

原 著

## 小児の下肢痙縮に対するボツリヌストキシン A 療法の有効性に関する臨床的検討

東京女子医科大学医学部小児科学

ナカツカサ ヒダツグ フナツカ マコト シオダ ムツキ ヒラサワ キョウコ オオサワ マキコ  
中務 秀嗣・舟塚 真・塩田 睦記・平澤 恭子・大澤眞木子

(受理 平成24年12月18日)

## A Study on the Effects of Botulinum Toxin A Injection for Lower Limb Spasticity in Children

Hidetsugu NAKATSUKASA, Makoto FUNATSUKA, Mutsuki SHIODA,  
Kyoko HIRASAWA and Makiko OSAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Botulinum toxin A treatment (BTX-A) has been indicated for lower limb spasticity of children with cerebral palsy since 2009, and has now begun to be widely used. Seven children who received BTX-A injection were evaluated (age range: 4-10 years, mean: 6.3 years). Four children had periventricular leukomalacia, one had cerebrovascular disease, and the remaining two had an unknown origin. Three children had hemiplegia. Four children had diplegia, which was asymmetrical in one. The injected muscles were the gastrocnemius and the tibialis posterior muscle. We analyzed range of motion of the ankle joint (ROM), Modified Ashworth scale (MAS), Gross motor function measure (GMFM), and Gross motor function classification system (GMFCS). MAS showed improvement in four children. All of the children without improvement were under the age of five. ROM showed improvement in all children. Children who had asymmetrical symptoms tended to have severe ROM limitations. GMFM showed improvement in six children, but no change in the one remaining child. Children who showed less GMFM improvement tended to have asymmetrical symptoms. In our study, BTX-A was found to be less effective in young children, those with asymmetrical symptoms, and those with severe ROM limitations.

**Key Words:** botulinum toxin A, cerebral palsy

## 緒 言

脳性麻痺の小児では、下肢の筋肉の過剰な緊張により、歩行などの運動発達が阻害される。従来、小児脳性麻痺児の下肢痙縮の治療としては理学療法、装具作製、筋弛緩薬、手術療法などが行われてきた。ボツリヌストキシン A 療法 (botulinum toxin A therapy : BTX-A) は、clostridium botulinum の産生する毒素を有効成分とした製剤を、標的とする筋肉内に施注する治療である。作用機序としては、運動神経終末におけるアセチルコリン放出を阻害し、筋緊張を局所的に改善させることが出来る。BTX-A は、本邦でも 2009 年に小児脳性麻痺児の下肢痙縮に対して保険適応拡大となり、以後徐々に普及してきている。下肢痙縮に対しては尖足や内反を改善させてその後のリハビリテーションを容易にし、立位お

よび歩行の機能改善、関節の拘縮や変形の予防、手術時期の延期・簡易化・回避といった効果が期待できる<sup>1)~3)</sup>。今回、東京女子医科大学病院小児科で BTX-A とリハビリテーションを施行した症例において効果を検討したので報告する。

## 対象および方法

対象は 2010~2012 年に当科にて BTX-A を行った 7 症例延べ 15 回で、主な観察・評価項目を歩行機能の改善に統一するため、gross motor function classification system (GMFCS) レベル 1, 2 の歩行可能例とした。GMFCS-expanded and revised をもとに評価し、1 は制限なく歩行可能、2 は制限を伴って歩行可能な例である。性別は男児 2 名、女児 5 名。初回施注時の年齢は 4~10 歳で、平均 6.3 歳であった。原疾患は脳室周囲白質軟化症 (periventricular

Table 1 Clinical background

	Age	Gender	Symptom	Underlying disease	Orthosis	GMFCS
1	5	Girl	Diplegia	ELBW, PVL	-	1
2	5	Girl	Diplegia	Twin, PVL	+	2
3	8	Girl	Diplegia	Twin, PVL	-	1
4	4	Boy	Hemiplegia (right)	CP (unknown origin)	+	1
5	4	Girl	Hemiplegia (right)	Cerebrovascular disease	+	1
6	8	Girl	Diplegia (left dominant)	ELBW, PVL	+	1
7	10	Boy	Hemiplegia (left)	CP (unknown origin)	+	1

CP: cerebral palsy, PVL: periventricular leukomalacia, ELBW: extremely low birth weight, GMFCS: gross motor function classification system

