

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

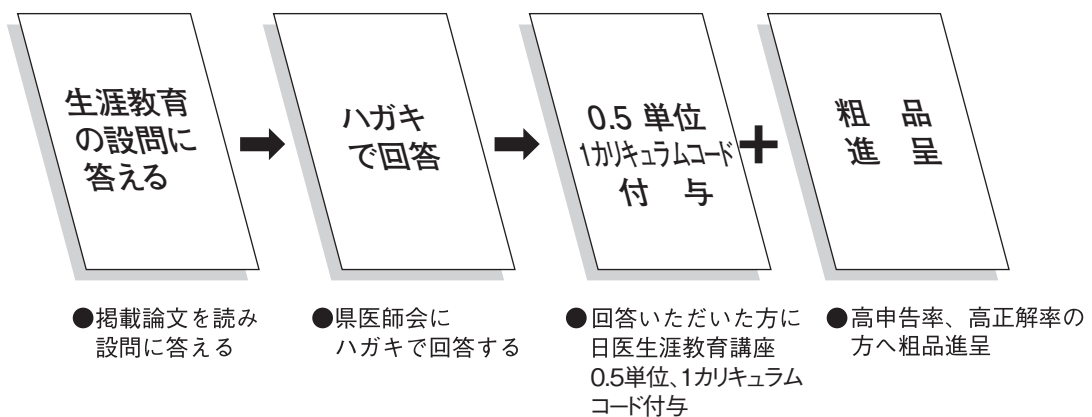
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、平成22年度に日本医師会生涯教育制度が改正されたことに準じ、本誌の生涯教育の設問についても、出題の6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告に、より一層ご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



小児脳性麻痺に対するA型ボツリヌス毒素療法

沖縄整肢療護園

大城聡 大見剛 平安京美 仲田行克 稲福恭雄

琉球大学医学部小児科

太田孝男

【要旨】

小児脳性麻痺では、痙縮や強剛などの筋緊張亢進（以下、痙縮）による異常姿勢によって、実際の運動麻痺以上に運動発達や日常生活動作が阻害される。また学童期以降はこの痙縮によって二次的な関節拘縮や骨格変形が出現し、QOLにも大きな支障をもたらされる。したがって、早期から痙縮を軽減することは、脳性麻痺児の成長や発達を促す上で重要な課題である。この痙縮に対する治療として、これまで装具療法、リハビリテーション、整形外科的手術などが、その重症度に応じて行われてきた。しかし近年、痙縮に対して有効とされる機能的脊髄後根離断術、バクロフェン持続髄注療法、またA型ボツリヌス（以下、ボツリヌス）毒素療法が臨床導入されるようになり¹⁾、脳性麻痺児に対する治療は大きな転換期を迎えている。本稿では、簡便かつ低侵襲で安全なボツリヌス毒素療法の適応症と治療方針、またその評価法について解説する。同時に、当施設での治療経験について、若干の考察を加えて述べる。

I. 脳性麻痺における痙縮の治療

本邦でよく用いられる脳性麻痺の医学的定義は1968年に厚生省脳性麻痺研究班が作成したもので、「受胎から生後1ヵ月以内までの間に生じた、脳の非進行性病変にもとづく、永続的なしかし変化しうる運動や姿勢の異常である」となっている。つまり脳性麻痺における運動障害は、脳損傷を受けたその直後にはその障害は明らかではなく、時間を経てあるいは環境などの影響を受けて、少しずつ『育つ』という要素を有しており、その結果としてある時期に、ある部位に、そしてある場面において痙縮がもたらされるようになる。(図1)

