

《原 著》

A 型ボツリヌス毒素製剤 (Botulinum Toxin Type A) の 脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床評価 — プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびにオープンラベル反復投与試験 —

木村 彰男^{*1} 安保 雅博^{*2} 川手 信行^{*3} 大迫 由佳^{*4}
陶山 和明^{*4} 前田 俊夫^{*4} 植地 泰之^{*4} 岩崎 甫^{*4}
BTXA 痙縮治療グループ

Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in treating Lower Limb Spasticity in Post-stroke Patients : A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Trial followed by an Open-label Trial

Akio KIMURA,^{*1} Masahiro ABO,^{*2} Nobuyuki KAWATE,^{*3} Yuka OSAKO,^{*4}
Kazuaki SUYAMA,^{*4} Toshio MAEDA,^{*4} Yasuyuki UECHE,^{*4} Masaru IWASAKI^{*4}

Abstract Objective : To evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A (BTXA) in Japanese patients with post-stroke lower limb spasticity in a multicenter, randomized, double-blind, single dose, placebo-controlled study (double-blind phase) followed by an open-label, multiple dose extension (open-label phase). Methods : One hundred and twenty patients with lower limb spasticity were randomized to receive a single treatment with BTXA 300 Units (U) or placebo into lower limb muscles in the double-blind phase. Patients who met the re-injection criteria received up to 3 repeated treatments of BTXA into lower limb muscles with at least 12 weeks between treatments in the open-label phase through 48 weeks. Results : In the double-blind phase there was significant improvement from baseline spasticity in the Modified Ashworth Scale (MAS) ankle score between the BTXA 300 U and placebo groups, with a mean difference in the area under the curve (AUC) of -3.428 ($p=0.006$, t test). The MAS ankle score further decreased from baseline in all repeat treatment cycles of BTXA in the open-label phase. No clinically relevant difference was noted in the frequency of treatment-related adverse events between BTXA-treated and placebo-treated patients during the study period. Conclusions : BTXA reduced spasticity in lower limb muscles from the first treatment with continued long-term efficacy. BTXA is safe and effective for the long-term treatment of post-stroke lower limb spasticity. (**Jpn J Rehabil Med** 2010 ; 47 : 626-636)

要 旨 【目的】脳卒中後の下肢痙縮患者を対象に A 型ボツリヌス毒素製剤 (botulinum toxin type A : BTXA) 単回投与時の有効性をプラセボを対照として検証し、反復投与した際の実効性および安全性を評価した。【方法】下肢痙縮患者 120 例に BTXA300 単位またはプラセボを対象筋に 1 回筋注し、投与 12 週以降は再投与基準を満たした被験者に BTXA300 単位を

2009 年 12 月 25 日受付, 2010 年 7 月 29 日受理

^{*1} 慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンターリハビリテーション科/〒410-3293 静岡県伊豆市月ヶ瀬 380-2
Department of Rehabilitation Medicine, Keio University Tsukigase Rehabilitation Center

^{*2} 東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科/〒105-8471 東京都港区西新橋 3-19-18
Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine

^{*3} 昭和大学病院リハビリテーション医学診療科/〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8
Department of Rehabilitation Medicine, Showa University Hospital

^{*4} グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部/〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
Japan Development and Medical Affairs Division, GlaxoSmithKline K.K.
E-mail : kimura@reha.med.keio.ac.jp

最大3回反復投与し、48週まで観察を行った。【結果】足関節のModified Ashworth Scale (MAS) の投与前からの変化量に基づく曲線下面積の平均値の差は、BTXA群とプラセボ群間で-3.428であり、BTXA群で有意な減少が認められた ($p=0.006$, t検定)。反復投与によりMASは更なる改善を示した。副作用発現頻度はBTXA群、プラセボ群間で著明な差は認められず、反復投与において副作用発現率の増加は認められなかった。【結論】BTXAは初回投与から下肢痙縮を改善し、長期的に有効で安全な治療法に成り得ると考えられた。

Key words : ボツリヌス毒素 (botulinum toxin), 痙縮 (spasticity), Modified Ashworth Scale, 下肢 (lower limb), 無作為化比較試験 (randomized-controlled trial)

はじめに

1960年代まで我が国の死因の第1位を占めていた脳卒中は、現在では第3位に後退したが、社会人口の高齢化に伴い年間脳卒中発症数(初回)は増加し、2010年には31万9千人、2035年には40万1千人まで増加することを示すデータがある¹⁾。脳卒中の後遺症として、痙縮、片麻痺、言語障害、認知障害、失行などがある。

痙縮 (spasticity) は、上位運動ニューロン障害に起因した筋伸張反射の亢進によって生じる速度依存性の伸張反射亢進状態であり、腱反射亢進を伴うものであるとされている²⁾。痙縮は全身に発現し、特に上肢および下肢に顕著に認められるが、発現部位を問わず同じ作用機序により発症する。痙縮はそれ自体が理学療法等のリハビリテーション(以下、リハ)進行を阻害するのみではなく、痙縮の持続は関節拘縮、疼痛などを引き起こし、患者の日常生活動作 (Activities of Daily Living : ADL) に支障をきたす³⁾。

痙縮患者の下肢筋の過緊張は、歩行時にさまざまな不利益をもたらす。ヒトの歩行には、各関節の十分な可動域と筋力が不可欠であり、中枢神経系による高度な運動制御を必要とする⁴⁾が、痙縮患者は歩行時の運動の変化に対応した下肢筋の活動強度調整が困難であり、各筋の協調的活動は阻害され、正常歩行が妨げられている⁵⁾。痙縮患者は足関節の内反により前足部外側から接地し、立脚中の体重支持は足部外側縁で行うため体幹が不安定となり、足部内反捻挫や麻痺側への転倒の危険性を伴う。また、尖足により爪先から接地するため、膝関節過伸展と体幹前傾が生じ、足および膝関節への負荷が増大する⁴⁾。痙縮患者の歩行を回復させるためには、足関節の痙縮および尖足の緩和により歩行や動作の機能障害を改善し、体幹を安定させ、両下肢の連動した活動を回復させることが重要である。

