

脳性麻痺患児に対するボツリヌス毒素製剤による治療

佐賀整肢学園こども発達医療センター 整形外科

劉 斯 允・窪 田 秀 明・楠 谷 寛・松 浦 愛 二

佐賀整肢学園からつ医療福祉センタ 整形外科

原 寛 道・伊 藤 由 美

要 旨 脳性麻痺に由来する二次性痙性斜頸のため、姿勢異常を生じ何らかの困難さを有する患児10名(2歳8か月~14歳9か月)に対してA型ボツリヌス毒素製剤による治療を行った。全例が痙性四肢麻痺、粗大運動能力分類システムにてlevel Vであった。施注は1~4回、総計26回実施した。緊張の強い頸部背側筋と傍脊柱筋に対して初回は4 U/kg以下、2回目以降は4~6 U/kgあるいは総量240 U以下で筋注した。Ashworthスケールと介助難易度スケールにて有意に改善を示した。

方、Tsui変法とCobb角では改善傾向を示したが有意差はなかった。全例で症状改善を合併症なく得ることができたが、改善効果は平均3.2か月と短期間で減弱した。英文報告にみられる四肢の痙性コントロールと同様に頸部・体幹に対しても今回の治療法にて安全に一定の効果が得られることが判明した。

はじめに

海外では四肢痙性コントロールにボツリヌス毒素A(以下;ボトックス)の局所筋肉注射が広く行われ、安全で効果の高いことが多数報告されている¹⁾²⁾。わが国では2001年より痙性斜頸に対するボトックス治療に保険適応が認められ、脳性麻痺に伴う二次的痙性斜頸とそれに関連する体幹筋バランス異常への使用が可能となった(ただし、四肢痙性コントロールには2005年12月現在未承認である)。当施設でも2004年より治療を開始した。開始にあたって国内はもとより、海外においても小児の頸部・体幹筋への治療報告はほとんどなく³⁾⁴⁾、安全性と治療効果に不明な点があった。わずか1年半の使用経験であるが、頸部・体幹筋に対しても安全に痙性コントロールが可能であっ

表 1. 治療対象患者のまとめ

症例数	10名
男:女	6名:4名
治療開始年齢	2歳6か月~14歳9か月 (平均7歳6か月)
麻痺型	全例痙性四肢麻痺
GMFCS	全例レベルV
気管切開後	4名
経管栄養	7名

GMFCS : gross motor function classification system ; 粗大運動能力分類システム

たので、その成績を紹介し、今後の問題点に関して検討する。

対象・方法

2004年3月~2005年10月までの間に、二次性

Key words : cerebral palsy(脳性麻痺), spastic quadriplegia(痙性四肢麻痺), spasmodic torticollis(痙性斜頸), botulinum toxin A(ボツリヌス毒素 A), aid difficulty scale(AIDS)(介助難易度スケール)

連絡先 : 〒 849-0906 佐賀市金立町金立 2215-27 佐賀整肢学園こども発達医療センター 整形外科 劉 斯允

電話(0952)98-2211

受付日 : 平成 18 年 1 月 20 日



図 1.

- a : 提示症例の初回施注部位
 1 : 頭板状筋, 2 : 肩甲拳筋, 3 : 僧帽筋, 4 : 最長筋(傍脊柱筋)
- b : 初回施注前の状態
 伸展緊張著しく, 後弓反張状態をし, 坐位保持も困難な状態であった。
- c : 初回施注1週後の状態
 初回治療1週後に, 緊張反射が減弱して坐位保持も容易になり表情も和らぎ家族の満足度は高かった。

表 2.
 Tsui 変法スケール

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°
前屈/後屈	0 : なし	1 : <15°	2 : <30°	3 : <45° 4 : ≥45°
B 持続				
	0 : なし	1 : 間欠的	2 : 持続的	
C 体軸偏位				
側弯	0 : なし	1 : <15°	2 : <30°	3 : ≥30°
肩挙上	0 : なし	1 : <7°	2 : <15°	3 : ≥15°
D 頭部不随意運動				
重症度	0 : なし	1 : 軽度または中等度	2 : 重度	
持続	0 : なし	1 : 間欠的	2 : 持続的	

$$\text{Tsui スコア} = \Sigma A \times B + \Sigma C + \Sigma D$$

痙性斜頸を併発している脳性麻痺患者 15 名に治療を行ったが, 今回は小児の 10 名を研究の対象とした。症例のまとめを表 1 に示した。治療の目的は, 二次性痙性斜頸のため姿勢異常を生じ何らかの困難さを有する患児の姿勢バランス改善や症状進行予防であった。

