

④足関節の Ashworth scale による下腿痙縮の評価。

治療前と治療2、12週後を比較した。

<統計解析方法> 群内での治療前後の比較は Wilcoxon signed-rank test を用い、群間の比較は Mann-Whitney U test を用いた。5%未満を有意差とした。

<結果> ①両群の2、12週後に、尖足要素(foot-contact)スコア(1点上昇)と合計スコアの改善(3点上昇)の有意な改善をみた。両群間での差は認められなかった。

②尖足に関する要素が両群で有意に改善したが、両群間での差はなかった。BoNT-A治療群では歩行速度が 0.05 m/秒早くなり、下腿補装具群では 0.14 m/秒遅くなったが、有意な差ではなかった。

③両群とも5°以上有意に改善したが、両群間での差は認められなかった。

④両群とも2から1へと有意に改善したが、両群間での差は認められなかった。

<有害事象> BoNT-A治療群では1名、下腿補装具群では6名に下腿疼痛等の副作用をみた。

<結論>

・BoNT-Aは少なくとも短下肢装具と同様の効果があり、副作用はより少なかった。費用はほぼ同等であるが、BoNT-Aは普及によるコストの軽減が期待できる。

3) 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.

<対象> 2歳から8歳の脳性麻痺児18名。8名(平均年齢3.9歳)にBoNT-A、10名(平均年齢3.6歳)に尖足に対する下腿補装具を引き続き装着させた。

<用法・用量> BoNT-Aを腓腹筋に投与した。Botox®投与量は4~8単位/kgを用いた(一箇所最大の投与量は20単位)。両下腿の治療には分割して治療した。

<評価方法> ①足関節の受動的背屈度(°)の変化。

②足関節の modified Ashworth scale による下腿痙縮の評価。

③Gross motor function measure (GMFM)の変化。

④観察的歩行評価;改訂した Physician Rating Scale。

⑤Global scoring scale による歩行機能の改善の評価。

治療前と治療2、4、6ヵ月後を比較した。

<統計解析方法> 群間の比較は ANOVA を用いた。1%未満を有意差とした。

<結果> 両群とも①②③④において改善を示したが、両群間に有意な差はなかった。

	BoNT-A		短下肢装具	
	治療前	治療2ヵ月後	治療前	治療2ヵ月後
①	5.90(4.98)	12.00(3.80)	8.17(5.13)	15.00(8.76)
②	2.69(0.75)	1.40(0.51)	2.55(0.69)	1.47(1.19)
③	40.61(24.00)	46.63(32.14)	42.62(27.17)	45.36(28.12)
④	2.20(1.08)	2.87(1.92)	1.87(0.83)	2.87(1.60)
⑤		2.25(0.89)		1.90(0.88)

平均値(標準偏差値)

<有害事象> 副作用は認めなかった。

<結論>

・BoNT-Aは短下肢装具と同様の効果があり、副作用はなかった。短下肢装具は不便であり、BoNT-A療法

方が好ましい治療と考えられた。

4) Sutherland DH, et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. Gait Posture 1999; 10:1-9.

<対象> 2.4 歳から 12.5 歳の脳性麻痺児 19 名。10 名にBoNT-A、9名にプラセボを投与した。

<用法・用量> BoNT-A(Botox[®])を腓腹筋に投与した。投与量は4単位/kg(両側では2単位/kgずつ)を用いた。

<評価方法> ①ビデオ歩行解析; 歩行中の動的足関節背屈度が3°以上改善した時、“有効”とした。

②足関節の受動的背屈角度の変化。

治療前と治療8週後を比較した。

<統計解析方法> Fisher's exact test で、改善例と不変例の差を検定した。5%未満を有意差とした。

<結果> ①BoNT-A治療群で7名(70%)、プラセボ群で1名(11%)改善を示し、有意な改善($p=0.02$)を見た。

②有意な差を認めなかった。

<有害事象> 施注による有害事象はなかった。

<結論>

・BoNT-Aは脳性麻痺児の歩行機能を短期間改善し、その安全性と有効性が認められた。

5) Ubhi BB, et al. Randomized double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. Arch. Dis. Child 2000;83:481-487.

<対象> 2 歳から 16 歳の脳性麻痺児 40 名。22 名(平均年齢 5.5 歳)にBoNT-A、18 名(平均年齢 6.2 歳)にプラセボを投与した。

<用法・用量> BoNT-A(Dysport[®]、日本未承認薬)を腓腹筋とヒラメ筋に投与した。両側では 25 単位/kg、片側では 15 単位/kgを用いた。

<評価方法> ①ビデオ歩行解析; 歩行障害を0から4の5段階にスコア化し1段階以上の改善を有効とした。

②GMFM(Gross Motor Function Measure)の歩行項目のスコアで6%以上の改善を有効とした。

③足関節の受動的背屈角度の変化。

④PCI(Physiological Cost Index、歩行速度と心拍数の変化から算出)の変化。

治療前と治療 12 週後までを比較した。

<統計解析方法> ①と②は χ^2 for trend と Mann-Whitney test、③と④は共分散分析で行い、5%未満を有意差とした。

<結果> ①有効例はBoNT-A治療群で 10 名(48%)、プラセボ群で 3 名(17%)であり、有意な改善($p=0.02$)を見た。

②有効例はBoNT-A治療群で37%、プラセボ群で7%であり、有意な改善($p=0.04$)を見た。

③と④有意な差を認めなかった。

<有害事象> BoNT-A治療群の2名に施注部位の痛み、2名に施注後2週間転倒しやすくなったことをみた。また1名に喘鳴、1名にてんかん発作(元々起こしやすいと考えられていた症例)をみた。これらはすべて自然経過の中で消失した。

<結論>

・従来の理学療法に加え、BoNT-Aを筋注することで、脳性麻痺児の痙縮の軽減と運動機能のさらなる改善が示された。

・ BoNT-Aは安全かつ容易に投与できる外来処置法の一つであり、従来の手術療法の代替となるものである。

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.

内容の詳細は、上記(12~13ページ)した。

7) Love SC, et al. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. Eur. J. Neurolo 2001; 8 (Suppl.5):50-58.

<対象>3歳から13歳の脳性麻痺児24名(全例GMFCSレベルの片麻痺)。12名にBoNT-Aを投与し、12名をコントロール群(無治療)とした。

<用法・用量>BoNT-A(Botox[®])を麻痺側の腓腹筋および後脛骨筋に投与した。投与量は重症度に応じ2.8~7.3単位/kgで治療した。

<評価方法>①Modified Ashworth Score (MAS)。

②Gross Motor Function Measure (GMFM)。

治療前と治療3、6ヵ月後を比較した。

<統計解析方法>Wilcoxon signed-rank testを用い、5%未満を有意差とした。

<結果>①BoNT-A治療群は1例を除きスコアの改善を示した。またコントロール群と比し、3ヶ月後に-44%($p=0.002$)、6ヶ月後に-22%($p=0.016$)の改善を認めた。

②BoNT-A治療群はコントロール群と比し、3ヶ月後に+35%($p=0.02$)、6ヶ月後に+52%($p=0.004$)のGMFMの改善を認めた。

<有害事象>両群とも局所的または全身的副作用は認めなかった。

<結論>

・BoNT-Aによる痙縮の軽減は、引き続き歩行機能の改善をもたらした。

8) Baker R, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Dev Med Child Neurol 2002; 44:666-675.