Table 2 Method

	Number of injections	Interval (months)	Laterality	Dose (U/kg)	
				GC	TP
1	1	5	Bilateral	2.0	1.0
	2		Bilateral	4.0	2.0
2	1	3.5	Bilateral	2.0	1.0
	2		Right	2.0	1.0
3	1	4	Right	4.0	2.0
	2		Right	2.0	1.0
	3		Right	4.0	2.0
4	1	4	Right	5.2	2.3
	2		Right	5.2	2.3
	3		Right	5.2	2.3
5	1	5	Left	2.0	1.0
	2		Left	2.0	1.0
	3		Left	2.0	1.0
6	1	7	Left	2.0	2.0
	2		Left	2.0	2.0
	3		Left	2.0	2.0
7	1	5	Left	2.0	1.0
	2		Left	3.3	2.0

(mean: 4.6)

GC: gastrocnemius muscle, TP: tibialis posterior muscle

leukomalacia : PVL)が4名, 脳血管障害が1名, 原疾患不明の症例が2名であった。症状は片麻痺が3名, 両麻痺は4名であり, そのうち1名には左右差を認めた (Table 1)。下肢装具の作製を行ったのは7例中5例であった。

製剤は, 国内で認可されているボトックス注<sup>®</sup>を使用し, 筋肉内注射にて投与した。溶解濃度は全例 50 U/mlとした。全例で鎮静薬の投与を要し, SpO<sub>2</sub>モニター装着下に, midazolam の静脈内注射を行った。また, エコーと筋電図のガイド下に施注を行った。施注部位は全例で腓腹筋と後脛骨筋に行った。毎回の施注量を腓腹筋では4カ所に, 後脛骨筋では2カ所に分割した。両側に施注した例が3例, 片側に施注した例が4例であった。施注回数は4回と3回が1名ずつ, 2回が3名, 1回が2名であり, 全例経過観察中である。複数回実施した例の施注間隔は3.5~7ヵ月で, 平均4.6ヵ月であった。初回施注量は1

名を除き腓腹筋 2U/kg と後脛骨筋 1U/kg の少量から開始し, 以後症状に合わせて増量した (Table 2)。1回の全身合計施注量は200U以下とした。施注後は定期的な外来リハビリテーションを継続し, 経過観察を行った。

また, 施注前後で足関節可動域 (ROM ; range of motion), modified ashworth scale (MAS), gross motor function measure (GMFM), GMFCSにて評価を行い, 施注前と施注後最高点で比較を行った。ROMは膝関節伸展時の足関節他動ROMで評価を行った。MASは, 0は筋緊張亢進がないもの, 1は軽度筋緊張亢進・引っ掛かりと消失・可動終域の軽度抵抗があるもの, 1.5は軽度筋緊張亢進・明らかな引っ掛かり・可動域後半の軽度抵抗があるもの, 2は全可動域の筋緊張亢進, 3は他動運動困難, 4は屈曲伸展不可である。GMFMは脳性麻痺などの児を対象とした粗大運動の評価尺度であり, A~Eの5分野に分けられた計88項目を0~3点で採点し, 合計得点で評価するGMFM-88を使用した。Aは臥位と寝返りを反映し17項目から成り, Bは座位で20項目, Cは四つ這いと膝立ちで14項目, Dは立位で13項目, Eは歩行, 走行, 跳躍を反映し24項目からなる。本研究では, BTX-A前後で2点以上の改善が得られた例を改善例とした。

保護者には本治療法の利点と副作用を説明し, 同意を得た。

## 結 果

背屈時のMASは, 4例で改善が認められ, 3例では不変であった。MASの改善を認めなかった例は, いずれも5歳以下であった。

片麻痺3例と左右差のある両麻痺1例を左右差のある群, 残りの両麻痺3例を左右差のない群とすると, 施注前の足関節ROMは, 左右差のある群ではない群よりもROM制限が大きい傾向があり, 全例0