このような臨床経過を示す脳性麻痺の運動障害の治療を考える時には、単に目前にある痙縮

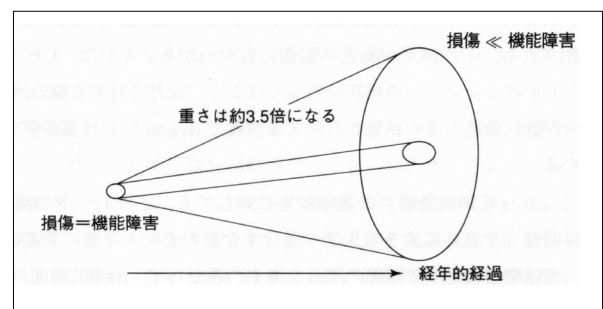


図1 脳の異常発達²⁾

損傷時は損傷範囲に相当する機能障害がみられる(左)が、経年的には損傷範囲は変わらずとも機能障害は拡大の一途をたどる(右)。

を緩めるとのことよりも、異常姿勢や異常運動発達パターンをもたらす時間的要因や環境要因などを多面的に評価し、その要因を修正することのほうがより本質的である²⁾。しかし、その多面的な要因を修正していく際に、この過剰

な痙縮が大きな阻害因子となっていることもまた事実である。緊張性伸張反射の亢進を特徴とする痙縮は、運動機能を低下させ、疼痛を伴う筋収縮を生じ、拘縮や変形をもたらす。したがって、この痙縮の治療を行いながら、同時に異常姿勢パターンや異常運動発達をもたらす要因を修正し機能改善をはかっていくという手順で治療を進めることが、脳性麻痺児に対する現実的な治療アプローチと思われる。

痙縮に対する治療は、①内科的治療（リハビリテーション療法、経口弛緩薬、装具療法、ボツリヌス毒素療法など）、②外科的治療（整形外科的痙性コントロール術、機能的脊髄後根離断術、バクロフェン持続髄中療法など）に大きく分類される。脳性麻痺児の痙縮の治療では、これら治療手段を、対象児の年齢、運動障害の程度や範囲、あるいは痙縮の程度などを考慮して適切に選択して（図2）、痙縮が拘縮や短縮へと進行するのを予防することが最も重要である。さらにこれら治療法はある年齢で終了するものではなく、成長に合わせてその治療方法を替えて痙縮に対応するという考え方が必要である。つまり脳性麻痺の痙縮の治療においては小児科、整形外科、脳外科、リハビリテーション科などの医師や理学療法士、あるいは看護師や介護士など脳性麻痺児にかかわるすべてのスタッフが統一した考え方をもち、脳性麻痺児のライフステージに応じた治療計画を設定してこれをすすめていく必要がある。

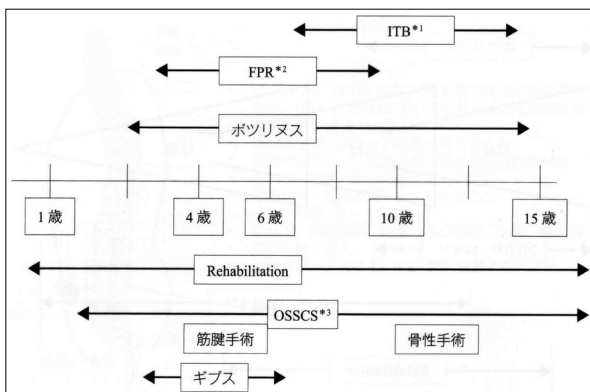


図2 治療適応年齢¹⁾

※1 ITB:バクロフェン持続髄中療法

※2 FPR:機能的脊髄後根離断術

※3 OSSCS:整形外科的痙性コントロール術

Ⅱ. ボツリヌス毒素療法について

1) 適応

ボツリヌス毒素の最も基本的な作用は神経筋接合部で運動神経終末に作用し、アセチルコリンの放出を抑制することである³⁾。これにより神経筋伝達を阻害し、筋の麻痺をきたす。この作用機序から考えると多くの疾患が治療対象となりえるが、本邦での実際のボツリヌス毒素製剤の適応症については以下の通りとなっている。1997年に眼瞼痙攣に対して初めて承認され、2000年片側顔面痙攣、2001年痙性斜頸が適応承認になったが、その頃は一部の脳性麻痺児にしか使用することができなかった。しかし2008年に2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮にともなう尖足、また2010年に上肢痙縮・下肢痙縮に適応が拡大されてきたことで、現在ではほとんどの脳性麻痺児で、上肢、下肢あるいは体幹を問わずその治療対象となっている。

