

小児科診療 UP-to-DATE

2015年12月9日放送

ボツリヌス毒素注射による脳性麻痺の治療

横浜療育医療センター
センター長 根津 敦夫

現在、国内の脳性麻痺は、1,000 出生あたり約 2 名の割合で発生すると言われていますが、まず、脳性麻痺の主な症状についてお話いたします。

ほとんどの脳性麻痺児には、主な 2 つの症状がみられます。ひとつは運動麻痺、もうひとつは、痙縮といわれる筋肉の過剰な異常収縮です。この痙縮は、例えば尖足と言われるつま先立ちの異常姿勢などを引き起こしますが、この痙縮と異常姿勢によって、実際の運動麻痺以上に大きく運動が障害されます。さらに痙縮は、年齢が増すにつれて骨格変形や関節・筋肉の痛みなどを引き起こします。従来、脳性麻痺に対する理学療法は、運動麻痺の改善を旨とする運動療法よりも、この痙縮を軽減させることに多くの時間を費やしてきました。それでも残念ながら過去には、非常に多くの脳性麻痺児が、骨格変形のために整形外科的手術を受けています。

つぎにボツリヌス毒素注射をご紹介します。

これは、筋肉の痙縮を減弱させる画期的な治療法で、日本国内でも急速に普及してきて

います。治療に用いられるボツリヌス毒素製剤は、致死性の食中毒を引き起こす皆さんご存知のボツリヌス毒素を精製したものです。1960 年代から、極微量のボツリヌス毒素を筋注すると、

ボツリヌス毒素注射による脳性麻痺の治療
根津敦夫 横浜療育医療センター 神経小児科

脳性麻痺児では、麻痺なのに硬い！ この痙縮で、いろいろ困ることが...

- ① 実際の運動麻痺よりも、さらに運動しにくい
- ② 長期的には、拘縮・変形
- ③ 痛み(筋肉痛、関節痛、神経痛)の原因
- ④ 健康の悪化(誤嚥性肺炎、胃食道逆流など)
- ⑤ 介護負担(着がえ、清拭、姿勢保持)の増大

ジストニア・アテトーゼ型

注射された筋肉のみを選択的に神経ブロックできることが明らかになりました。この治療手技は、比較的安かつ簡便に行えることから、現在までその臨床応用は急速に拡大しています。ちなみに脳性麻痺に対しては、海外では1998年から、国内では2009年から適応承認されています。

それでは、ボツリヌス毒素注射は、どのような機序で痙縮を減弱させるのでしょうか？

極微量のボツリヌス毒素を筋肉内に注射すると、毒素は血液に移行するよりも、ほとんどが速やかに筋肉内の運動神経終末に取り込まれます。取り込まれた毒素は、蛋白分解酵素として、アセチルコリン小胞が細胞膜に接着するのに必要なSNAP25蛋白を分解することで、アセチルコリンの放出を不可能にします。その結果、 α 運動神経末端で神経伝達が遮断され、骨格筋の異常収縮を直接的に弛緩させることができます。同様に、筋紡錘内の γ 運動神経にも脱神経作用が及ぶため、筋伸張反射は減弱し、筋緊張を低下させることができます。また近年、ボツリヌス毒素は痛覚受容線維にも取り込まれ、痛み物質の放出を抑制し、疼痛を軽減することが解明されています。

ボツリヌス毒素注射の効果は、だいたい3から5か月で消失します。当然、痙縮は再燃しますが、年2から3回反復治療することで、通年的に痙縮を減弱できます。ただし、ボツリヌス毒素の中和抗体が体内で産生され、治療効果が消失することを回避するために、治療間隔を4ヶ月以上空けなければいけません。

このような神経ブロック作用をもつボツリヌス毒素注射は、従来の経口筋弛緩薬と比べ、はるかに効果的で、眠気などの副作用もないため、脳性麻痺の治療には大変有効です。それでは、いつからこの治療を始めるとよいのでしょうか？


歩行できる比較的軽症の脳性麻痺児には、痙縮によって、つま先歩きの悪い歩行習慣がみられれば、2～3歳の早期から治療し、正しい歩方を促すべきです。もし、つま先歩きが続けば、就学前には足首が変形してしまうので、それでは遅すぎます。一方、一人で座れない重症の脳性麻痺児には、痙縮によって、両足がクロスするハサミ足をよく見かけます。このハサミ足は、オムツ替えの介護負担を増大させているだけでなく、股関節を脱臼させ、将来的には脊柱変形の要因にもなります。そのため、2歳前のさらに早い時期から治療を開始します。

このように、痙縮によって、運動に支障がある場合、着替えなどの介護負担が増大している場

①ボツリヌス毒素注射 ⇒ 1週間で劇的に体が柔らかくなる！

足をどのようによくしたいですか？

- ころばないで歩きたい
- 階段を上手に降りたい
- かかとをついて、立ちたい
- ハイハイしたい
- オムツかえの介護負担をよくしたい
- 痛みをとりたい



合、急速な骨格変形が懸念される場合には、早い時期から治療を開始することが重要です。この治療によって、5年後に整形外科手術を受ける可能性を1/3以下に減らすことができます。一方、残念ながら年長の脳性麻痺児で、すでに骨格変形が進行した場合や、すでに筋肉が萎縮・線維化している場合には、ボツリヌス毒素注射は無効です。