Table 3 MAS and ROM results

Age	Symptom	Evaluation point	MAS		ROM (degrees)			Time to peak effect
			Changes		R	L	Changes	
1	5	Diplegia	Before	2		10	5	
			1	2		15	10	
			2	2	No change	15	10	+5 (improved)
2	5	Diplegia	Before	2		10	15	
			1	2	No change	15	20	+5 (improved)
3	8	Diplegia	Before	2		5	0	
			1	1	Improved	20	15	+15 (improved)
4	4	Hemiplegia (right)	Before	2		-10	—	
			1	2		5	—	
			2	2	No change	0	—	+10 (improved)
5	4	Hemiplegia (right)	Before	3		-20	—	
			1	2~3		-15	—	
			2	2		-5	—	
			3	2		-5	—	
			4	2	Improved	-5	—	+15 (improved)
6	8	Diplegia (left dominant)	Before	1.5		—	0	
			1	1		—	5	
			2	1		—	10	
			3	1	Improved	—	10	+10 (improved)
7	10	Hemiplegia (left)	Before	3		—	-5	
			1	2		—	5	
			2	2	Improved	—	5	+10 (improved)

ROM: range of motion of the ankle joint, MAS: modified Ashworth scale

度以下であった。施注後の足関節 ROM は全例で改善が認められ、施注前後での差は5~15度であった。

また、ROM 改善のピーク到達時期は1ヵ月前後が最も多かったが、1~数日で効果が出現し始め、1週間前後でピークに達する例もあった (Table 3)。

GMFM-88 の得点は3例で2点以上の改善が認められ、3例が1点の改善、1例で不変であった。GMFM の改善が乏しい例は左右差のある群に多い傾向があった。GMFM 不変例は症例5の4歳の片麻痺であり、最も ROM 制限が大きい例であった (Table 4)。GMFM の項目の中で認められた改善点として最も多かったのは、D 項目では片足立ち時間、E 項目では片足跳躍回数であった。その他、継ぎ足歩行歩数、両足上方跳躍、両足前方跳躍、階段昇降での改善を認めた例もあった (Table 5)。

GMFCS は全例、施注前後での変化は認められなかった (Table 4)。

施注による歩容の悪化や、神経損傷や血腫などの穿刺部位の異常、呼吸抑制、嚥下障害、アレルギーなどの重篤な副作用は1例にも認められなかった。

### 考 察

BTX-A は運動神経終末に結合してアセチルコリン放出を阻害し、筋弛緩作用を発現する。しかしそ

の作用は一時的なものであり、一般的に A 型毒素は比較的長期に効果が持続するが、下肢痙縮に対する投与の場合、その効果の持続は3~4ヵ月と言われ、効果を持続させるためには反復投与を要する<sup>9)</sup>。当科においても効果が減弱したと考えられる時期に追加投与を行っている。運動機能の改善を維持する為には、施注後のリハビリテーションを定期的に継続することが最も重要である。当科での症例では施注間隔が最大7ヵ月空いた例もあり、外来での継続的なリハビリテーションによる効果が加わったためと考えられる。また効果を維持する為には、装具やギブスの併用が有用である事が指摘されており<sup>15)</sup>、効果出現時期には装具の装着も容易になるため、相乗効果が期待される。

本研究では効果の評価法の一つに GMFM-88 を用いており、2点以上の上昇例を改善とし、3症例が該当した。一方、改善が1点以下の例は改善が乏しい例とした。Ubhi らの報告では、GMFM の E 項目のうち増加率が6%以上の症例を改善例と定義しており、これは点数で表現すると4点に相当する<sup>9)</sup>。しかし Unlu らの報告では、BTX-A 施注前後で GMFM-88 の E 項目に統計学的に有意な改善があったと結論づけており、これを点数の平均値で比較すると2.1

Table 4 GMFM and GMFCS results

Age	Symptom		GMFM					GMFCS	
			Total	Points of D (/39)	Points of E (/72)	Changes	Improvements		
1	5	Diplegia	Before	245	35	57	+10	Lifts one foot	1
			After	255	37	65		Walks on a straight line	1
2	5	Diplegia	Before	227	31	47	+1	Hops on one foot	2
			After	228	31	48		Walks up, walks down	
3	8	Diplegia	Before	259	37	69	+2	Walks on a straight line	1
			After	261	38	70		Jumps forward	
4	4	Hemiplegia (right)	Before	249	36	60	+1	Lifts one foot	1
			After	250	36	61		Hops on one foot	
5	4	Hemiplegia (right)	Before	231	29	55	±0	Hops on one foot	1
			After	231	29	55			
6	8	Diplegia (left dominant)	Before	260	38	69	+1	Jumps (both feet)	1
			After	261	38	70			
7	10	Hemiplegia (left)	Before	259	38	68	+2	Lifts one foot	1
			After	261	39	69		Hops on one foot	

GMFM: Gross motor function measure, GMFCS: Gross motor function classification system

Points of D: index of standing ability.