脳性麻痺はその筋緊張の状態から、①痙直型脳性麻痺、②不随意運動型脳性麻痺、③失調型脳性麻痺、④混合型（痙直麻痺と不随意運動の両方の要素を持つタイプ）に分類される。この中でもっとも治療効果が期待できるのが、ボツリヌス毒素の施注部位を決定しやすい痙直型脳性麻痺である。特に6歳未満で、関節拘縮がない場合においては、その機能改善がかなり期待される。一方、アテトーゼ型脳性麻痺では全身の筋緊張が亢進と減弱を繰り返すため、その施注部位は決定しにくいとともに、治療効果が乏

表1 脳性麻痺における主な適応症状

- | |
|---|
| <p>① 筋緊張による異常姿勢や運動機能障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 痙性斜頸、側彎 ● 下肢の尖足、ハサミ足、かがみ足 ● 上肢の屈曲、上肢帯の引き込み <p>② 筋緊張亢進による疼痛</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有痛性筋収縮 <p>③ 不随意運動</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ミオクローヌス ● 振戦 |
|---|



しいとされている。けれども、不随意運動が特定部位に定型的に起こるミオクローヌスや振戦などの場合には、ボツリヌス毒素療法は試みてもよい治療法である。表1にボツリヌス毒素療法が適応となる症状を示した。

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+	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能域の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	患部は硬直し、屈曲・伸展は困難。

図4 Modified Ashworth Scale (MAS) ⁴⁾

2) 実施要領

ボツリヌス毒素療法実施までの流れを図3に示す。チーム（医師、理学療法士、あるいは看護師や介護士）で痙縮の程度を評価し、痙縮に対する他の治療法と比較しながら、ボツリヌス毒素療法の適応とその治療目標を決定する。その後、家族にその治療目標および予想される効果、あるいは副作用などについて説明して、その同意を得る。なお、実際のボツリヌス毒素の施注資格は、インターネット上のe-ラーニング「ボトックスWEB講習・実技セミナー」の受講後に与えられるので、その手技あるいは薬剤の溶解法などについては、そのWEB講習会を参考にしていきたい。

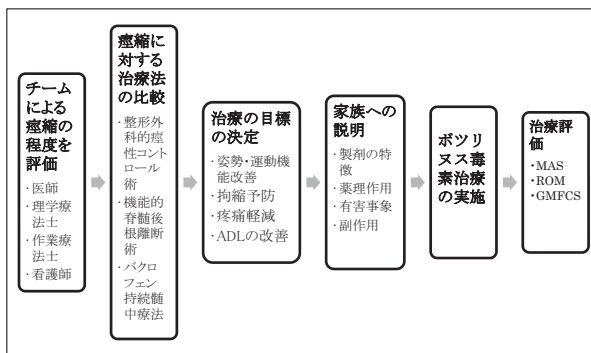


図3 ボツリヌス毒素療法の実施要綱

3) 評価

臨床効果は、治療後1～2週間で安定することが多い。治療後には標準化された評価法によって正しく検証し、効果の乏しい症例に漫然と治療が継続されないよう注意しなければならない。実に多くの評価法があるが、当施設では痙縮の評価には関節可動域（ROM）、Modified Ashworth scale（図4）、運動機能評価にはGross Motor Function Classification System（GMFCS）を用いている。継続的かつ客観的に評価することが重要であり、治療目標に応じ

た評価法を用いることが望ましい。

4) 副作用・有害事象

穿刺部位の局所反応として発赤、腫脹、疼痛などがあるが、いずれも軽微である。また全身反応としては発熱、倦怠感、アナフィラキシーなどがあるが、その頻度は極めて稀である。

過量投与あるいは薄く溶解した薬液では、治療目標以外の筋肉にも浸潤して作用し、嚥下困難、呼吸困難、排尿困難などの有害事象が出現することもあるので、投与量あるいは溶解濃度には細心の注意が必要である。また1%の頻度⁵⁾で中和抗体が産生され、それによって治療効果が減弱する可能性も指摘されている。抗体産生の危険性には、投与間隔との関連が言われているので、できるだけ投与間隔を長くするように治療計画をすすめる必要がある。