ボトックス治療は, 毒素 100 unit を含有する 1 バイアルに生理食塩水 2 ml を加えた溶液を注射直前に作製して, 25 あるいは 27 gage 注射針を用いて筋肉内に後述の用量を注射する方法で実施した。筋肉の同定には針筋電図は用いず, 触診にて緊張筋を確認して実施した。注射部位は, 緊張の強い頸部筋(僧帽筋, 頭板状筋など)と傍脊柱筋(最

長筋, 腸肋筋など)に 1 注射部位当たり 10 unit 以下で分注した(図 1)。初回は体重当たり 4 unit/kg 以下で, 総注射量を 60 unit 以下とした。2 回目以降の治療は 4~7 か月の間隔をあけて実施した。この際の使用量は 4~6 unit/kg, 総量の上限は 240 unit あるいは体重当たり 15 unit/kg 以下とした。

治療の評価指標として, 副作用発生の有無, Tsui 変法スコア(表 2)¹⁴⁾, 上肢に対する Ashworth 変法スコア(表 3)¹⁵⁾, 介助難易度スケール(表 4)および X 線 Cobb 角を用いた。注射前と注射後 1 か月ごとの変化を記録して, Student T-test を用いて検定し有意差 $p < 0.05$ にて評価した。

表 3. Ashworth 変法スケール

Grade	筋緊張の状態
0	筋緊張の亢進なし
1	僅かな筋緊張の亢進あり、最終可動域での僅かな抵抗
1+	僅かな筋緊張の亢進あり、最終可動域の後半での僅かな抵抗
2	中等度の筋緊張の亢進を可動域の大部分に認める
3	強い筋緊張の亢進あり、他動的運動は困難だが何とか可能である
4	対象の関節が屈曲位または伸展位で動かない

結果

ボトックス治療は1~4回まで総計26回実施した。いずれの治療においても明らかな副作用は経験しなかった。それぞれの指標における変化を(表5)に示した。Ashworth 変法スコアと介助難易度スケールでは、初回と2回目以降いずれも有意に改善を認めた。一方、Tsui 変法スコアは改善したものの有意差はなかった。Cobb角は治療前と最終観察時の比較で有意差はなかった。改善効果は2~4か月(平均3.2か月)で減少して治療前の状態に戻った。

症例

提示する症例は初回治療時、3歳1か月の女児である。痙性四肢麻痺で、粗大運動能力分類システム(gross motor function classification system: GMFCS) level Vであった²⁾。伸展緊張著しく、後弓反張状態をし、坐位保持も困難であった(図1-b)。初回は40unitを図1-aに示す部位に分注した。治療後1週間で、緊張反射は減弱して坐位保持も容易となり表情も和らぎ家族の満足度は高かった(図1-c)。しかし、効果は3か月で減弱し、6か月の間隔をあけて80unitの施注を繰り返し、初回と同様な効果を得たが、やはり3か月で効果は減弱した。

考察

ボトックス治療は今回報告した使用量と注射間隔で実施すれば、ほとんど未報告の小児頸部・体幹筋に対しての治療であったが重篤な副作用を経験することなく可能であった。四肢痙性筋に対してのボトックス治療と同様に、頸部・体幹筋に対

表 4. 介助難易度スケール

評価日: _____

10 _____ 患者氏名 _____

スケール

0: 非常に介助しやすい, 1: 介助しやすい, 2: 比較的介助しやすい,
3: 比較的介助しにくい, 4: 介助しにくい, 5: 非常に介助しにくい

1. 食事

1) ベスト ~ 常食 (食物形態: _____) (0, 1, 2, 3, 4, 5)
2) 経管栄養 (0: 非常に嘔吐が少ない, 1: 嘔吐が少ない, 2: 比較的嘔吐が少
3: 比較的嘔吐が多い, 4: 嘔吐が多い, 5: 非常に嘔吐が多い)

2. 整容

1) 口腔ケア (0, 1, 2, 3, 4, 5)
2) 髪髪 (0, 1, 2, 3, 4, 5)
3) 手拭き (0, 1, 2, 3, 4, 5)
4) 歯拭き (0, 1, 2, 3, 4, 5)
5) 耳掃除 (0, 1, 2, 3, 4, 5)
6) 爪切り (0, 1, 2, 3, 4, 5)