Points of E: index of walking, running, and jumping ability.

点の改善であった<sup>7)</sup>。Kimらの報告ではBTX-AによるGMFM-88の改善は2.6~6.6点であったとしている<sup>8)</sup>。発達期の小児期において、それまで痙性により運動発達が停止していた児が、BTX-Aにより2点、すなわちTable 4, 5で示すように異なった2項目以上で改善した事は臨床的には大きな変化であると考え、今回我々は2点以上を改善とした。

GMFCSは本研究では変化を認めなかったが、これはGMFCSは評価尺度として不十分であるとする過去の報告と一致する<sup>7)</sup>。

本研究の経験例で有効性が低い傾向があったと考えられたのは、片麻痺(および左右差の大きい両麻痺)、施注前のROM制限が大きい例、年齢の低い例であった。

BTX-Aの施注後のリハビリテーションでは、施注筋のストレッチが重要である、片麻痺や左右差の大きい例では健側に加重することで患側のストレッチ効果が十分に出ず、よりROM制限が強くなり、施注による改善効果が出にくくなると言われている<sup>9)</sup>。

年齢は、一般的には低年齢から開始する方が有効とされているが<sup>10)</sup>、今回の我々の検討では年長児への施注にも利点があることが示唆された。施注後の経過を観察していると、年長児に比べると年少児では、意識して踵を着地して歩くことが難しくストレッチ効果が出にくい傾向が見受けられた。年少例

では、施注により関節が柔らかくなったため、「嬉しくてびよんびよん跳ねて歩いてしまう」というご家族からの訴えも複数聞かれた。年長児で有効性が高かった原因の一つとしては、自ら歩容を改善したいという意欲の差も考えられた。例え歩行速度がやや遅くなくても、自ら意識してしっかり踵を着地させ、歩容の改善を得ている年長児を経験している。実際、BTX-Aの治療効果を修飾する因子に児の意欲を挙げている報告もある<sup>11)</sup>。ただし年長児で、すでに筋萎縮や線維化、関節拘縮を来とし、受動的関節可動域の制限が著しい(Modified Tardieu scaleのR1-R2が10度未満)症例ではBTX-Aの適応とならないため注意を要すると言われている<sup>10)12)</sup>。

治療効果に影響を与える因子に関しては、今後も定期的な経過観察と、症例の蓄積が必要と考えられた。また今後の課題としては、運動機能やQOLの客観的評価法の検討が挙げられた。