<対象>2歳から9歳の脳性麻痺児126名。94名にBoNT-Aを投与し、31名をプラセボ投与群とした。2名が途中で除外され124名の効果を解析した。

<用法・用量>BoNT-A(Dysport[®])を両側腓腹筋に投与した。投与量は36名に10単位/kg、28名に20単位/kg、30名に30単位/kgで治療した。

<評価方法>①腓腹筋のdynamic componentの減少。

治療前と治療4、8、16週後を比較した。

②Gross Motor Function Measure (GMFM)。

治療前と治療4、16週後を比較した。

<統計解析方法>共分散分析を用い、5%未満を有意差とした。

<結果>①BoNT-A治療群は変化率-0.86~-1.84の改善を示し、プラセボ群の-0.38と比し、有意な変化であった。

②BoNT-A治療群とコントロール群の間に、GMFMスコアの変化に関し、有意な差は認められなかった。

<有害事象> BoNT-A治療群は51%、プラセボ群は32%で有害事象をみたが、ほとんど軽症で短期のものであった。

<結論>

- ・ BoNT-Aは小児の下肢痙縮に対し、安全かつ有効な治療であり、初回推奨投与量は20単位/kgと考えられた。

[脳性麻痺小児における下肢痙縮に関するオープンラベル試験]

Cosgroveらは26症例、Boydらは197症例に関して、BoNT-A療法による歩行機能、痙縮、関節可動域の変化を評価し、いずれも有意な改善を報告している。

- 1) Cosgrove AP et al. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1994; 36: 386-396.
- 2) Boyd RN et al. Medium-term response characterization and risk factor analysis of botulinum toxin A in the management of spasticity in cerebral palsy. Eur J Neurol 1999; 6: s37-45.

(4) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況とそれぞれのエビデンス評価

上記PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)のアクセスの際得られた公表論文のうち、メタ・アナリシスの報告、長期治療予後、安全性に関する報告、総説を引用した。

[メタ・アナリシスの報告]

- 1) Cardoso ES, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of the spastic equinus foot in cerebral palsy. Pediatr. Neurol 2006; 34:106-109.

発表された無作為化二重盲検臨床試験の6データ(上記の1)、4~8)からなる)をメタ解析し、BoNT-A療法が脳性麻痺の下肢痙縮に対して適切な治療なのかどうかを評価した。結果は、プラセボと比較して、BoNT-A療法の統計的な有用性が示された(Peto オッズ比:3.99、95%信頼区間 2.20-7.22)。評価には、医師評定尺度(Physician Rating Scale)とビデオ歩行解析が用いられた。有害事象は、BoNT-Aを使用した後でより多く見られたが、それらは軽度で自然経過の中で消失した。

- 2) Naumann M et al. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin 2004; 20: 981-990.

2003年までの、様々な疾患におけるBoNT-A療法に関する、無作為化二重盲検臨床試験の36報を安全性について検証した。有害事象の発現は治療1425例での25%に対しコントロール884例では15%であったこと、それらの内容は軽度から中等度の一時的かつ非全身性であり、また作用機序に関連したものであった。

[長期治療予後の報告]

- 3) Linder M, et al. Medium-term functional benefits in the children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: 1-year follow up using gross motor function measure. Eur. J. Neurol 2001; 8:120-126.

25名のオープン前向き試験で、脳性麻痺の下肢痙縮におけるBoNT-A療法の1年後の治療成績を評価した。治療前と比べて、関節の動きの有意な改善と痙縮の有意な減少($p < 0.01$)が認められた。また全体的な運動機能(GMFM: Gross Motor Function Measure)に有意な改善(平均6%: $p < 0.001$)が認められた。有害事象は認められなかった。

- 4) Molenaers G, et al.: The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy.

J. Bone Joint Surg. Am., 88(1):161-170, 2006.

BoNT-A療法が整形外科的手術の施行症例数を有意に減少させたと後方視的研究の報告を行った。すなわち7歳までに手術を施行された脳性麻痺児は、整形外科の best-practice guideline による管理のみ行われた122例では52%、best-practice guideline による管理に加え、歩行分析が行われた170例では27%、さらにBoNT-A療法を併用された132例では10%であった。

[安全性に関する報告]

- 5) Bakheit AMO, et al. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport®) in children with muscle spasticity. Dev Med Child Neurol 2006; 43: 234-238.

欧州の17施設で行われた758症例1594治療について検討した。有害事象発現率は7%であったが、投与量250単位以下では5.3%、1000単位以上では22.2%(オッズ比5.1)であった。最も頻度の高かった有害事象は、局所性筋力低下16件(1%)であった。尿失禁が1%に認められ、全身性筋力低下6件、転倒7件が認められた。その他1%未満の有害事象として、施注部位の疼痛、倦怠感、眠気、感冒様症状、発熱、紫斑性皮疹が報告された。治療有効率は82%であった。

- 6) Goldstein EM. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity. J Child Neurol 2006; 21: 189-192.

体重45kg以下の小児94例に、Botox®平均19.1単位/kgを、また体重45kg以上の若年成人14例にBotox®平均15.2単位/kgを投与した。投与された108例のうち3例、2.8%に有害事象を認め、その2例に発疹と尿失禁をみた。1例両下肢に23単位/kgの投与を受けた13歳男子に軽度のボツリヌス中毒症を認めた。しかしながらその他の投与量では、そのような全身の副作用はみられなかった。

- 7) Howell K et al. Botulinum neurotoxin A: An unusual systemic effect. J Pediatr Child Health 2007; 43; 499-501.

9歳男子に、Botox®400単位(20~25単位/kg)を下肢に施注したところ、上気道性喘鳴、呼吸仕事量増加、嘔吐、経口摂取困難が出現した。

[総説]

- 8) Bakheit AMO. Botulinum toxin in the management of childhood muscle spasticity: comparison of clinical practice of 17 treatment center. Eur J Neurol 2003; 10: 415-419.

脳性麻痺治療の治療を行う主な欧州の17センターにおける758症例の1594治療における検証。BoNT-A療法の有用性が報告され、重篤な副作用はみられず安全性の高いことが後方視的に報告されている。

- 9) Gaebler-Spira D, Revivo G. The use of botulinum toxin in pediatric disorders. Phys Med Rehabil Clin N Am 2003; 14: 703-725.

BoNT-A療法の脳性麻痺児に対する臨床的有用性は過去10年の高く評価される研究によって広く知られるようになった。小児では特に部分的な痙縮やジストニアに使用されている。治療時に小児では特に成長、発達の面における影響が、成人よりも重視される。

- 10) Tilton AH. Injectable neuromuscular blockade in the treatment of spasticity and movement disorders. J

Child Neurol 2003; 18: S50-66.

