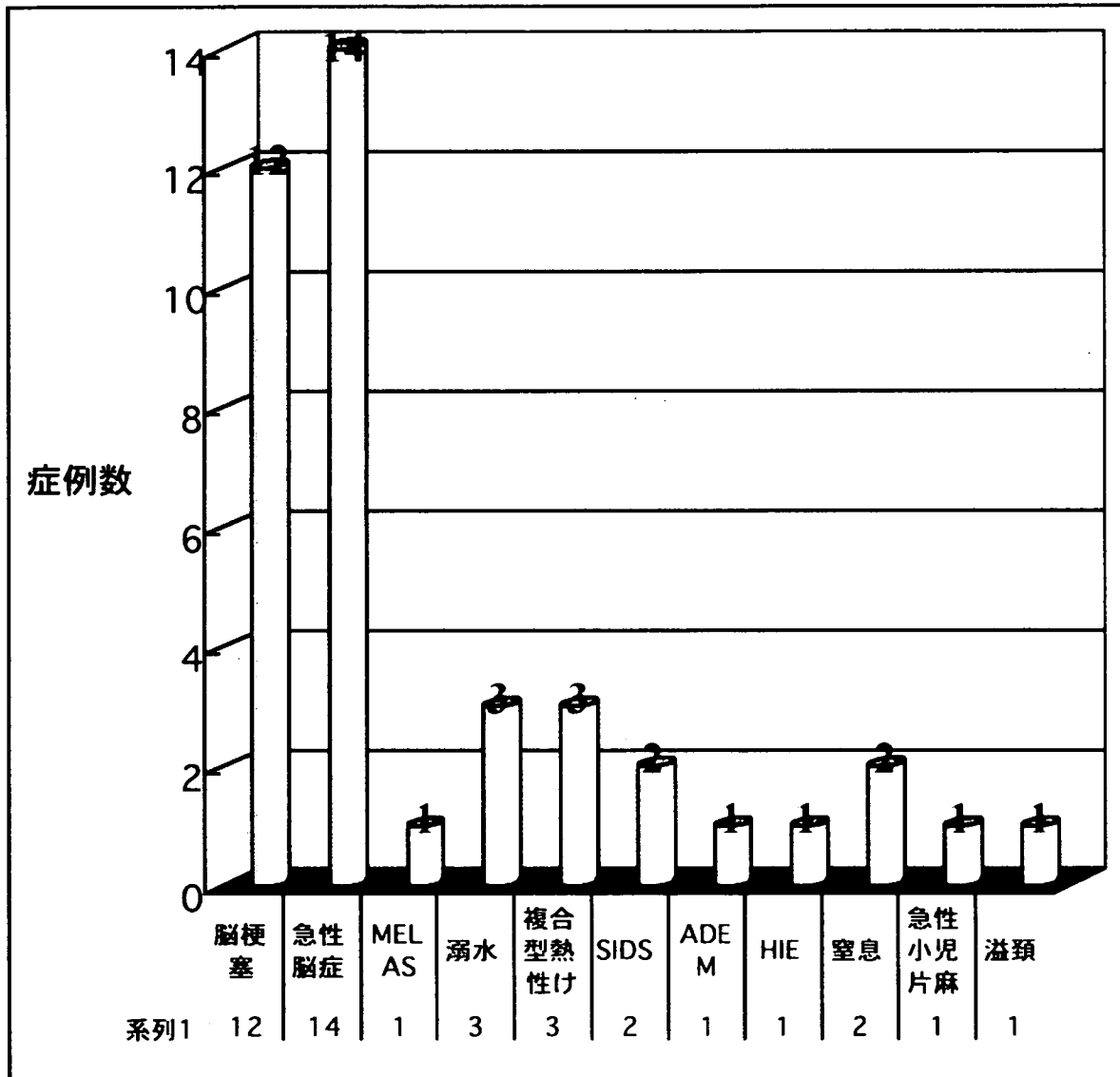
一方、脳梗塞に伴う脳虚血ならびにその後の血流再開における細胞障害にも、フリーラジカルの関与が推定されている。虚血により過剰に産生されたヒドロキシラジカルによる細胞膜脂質の過酸化反応が生じ、神経細胞の障害が惹起される。小児の脳梗塞においては、脳血栓・脳塞栓に加え、もやもや病、血管奇形、血管炎、髄膜炎など患者の年齢により様々な病態が関与しうる。しかし、一旦、血流低下により虚血状態に陥った後の病態は成人の脳梗塞と共通しているものと推定され、前記フリーラジカルによる細胞膜脂質の酸化障害が神経細胞障害に大きく関与する。