## 結 論

当施設で、下肢痙縮を伴う小児7例に対してBTX-Aを行い、足関節ROM、歩行機能の改善を認めた。今回の検討では年長児への施注にも利点があることが示唆された。

## 謝 辞

本研究においてご尽力頂きました東京女子医科大学

Table 5 GMFM-88 details

		1	2	3	4	5	6	7
D	52	On the floor, pulls to stand at large bench	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	53	Standing maintains, arms free, 3 seconds	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	54	Holding on to large bench with one hand, lifts R foot, 3 seconds	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	55	Holding on to large bench with one hand, lifts L foot, 3 seconds	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	56	(Standing) maintains, arms free, 20 seconds	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	57	(Standing) lifts L foot, arms free, 10 seconds	1/2	1/1	2/3	1/1	0/0	3/3
	58	(Standing) lifts R foot, arms free, 10 seconds	1/2	1/1	2/2	2/2	2/2	2/3
	59	Sit on small bench, attains standing without using arms	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	60	Attains standing through half kneeling on R knee, without using arms	3/3	1/1	3/3	3/3	1/1	3/3
	61	Attains standing through half kneeling on L knee, without using arms	3/3	1/1	3/3	3/3	1/1	3/3
	62	Lowers to sit on floor with control, arms free	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	63	Attains squat, arms free	3/3	3/3	3/3	3/3	1/1	3/3
	64	Picks up object from floor, arms free, returns to stand	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
E	65	2 hands on large bench: cruises 5 steps to R	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	66	2 hands on large bench: cruises 5 steps to L	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	67	2 hands held: walks forward 10 steps	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	68	1 hand held: walks forward 10 steps	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	69	Walks forward 10 steps	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	70	Walks forward 10 steps, stops, turns 180°, returns	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	71	Walks backward 10 steps	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	72	Walks forward 10 steps, carrying a large object with 2 hands	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	73	Walks forward 10 consecutive steps between parallel lines 20 cm apart	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	74	Walks forward 10 consecutive steps on a straight line 2 cm wide	1/3	0/1	3/3	3/3	2/2	3/3
	75	Steps over stick at knee level, R foot leading	3/3	3/3	3/3	3/3	1/1	3/3
	76	Steps over stick at knee level, L foot leading	3/3	3/3	3/3	3/3	0/0	3/3
	77	Runs 4.5 m, stops & returns	3/3	0/0	3/3	3/3	3/3	3/3
	78	Kicks ball with R foot	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	79	Kicks ball with L foot	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	80	Jumps 30 cm high, both feet simultaneously	1/1	1/1	3/3	2/2	1/1	2/3
	81	Jumps forward 30 cm, both feet simultaneously	3/3	1/2	3/3	3/3	3/3	3/3
	82	Hops on R foot 10 times within a 60 cm circle	0/1	0/0	3/3	0/1	0/0	3/3
	83	Hops on L foot 10 times within a 60 cm circle	0/1	0/0	0/1	3/3	3/3	1/1
	84	Walks up 4 steps, holding 1 rail, alternating feet	3/3	3/3	3/3	2/2	3/3	3/3
	85	Walks down 4 steps, holding 1 rail, alternating feet	2/3	2/2	3/3	2/2	3/3	3/3
	86	Walks up 4 steps, alternating feet	2/3	1/0	3/3	0/0	2/2	3/3
	87	Walks down 4 steps, alternating feet	0/2	0/0	3/3	0/0	1/1	3/3
	88	On 15 cm step, jumps off, both feet simultaneously	3/3	0/0	3/3	3/3	0/0	3/3

before/after

0 = does not initiate, 1 = initiates, 2 = partially completes, 3 = completes.

病院リハビリテーション科猪飼哲夫教授, 理学療法士安達みちる先生, 長谷川三希子先生, 後藤圭介先生, 川田友子先生, 内尾優先生, 圖師将也先生, 上原彩先生に感謝致します。

開示すべき利益相反状態なし。

#### 文 献

- 1) Molenaers G, Desloovere K, Fabry 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: 161-170, 2006
- 2) Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP et al: Botu-

linum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. *J Pediatr Orthop* 20: 108-115, 2000

- 3) Bakheit AM, Severa S, Cosgrove A et al: Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol* 43: 234-238, 2001
- 4) 根津敦夫: 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* 40: 15-19, 2008
- 5) Lee SJ, Sung IY, Jang DH et al: The effect and complication of botulinum toxin type a injection with serial casting for the treatment of spastic equinus foot. *Ann Rehabil Med* 35: 344-353, 2011

- 6) **Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL et al:** Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* **83**: 481-487, 2000
  - 7) **Unlu E, Cevikol A, Bal B et al:** Multilevel botulinum toxin type a as a treatment for spasticity in children with cerebral palsy: a retrospective study. *Clinics* **65**: 613-619, 2010
  - 8) **Kim K, Shin HI, Kwon BS et al:** Neuronox versus BOTOX for spastic equinus gait in children with cerebral palsy: a randomized, double-blinded, controlled multicentre clinical trial. *Dev Med Child Neurol* **53**: 239-244, 2011
  - 9) **Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I, Ruiz PJ:** Treating spastic equinus foot from cerebral palsy with botulinum toxin type A: what factors influence the results?: an analysis of 189 consecutive cases. *Am J Phys Med Rehabil* **90**: 554-563, 2011
  - 10) **根津敦夫:** ジストニアの ABC とボツリヌス治療の展開 ボツリヌス治療の話題 脳性麻痺に対するボツリヌス療法の役割. *Prog Med* **28**: 1139-1143, 2008
  - 11) **Yap R, Majnemer A, Benaroch T et al:** Determinants of responsiveness to botulinum toxin, casting, and bracing in the treatment of spastic equinus in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* **52**: 186-193, 2010
  - 12) **Flett PJ:** Rehabilitation of spasticity and related problems in childhood cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* **39**: 6-14, 2003
-