入浴

1) 洗体 (0, 1, 2, 3, 4, 5)
2) 洗髪 (0, 1, 2, 3, 4, 5)
3) 浴槽入浴 (0, 1, 2, 3, 4, 5)

更衣

1) 上半身 (0, 1, 2, 3, 4, 5)
2) 下半身 (0, 1, 2, 3, 4, 5)
3) オムツ交換 (0, 1, 2, 3, 4, 5)

3. 移乗の介助

1) ベッドと車椅子か坐位保持装置の移乗 (0, 1, 2, 3, 4, 5)
2) 床上と車椅子か坐位保持装置の移乗 (0, 1, 2, 3, 4, 5)
3) 抱っこ (0, 1, 2, 3, 4, 5)
4) ベッド上の姿勢管理 (0, 1, 2, 3, 4, 5)
5) 車椅子か坐位保持装置への移乗易さ (0, 1, 2, 3, 4, 5)

4. 睡眠 (0: 非常に寝つきがよい, 1: 寝つきがよい, 2: 比較的寝つきがよい,
3: 比較的寝つきが悪い, 4: 寝つきが悪い, 5: 非常に寝つきが悪い)

5. 呼吸 (0: 非常に安定, 1: 安定, 2: 比較的安定, 3: 比較的不安定, 4: 不安定, 5: 非常に不安定)

する痙性コントロールについてもボトックス使用は安全であるといえる。今回は特にGMFSC level Vと全例重症度の高い患児が対象であったが、既存の呼吸障害などが増悪することはなかった。

施注はモニター監視のもと、無麻酔下で実施しているが、明らかな変化はなかった。ただし、注射針刺入時に苦悶様表情を呈する患児にはリドカイン塗布テープ(ペンレステープ)を使用した。初回は原則入院治療とし、問題なければ2回目以降は外来治療とした。

注射筋同定には、筋電図の利用が推奨されているが、今回のシリーズでは実施していない。目的の筋肉に正確に刺入して注入しなくても刺入点からおよそ2~4cmの半径でボトックスは筋膜を介しても浸透すると報告されているので²⁾、厳密な筋同定は浅層の筋肉であれば臨床的には必要ないと考えている。目的筋の緊張を触診にて確認している。

ボトックス治療による痙性減弱による改善効果はいずれの指標でも認められた。筋注後2~3日

表 5.
ボトックス治療前後
での指標の変化

	初回前	初回1か月後	2回目前	2回目1か月後	最終観察時
Tsui 変法スケール(点)	14.2±5.9	8.0±4.1	15.0±3.3	8.8±2.1	
Ashworth 変法スケール(点)	1.8±0.3	1.1±0.6	1.6±0.3	1.2±0.6	
介助難易度スケール(点)	64.0±17.5	34.0±17.0	63.0±15.4	32.6±17.7	
Cobb 角(度)	42.0±26.0				34.0±24.9

平均±標準偏差 □* : p<0.05 有意差あり

注射した筋の痙性だけでなく体幹から上肢にかけて全体的に緊張が弱まり、1週間後より2~4か月間は注射前より緊張低下あるいは寛解状態となることが観察された。しかし、体幹保持が困難となるほど著しく緊張低下した症例はなかった。具体的改善として、術前不可能であった坐位姿勢保持が可能となる、後弓反張が和らぐ、食事・入浴介助が容易となる、などが観察された。これらの変化は、既報の指標で評価することが困難であったため、PEDI(pediatric evaluation of disability inventory)の中の介護者援助尺度を参考に¹⁰⁾、食事摂取、更衣入浴、移動介助、呼吸管理、睡眠状態の5つの場面で評価する介助難易度スケールを考案した(表4)。このスケールにて評価すると注射後の改善が有意に認められるだけでなく、再悪化も感度よく表現できるようになった。推奨したい評価法であるが、これから信頼性を統計学的に確認する作業が必要である。

既報の指標に関しては、痙性斜頸治療の際に厚生労働省へ報告義務のあるTsui変法スコアの場合¹¹⁾、もともと成人特発性痙性斜頸の判定スコアであるため、坐位保持困難なGMFSC level Vの患児では評価が著しく困難であり恣意的に点数を付けてしまいがちであった。統計学的処理以前の問題として評価の妥当性に疑問を感じた。一方、上肢の痙性を評価するAshworth変法スコアでは¹⁾、有意な改善を認め治療状態を反映していると思われるが、上肢を介して痙性変化を間接的に評価していることになる。