BoNT-A療法は、他の神経筋ブロック剤と比し手技的に簡便であり、また3ヶ月間の安定した効果が得られる。抗体産生によって無効になる可能性はあるが、重篤な副作用はほとんどみられない。数多くの文献が、脳性麻痺児の下肢痙縮やジストニアの改善における有用性を示しており、また上肢機能においてもその有用性が報告されている。

- 11) Koman LA, Smith BP, Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children. Guidelines for the use of botulinum A toxin. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 11-23.

BoNT-A療法は脳性麻痺児の痙縮の改善に有用であり、下肢の尖足や股関節変形、頸部、上肢の姿勢や機能を改善させる。また痙縮による痛みを軽減させ QOL を向上させる。

(5)教科書等への標準的治療としての記載状況とそれぞれのエビデンス評価

- 1) “Nelson Textbook of Pediatrics 18th” 2007, Saunders

Chapter 598.1 Cerebral Palsy

世界的な小児科の教科書の中で、脳性麻痺の章に「BoNT-A療法は痙縮の管理に有用である。」と簡潔に紹介されている。

以下の2-5)はBoNT-A療法を紹介した原著本である。

- 2) “Botulinum Toxin Type A in the Management of Cerebral Palsy”

Koman LA, et al., 2002. Wake Forest University Press, North Carolina

<治療の目標> 受動的、自動的関節可動域の改善、短下肢装具の装着に関する苦痛の軽減、痙縮による疼痛の軽減、歩行の改善。

<用量の上限> 50単位/mL 未満の濃度で12~16単位/kg・体重を超える用量の場合、遠位への影響や全身毒性の発現について確認されていないため、注意を要す。治療間隔は3ヶ月以上あける。

<用法>

変形の症状	治療候補の筋	用量(単位/Kg)	施注箇所
ハサミ足	大腿内転筋群	1~4	2
股関節垂脱臼	腸骨筋、大腰筋	2~4	2
カガミ足	ハムストリング	1~3	2
尖足	腓腹筋	2~6	4
内反足	後脛骨筋	1~4	2

<副作用> 1~3日続く施注筋の疼痛が20~30%の患者で見られる。股関節、大腿部の治療で、尿失禁が出ることもまれにある。中和抗体の産生は、平均1.6年の経過中、117例中33例(28%)にみられたが、治療効果の減弱をみた例は33例中7例(6%)であった。注)従来の BOTOX では、痙性斜頸に使用した場合の中和抗体産生率は5%以下であったが、精製法の改善により免疫原性は減少したと考えられる。

<有効性> 短期間では約70%、1~2年程度では約50%で有効である。

- 3) “Treatment of Cerebral Palsy with Botulinum Toxin Principles, Clinical Practice, Atlas” Berweck S, Heinen F. 2003. Child & Brain Press, Berlin

<治療の目標> 尖足による歩行機能改善と足関節変形予防、短下肢装具の装着に関する苦痛の軽減、大腿内転筋痙縮軽減、股関節亜脱臼の予防、ハサミ足軽減による歩行機能の改善。痙縮による疼痛の軽減

<用量の上限> 12単位/kg・体重、1回総量は400単位を超えない。大きな筋は3～6単位/kg・体重、小さな筋は1～2/kg・体重の範囲がよい。また1筋に100単位、1箇所50単位を超えない。治療間隔は3ヶ月以上あける。

<用法>

変形の症状	治療候補の筋	用量(単位/Kg)	1回総量
ハサミ足	大腿内転筋群	3～6	30～100
股関節亜脱臼	腸腰筋	3～6	30～100
カガミ足	内側ハムストリング	3～6	30～100
尖足	腓腹筋	3～6	30～100
内反足	後脛骨筋	3～6	30～100

<副作用> 感冒様症状、排尿障害、全身倦怠感をみることがある。また施注部の疼痛、治療筋の脱力による歩行機能低下を一時的にみる。重度嚥下障害をもつ例には誤嚥の危険性が増大する。用量の上限を超えなければ、治療は安全であり、すべての副作用は軽度かつ一過性である。発疹などのアレルギー反応は数例の経験をもつが、アナフィラキシー反応は経験していない。

<有効性> 尖足に対する効果は、治療開始年齢が高いほど、低下する。したがって4歳未満からの開始が望ましい。しかしながら効果が認められれば、どの年齢でも適応となる。

4) Spasticity in children. Chapter 11 Handbook of botulinum toxin treatment, Moore P and Naumann M. Blackwell; Malden MA 2003; 272-305.

<治療の目標> 適当な運動発達目標を達成するための助けになれば治療適応となる。また年長児では疼痛の軽減、介護者の介護負担の軽減、運動能力の保持なども治療目標となる。尖足の治療は、立位や歩行の訓練開始に合わせて2～4歳に開始し、歩行機能の改善を得る。内反足がある場合は、後脛骨筋も同時に治療する。膝が屈曲している場合は、大腿屈筋群を同時に治療して膝を伸展した立位にする。大腿内転筋痙縮によって、両下肢の交互運動や座位保持が障害される場合や、股関節痛を見る場合は、内転筋も治療する。

<用量の上限> 2歳以上(体重が10～30kg)の1回最大総投与量は、12単位/kg・体重、総量は400単位を超えない。大きな筋は3～6単位/kg・体重または1筋に30～100単位まで、小さな筋は1～3/kg・体重または1筋に10～50単位までの範囲がよい。治療間隔は3ヶ月以上あける。

<用法>

変形の症状	治療候補の筋	用量(単位/Kg)	1回総量
ハサミ足	大腿内転筋群	3～6	30～100
股関節亜脱臼	腸腰筋	3～6	30～100
カガミ足	内側ハムストリング	3～6	30～100
尖足	腓腹筋	3～6	30～100
内反足	後脛骨筋	3～6	30～100

<副作用> 施注部位の血腫をみることがある。また過量投与の場合に、一時的な立位姿勢や歩行の不安

定をみる。400単位を超える場合、あるいは場合によっては400単位未満でも、一時的な複視、嚥下障害、全身倦怠感、排尿障害をみることがある。その時には誤嚥性肺炎も生ずることがあり、十分な監視を要す。成人では15年以上の長期に渡るジストニア治療が経験されているが、長期間に及ぶ治療の全身性の副作用の報告はない。中和抗体が産生され、non-responderとなる症例は2～15%の頻度であるが、それ自体が症状を起こす危険性はない。

<有効性> 長期的な有効性として、拘縮を予防する可能性があるが、手術を遅らせることはできる。しかしながら10年以上の経過をみなければ拘縮予防効果は不明である。

5) Russman BS et al. Cerebral palsy: a rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. . Mayer NH, Simpson DM (eds). Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin. WE MOVE 2002; 134-42.