Ⅲ. 当施設での治療経験

2009年から我々の施設では、この治療を外來通院中あるいは入所している脳性麻痺児を対象におこなっている。これまで21人（男13人女8人 平均年齢8.7歳）に、のべ51回ボツリヌス毒素療法を行った。対象21人における治療目標を大きく分類すると、1) 股関節可動域の改善を目標とした症例が10例、2) 尖足肢位の改善を目標とした症例が8例、3) 側彎進行予防を目標とした症例が2例、4) その他1例に分けられた。ここでは、ボツリヌス毒素療法の対象として多かった前二者の症例について、それぞれの治療経験を紹介する。

1) 股関節可動域の改善を目標とした症例

【症例】6歳 男児 痙直型両麻痺 GMFCS



レベルV

【経過】在胎週数33週、体重1,200gの極小未熟児で出生、その際に脳室周囲軟化症を合併した。その後脳性麻痺と診断され、1歳時より当園外来に通院し、理学療法や装具療法を受けていた。しかし、下肢の痙縮が徐々に強くなって両下肢交叉伸展肢位とるようになり、両股関節X線でも亜脱臼（左側>右側）を認めたのでボツリヌス毒素療法の適応と考えて、両親の同意を得た後にこれを行った。

【ボツリヌス毒素療法の経過】『股関節周囲筋の痙縮を軽減し、股関節亜脱臼の進行を予防する。』という治療目標を設定し、両股関節周囲筋つまり内側ハムストリング（両側）、薄筋を中心とする内転筋群（両側）に対して、3～4ヵ月おきに4回ボツリヌス毒素療法を施行した。同時に、股関節亜脱臼の進行予防できれば脱臼整復をもと期待して、股関節外転装具を常時着用させるようにした。その評価には股関節の可動域の変化とModified Ashworth scaleの

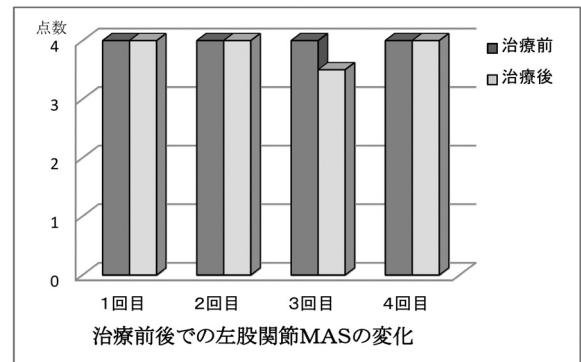
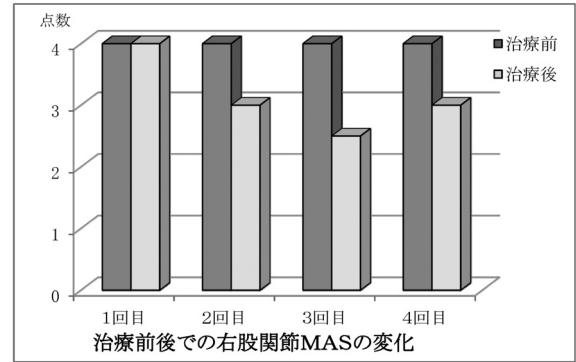
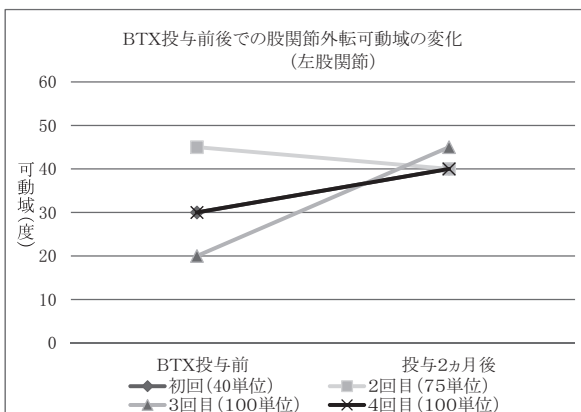
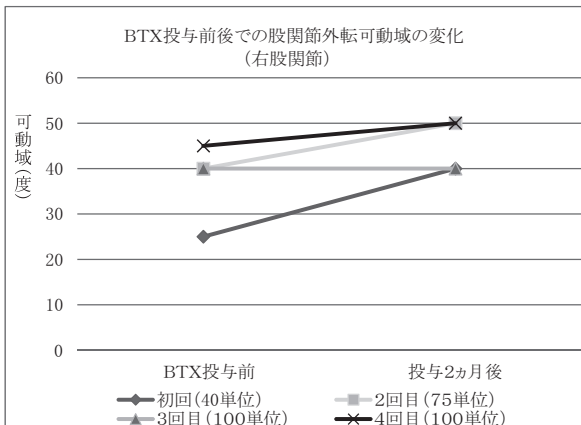
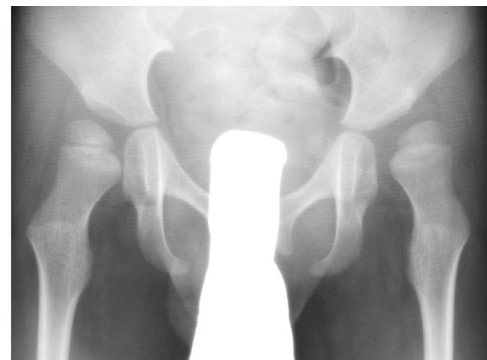