二次性側弯症において傍脊柱筋へ治療を行うことによりCobb角の改善を期待したが、短期観察期間では認められなかった。しかし、側弯症の進行は緩やかになっている印象があるので長期成績の検討を待ちたい。

効果持続期間が平均3.2か月と短期であったことは、臨床上的大きな問題である。神経筋接合部における神経再生作用を人体は有するので効果消失は必然の現象である³⁾。一方、頻回の使用により抗体産生から臨床効果の消失例が報告されているので⁷⁾、頻回の注射は避けたいところである。またボトックスは高価な薬価であり頻回の使用は経済的問題も大きい。より効果的な使用量と注射間隔を明らかにすることは、これからの検討課題である。

結 論

脳性麻痺に由来する二次性痙性斜頸治療のためボトックスを頸部・体幹筋に施注する治療法は、量と間隔を間違えなければ重度脳性麻痺患児においても安全に実施でき、かつ、目的とする痙性コントロールを得ることができた。しかし、この効果は短期間で消失した。今後、より効果的な治療プロトコルの確立と信頼性のある評価基準の作成が課題である。

文 献

- 1) Bohannon RW, Smith MB: Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 67: 206-207, 1987.
- 2) Borodic GE, Ferrante RJ, Pearce LB et al: Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin. In *Therapy with Botulinum Toxin* (Jankovic J et al ed), Marcel Dekker, New York, 119-157, 1994.
- 3) de Paiva A, Meunier FA, Molgo J et al: Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3200-3205,

- 1999.
- 4) Gallien P, Nicolas B, Petrilli S et al : Role for botulinum toxin in back pain treatment in adults with cerebral palsy : report of a case. *Joint Bone Spine* 71 : 76-78, 2004.
 - 5) Koman LA, Paterson Smith B, Balkrishnan R : Spasticity associated with cerebral palsy in children : guidelines for the use of botulinum A toxin. *Paediatr Drugs* 5 : 11-23, 2003.
 - 6) 目崎高広 : ポツリヌス療法の現状と将来の展望 痙性斜頸治療の実際. *脳* 21 : 406-410, 2002.
 - 7) 三村 治, 鈴木 温 : ポツリヌス療法の現状と将来の展望 抗体産生. *脳* 21 : 416-419, 2002.
 - 8) Palisano R, Rosenbaum P, Walter S et al : Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39 : 214-223, 1997.
 - 9) Preiss RA, Condie DN, Rowley DI et al : The effects of botulinum toxin(BTX A) on spasticity of the lower limb and on gait in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg* 85 Br : 943-948, 2003.
 - 10) 問川博之, 藤原俊之 : 介護者による援助尺度および調整尺度のための採点基準, PEDIリハビリテーションのための子どもの能力低下評価法(里宇明元ほか監訳), 医歯薬出版, 東京, 117-175, 2003.
 - 11) Tsui JK, Fross RD, Calne S et al : Local treatment of spasmodic torticollis with botulinum toxin. *Can J Neurol Sci* 14 : 533-535, 1987.
 - 12) Wong V : Evidence based approach of the use of Botulinum toxin type A (BTX) in cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 6 : 85-96, 2003.

Abstract

Botulinum Toxin A in the Management of Trunk Spasticity in Children with Cerebral Palsy

Ryu Suyun, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Saga Handicapped Children's Hospital

The purpose of this study was to examine the effects of Botulinum toxin A medication for improving spasmodic torticollis and reducing trunk spasticity in children with cerebral palsy. Ten children (age range from 2.7 to 14.7 years) received injected Botulinum toxin A for spasmodic torticollis and abnormal posture due to muscle spasticity from the neck to trunk. Each patient had level V spastic quadriplegia according to the Gross Motor Function Classification System. Each patient was given an initial dose of 4 U/kg, and a subsequent dose in the range of 4-6 U/kg to a total amount of less than 240 U. Assessment of the effects was performed using the Modified Tsui Scale, the measurement of Cobb's angle, the Modified Ashworth Scale, and the Aid Difficulty Scale. No side effects appeared during treatment and the follow-up period. We found a significant improvement in the Modified Ashworth Scale and in the Aid Difficulty Scale. These findings suggested that Botulinum toxin A was a useful medication for improving spastic muscles imbalance and secondary dynamic deformity in the neck and trunk muscles as well as in the extremities which interfere with the ability of children with cerebral palsy to go about their daily lives.