また、痙縮発症初期の対応の遅れに起因する関節拘縮は一般に極めて難治性である⁶⁾ことから、早期に痙縮治療および関節可動域 (Range Of Motion : ROM) 訓練等のリハを開始して拘縮を予防することが重要である。

今日における痙縮の治療方法として、筋弛緩薬による薬物治療、リハ訓練、装具療法、神経ブロック療法、髄腔内バクロフェン投与、外科的手術療法などが挙げられる。痙縮治療は通常薬物療法およびリハ訓練から開始し、効果が見られない場合は神経ブロックを行い痙縮のコントロールを図るとされる⁷⁾。本邦では神経ブロックとしてフェノールブロック、Muscle Affluent Block (MAB) が用いられているが、欧米ではボツリヌス毒素の筋肉内注射がもっとも一般的である^{8,9)}。また、ボツリヌス毒素注射は、熟練した手技を必要とするフェノールブロックと比較して施注が簡便であり、MABと比較して効果が高いという利点がある⁷⁾。さらに、ボツリヌス毒素の投与は特殊な設備がなくてもベッドサイドで局所の筋緊張を緩和でき、効果が可逆的である点が長所とされている¹⁰⁾。また、経口筋弛緩薬であるチザニジン、バクロフェン、ジアゼパム、ダントロレンナトリウムでは希望する部位のみに選択的に作用させることが不可能であるなどの問題があり、また鎮静作用、錯乱状態、運動失調、肝毒性および低血圧症などの副作用により認知機能や身体障害のある患者への使用は制限される¹¹⁾。

本邦ではボツリヌス毒素の痙縮に対する保険適応は承認されていないが、上述の背景から脳卒中治療ガイドライン2009¹²⁾では「レベルA」として推奨され、米国および欧州における痙縮患者を対象としたボツリヌス毒素使用ガイドライン^{8,9)}においても推奨されている。ボツリヌス毒素の投与によって、痙縮が緩和され、装具療法、理学療法などのリハの促進が期待される。また、尖足および足関節の内反の軽減は立位の安定につながり、同時に関節拘縮や変形・関節脱臼の予

防効果も期待される。さらには、痙縮の緩和に伴い、歩行訓練を円滑に実施することが可能となり、より効果的に歩行機能を含む運動機能全般を改善できると考えられる。

しかしながら本邦においてボツリヌス毒素の下肢痙縮患者に対する臨床試験に関する報告はなく、海外において脳卒中後の下肢痙縮患者に対するボツリヌス毒素の有効性および安全性が報告されている¹³⁻¹⁹⁾が、報告例数は多くはない。今回、日本人における脳卒中後の下肢痙縮患者を対象にA型ボツリヌス毒素製剤(botulinum toxin type A: BTXA)の有効性および安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびにオープンラベル反復投与試験を実施したのでその結果を報告する。なお、本試験の二重盲検期における試験成績の詳細は別途英文誌にて報告²⁰⁾したが、本論文では全試験期間の結果を報告する。

対象と方法

本試験は、2007年5月から2008年12月にかけて表1に示した19医療機関において多施設共同試験として実施した。なお、実施に際しては「ヘルシンキ宣言(英国エジンバラ改訂2000年、ワシントン注釈追加2002年および東京注釈追加2004年)」、「医薬品の

臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」、および同省令の改正通知を遵守して、被験者の保護に留意して実施した。また、試験開始前には医療機関の治験審査委員会で承認を得ており、すべての被験者より文書にて同意を取得した。

1. 対象患者

年齢20～80歳、体重50kg以上で、脳卒中発症後6カ月以上経過し、尖足変形を有する下肢痙縮患者のうち、足関節底屈筋群のModified Ashworth Scale(MAS)²¹⁻²³⁾が3以上の患者を対象とした。なお、本試験は患者背景因子を統一するため「脳卒中後」の痙縮患者に限定した。

ただし、両側片麻痺患者、四肢麻痺患者、足関節に拘縮を有する患者、対象筋に明らかな萎縮が認められる患者、フェノールブロック療法、エタノールブロック療法、MAB療法、髄腔内パクロフェン投与、ボツリヌス毒素による治療経験がある、または末梢性筋弛緩薬の投与を受けている患者は除外した。妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、および試験期間中に妊娠を希望する患者も除外した。

2. 試験デザイン

本試験は2～4週間のスクリーニング期間、12週間の二重盲検期間、36週間のオープンラベル期間で

表1 BTXA 痙縮治験グループ 参加医療機関

医療機関	診療科	試験責任医師
医療法人社団養生館 苫小牧日翔病院	脳神経外科	由良 茂貴
医療法人一仁会 南札幌脳神経外科	脳神経外科	小笠原 俊一
医療法人秀友会 札幌秀友会病院	脳神経外科	清水 匡一
医療法人医仁会 中村記念南病院	脳神経外科	武田 利兵衛
医療法人源守会 会田記念リハビリテーション病院	整形外科	五十嵐 康美
昭和大学病院	リハビリテーション科	水間 正澄
		川手 信行
東京慈恵会医科大学附属病院	リハビリテーション科	安保 雅博
医療法人社団三喜会 鶴巻温泉病院	神経内科	長山 隆
昭和大学藤が丘リハビリテーション病院	リハビリテーション科	笠井 史人
医療法人社団 愛心会 湘南鎌倉総合病院	神経内科	川田 純也
医療法人 徳洲会 茅ヶ崎徳洲会総合病院	神経内科	亀井 徹正
医療法人社団 オカニューロケアクリニック	脳神経外科	岡 考
社会福祉法人 農協共済中伊豆リハビリテーションセンター	リハビリテーション科	稲田 晴生
慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター	リハビリテーション科	木村 彰男
特定医療法人 祥和会 脳神経センター大田記念病院	脳神経外科	大田 慎三
医療法人微風会 ビハーラ花の里病院	神経内科	伊藤 聖
社団法人岩国市医師会 岩国市医療センター医師会病院	リハビリテーション科	茶川 治樹
医療法人財団池友会 福岡和白病院	脳神経外科	福山 幸三
医療法人 寿量会 熊本機能病院	神経内科	松永 薫