図6 ボツリヌス毒素療法前後でのModified Ashworth scale(MAS)の変化
右股関節での痙縮は改善しているが、左股関節では変化に乏しかった。



※BTX :Botox(A型ボツリヌス毒素の薬品名)

図5 ボツリヌス毒素療法前後での関節可動域の変化



治療開始前(右MP30% 左MP62%)



4回目の治療終了後(右MP29% 左67%)

図7 股関節 migration percentage (MP) の変化
1年4ヵ月以上経過しても、MPの悪化は認められない。



変化を用いた。両股関節ともボツリヌス毒素投与で股関節外転可動域が平均7.5度改善しており(図5)、治療前に較べると治療後に股関節外転可動域はかなり改善していた。またModified Ashworth scale 評価においても痙縮の改善が認められた(図6)。一方、両股関節亜脱臼に関しては、MP (migration percentage) をボツリヌス毒素療法開始前と投与後(図7)で比較したが、特にMPの変化はなく股関節求心性の改善はみられなかった。しかし亜脱臼が進行した様子もないことから、ボツリヌス毒素療法で痙縮そのものは軽減するとともに、亜脱臼の進行を遅らせる可能性が示唆された。

【今後の方針】本児の場合、ボツリヌス毒素投与量を増量して亜脱臼を改善することも検討したが、その年齢を考慮すると今後さらに痙縮が強くなり、側彎などの合併も起こる可能性が予想された。そこで次のステップとして外科的治療の必要性を考慮し、現在南部こども医療センターに整形外科的痙性コントロール術あるいは機能的脊髄後根離断術の適応についての検討を依頼している。

2) 尖足肢位の改善を目標とした例

【症例】3歳 男児 痙直型両麻痺(左側優位) GMFCS レベル I

【経過】周産期には異常はなかった。生後8ヵ月時に這う際に左足の動きが弱いことに気がつかれて当科を受診した。先天性左片麻痺と診断し理学療法を開始した。その後、立位歩行は可能となったが、両尖足歩行(左側優位)が目立つようになってきたため、痙縮の改善目的でボツリヌス毒素療法を行った。

【ボツリヌス毒素療法の経過】『尖足肢位を改善し、歩容の安定化』を治療目標に設定し、両下肢の内側および外側の腓腹筋に対して総計40単位のボツリヌス毒素を施注した。その後痙縮が軽減し尖足肢位の改善が認められ、治療前に比較して歩容が安定してきた。写真(図8)は治療前後での左足底接地時の姿勢を示しているが、治療後の歩容では左足踵が接地した際に、