エダラボンは、フリーラジカル消去作用(in vitro)を有し細胞膜脂質の過酸化を抑制する。発症後 72 時間内の脳梗塞患者 252 例で治験が行われ、発症後 24 時間以内の患者 81 例を層別解析の結果、最終全般改善度がエダラボン投与群 73.8% vs Placebo 群 25.6%と優れていたため、2001 年、承認された。Follow up dataとして 125 例ずつの比較がなされ、エダラボン投与群で Modified Rankin Scale が有意に改善していた(P = 0.0382)(Cerebrovas Dis 2003;15:222-9)。このようにエダラボンは脳虚血・再灌流時に脳梗塞病変内に過剰に産生されるフリーラジカルを消去することにより、脳梗塞に伴う神経障害を軽減することから、現在、成人の脳梗塞の急性期に汎用されている。小児の脳梗塞においても、病態的に共通するフリーラジカルによる細胞膜脂質の障害を軽減することが期待される。さらに前田らは 3243 変異による 32 歳女性 MELAS 患者において、意識障害と頭部 MRI 病変からなる発作に対して、エダラボン 30mg、2回/日、14 日追加投与したところ、9日目より意識状態・視力が改善し、その後、MRI 病変の増悪がみられなかったと報告し、ミトコンドリア脳筋症でのエダラボンの有効性を指摘している(臨床神経学 2005;45:416-21)。

一方、吉野らは筋萎縮性側索硬化症 ALS 患者 40 例において、エダラボン 30-60mg/日あるいは Placebo 点滴を平日 5 日間、4 週間投与し、患者の日常生活動作(ALSFRS-R)と脳脊髄液 Nitrotyrosine 値を追跡した。エダラボン投与群では ALSFRS-R 低下が抑制され Nitrotyrosine 値も著明に低下していた(Amyotroph Lateral Scler 2006;7:241-5)。2006 年から、発病 3 年以内の患者を対象としたエダラボン 60mg/日 1 回点滴投与の治験(JapicCTI-060256「筋萎縮性側索硬化症を対象とした MCI-186 二重盲検並行群間比較法による検証的試験」)も開始されている。

エダラボンの小児での使用に関する予備的調査

2006年9月、「酸化ストレスと小児神経疾患研究会」は、関東甲信越地域の20医療機関（大学・小児病院）の小児科小児神経科に対し、エダラボンの小児での使用に関する予備的調査を行った。第2回「酸化ストレスと小児神経疾患研究会」において、聖マリアンナ医科大学小児科の福田と山本（敬称略）がその集計結果を報告した（2006.9.30.）。2004年から2006年の間、12医療機関で41例に、0.5—2.0 mg/Kg/日のエダラボンが1日2回の点滴静注として、最長5日間使用されていた。対象疾患の内訳は以下のグラフのごとく、急性脳症が14例、脳梗塞が12例と多く、両者で全体の約3分の2を占めていた。



エダラボン小児使用例に関する全国調査

皆様、小児神経疾患の診療にご多忙な毎日をお過ごしのことと存じます。

ところで三菱ウェルファーマ社で開発された脳保護剤(フリーラジカルスカベンジャー) エダラボン(商品名ラジカット)は、2001年より「脳梗塞急性期(発症後24時間以内)の神経障害の改善等」を効能として、日本で臨床使用が開始されました。さらに2006年から筋萎縮性側索硬化症を対象とした治験(JapicCTI-060256)も始められました。小児神経領域でも脳血管障害や脳炎・脳症等の患者において、エダラボン使用が試みられています。三菱ウェルファーマ社も、同薬の小児脳血管障害での適応拡大を目指し、厚生労働省との交渉を進めております。

こうした経緯を踏まえ、日本小児神経学会薬事委員会と酸化ストレスと小児神経疾患研究会は、日本小児神経学会評議員の先生、日本小児神経外科学会の世話人の先生ならびに小児神経疾患の診療に従事されている脳外科の先生を対象に、「エダラボン小児使用例に関する全国調査」を行うことにしました。