<治療の目標> 運動障害の原因となっている痙縮を軽減し、機能回復を計る。また将来の拘縮を予防する。治療を要する筋肉が3種以内で、4歳未満の関節拘縮のない場合が最も治療効果がよい。18ヶ月未満の年齢では、治療のコンセンサスは認められない。

<用量の上限> 1回の最大総投与量は12単位/kg・体重、1回総量は400単位を超えない。大きな筋は3～6単位/kg・体重、小さな筋は1～2/kg・体重が上限量。治療間隔は3ヶ月以上あける。

<用法>

変形の症状	治療候補の筋	用量(単位/Kg)
ハサミ足	大腿内転筋群	3～6
股関節亜脱臼	腸腰筋	3～6
カガミ足	内側ハムストリング	3～6
尖足	ヒラメ筋	2～3
尖足	腓腹筋	3～6
内反足	後脛骨筋	1～2

<副作用> 合併症や重篤な副作用をみることがほとんどない。発熱反応もまれである。過量投与による過剰な筋力低下は、経験的には2週間以上持続することはない。施注部位の一時的な疼痛、違和感、灼熱感を軽度みることがある。

<有効性> 効果は施注数日後に現れはじめ、3～8ヶ月持続する。経験的には中和抗体による無効化例は認められない。

以下の6,7)において、BoNT-A療法は下肢痙縮を軽減させる治療として、海外で広く行われていることが紹介されている。

6) 小児のリハビリテーション 病態とライフステージへの対応、痙性のブロック療法
大澤美貴雄。リハビリテーションMOOK8号193-204. 2004年

7) 小児整形外科 神経・筋疾患 脳性麻痺
柴田徹。NEW MOOK整形外科15号217-225. 2004年

(6)学会又は組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況とそれぞれのエビデンス評価

1) Heinen F, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. Eur J Pediatr Neurol 2006; 10: 215-225.

欧州9カ国13施設における15名の専門医が、5500症例の経験と文献に基づいて、脳性麻痺治療の最適な治療に関し協議し、そのコンセンサスを報告した。

<適応> 尖足、カガミ足、ハサミ足、上肢屈曲、痙縮による疼痛

<用量> Botox[®]について下肢に対しては12単位/kgが上限。さらに上肢等を同時治療する場合、安全域は25単位/kg未滿、総量400~600単位が上限。

<有効率> 尖足治療では50~61%で、長期治療では75%である。

<無効の理由> 不正確な施注、関節拘縮や筋の線維化、中和抗体の発現。

<副作用> 15年の使用経験において、安全な治療であることは認識されている。しかし不適切な用量、希釈方法、投与方法などが原因となって、膀胱機能障害や部分的筋力低下の副作用が報告されている。

2) 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)(下肢治療に関して抜粋)

1 はじめに

本ガイドラインは、脳性麻痺の下肢痙縮に対して、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。BoNT-A療法重要な点は、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。

治療開始時期は、2歳以降の早期であることが望ましい。治療開始の際には、どの程度の歩行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 下肢痙縮に対する治療

1) 治療目的; 2歳以上の下肢筋全般の痙縮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る。Gross Motor Function Classification System(GMFCS)に準じた治療目標の例を下記した(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; 立位での尖足とつま先歩行の歩行障害をみる場合、尖足の軽減・消失と歩行機能の改善が治療目標となる。また短下肢装具装着の際、痙縮による疼痛を生じる場合、その軽減も治療目標に加えられる。

- 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、歩行訓練の向上が治療目標となる。また短下肢装具装着の際、痙縮による疼痛を生じる場合、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が不可能な状態、すなわち著しく足関節が拘縮している場合には、BoNT-A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歩行機能の改善は予想されず、腓腹筋のB

oNT-A療法の適応は慎重を要す。大腿内転筋群のBoNT-A療法は、ハサミ足(大腿部の過度な内転)の場合、着替えや排泄に関するADL・介護負担の改善を治療目標にする。

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。
- 罹患している腓腹筋の内側及び外側頭のそれぞれ2ヵ所に分割して施注する。初回推奨投与量は、4単位/kg・体重とし、両麻痺では両肢に分割投与する。初回投与後、効果不十分な場合には、ヒラメ筋または後脛骨筋等へ投与することができる。
- 大腿屈筋群の痙縮によるカガミ足のため、著しい歩行機能障害をみる場合には、大腿屈筋群にも投与することができる。
- 大腿内転筋群の痙縮によるハサミ足のため、著しい歩行機能障害をみる場合には、大腿内転筋群にも投与することができる。
- 症状に応じて適宜増減することができる。
- 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>

Initial foot contact	Score
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
Marked toe walking(著明に踵を上げてつま先で歩く)	4

- 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Tardieu scale変法を用い¹⁾、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、治療前後での変化を評価する。
- 痙縮の評価尺度には、Modified Ashworth scale(MAS)を用い²⁾、治療前後での変化を評価することもできる。

<Modified Ashworth scale(MAS)>

0	筋緊張の亢進はない。
1	軽度の筋緊張亢進がある。引っ掛かりとその消失、または屈曲・伸展の最終域でわずかな抵抗がある。
1.5	軽度の筋緊張亢進がある。明らかな引っ掛かりがあり、それに続くわずかな抵抗を可動域の1/2以下で認める。
2	よりはっきりとした筋緊張亢進を全可動域で認める。しかし、運動は容易に可能。
3	かなりの筋緊張亢進がある。他動運動は困難。
4	患部は固まり、屈曲・伸展は困難。

3 BoNT-A療法の注意事項

- 1) 施注する医師は、脳性麻痺の専門医であることが望ましく、かつBoNT-A療法に関する十分な知識や経験を有していなければならない。そのためBoNT-A製剤の処方は、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(下記の5 備考を参照)。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 初回BoNT-A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(立位・歩行困難など)に留意すること。

4 BoNT-A療法における禁忌と慎重投与

【禁忌】

- 1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等)[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- 2) 痙性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦[妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。]
- 4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【慎重投与】

- 1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。]

筋弛緩剤

ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物、ダントロレンナトリウム水和物等

筋弛緩作用を有する薬剤

スペクチノマイシン塩酸塩水和物

アミノグリコシド系抗生物質: ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等

ポリペプチド系抗生物質: ポリミキシン B 硫酸塩等

テトラサイクリン系抗生物質

リンコマイシン系抗生物質

抗痙縮剤: バクロフェン等

抗コリン剤: プチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等

ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬: ジアゼパム、エチゾラム等

ベンザミド系薬剤: チアプリド塩酸塩、スルピリド等

- 2) 慢性の呼吸器障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- 3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者[本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。]
- 4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者[本剤は抗コリン作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]
- 5) 注射部位に炎症、感染症がある患者。
- 6) 筋力低下や筋萎縮、全身的痩せが著しい患者。

- 7) 標的筋の関節拘縮が顕著(Tardieu scale(変法)のR1・R2差が10度未満)な患者。
- 8) 治療後、期待した効果が得られなかった患者。

5 備考; 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。

6 文献

- 1) 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.
- 2) Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 1987; 67: 206-7.