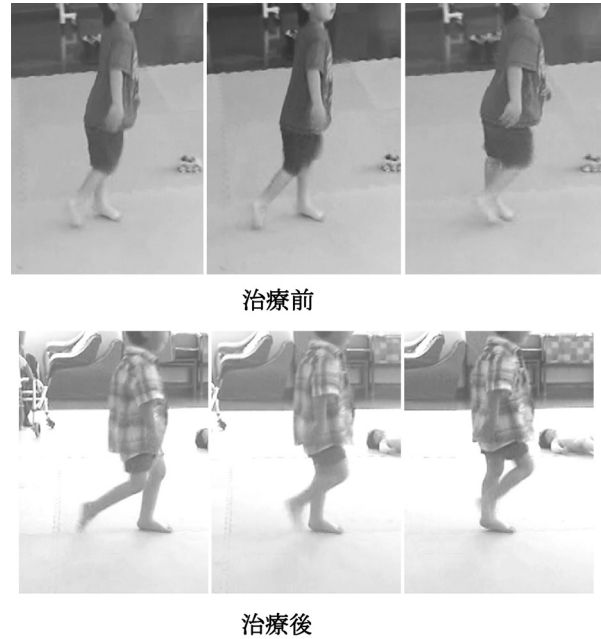


図8 ボツリヌス毒素療法後の歩行の比較
 治療前：左足が接地した際に、足関節は尖足、膝関節は過伸展、股関節は屈曲し、体幹を前傾しながら前方に移動する。
 治療後：左足踵が接地し、膝関節はやや屈曲、股関節は伸展し、前傾姿勢はなく、重心移動もスムーズとなる。

同側膝、股関節での重心移動が以前よりもスムーズに移行しているのがわかる。

【今後の方針】本児の尖足肢位に対しては、腓腹筋へのボツリヌス毒素施注で改善が得られた。今後、足関節の痙性が強くなってきた場合には、ボツリヌス毒素療法を再度実施してその経過をみていく予定である。

3) 考察

現在我々の施設では、ボツリヌス毒素療法を主に股関節周囲筋に対して行ない、その股関節周囲の痙縮の改善を目的とする場合と、腓腹筋に対してボツリヌス毒素を投与し、足関節の痙縮とくに尖足肢位の改善を目的とする場合の両方で用いていることが多い。今回は詳細のデータは提示していないが、前者については、これまで経験した10例の経過から振り返ると、ボツリヌス毒素は股関節周囲筋の痙性を軽減し、亜脱臼を整復することは難しくても、その進行を遅らせる可能性があると考えている。同様な可能性を共田ら⁶⁾も報告している。ボツリヌス毒素療法による早期介入をはかることで、機能的脊髄後根離断術など外科療法の治療適応年齢



に達するまでの間は、股関節脱臼や下肢の変形などの合併を予防することができるのではないかと期待している。

一方、尖足肢位例へのボツリヌス毒素療法では、立位時に踵接地が可能となる症例も多く認められた。しかし今回腓腹筋への投与のみで、内反との関連が強い後脛骨筋⁷⁾には施注していないため、内反肢位が残存してしまい、歩容が不安定となるケースが見られた。これを解決するには、後脛骨筋にボツリヌス毒素を施注する必要がある。しかしこの筋はかなり深部にあり、その周囲には動脈や神経も走行しているため、ブラインドでこの筋に施注するのは手技的に難しいとされている。このため超音波カラードップラーを導入し、そのガイド下で後脛骨筋への施注できるよう検討しているところである。

IV. おわりに

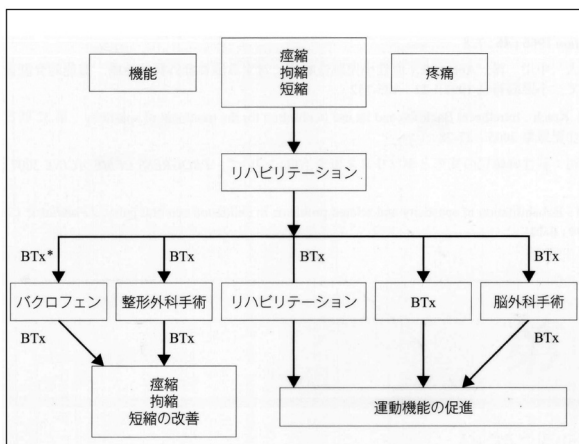
脳性麻痺児の痙縮の治療にボツリヌス毒素療法あるいは外科的治療として機能的脊髄後根離断術、バクロフェン持続髄注療法などの新しい治療法が開発されてきたことで、脳性麻痺児のライフステージにあわせた治療法の選択や組み合わせがより重要となってきた。このような中で、2歳という低年齢から実施することが可能、あるいは作用期間が短く、治療を繰り返しおこなうことができる、また作用部位は局所的で、痙縮の状態に応じて施注部位や投与量を変えることができるなど多くの利点をもつボツ