つきましては、先生のご回答を、2007年4月末までに同封の返信用封筒を用いて、林(下記連絡先)までご返送下さいますようお願い申し上げます。抗酸化療法を小児神経疾患での治療の選択肢に加えるため、ご多忙かと存じますが、何卒ご協力下さいます様、お願い申し上げます。

Q1) 新生児を除く小児神経疾患患者においてエダラボン(ラジカット)使用の経験がありますか。

はい

いいえ

*「はい」と答えられた先生は、Q2)～Q6)への回答をお願いします。

*「いいえ」と答えられた先生は、Q5)とQ6)への回答をお願いします。

Q2) 使用された疾患ならびに症例数をお尋ねします。

a) もやもや病	例
b) もやもや病以外の脳血管障害	例
c) 急性脳炎・脳症	例
d) 低酸素虚血性脳症	例
e) けいれん重積	例
f) 細菌性髄膜炎	例
g) MELAS	例
h) その他の疾患・病態	例

Q3) Q2) でお答え下さった使用症例に関して、Q2) の a)～h) 別に、使用年、症例の年齢・性別、エダラボン使用量

使用期間、有効性（先生の印象で構いません）、副作用・有害事象（肝機能障害、腎機能障害など）発生の有無、その他重要事項を、例にならって空欄にご記載下さい。

* (1) ～ (6) まで記載欄を設けましたが、7例以上ご経験の場合、適宜拡張をお願いします。

(例) もやもや病 2006年 12歳男児 エダラボン 30mg 1日2回点滴静注、3日間使用した。症状・MRI所見は不変、肝機能障害が軽度みられた

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

(6)

Q4) エダラボン使用に当たっての倫理的配慮に関して、a) ～ c)、d) ～ f) から一つずつお選び下さい

- a) 家族あるいは患者本人から文書による承諾を得た
- b) 家族あるいは患者本人に口頭で説明し承諾を得た
- c) 家族あるいは患者本人に特別な説明は行わず使用した
- d) 施設の倫理委員会に諮って使用が承認された
- e) 施設の責任者に諮って使用が承認された
- f) 倫理委員会あるいは施設責任者に諮らず使用した

Q5) エダラボンによる抗酸化療法に関心がありますか。

はい

いいえ

Q6) 先生のご専門に関して、以下の中から最もあてはまる項目をお選び下さい。

- a) 小児神経科
- b) 小児神経以外の小児科
- c) 小児脳外科
- d) 小児脳外科以外の脳外科
- e) その他

ご協力ありがとうございました。なお集計結果の報告を希望される先生には、後日、電子メールで結果をご報告申し上げます。() 内にアドレスをご記載下さい。()

平成19年3月1日

日本小児神経学会 薬事委員会
酸化ストレスと小児神経疾患研究会

***回答返送・連絡先**

〒183-8526 府中市武蔵台2-6 東京都神経科学総合研究所

神経発達・再生研究分野 臨床神経病理 副参事研究員 林 雅晴

電話 042-325-3881 内線 4703, 4709 FAX 042-321-8678 電子メール mahayasi@tmin.ac.jp

資料9

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課
川原 章 課長殿

日本小児神経学会
理事長 飯沼 一字

日本てんかん学会
理事長 田中 達也

要望書

フォスフェニトインについて

てんかん様重積症(けいれん重積症)は、すみやかに治療しなければ死亡や後遺症残存につながる緊急で重篤な状態です。ベンゾジアゼパム系静注製剤(欧米ではロラゼパム、本邦ではジアゼパム)が第一次治療薬として使用され、第二次治療薬としてフェニトイン静注が主に使用されています。フォスフェニトインは1986年に開発された静注後に体内で代謝されてフェニトインとなるプロドラックです。水溶性でフェニトインに見られる血管刺激性が少なく静注速度も速くできるため、フェニトインより安全性と速効性に優れた薬剤です。1996年に米国でてんかん重積症に承認され、その後カナダ、フランス、英国で承認販売されております。最近では、フェニトインの代わりにフォスフェニトインの選択が一般的となっています。てんかん様重積症(けいれん重積症)の第二次治療薬として重要な薬剤ですので、わが国においても早期にフォスフェニトインが承認されるようご考慮賜りたくお願い申し上げます。

以上