4. 国内での使用実態

(1)小児の治療に関する公表論文等について

文献検索システム JMEDPlus において、ボツリヌス毒素と脳性麻痺というキーワードで検索を行い、2007年6月までに報告された小児期の使用状況と治療成績を示す原著論文、学会発表を以下に挙げた。無作為化比較試験はなく、1施設での症例報告あるいはオープン前向き試験の報告であった。主には脳性麻痺に伴う痙性斜頸の治療報告であるが、BoNT-Aは有効性を示し、かつ重篤な副作用を認めなかったことが報告されている。また下肢痙縮の治療に関し根津敦夫らは、^{25, 27)} 11例に治療し、海外での治療成績と同様に、有意な有効性(Ashworth 痙縮スコアで、治療前 4.0 ± 0.6 、治療後 2.2 ± 0.8 と改善し、 $p < 0.001$ の有意な差を認めた)を認めたと報告した。

- 1) 田中信幸、ボツリヌス治療により痙性斜頸、側彎が改善した先天性水頭症の1例。医学と薬学 2004; 51: 619-621.
- 2) 高橋右彦ほか、脳性麻痺に伴う痙性斜頸に対するボトックス治療とGOLIについて。リハビリテーション医学2004; 41: S207.
- 3) 朝貝芳美ほか、脳性麻痺の筋緊張に対するボツリヌス毒素治療の検討。リハビリテーション医学2004; 41: S304.
- 4) 朝貝芳美ほか、重症脳性麻痺児痙性斜頸に対するボツリヌス毒素治療の小経験。日本整形外科学会雑誌2004; 13: 253.
- 5) 久保温子ほか、喉頭全摘出した重度脳性麻痺児に対するボツリヌス毒素治療報告。理学療法学2005; 32: 134.
- 6) 根津敦夫ほか、脳性麻痺のA型ボツリヌス毒素治療における問題点。脳と発達2005; 37: S176.
- 7) 劉斯允ほか、ボツリヌス毒素製剤による脳性麻痺患者の治療経験。リハビリテーション医学2005; 42: S297.
- 8) 高橋秀寿、Gross Motor Function Measureを用いた小児リハビリテーション治療の検討。リハビリテーション医学2005; 42: 475-488.
- 9) 荒木克仁。実地臨床におけるボツリヌス療法の実際。日本重症心身障害学会誌2005; 30: 166.

- 10) 橋本千恵子ほか、書字、描画活動を得意とする脳性麻痺児にボツリヌス毒素療法を施行して。日本重症心身障害学会誌2005;30:178.
- 11) 小森谷聡子ほか、学童期の重症心身障害児に対するボツリヌス毒素治療と理学療法、1年間の治療経過報告。日本重症心身障害学会誌2005;30:179.
- 12) 和泉美奈ほか、脳性麻痺児・者に対するボツリヌス毒素療法の急性期副作用についての検討、クリニカルパスの作成に向けて。日本重症心身障害学会誌2005;30:238.
- 13) 島袋智志ほか、脳性麻痺児に対するボツリヌス療法の試み。日本小児科学会雑誌2005;109:1494.
- 14) 佐浦隆一ほか、脳性麻痺児に対するボツリヌス菌A型毒素治療の小経験。リハビリテーション医学2005;42:796.
- 15) 劉斯允ほか、ボツリヌス毒素製剤による脳性麻痺患者の治療経験。日本小児整形外科学会雑誌2005;14:287.
- 16) 川口千晴ほか、痙性斜頸を伴う痙直型四肢麻痺児に対するボツリヌス療法の効果。日本周産期・新生児医学会雑誌2005;41:396.
- 17) 足立昌夫ほか、重症心身障害児者の痙性斜頸および過緊張に対するボツリヌスA型毒素の効果。日本重症心身障害学会誌2005;30:178.
- 18) 井合瑞江ほか、重症心身障害児者に対するA型ボツリヌス毒素治療経験。日本重症心身障害学会誌2005;30:177.
- 19) 荒木克仁、実地臨床におけるボツリヌス療法の実際。日本重症心身障害学会誌2005;30:166.
- 20) 西條晴美ほか、重症心身障害児(者)にみられる気管気管支狭窄・軟化に対する治療法の検討 ボツリヌストキシンの使用経験について。脳と発達2005;37:S237.
- 21) 高橋右彦ほか、脳性麻痺の痙性斜頸に対するA型ボツリヌス毒素注射、治療成績とQOLについて。日本小児整形外科学会誌2006;15:45-49.
- 22) 志村司ほか、脳性麻痺に対するボツリヌス毒素治療の経験。日本整形外科学会誌2006;80:S323.
- 23) 高橋保彦ほか、痙性麻痺にともなう諸症状に対するA型ボツリヌス毒素(ボトックス)の治療効果について。日本小児科学会雑誌2006;110:721.
- 24) 窪田秀明ほか、脳性麻痺患者に対するボツリヌス毒素Aを用いた治療。日本整形外科学会雑誌2006;80:21-25.
- 25) 根津敦夫ほか、小児の痙性歩行に対するA型ボツリヌス毒素療法。脳と発達2006;38:S190.
- 26) 足立昌夫ほか、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.
- 27) 根津敦夫ほか、脳性麻痺児の下肢痙縮に対するA型ボツリヌス毒素療法の試み。脳と発達2008;40:15-19.
- 28) 落合達宏、脳性麻痺に対するボツリヌス療法。小児内科2007;39:956-959.

(2)追加国内使用実態調査の結果

1. 調査実施方法;

追加国内使用実態調査は、この事業のために、厚生労働省医薬食品局審査管理課が日本小児神経学会に調査を依頼し、グラクソ・スミスクライン社の協力を得て、行われた。2007年3月に、小児脳性麻痺による下肢痙縮を併発した痙性斜頸患者に対するBoNT-A療法の国内治療実態をアンケート調査し、その有効性と安全性等を後方視的に検討した。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たため、下肢に対する治療薬としては国内ではまだ十分に普及していない。そのため、調査票を治療経験のある5医療機関

(横浜市立大学附属市民総合医療センター、沖縄県立南部医療センター、広島県立身体障害者リハビリテーションセンター、信濃医療福祉センター、愛知県心身障害者コロニー中央病院)に送付し、調査を依頼した。

2. 集計結果;

患者58名、延べ153回の下肢痙縮治療に関する調査票を集計した。そのうち歩行不能の重症患者3名に施行された延べ3回の治療成績は、歩行機能の評価が無記入であったため除外した。したがって、調査対象患者は55名とし、その延べ150回(片麻痺 13名延べ 20回、両麻痺 42名延べ 130回)の治療成績について解析した。

1) 調査対象患者について;(数値は平均±標準偏差(中央値、範囲))

- ① 治療開始時年齢; 6.0±3.1 歳 (5歳、2~13歳)
- ② 最後の治療時の年齢; 6.7±3.3 歳 (6歳、2~15歳)

2) 1症例あたりの治療回数; 2.7±2.3回 (2回、1~11回)

3. 国内での使用実態に基づく用法・用量の情報について;

小児脳性麻痺の下肢痙縮によって、主に 3 種類の姿勢異常(尖足、ハサミ足、カガミ足)が出現するが、今回尖足に対する下腿筋治療は 55 名中 50 名(90.1%)に施行された。またハサミ足に対する大腿内転筋治療は 55 名中 15 名(27.3%)、カガミ足に対する大腿屈筋治療は 55 名中 22 名(40.0%)に施行された。