②ボツリヌス毒素注射 ⇒ 1週間で劇的に体が柔らかくなる！

手をどのようによくしたいですか？

- 手のひらで顔を洗いたい
- お菓子をつまんで食べたい
- うでを伸びやすくしたい
- スプーンを使いたい
- 着がえを楽にしたい

ところで、ボツリヌス中毒症は致死的な中毒症ですが、本当にボツリヌス毒素注射には、そのような危険や副作用がないのでしょうか？

治療で注射するのは毒素だけで、ボツリヌス菌ではありません。したがって、体内でボツリヌス菌が繁殖することはありません。また、投与量には安全に治療できる上限量が決められており、それを遵守すれば、ボツリヌス中毒症でみられる呼吸困難などの危険はありません。また、用には、ボツリヌス毒素を過量投与した筋肉で、過度の脱力をみることがあります。しかし、これは副作用というより効果であるので、そうならないように特に初回量は少なくします。つぎに多い副作用は、呼吸嚥下障害をもつ重症心身障害児に対して、頸の筋肉を治療した場合、毒素が咽頭・喉頭筋に浸潤して、嚥下困難・呼吸困難を起こすことです。また、頸に注射しなくても、上限量で治療した場合、ごく一部の毒素が血液に乗って、咽頭・喉頭筋に影響を及ぼし、同様の副作用が出現します。ただし、これらの副作用は、2週から4週の間自然消失し、重篤化することはありません。

ボツリヌス毒素注射の特徴と副作用

特徴	副作用 (いずれも2～4週で自然軽快する)
<ul style="list-style-type: none"> ● 簡便にできる(筋肉注射) ● 低年齢からできる (1歳からでも可能) ● よく効く！ (有効率は90%以上) ● 効果の持続は4～5か月 (年2～3回の治療で効果持続) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 1筋あたりの投与量が多い場合 ⇒ 過剰な薬理効果による脱力 ● 頸部筋を治療した場合 ⇒ 毒素の周囲への浸潤による副作用 (嚥下障害) ● 全体重が上限量を超えた場合 ⇒ 過量投与による全身中毒症 (全身脱力、嚥下・呼吸障害) ● ショックなどの重篤な副作用はまれ

Take Home Message:
痙縮をもつ脳性麻痺児には、早期にボツリヌス毒素注射を始めましょう！

ときおり、ボツリヌス毒素注射をすると、筋肉が萎縮したままになるとの風評を耳にしますが、まったくの誤解です。適量を、十分な間隔で投与し、適切な運動療法を行ってれば、その筋肉が萎縮することはありません。筋肉が萎縮するとすれば、注射した筋肉に対する運動療法をまったく行わず、いっさいその筋肉を動かさない場合で、それによる筋肉の委縮は、注射せずとも起こり得る当然の結果です。

ここで治療の際に、注意すべき点を2つお話いたします。ひとつはボツリヌス毒素注射の目的ですが、痙縮を軽減すること自体が目的ではありません。実際、投与量には上限があるため、

痙縮しているすべての筋肉に注射をすることは不可能です。治療目的は、あくまで運動機能や生活の質の改善です。したがって、どのような運動障害や異常姿勢をよくしたいのか、どのような介護負担を軽減したいのか、どのような疼痛をとりたいのか、治療目的の優先順位を決めることが重要です。そのためには、脳性麻痺児本人、両親、教育者、医療関係者の方々が様々な情報を交換することが肝要です。



もうひとつの注意すべき点は、治療後のリハビリテーションについてです。ボツリヌス毒素注射の長期的な予後をよくするためには、運動療法やストレッチを毎日十分に行う必要があります。このような訓練の動機づけがなければ、痙縮は軽減できても、長期的な機能改善や骨格変形の進行抑制は得られません。

最後に、脳性麻痺に対するそのほかの痙縮治療や、今後のリハビリテーションについて、お話ししたいと思います。

ボツリヌス毒素注射は、3歳前の早期から始められる比較的安全で、効果も確実な治療です。しかしながら、1回の治療には投与量の上限があるため、非常に強く広範囲にみられる痙縮に対しては、効果が不十分な場合があります。もし上限量で治療しても、効果が不十分である場合には、ほかの治療法への移行あるいは併用を検討しなければなりません。例えば、動き回れる脳性麻痺児には、整形外科手術あるいは機能的脊髄後根離断術という脳神経外科手術が選択されます。また、比較的動きの少ない脳性麻痺児にはバクロフェン持続髄注療法も適応されます。現在、国内でも、ボツリヌス毒素注射にこれらの治療を重ねることによって、かなり重症の痙縮にも対応できるようになりました。

そして今、これらの痙縮治療の普及によって、リハビリテーションが大きく変化しています。すなわち、今までの、痙縮の軽減を目的にしたリハビリテーションから、運動療法を主体にしたリハビリテーションに発展しています。どんどん立って歩き、どんどん作業するリハビリテーションが主流になりつつあります。脳性麻痺児やそのご家族が、しっかりとした動機づけによって、高い機能改善の目標を達成できる時代が、ようやく訪れたといえるでしょう。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>