医療機関名、診療科名、所属は試験実施当時

構成された。スクリーニング期間終了後、選択・除外基準に合致した被験者について、医師が症例登録センターに連絡し登録を行った。症例登録センターは医師に対して患者に投与する薬剤番号を指示し、被験者は BTXA 群、プラセボ群のいずれかに無作為に割付けられ、二重盲検下で BTXA またはプラセボが投与された。

本試験の目標症例数は、海外で実施された試験¹⁶⁾の成績に基づき、足関節における MAS の変化量に基づく曲線下面積 (Area Under the Curve : AUC) について BTXA 群とプラセボ群との差の平均を 5、共通標準偏差を 7.5 と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 90% として t 検定に基づいて計算した。その結果、BTXA のプラセボに対する優越性を示すために必要な症例数は各群 49 例であった。中止例を約 20% と仮定し、目標症例数を BTXA 群 60 例、プラセボ群 60 例 (合計 120 例) とした。

オープンラベル期では、二重盲検期終了時に以下の

再投与基準を満たし、オープンラベル期に移行した被験者に、BTXA が最大 3 回まで投与された。海外臨床試験成績から、BTXA の効果は通常 3～4 カ月で減弱すると想定されたため、オープンラベル期における投与間隔を 12 週間以上と設定した。

<再投与基準>

- ・投与前の足関節の MAS が 2 以上
- ・前回投与日から少なくとも 12 週間 (84 日) 以上経過
- ・体重 50 kg 以上

3. 試験薬剤、投与方法

本試験では、1 バイアル中に A 型ボツリヌス毒素として 100 単位、人血清アルブミン 0.5 mg、塩化ナトリウム 0.9 mg を含む A 型ボツリヌス毒素 (商品名ボトックス®)、ならびにそれと外観上識別不能のバイアルに包装された 1 バイアル中に塩化ナトリウム 0.9 mg を含むプラセボを使用した。投与前に、1 バイアルを

表 2 試験実施スケジュール

	スクリー ニング期	第一部 二重盲検期						第二部 オープンラベル期									
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
週	-4 ≤x≤-2	0	1 ±3日	4 ±3日	6 ±3日	8 ±3日	12 ±3日	16 ±7日	20 ±7日	24 ±7日	28 ±7日	32 ±7日	36 ±7日	40 ±7日	44 ±7日	48 ±7日	
同意取得	X																
被験者背景調査	X																
登 録		X															
投 与		X					←X*→										
身 長	X																
体 重	X	X					←X*→										
有効性評価																	
MAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
歩行スケール		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
歩行速度		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
対リハ有益性																X	
安全性評価																	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図		X					X									X	
脈拍数, 血圧		X					X	←X*→									X
臨床検査	X						X									X	
妊娠検査 (尿)	X	X					X	←X*→									X

X : 実施項目

第一部 (二重盲検期) 開始日を基点 (Visit 2 : 0 週) とし、各来院時に規定の検査、観察および評価を行った。

* 再投与可能期間は、初回投与後 12 週から 36 週まで

生理食塩水 8 ml で希釈し、2 ml あたり BTXA 25 単位含有するよう調製した。

二重盲検期間開始時に、BTXA 群には、腓腹筋（内側頭）、腓腹筋（外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋の 4 種類の筋に各 75 単位（6 ml を分割して 3 カ所に各 2 ml）投与した。初回投与時は、投与部位を正確に把握するために必ず針筋電図または電気刺激を使用することとした。オープンラベル期に移行後は、少なくとも 12 週間の間隔をあけて BTXA が最大 3 回投与された。

4. 評価方法

有効性、安全性評価は表 2 に示す試験実施スケジュールに従い実施した。

有効性の主要評価項目は二重盲検期の足関節における MAS の変化量に基づく AUC とした。MAS は各来院日に医師が足関節の痙縮の程度を 6 段階（0：筋緊張の亢進はない～4：患部は固まり、屈曲・伸展は困難、1 と 2 の間に 1+ を含む）で評価した。

副次評価項目として、治験期間全体における足関節の MAS の変化量を評価した。また、歩行スケール（表 3）を用いて、各来院日に 10 m 直進歩行時の歩行状態を評価した。本スケールは Boyd らによって作成されたスケール²⁴⁾ から、本試験の歩行機能評価の目的に合わせて適切な項目を選択した。歩行速度は被験者の 10 m 直進歩行時の歩行時間(秒)を計測し、評価した。さらに、機能障害度に関する全般的印象を、各来院日に Numeric Rating Scale（-5：極めて悪い～+5：極めて良い）を用いた Clinical Global Impression (CGI) として 11 段階で評価した。CGI は、医師、

被験者、評価方法の説明を受けた理学/作業療法士の三者が個別に評価した。また、試験終了時には医師がオープンラベル期に ADL 訓練、歩行訓練、ROM 訓練などの理学療法、作業療法を主体としたリハを変更した被験者（実施中のリハを中止・終了した被験者、頻度・強度を変更した被験者および新たなリハを開始した被験者）を対象に、BTXA が被験者のリハ実施に与える有益性の有無を全般的な印象として評価した。