1) 下腿筋の治療; 各対象筋の施注割合(%)と投与量を下記した(1回の治療において、多筋に施注した場合もある)。

型別実施数 / 施注対象筋		腓腹筋	ヒラメ筋	後脛骨筋
患者数	両麻痺 42 名	37 (88.1%)	11 (26.2%)	3 (7.1%)
	片麻痺 13 名	13 (100%)	7 (53.8%)	2 (15.4%)
治療回数	両麻痺 130 回	115 (88.5%)	18 (13.8%)	5 (3.8%)
	片麻痺 20 回	20 (100%)	11 (55.0%)	4 (20.0%)
投与量(単位/kg); 平均±標準偏差 (中央値) 最小-最大	両麻痺	3.8±1.9 (3.4) 0.5-8.1	0.9±0.4 (1.0) 0.4-1.5	0.7±0.2 (0.7) 0.4-1.1
	片麻痺	2.3±0.9 (2.4) 1-4.4	0.9±0.2 (0.8) 0.6-1.3	0.4±0.1 (0.3) 0.2-0.6

2) 大腿筋の治療; 各対象筋の施注割合(%)と投与量を下記した。なお大腿筋治療は両麻痺患者のみに施行され、片麻痺患者には施行されなかった。

実施数 / 施注対象筋	内転筋群	屈筋群	その他の筋
患者数 42 名	15 (35.7%)	22 (52.4%)	4 (9.5%)
治療回数 130 回	66 (50.8%)	81 (62.3%)	7 (5.4%)
投与量(単位/kg); 平均±標準偏差 (中央値) 最小-最大	1.9±0.8 (1.9) 0.5-4.1	1.4±0.9 (1.2) 0.3-4.4	2.1±0.9 (2.4) 1-3.3

3) 治療1回の総投与量(痙性斜頸への投与量も含む);(平均±標準偏差(中央値、範囲))

- ① 両麻痺; 5.5±2.0 単位/kg (5.4、0.3~10.3)
(104.1±36.3 単位 (100.0、10~210))
- ② 片麻痺; 2.9±0.9 単位/kg (2.9、1.4~4.4)
(70.0±22.6 単位(66.3、30~135))

4) 投与間隔; 21.3±16.2 週(平均±標準偏差)
16 週(5~119 週)(中央値、(範囲))。

<考察>国内における下肢痙縮の治療において、約90%の患者が腓腹筋を治療され、海外と同様に腓腹筋治療による尖足軽減が主な治療目的であった。また、治療開始年齢は2歳以上であり、海外と同様であった。国内用量の実態として、腓腹筋に関する平均投与量は、片麻痺2.3±0.9 単位/kg、両麻痺3.8±1.9 単位/kgであった。その内訳として初回投与量は、片麻痺で2.6±0.98(2.67、1-4.4)[平均±標準偏差(中央値、最小-最大)]単位/kg、両麻痺で3.9±2.12(3.38、0.84-8) 単位/kg であり、英国での推奨投与量である両麻痺4 単位/kgに類似した用量であった。しかしながら腓腹筋治療の2回目以降の最大投与量は、片麻痺で2.4±0.03(2.42、2.4-2.44) 単位/kg、両麻痺で4.7±1.77(4.34、1.95-8.1) 単位/kg であり、若干の増量に留まっていた。また他筋を含めた総投与量の平均は片麻痺で2.9 単位/kg、両麻痺で5.5 単位/kg であり、フランスならびドイツで推奨されている腓腹筋の初回推奨投与量である片麻痺4 単位/kg、両麻痺6 単位/kg よりも少量であった。22~25ページに記したように、欧米における教科書的な2回目以降の腓腹筋投与量は両麻痺で6~12 単位/kg、総投与量上限12 単位/kgであることを考えれば、国内用量の実態は、2回目以降においても比較的安全な初回推奨投与量に限定したものであった。その理由としては、本邦においては、本剤の小児脳性麻痺による下肢痙縮に対する治療は適応外であることから、安全性の面を最大限に考慮し、ある程度の効果が期待できる最低用量にほぼ限定された使用方法であったことが示唆された。したがって総投与量の平均は1パイアルの約100 単位であり、200 単位を超えたのは、延べ150 回の治療の中1回(210 単位)のみであった。このように国内使用実態では、増量してさらに高い効果が期待できる症例においても、安全性の確保を優先し、2回目以降の投与量も100 単位前後での治療が継続される傾向を示し、過量投与の傾向は認められなかった。また投与間隔は平均21.3±16.2 週で、約4ヶ月の間隔であった。

4. 国内の使用実態に基づく有効性の情報について;

下腿筋治療によって尖足が軽減され、歩行機能がどの程度改善したかは、Foot contact scale(FCS、27ページ参照)で評価し、治療後のFCSが1段階以上改善した場合には歩行改善と判定した。また下腿筋と大腿筋の痙縮が治療後にどの程度軽減したかは、Modified Ashworth scale(MAS、27ページ参照)で評価し、1段階以上の改善を示した場合には痙縮改善と判定した。

- 1) 下腿筋治療の有効率; 下腿筋治療は50名において延べ135回、左右併せて延べ247肢に施行された。集計の対象は、投与前後両方のデータがあった48名、128回、240肢とし、同時に下腿筋以外の筋肉にも投与されている治療回(肢)も含めた。
 - ① 歩行改善は、128回の治療中113回(88.3%)に認めた。
 - ② 歩行改善を認めた症例は、最終的に48名中42名(87.5%)であった。
 - ③ 痙縮改善は、240肢中170肢(70.8%)に認めた。

さらに、下腿筋治療の有効率を詳細に検討するため、投与筋組み合わせ別のFCS初回投与前からの

変化量を算出した。集計の対象は、下腿筋のみに投与され、投与前後両方のデータがあった 58 回とした。

投与部位	FCS 変化量					改善率
	-1	0	1	2	3	
両麻痺						
腓腹筋のみ	1	9	8	6		58.3% (14/24)
腓腹筋+他の下腿筋		1	4	8	1	92.9% (13/14)
片麻痺						
腓腹筋のみ		2	5	1		75.0% (6/8)
腓腹筋+他の下腿筋			5	5	2	100% (12/12)

他の下腿筋:ヒラメ筋、後脛骨筋

2) 大腿筋治療の有効率; 内転筋群治療は 15 名において延べ 66 回、左右併せて延べ 132 肢に施行された。また屈筋群治療は 22 名において延べ 81 回、左右併せて延べ 155 肢に施行された。集計の対象は、それぞれ投与前後両方の MAS データのあった内転筋群 132 肢、屈筋群 145 肢とした。

- ① 内転筋群の痙縮改善は、132 肢中 104 肢(78.8%)に認めた。
- ② 屈筋群の痙縮改善は、145 肢中 85 肢(58.6%)に認めた。

3) 統計学的評価; Wilcoxon 符号付順位和検定で解析した。

	延べ治療数	治療前 (平均±標準偏差)	治療後 (平均±標準偏差)	p値
FCS	135 回	3.1±0.9	1.9±0.9	<0.001
MAS(下腿筋群)	247 肢	2.7±0.6	1.8±0.5	<0.001
MAS(大腿内転筋群)	132 肢	2.7±0.4	1.8±0.4	<0.001
MAS(大腿屈筋群)	155 肢	2.5±0.6	1.8±0.6	<0.001