リヌス毒素療法は、図9に示すように脳性麻痺治療のさまざまな局面でこれを導入することが可能である。実際、我々の経験でも、対象となった21例のうち1例は、整形外科的痙性コントロール術後の症例で、内転痙縮は改善したが、股関節伸展に制限があるということでボツリヌス毒素療法を継続して行なっている。このようにボツリヌス毒素療はさまざまな局面で、他の治療法と組み合わせることで、これまでとは異なった方法で痙縮のマネジメントが可能となってきた。

最後に、脳性麻痺児にボツリヌス毒素療法を行う際に注意しておくべきことが二つある。一つは、治療目標設定とその評価が不十分だと、漫然とこの治療を継続してしまうことに陥る可能性がある。そうならないようこの治療導入する際には、目標設定を明確にする。さらに十分量投与しても効果があがらない場合は、治療を中止する対応が必要である。もう一つは、ボツリヌス毒素療法は痙縮の軽減をはかることはできるが、その麻痺を改善するものではないということである。その事実が家族にうまく伝わっていないと、家族に過剰な期待を抱かせてしまうことにもなる。脳性麻痺児に対してボツリヌス毒素療法を導入する際は、以上の点を常に念頭においておく必要がある。

文献

- 1) 志村 司：脳性麻痺にみる痙縮の総論、根津敦夫編、小児脳性麻痺のボツリヌス療法、診断と治療社、東京、2008;41-46.
- 2) 鈴木恒彦：脳性麻痺（整形外科の立場から）、日本語聴覚士協会編、脳性麻痺、協同医書出版、東京、2002；49-72.
- 3) 目崎高広：ボツリヌス毒素の基礎知識、根津敦夫編、小児脳性麻痺のボツリヌス療法、診断と治療社、東京、2008;2-19.
- 4) Bohannon RW, et al: Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phy Ther* 67:206-207,1987.
- 5) 根津敦夫：ボツリヌス毒素の基礎知識、根津敦夫編、小児脳性麻痺のボツリヌス療法、診断と治療社、東京、2008;20-30.



※BTx :Botox (A型ボツリヌス毒素の薬品名)

図9 ボツリヌス毒素治療の考え方¹⁾



- 6) 共田義秀、他：股関節周囲筋の痙縮に対するボツリヌス療法、第6回日本脳性麻痺ボツリヌス療法研究会記録集：26-28、2010.
- 7) 君塚葵：歩行と下腿三頭筋、第6回日本脳性麻痺ボツリヌス療法研究会記録集：47-51、2010.

Q U E S T I O N !

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（84.その他）を付与いたします。

問題

ボツリヌス毒素療法に関する次の1) から5)の設問に対して、○か×でお答え下さい。

- 1) 脳性麻痺の医学的定義としては、1968年の厚生省脳性麻痺研究班によるものが日本ではよく用いられている。
- 2) アテトーゼ型四肢麻痺は、ボツリヌス毒素療法の効果が最もよくみられる脳性麻痺タイプである。
- 3) 痙縮の評価の一つに、Modified Ashworth scaleがある。
- 4) 毒素に対する中和抗体産生を防ぐためには、治療間隔を短くする。
- 5) 痙縮に対する外科的治療として、バクロフェン持続髄注療法が最近注目されつつある。

C O R R E C T A N S W E R !

10月号(Vol.47)の正解

発作性夜間ヘモグロビン尿症

問題

次の設問1)～5)に対して、○か×でお答え下さい。

- 1) 発作性夜間ヘモグロビン尿症は血管外溶血である。
- 2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症は汎血球減少を来す。
- 3) 発作性夜間ヘモグロビン尿症による血栓症は静脈系より動脈系血栓症が多い。
- 4) 発作性夜間ヘモグロビン尿症では直接クームス試験が陽性となる。
- 5) 発作性夜間ヘモグロビン尿症に対してエクリズマブを投与する際は髄膜炎菌感染症に注意する。

正解 1.× 2.○ 3.× 4.× 5.○