安全性の評価として、試験期間中に発現した有害事象を調査し、臨床検査、バイタルサイン（脈拍数、血圧）、12 誘導心電図を観察した。

5. 併用薬・併用療法

スクリーニング期開始時（Visit 1）から試験終了時までボツリヌス毒素製剤、末梢性筋弛緩薬（ダントロレンナトリウム等）、神経筋接合遮断作用を有する抗生物質（アミノグリコシド系抗生物質等）の併用を禁止した。フェノール/エタノールブロック、MAB 療法などの神経ブロック療法、髄腔内バクロフェン投与あるいは下肢に対する外科手術も禁止した。ADL 訓練、歩行訓練、ROM 訓練などのリハの併用は可能としたが、二重盲検期には頻度および内容（種類・強度）を変更しないこととし、オープンラベル期にはリハの頻度および内容を被験者に応じて最適となるよう変更することを可とした。

6. 解析方法

有効性評価項目は、無作為化された被験者のうち、試験薬の投与を受けなかったおよび有効性評価データのない被験者を除外した最大の解析対象集団（Full

表 3 歩行スケール（Physician's Rating Scale）（文献 24 より一部改変）

歩行パラメータ		定義	対象肢スコア
歩行初期足接地	つま先		0
	前足部		1
	足底接地		2
	踵		3
立脚中期の足接地	つま先/つま先（尖足）		-1
	足底接地/早期の踵離地		0
	足底接地/早期の踵離地なし		1
	時折の踵/足底接地		2
	踵/つま先（正常な歩行）		3
歩行補助具の有無	介助者を伴い歩行器（前進/後退）を使用した歩行		0
	介助者なく歩行器を使用した歩行		1
	松葉杖、杖		2
	なし、自立歩行 10 m		3
合計点（得点 = -1 ～ 9 点/片脚）			

Analysis Set : FAS) を主たる対象とした。

主要評価項目は足関節における MAS の変化量に基づく AUC (二重盲検期) とした。AUC を MAS の要約指標として用いることにより、本剤の効果の投与期間全体を通じた評価が可能となり、各時点で評価を行うよりも本剤の効果を適切に評価できると考え、評価項目として採用した。AUC は、被験者ごとに各評価時点 (Visit 3 から 7) での足関節における MAS のベースライン (試験薬投与日) からの変化量を算出し、横軸に評価時点 (週)、縦軸にベースラインからの変化量をプロットしたグラフにおいて、ベースライン (変化量 = 0) と変化量の経時的推移との間の面積とした (図 1)。MAS の「1+」はスコア 1.5 とみなした。MAS の変化量に基づく AUC について、BTXA 群とプ

ラセボ群との平均値の差を t 検定 (有意水準: 両側 5%) を用いて比較した。また、群間の平均値の差の点推定値および 95% 信頼区間を算出した。

二重盲検期におけるその他の各有効性評価項目 (MAS, 歩行スケール, 歩行速度, CGI) は、ベースラインからの変化量を各評価時点で投与群別に集計し、BTXA とプラセボ群の平均値の差を Wilcoxon 検定 (有意水準: 両側 5%) を用いて比較した。オープンラベル期における各有効性評価項目は、反復投与の回数ごとに投与 4, 8, 12 週時におけるベースラインからの変化量について、二重盲検期における投与群別および被験者全体の要約統計量を算出した。

安全性評価は、試験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を安全性解析対象集団 (Safety Population : SP) を対象とした。

結 果

1. 患者背景

同意を取得した被験者 131 例のうち無作為化前に中止した 11 例を除く 120 例が無作為化され、二重盲検期に試験薬が投与された (BTXA 群 58 例, プラセボ群 62 例)。無作為化後、7 例が試験を中止し、113 例が二重盲検期を完了した。中止した 7 例の中止理由は、「有害事象」3 例 (BTXA 群: 狭心症, 腓骨骨折, 筋痛), 「被験者の希望」3 例 (BTXA 群), 「試験実施計画書からの逸脱」1 例 (プラセボ群) であった。二重盲検期終了後、1 例は除外基準抵触 (閉塞隅角緑内障またはその素因のある患者) によりオープンラベル期に移行しなかった。オープンラベル期では 15 例が中止し、97 例が完了した。中止した 15 例の中止理由は、「有害事象」7 例 (摂食障害/廃用症候群, 歩行障害, 大腿骨頸部骨折, 大腿骨顆上骨折, 脊椎圧迫骨折, 大腸癌, 躁病), 「被験者の希望」8 例であった。

各群間で年齢, 体重, 脳卒中発症後の経過期間は概ね類似していたが、性別では両群ともに男性の比率が高く、BTXA 群でその比率がより高い傾向を示した (表 4)。

2. 有効性

1) 主要評価項目 (足関節における MAS の変化量に基づく AUC, 二重盲検期)

足関節における MAS の変化量に基づく AUC の平均値は BTXA 群で -8.513 ± 6.6904 と、プラセボ群の -5.085 ± 6.6496 に比べて有意に低値であり (平均値