4) 投与量と治療効果の相関性について; 集計の対象は 55 例のうち、GMFCS のレベル I (制限なく歩行)症例を除いた 41 例で、さらに腓腹筋無治療の 5 例、FCS データのない 2 例、体重不明で投与量(単位/kg)が算出できない 1 例を除いた、33 例とした。

①腓腹筋投与量とFCS改善度との相関; 投与量とFCSスコアの用量相関性を確認するため、腓腹筋投与量別の FCS 投与前後スコアの差を算出した。集計の対象は 33 例のうち、腓腹筋未投与回および FCS データのない治療回を除いた 102 回とした。FCS 投与前後スコアの差において 2 段階の改善が得られた症例は、2 単位/kg 未満では 19.0%(4/21 回)であったのに対し、2-4 単位/kg で 25.0%(12/48

回)、4 単位/kg 超では 42.4%(14/33 回)にみられ、正の相関が示唆された。

投与量 (単位/kg)	治療 回数	FCS 投与前後スコアの差		
		0 以下	1	2 以上
2 未満	21	2 (9.5%)	15 (71.4%)	4 (19.0%)
2~4	48	3 (6.3%)	33 (68.8%)	12 (25.0%)
4 超	33	7 (21.2%)	12 (36.4%)	14 (42.4%)

②腓腹筋投与量増量後に FCS が改善した症例;集計の対象は 33 例のうち、2 回以上治療されかつ 2 回目以降の治療で投与量を増量された 18 例とした。増量後の FCS 変化量を比較したところ、8 例では効果の増強がみられなかった。増量後に効果の増強がみられた10症例の変化を以下に示した。

症例 番号	投与量(単位/kg)		FCS 初回 投与前	FCS:初回投与後		FCS:増量後	
	初回	増量後		Scale	変化量*	Scale	変化量*
101	1.5	2	3	2	1	1	2
103	2.3	5.5	4	3	1	2	2
104	4	4.9	3	2	1	1	2
105	3.4	6	2	2	0	1	1
107	3.1	5.7	4	3	1	2	2
108	2.7	4	3	2	1	1	2
109	2.4	4.2	4	3	1	2	2
111	1.4	2.4	2	2	0	1	1
202	7.9	8	2	2	0	0	2
318	2.5	4.2	4	4	0	3	1

*:初回投与前からの変化量

<考察> 下腿筋治療による尖足の軽減に伴い、歩行機能が改善した症例は 87.5%に認められ、海外の報告と同様に高い有用性が示唆された。また用量と効果との相関においては、4単位/kg 超の投与量ではFCSの2段階の改善が42.4%で認められ、2単位/kg 未満では19.0%であったことから、正の相関が示唆された。さらに、FCS による歩行改善は、腓腹筋のみへの投与時では片麻痺で75.0%、両麻痺で58.3%にみられたが、腓腹筋に加えヒラメ筋または後脛骨筋への投与も行われた場合には、片麻痺で100%、両麻痺で92.9%と改善率が上昇した。

同時に治療された大腿内転筋群と屈筋群の治療に関しても、それぞれ有意な痙縮の改善を示しており、BoNT-A療法が下肢筋全般の痙縮に対して概ね有効であったことが示唆された。

また海外では、長期的治療によって下肢拘縮・変形を軽減できることが示唆されているが、国内調査においても1年6か月以上治療を継続した9症例において、その間の関節拘縮の進行が抑制された。したがって海外の報告と同様に、下肢拘縮・変形を予防・軽減させる可能性が示唆された。

5. 国内の使用実態に基づく安全性の情報について;
延べ153回における治療において、有害事象の発現は0件であった。

<考察>最もよくみられる副作用として、海外では施注部位の軽い疼痛が数日間みられることが報告されているが、国内使用実態調査では認められなかった。また海外で次に多い副作用は、過量投与による下肢脱力であるが、今回の調査では認められなかった。海外でもまれな発熱・アナフィラキシー反応などの全身的副作用は、今回の国内調査では認められなかった。

6. 国内での使用実態に対する総合評価;
下肢痙縮治療に関して、海外と同様の用法・用量によって、国内でもBoNT-Aの高い有効性と安全性が示唆された。したがって、BoNT-Aは、国内でも海外と同様の用法・用量で使用されることが望ましいと推定された。

(3) グラクソ・スミスクライン社のボトックス製造販売後調査における有害事象の概要

本剤については、発売開始時から承認条件に伴い、使用症例全例(小児及び成人)を対象とした製造販売後調査を実施している。2006年12月28日までに収集されたデータの集計解析を行なった結果については以下のとおりである。

<報告された有害事象の概要>

副作用については、施注部位周辺への浸潤あるいは薬理効果の過剰な発現によるものが多く、具体的には眼瞼痙攣・片側顔面痙攣の治療においては眼障害(兎眼等)、痙性斜頸の治療においては嚥下障害や垂れ首などが報告された。これらの症状は一過性であり、重篤なものはまれであった。また重篤な有害事象の発現率は、適応3疾患について合計すると100/16,771例(0.6%)であり、そのうち調査担当医が本剤との関連性を否定していない有害事象は17例における25件(霧視、視力低下、肺炎、誤嚥、細菌感染等)であった。全身的副作用の出現率は低く、例えば国内でのアナフィラキシーの報告はまだ認められておらず、比較的安全な薬剤と考えられた。

1. 副作用発現率(表1)

表1 副作用発現症例率

適応疾患	安全性解析対象症例数	副作用発現症例数	副作用発現率(%)
眼瞼痙攣	6,445 例	655 例	10.16%
片側顔面痙攣	8,368 例	650 例	7.77%
痙性斜頸	1,958 例	141 例	7.20%

2. 副作用発現状況

眼瞼痙攣における副作用の器官別の発現率は「眼障害」が7.51%(484/6,445例)ともっとも高く、副作用の種類別では「眼瞼下垂」が163件ともっとも多かった。副作用の種類や発現傾向を検討した結果からも特異な傾向は認められなかった。

片側顔面痙攣における副作用の器官別の発現率は「眼障害」が5.57%(466/8,368例)ともっとも高く、副作用の

種類別にみると「兎眼」が 200 件ともっとも多かった。副作用の種類や発現傾向を検討した結果からも特異な傾向は認められなかった。

痙性斜頸における副作用の器官別の発現率は「胃腸障害」が 3.12% (61/1,958 例)ともっとも高く、副作用の種類別にみると、「嚥下障害」が70件と最も多かった。副作用の種類や発現傾向を検討した結果からも特異な傾向は認められなかった。

3. 重篤な有害事象発現状況

眼瞼痙攣では、44 例 55 件であり、重篤な有害事象発現率 0.68% (44/6,445 例)であった。再審査期間中に製造販売後調査および自発報告より収集された重篤な有害事象は 50 例 63 件であり、そのうち調査担当医が本剤との関連性を否定していない重篤な有害事象は 5 例 10 件であった。おもな事象として、「網膜剥離」、「霧視」、「視力低下」、「視野欠損」、「急性白血病」、「適応障害」、「高血圧」等であった。

片側顔面痙攣では、31 例 37 件であり、そのうち調査担当医が本剤との関連性を否定していない重篤な有害事象は 1 例 1 件、重篤な有害事象発現率 0.37% (31/8,368 例)であった。事象としては、「細菌感染」であった。

痙性斜頸では、25 例 35 件であり、そのうち調査担当医が本剤との関連性を否定していない重篤な有害事象は 11 例 14 件、重篤な有害事象発現率は 1.28% (25/1,958 例)で、おもな事象は「肺炎」、「誤嚥」、「ジスキネジー」、「外傷性仮死」、「低酸素脳症」、「呼吸障害」、「無力症」、「発熱」等であった。

4. 小児における痙性斜頸の副作用発現率

使用成績調査において小児(最少年齢は 2 歳)への使用例が 15 例収集され、副作用は 4 例 5 件であり、副作用発現症例率は 26.67% (4/15 例)であった。発現した副作用は「発疹」、「ジスキネジー」、「嚥下障害」、「外傷性仮死」および「低酸素脳症」各 1 件であった。「嚥下障害」および「発疹」以外の 2 例は、報告医により重篤と判断された。副作用が発現した 4 例 5 件の概要を以下に示す。

- ・ 「発疹」を認めた1例(12歳、男、痙性斜頸)は、本剤初回投与後約2週間後に発疹を認めたが、軽症で特に処置なしで回復している。その後も本剤の投与を継続している。
- ・ 「ジスキネジー」を認めた1例(12歳、男、痙性斜頸)は、DYT1 遺伝子異常を伴うジストニアの症例(家族性に発症)。また、家族(父、兄、おば)にも不随意運動があり、いずれも DYT1 遺伝子異常を伴う。本剤 2 回目の投与後、頸部症状の改善をみるも、全身性のジストニアを発現した。本患者は家族性、遺伝性の素因を要しており、本剤の作用による全身性のジストニア発現とは考えにくい。投与後の発現であり関連を否定することはできない。入院治療を要しているが、症状は改善している。
- ・ 「嚥下障害」を認めた1例(12歳、男、痙性斜頸)は、本剤初回投与後2日後に中等症の嚥下障害を認めた。約3ヶ月後特に処置なしで回復しており、その後も本剤の投与を継続している。
- ・ 「外傷性仮死」および「低酸素脳症」を認めた1例(3歳、男、痙性斜頸)は、本剤3回目の投与11日後に誤嚥から窒息を認め、入院に至った。その後、後遺症として低酸素脳症が認められた。転帰は未回復となっている。報告医は本剤との関連性を「不明」と評価している。

5. 有効性の総合評価

BoNT-A療法は1回の施注によって、約2週後から下肢痙縮と尖足の軽減、それによる歩行機能の改善が得られ、効果は約3か月間持続する。また有効例に対しては、年4回の施注によって長期的効果が予想でき、歩行予後の改善と下肢変形の予防効果が得られると示唆されている。

その有効性については、上記の無作為化比較試験、オープンラベル臨床試験とメタ・アナリシス(12～22ページ)で報告され、1995年以降本剤は60カ国以上で、2歳以上の下肢痙縮に伴う尖足に対して適応承認されている。また欧州主要国での最近10年間の治療実績においても、その有用性に対するコンセンサスが示され(27ページ)、近年出版された小児科学、小児神経学や小児整形学の教科書にもその治療法が紹介されている。また今回追加して行われた、下肢痙縮治療に関する国内使用実態調査でも、その高い有効性が示唆された(34～40ページ)。

以上の文献、調査資料による総合評価から、ボトックス®注100は、2歳以上の小児脳性麻痺の下肢痙縮に伴う尖足に対し、確かな有効性をもつと考えられた。国内既存の他の内科的治療に、BoNT-A療法に匹敵する有効性をもつ治療は存在しないと考えられ、ボトックス®注100の早急な追加適応承認が切望される。

6. 安全性の総合評価

主な副作用は、上記の無作為化比較試験、オープンラベル試験やメタ・アナリシス(12～22ページ)、かつ総説や単行本(22～27ページ)で示されたように、軽度の局所的副作用(施注部位の数日間持続する軽度の疼痛、1～2ヵ月持続する施注筋の脱力)と軽度の全身的副作用(軽度の感冒様症状、発疹)であり、アナフィラキシーなどの重篤な副作用の文献報告例は認められなかった。また過量投与(1回総投与量400単位、20～25単位/kg・体重)による嚥下・呼吸障害の全身的副作用の報告をみたが(23ページ)、通常の用法・用量でそのような全身的副作用が出現した報告はなかった。ボトックス®注100はすでに国内で眼瞼痙攣、顔面痙攣、痙性斜頸に対して適応認可されているが、それらの重篤な有害事象の発現率は眼瞼痙攣で0.68%(44/6,445例)、片側顔面痙攣で0.37%(31/8,368例)、痙性斜頸で1.28%(25/1,958例)であった。下肢痙縮治療に関する国内使用実態調査は、有害事象は認められなかった。

以上の文献、調査資料による総合評価から、ボトックス®注100は、小児脳性麻痺の下肢痙縮治療に対し、十分な知識・経験のある医師が適正な用法・用量を遵守することによって、比較的高い安全性をもつと考えられた。

7. 用法・用量の妥当性

本剤は筋注後ただちに局所筋肉内の末梢神経終末に受容体を介して取り込まれるため、肝臓・腎臓が関与する薬物代謝の年齢差や人種差に関する影響を受けない。各適応疾患における用法・用量は海外諸国でほぼ共通しており、その有効性は同様である。

小児下肢痙縮に伴う尖足に対しても、国内で承認されるべき用法・用量は、海外主要先進国および本邦における使用実態調査の結果を参考にした。用法に関しては、初回治療の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、歩行機能の改善上妥当であると考えられる。用量に関しては、英国では初回推奨総投与量は4単位/kg・体重で、投与間隔を2ヶ月以上としている。また独・仏国では初回推奨総投与量は両麻痺において6単位/kg・体重であるが、投与間隔を3ヶ月以上としている。なお独国では上限量を200単位としている。したがって国内用量は、特に過量投与に関する安全性を考慮して、初回推奨総投与量は4単位/kg・体重、投与間隔は3ヶ月以上、また上限量を200単位とすることが妥当と考えられる。

文献的には、上記の無作為化比較試験(12～21ページ)では、腓腹筋に対して概ね4単位/kg・体重の用量が用いられている。また国内使用実態調査でも、2単位/kg・体重と比し、4単位/kg・体重でより高い有効性が示唆されている。さらに腓腹筋のみへの投与で効果が不十分であった症例には、2回目以降の治療にヒラメ筋または後脛骨筋等への追加投与が行われ、より高い有効性が認められた。

以上の文献、調査資料による総合評価から、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足を適応とし、用法・用量として初回推奨投与量を4単位/kgとし、罹患している腓腹筋に投与する。1回の総投与量は200単