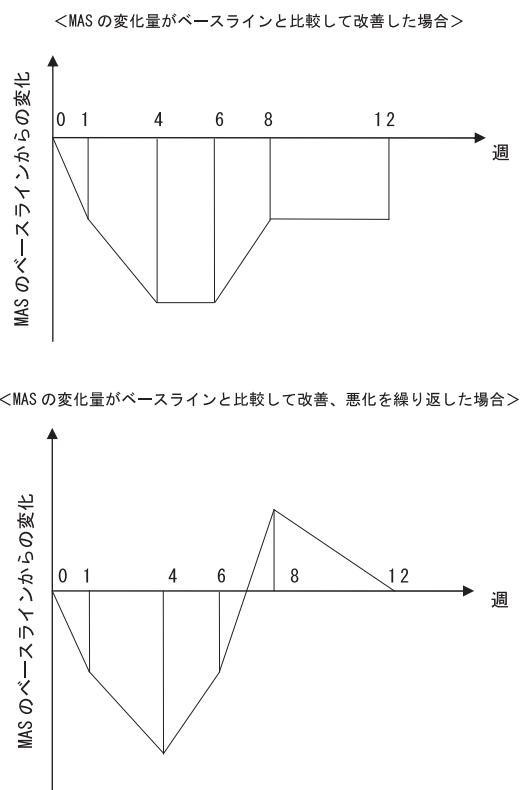


図 1 MAS による AUC の例

MAS の変化量に基づく AUC 算出方法: AUC は上記グラフの横軸と MAS 変化量の経時的推移との間の面積とした。面積は正または負の値を取ることで、MAS がベースラインと比較し改善した場合は負の値、変化がない場合は 0、悪化した場合は正の値とした。MAS が改善と悪化を繰り返した場合は負の部分と正の部分の面積を加えた値をその症例の面積とした。

表 4 患者背景

	BTXA (N=58)	プラセボ (N=62)	計 (N=120)
年齢 (歳)			
平均値	62.4	62.5	62.5
SD	8.7	9.3	9.0
性別 n (%)			
女性	8 (14%)	16 (26%)	24 (20%)
男性	50 (86%)	46 (74%)	96 (80%)
体重 (kg)			
平均値	67.55	65.02	66.24
SD	9.97	9.46	9.75
脳卒中発症後の 経過期間 (カ月)			
平均値	80.8	72.0	76.3
SD	72.8	60.3	66.5

の差；-3.428, 95%信頼区間；-5.841～-1.016, $p=0.006$), BTXAのプラセボに対する優越性が示された。

2) 副次評価項目

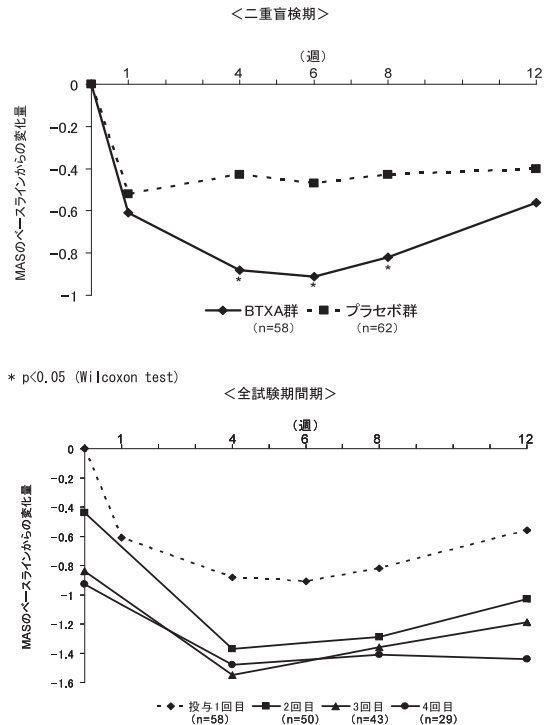
(1) MAS

足関節におけるMASのベースラインからの変化量について、二重盲検期においてBTXA群ではプラセボ群に比べ投与後にMASが減少し、投与後4, 6, 8週時においてプラセボ群との間に有意差が認められた(図2)。

オープンラベル期での足関節のMASの変化量を二重盲検期の投与群別に集計し、このうちBTXA群の成績を図2に示した。MASの変化量の平均値は、二重盲検期(投与1回目)では最大-0.91(6週時, $n=57$)であったのに対し、オープンラベル期では、投与2回目で最大-1.37(4週時, $n=49$)、投与3回目で最大-1.55(4週時, $n=43$)、投与4回目で最大-1.48(4週時, $n=29$)であり、二重盲検期と比較して反復投与ではより大きな改善が認められた(図2)。

(2) 歩行スケール

歩行スケールのベースラインからの変化量においては、二重盲検期のBTXA群で投与後に若干増加した(変化量の平均値：0.40～0.61)が、プラセボ群との有意差は認められなかった。反復投与の結果、二重盲検期(投与1回目)では最大0.61(8週時, $n=54$)であったのに対し、オープンラベル期では、投与2回目で最大1.17(8週時, $n=47$)、投与3回目で最大1.40(12週時, $n=42$)、投与4回目で最大1.33(8週時, $n=27$)であり、二重盲検期と比較して反復投与ではより大きな改善が認められた(図3)。



* $p<0.05$ (Wilcoxon test)

図2 MAS(足関節)：ベースラインからの変化量の経時的推移

注：二重盲検期にBTXA群を投与された症例のみを抜粋

(3) 歩行速度

10m直進歩行時に要した時間のベースラインからの変化量は、二重盲検期のBTXA群では投与後4週時から歩行時間が減少した(変化量の平均値：2.14～-10.14秒)が、プラセボ群でも同様の変動がみられ(-5.02～-8.53秒)、すべての評価時点において両群間に有意差は認められなかった。反復投与の結果、10m歩行時間はベースラインと比較して二重盲検期(投与1回目)では最大-10.14秒(12週時, $n=53$)であったのに対し、オープンラベル期では、投与2回目で最大-11.21秒(4週時, $n=48$)、投与3回目で最大-16.31秒(12週時, $n=42$)、投与4回目で最大-20.09秒(4週時, $n=29$)の減少が認められ、二重盲検期と比較して反復投与時に歩行速度の増加が認められた(図3)。

(4) CGI

医師の評価によるCGIでは、二重盲検期のBTXA群で増加が認められ、投与後4, 6, 8週時にプラセボ群との間に有意差が認められた($p: 0.016 \sim 0.048$, Wilcoxon検定)。一方、被験者による評価、理学/作

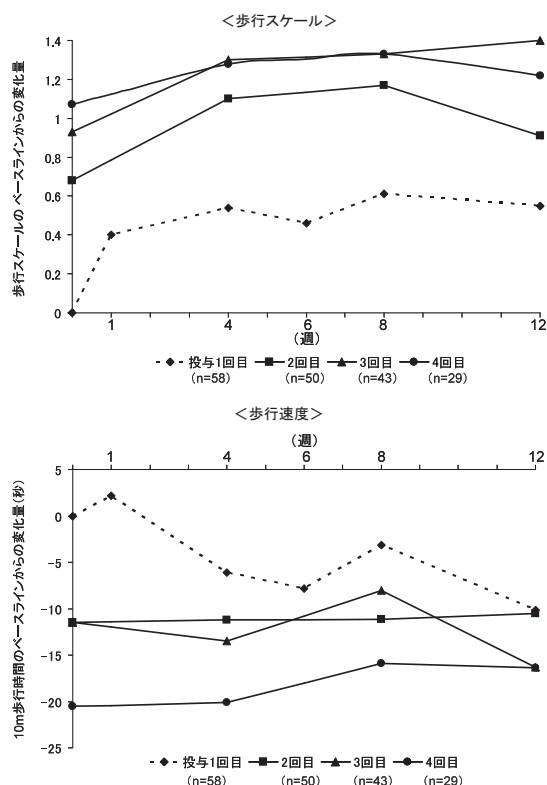


図3 歩行スケールおよび歩行速度（10 m 歩行時間）：ベースラインからの変化量の経時的推移（全試験期間）

注：二重盲検期に BTXA 群を投与された症例のみを抜粋

療法士による CGI 評価では、すべての評価時点において両群間に有意差は認められなかった。オープンラベル期では、二重盲検期に BTXA 群であった症例では医師、被験者、理学/作業療法士のいずれの評価においても、投与回数が増すにつれて CGI スコアのベースラインからの変化量は増大した（表5）。

(5) リハに与える有益性

治験期間中に 56%（67/120 例）の被験者がリハを実施した。オープンラベル期に 22%（23/104 例）の被験者が ADL 訓練、歩行訓練、ROM 訓練などのリハの内容を変更し、そのうち 91%（21/23 例）において BTXA がリハ実施に対して有益性を与えたと評価された。

3. 安全性

1) 有害事象/副作用

医師により試験薬との因果関係が否定されなかった有害事象を「副作用」と定義し、有害事象および副作用の発現頻度を集計した。

二重盲検期（投与後 12 週まで）の有害事象発現率は、BTXA 群 45%（26/58 例）、プラセボ群 44%（27/62 例）であった。副作用発現率は BTXA 群 12%（7/58 例）、プラセボ群 11%（7/62 例）であり、有害事象、副作用ともに群間の差はみられなかった（表6）。

全試験期間を通し、BTXA 投与患者の 73%（84/115 例）に有害事象が発現し、その主な事象（発現率 5% 以上）は、鼻咽頭炎 22%（25/115 例）、挫傷 9%（10/115 例）、湿疹 7%（8/115 例）、筋痛 5%（6/115 例）であった。これらは二重盲検期のプラセボ群にも認められた事象であった。死亡例は認められなかった。

全試験期間を通した副作用は BTXA 投与後に 16%（18/115 例）に発現したが、すべて軽度または中等度であった。2 例以上に発現した副作用は、注射部位疼痛 3%（4/115 例）、筋痛 3%（3/115 例）、肝機能異常 2%（2/115 例）であった（表7）。

2) その他の安全性評価項目

血圧および脈拍数、12 誘導心電図について、投与

表5 CGI の最大変化量（全試験期間）

	医師	被験者	理学/作業療法士
ベースライン	-1.33	-1.28	-1.26
投与 1 回目	1.21	1.00	1.04
（二重盲検期）	（6 週時, $n=56$ ）	（8 週時, $n=54$ ）	（8 週時, $n=54$ ）
投与 2 回目	1.43	0.98	1.40
	（4 週時, $n=49$ ）	（8 週時, $n=47$ ）	（8 週時, $n=47$ ）
投与 3 回目	1.93	1.37	1.57
	（4 週時, $n=43$ ）	（8 週時, $n=43$ ）	（12 週時, $n=42$ ）
投与 4 回目	2.07	1.62	1.59
	（4 週時, $n=29$ ）	（4 週時, $n=29$ ）	（12 週時, $n=27$ ）

注1：二重盲検期に BTXA 群を投与された症例のみを抜粋

注2：各投与回における最大変化量を提示

表6 副作用発現例数（二重盲検期：投与後12週まで）

	BTXA (N=58)	プラセボ (N=62)
副作用発現例数 (%)	7 (12%)	7 (11%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (5%)	3 (5%)
筋痛	3 (5%)	2 (3%)
四肢痛	0	1 (2%)
全身障害および投与局所様態	4 (7%)	1 (2%)
注射部位疼痛	3 (5%)	1 (2%)
投与部位疼痛	1 (2%)	0
心臓障害	0	1 (2%)
洞性頻脈	0	1 (2%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2%)	0
関節捻挫	1 (2%)	0
臨床検査	0	1 (2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2%)
紅斑	0	1 (2%)

注：副作用名は MedDRA (ver 10.1) による読み替えを行った。

表7 BTXA 投与後の副作用発現例数（全試験期間）

	BTXA → BTXA (N=58)	プラセボ → BTXA* (N=57)	計 (N=115)
副作用発現例数 (%)	9 (16%)	9 (16%)	18 (16%)
全身障害および投与局所様態	4 (7%)	3 (5%)	7 (6%)
注射部位疼痛	3 (5%)	1 (2%)	4 (3%)
投与部位疼痛	1 (2%)	0	1 (<1%)
歩行障害	0	1 (2%)	1 (<1%)
末梢性浮腫	0	1 (2%)	1 (<1%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7%)	0	4 (3%)
筋痛	3 (5%)	0	3 (3%)
筋痙縮	1 (2%)	0	1 (<1%)
肝胆道系障害	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
肝機能異常	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
神経系障害	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
運動失調	1 (2%)	0	1 (<1%)
浮動性めまい	0	1 (2%)	1 (<1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
湿疹	1 (2%)	0	1 (<1%)
紅斑	0	1 (2%)	1 (<1%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2%)	1 (<1%)
赤血球増加症	0	1 (2%)	1 (<1%)
眼障害	0	1 (2%)	1 (<1%)
羞明	0	1 (2%)	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2%)	0	1 (<1%)
関節捻挫	1 (2%)	0	1 (<1%)
臨床検査	0	1 (2%)	1 (<1%)
血中CPK増加	0	1 (2%)	1 (<1%)
代謝および栄養障害	0	1 (2%)	1 (<1%)
低ナトリウム血症	0	1 (2%)	1 (<1%)

* 二重盲検期のプラセボ投与群に発現した事象は含まない。

注：副作用名は MedDRA (ver 10.1) による読み替えを行った。

前後で顕著な変動はみられなかった。臨床検査値について、全試験期間を通した副作用として肝機能異常2% (2/115)、血中CPK増加<1% (1/115)、赤血球増加症<1% (1/115) が認められたが、すべて軽度であった。

考 察

下肢痙縮患者は尖足に伴い歩行障害が発生し、その程度により歩行時の歩行補助具・介護者への依存が生じ、患者の自立歩行が喪失することにより行動範囲が著しく制限される。在宅療養中の脳卒中後の患者において歩行障害とそれに伴う社会参加の阻害は重要な課題であり、歩行障害改善の医療上の意義は大きい。また、下肢の痙縮および尖足の治療により、関節拘縮・変形の予防・軽減が期待できる。本試験では痙縮の程度、歩行障害の改善度合い、患者および医療従事者の満足度を、MAS、歩行スケール、歩行速度、CGIの各指標を用いて判定し、BTXAの痙縮患者に対する有益性を評価した。

下肢痙縮の程度を足関節におけるMASの変化量を指標として評価した結果、単回投与時のBTXAのプラセボに対する有意差が認められ ($p=0.006$)、反復投与により痙縮の改善効果も認められた。この結果は、BTXAが足関節の痙縮を長期的に軽減することを示した。痙縮の緩和は関節拘縮・変形を予防・軽減し、立位および歩行時の足部の負担を軽減し、患者のADLの向上につながることが期待される。

また、歩行スケールおよび歩行速度を用いて歩行障害を評価した結果、単回投与時にはプラセボに対する有意差は認められなかったものの、BTXA投与により改善傾向がみられた。その上、反復投与により歩行スケール、歩行速度ともに単回投与時と比較して高い改善が認められた。BTXAは投与初期から痙縮を減少し、足関節の柔軟性を回復し歩容を改善する。しかしながら、脳卒中後の痙縮患者は、機能障害に伴い日常生活において代償性の歩行様式を獲得しており、BTXA投与後に正常に近い歩行パターンを再習得する必要がある。このため、反復投与時に歩行スケール、歩行速度ともに高い改善が認められたと考えられる。

また、BTXA投与により、尖足の緩和に伴い下肢への負担が軽減され、徐々に歩行訓練を含むリハを円滑に実施することが可能になり、歩容、歩行速度ともに改善されたと推察された。BTXAの投与後、患者の痙

縮、尖足の改善程度、関節の状態によっては下肢装具の装着が容易となり、さらなる立位姿勢の安定、歩行時の全身の負担軽減が期待される。脳卒中リハのゴールは歩行の獲得である⁶⁾とも言われており、BTXAによる痙縮の改善は歩行訓練、その他のリハにも寄与し、痙縮患者の歩行機能の獲得、介護依存度の低下、社会復帰に貢献するものと期待される。また、本試験ではBTXA投与による全般的印象度の改善も認められ、BTXAによる痙縮の緩和は歩行機能のみならず被験者の満足度も増加し、患者の生活の質 (quality of life: QOL) 向上につながることを示唆された。この結果はBTXAの上肢に対する痙縮およびQOLの改善に関する報告⁸⁾と一致しており、BTXAの投与が局在性の痙縮に対して有効であることを示唆している。なお、BTXAの上肢痙縮に対する有効性、安全性を本試験と同様の別途試験において検討したが、その結果は別途投稿中である。

安全性に関しては、二重盲検期における副作用発現頻度にプラセボ群との間に差は認められなかったこと、および反復投与によって著しく増加する事象も認められなかったことから、BTXAを長期間投与した場合の安全に大きな懸念はないと考えられた。

なお、BTXAは異種蛋白であることから、ごくまれに反復投与により体内の免疫応答に伴う抗体産生が起こる可能性は否定できない^{25,26)}。このため、BTXA投与時に規定された投与間隔および投与量を保つ必要がある。BTXAを安全かつ有効に使用するには、患者の痙縮の程度に応じて適切な対象筋と投与量を選択し、BTXAを対象筋に確実に投与することが必要である。

また、本試験は患者背景因子を統一するため「脳卒中後」の痙縮患者を対象として実施した。しかしながら痙縮は、脳卒中以外にも頭部外傷、脊髄損傷、脳性麻痺などの疾患によって生じる上位運動ニューロン症候群に伴う運動障害の1つである^{2,27)}ため、BTXAはこれらの疾患から生じる痙縮にも効果が期待される。実際に、米国および欧州のガイドライン^{8,9)}では、脳卒中以外を原因疾患とする痙縮に関してもBTXA治療が有効であるとして推奨されており、脳卒中以外に由来する痙縮に対してもBTXA治療を考慮する意義があると考えられる。

以上より、BTXAは下肢痙縮を軽減することにより患者の歩行機能を改善し、患者、医療従事者の両者を満足させる治療法であることが確認された。BTXAは

脳卒中後の下肢痙縮に対して安全かつ有効な治療法であり、本邦においても痙縮治療の新たな選択肢として期待される。

本稿を終えるにあたり、本試験にご協力賜り、貴重なデータをご提供いただきました徳島大学 神経内科 梶龍児教授並びに BTXA 痙縮治療グループ 参加医療機関の先生方(表1)に厚く御礼申し上げます。

本試験はグラクソ・スミスクライン株式会社の依頼による臨床試験として表1に示した各医療機関において実施した。本論文の著者である木村彰男、安保雅博、川手信行は本試験に試験責任医師として参加し、グラクソ・スミスクライン株式会社との委嘱契約に基づき本論文の作成、校閲を実施した。

本論文の一部については、第46回日本リハビリテーション医学会学術集会(2009年6月、静岡)にて、発表した。

文 献

- 1) 鈴木一夫：まだまだ増える脳卒中患者。総合臨牀 2009 ; 58 : 194-198
- 2) Lance JW : Symposium synopsis. *in* Spasticity : disordered motor control (ed by Feldman RG, Young RR, Koella WP). Year Book Medical Publishers, Chicago, 1980 ; pp 485-494
- 3) 川手信行：内反尖足が強い片麻痺を呈する脳梗塞患者のリハビリテーション。J Clin Rehabil 2000 ; 9 : 464-468
- 4) Neumann DA: 筋骨格系のキネシオロジー (嶋田智明, 平田総一郎 監訳). 医歯薬出版, 東京, 2005
- 5) Götz-Neumann K: 観察による歩行分析 (月城慶一, 山本澄子, 江原義弘, 盆子原秀三 訳). 医学書院, 東京, 2005
- 6) 浅山 滉：脳卒中の痙縮、固縮と対策。リハビリテーション医学 1997 ; 34 : 346-357
- 7) 中馬孝容：神経ブロック。Jpn J Rehabil Med 2009 ; 46 : 160-165
- 8) Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL, So Y : Assessment : Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review). Neurology 2008 ; 70 : 1691-1698
- 9) Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, Schnider P : European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009 ; 41 : 13-25
- 10) 向井洋平, 梶 龍児：痙縮のボツリヌス治療。Brain and Nerve 2008 ; 60 : 1421-1426
- 11) Bogey RA, Geis CC, Bryant PR, Moroz A, O'Neill BJ : Stroke and neurodegenerative disorders. 3. Stroke : rehabilitation management. Arch Phys Med Rehabil 2004 ; 85 (Suppl 1) : S 15-S 20
- 12) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 片山泰朗, 木村彰男 編 : 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画, 東京, 2009
- 13) Grazko MA, Polo KB, Jabbari B : Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. Neurology 1995 ; 45 : 712-717
- 14) Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, Mazaux JM, Bioulac B, Barat M, Lagueny A : A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 ; 61 : 265-269
- 15) Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provinciali L : Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. Arch Phys Med Rehabil 1998 ; 79 : 532-535
- 16) Dunne J : Botulinum toxin type A (BOTOX) in the treatment of lower limb spasticity during stroke rehabilitation. Intern Med J 2002 ; 33 (Suppl) : A 41 proc
- 17) Mancini F, Sandrini G, Moglia A, Nappi G, Pacchetti C : A randomised, double-blind, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Botox) for the treatment of spastic foot. Neurol Sci 2005 ; 26 : 26-31
- 18) Farina S, Migliorini C, Gandolfi M, Bertolasi L, Casarotto M, Manganotti P, Fiaschi A, Smania N : Combined effects of botulinum toxin and casting treatments on lower limb spasticity after stroke. Funct Neurol 2008 ; 23 : 87-91
- 19) Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. J Neural Transm 2008 ; 115 : 617-623
- 20) Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M on behalf of GSK 1358820 Spasticity Study group : Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity : a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J Neurol 2010 ; 257 : 1330-1337
- 21) Bohannon RW, Smith MB : Interrater reliability of a modified ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 1987 ; 67 : 206-207
- 22) 辻 哲也, 大田哲生, 木村彰男, 千野直一, 石神重信 : 脳血管障害片麻痺患者における痙縮評価。リハビリテーション医学 2002 ; 39 : 409-415
- 23) 竹内伸行, 田中栄里, 桑原岳哉, 臼田 滋 : Modified Ashworth ScaleとModified Tardieu Scaleの関連性の検討。総合リハビリテーション 2006 ; 34 : 169-173
- 24) Boyd RN, Graham HK : Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. Eur J Neurol 1999 ; 6 (Suppl 4) : S 23-S 35
- 25) Naumann M, Albanese A, Heinen F, Molenaers G, Relja M : Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. Eur J Neurol 2006 ; 13 (Suppl 4) : 35-40
- 26) 目崎高広, 梶 龍児 : ジストニアとボツリヌス治療 (改定第2版). 診断と治療社, 東京, 2005
- 27) Mayer MH : Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. Muscle Nerve 1997 ; Suppl 6 : S 1-S 13