

第3章

# 経口治療薬

## CQ 3-1

## 3. 経口治療薬

## 脳性麻痺、痙攣・ジストニアの治療において、 経口筋弛緩薬はどのような病型・重症度に 推奨されるか？

## 推奨

1. 経口筋弛緩薬は、可逆的な治療として、全身性の強い痙攣・ジストニアに弱く推奨されるが、十分な科学的根拠は乏しい。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「弱」

## 解説

痙攣・ジストニアは脳性麻痺の主要な症候であり、運動機能障害をもたらし、さらに疼痛をきたすことにより睡眠障害やADLの質を低下させる<sup>1-4)</sup>。特に重度の脳性麻痺患者では、筋緊張異常が激しいために、入退院を繰り返すなど、患者・家族のQOLが低下する傾向があり、経口筋弛緩薬は一定の効果があるため、臨床現場ではよく使用されている。しかし小児に対する経口筋弛緩薬についての治験報告は古く、最近使用されているような評価スケールにて検討していることが少ないため、痙攣・ジストニアおよび運動機能の改善についてエビデンスが確定していない。このため、臨床家の個人的な治療経験に基づいて使用されているのが現状である<sup>1,2)</sup>。初期量は少量とし、その後副作用に留意して漸増し、効果を確認する。効果が不十分であれば、作用の異なる他の経口筋弛緩薬を併用することも考える<sup>1-4)</sup>。定期的に再評価して、継続するか否かを判断する。無効な薬剤は漫然と使用せず中止する。中止時は離脱症候群に注意して、急にやめないようにする<sup>1-4)</sup>。

## 文献

- 1) Chung CY, Chen CL, Wong AM. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *J Formos Med Assoc* 2011; **110**: 215-22.
- 2) Tilton A, Vargas-Adams J, Delgado MR. Pharmacologic treatment of spasticity in children. *Semin Pediatr Neurol* 2010; **17**: 261-7.
- 3) Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society ; Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice Parameter : Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). *Neurology* 2010; **74**: 336-43.
- 4) Roubertie A, Mariani LL, Fernandez-Alvarez E, Doummar D, Roze E. Treatment for dystonia in childhood. *Eur J Neurol* 2012; **19**: 1292-9.

## CQ 3-2

## 3. 経口治療薬

## どのような痙攣に経口筋弛緩薬が推奨されるか？

### 推奨

1. 全身性の痙攣に対し、経口筋弛緩薬は第一選択として推奨される。

GRADE 1B 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「中」

### 解説

経口筋弛緩薬は使用が簡易かつ安価であり、全身性の痙攣にある程度有効である。ただし、全身的な副作用（傾眠・鎮静・肝機能障害など）や、どの患児にも同一の薬剤が有効というわけではない点を念頭におき投与する<sup>1-4)</sup>。

局所的な痙攣、特に歩行可能な患者への投与は慎重にすべきである。なぜなら、①全身性の筋弛緩・脱力作用のために体幹の緊張低下と歩行の不安定をきたす、②痙攣を利用して歩行していた患者が歩行困難になる、からである。全身性か局在性かの評価は、modified Ashworth scale(MAS)のみではなく、QOLに関する多面的な評価に基づかなければならぬ<sup>1-4)</sup>。経口筋弛緩薬の効果が不十分な場合は、ボツリヌス治療との併用も検討する。

### 文献

- 1) Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society ; Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice Parameter : Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). *Neurology* 2010 ; **74** : 336-43.
- 2) Tilton A, Vargas-Adams J, Delgado MR. Pharmacologic treatment of spasticity in children. *Semin Pediatr Neurol* 2010 ; **17** : 261-7.
- 3) Chung CY, Chen CL, Wong AM. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *J Formos Med Assoc* 2011 ; **110** : 215-22.
- 4) Verrotti A, Greco R, Spalice A, Chiarelli F, Iannetti P. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2006 ; **34** : 1-6.

## CQ 3-3

## 3. 経口治療薬

## どのようなジストニアに 経口筋弛緩薬が推奨されるか？

## 推奨

1. ドパ反応性ジストニア(DYT5)ではレボドパが有効性で、第一選択として推奨される。

GRADE 1A 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「強」

2. DYT5以外の全身性の一次性ジストニア、および二次性ジストニア(脳性麻痺を含む)に対し、経口筋弛緩薬は推奨されるが、十分な科学的根拠は乏しい。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「弱」

## 解説

小児期発症のジストニアを特徴とする運動障害疾患に関する Koy らの概説では、まずレボドパ・カルビドパにて効果を確認する。効果があればドパ反応性ジストニア(DYT5)と臨床診断し治療を継続する。無効の場合、原因検索をしつつ、局所性のジストニアであればボツリヌス治療を試み、全身性であればトリヘキシフェニジル、次にガバペンチン、次にクロニジン、ベンゾジアゼピン、バクロフェン、テトラベナジンなどを試み、さらに重度であればバクロフェン髄腔内投与(intrathecal baclofen : ITB)や脳深部刺激療法を勧めている<sup>1,2)</sup>。

Fehlings らは、ジストニアを有する脳性麻痺患者の薬理学的、神経外科学的治療を探索した。その結果、28件の論文が含まれたが、経口薬としては、レボドパ(1件)・トリヘキシフェニジル(5件)のみであった。これらについて、ジストニアを軽減するエビデンスはなかった。また、クロニジン・ガバペンチン・テトラベジン・ベンゾジアゼピン・バクロフェンの有効性に関しても、明らかなエビデンスは認められなかった<sup>3)</sup>。

Masson らは、ジスキネジア型脳性麻痺に対する経口薬の論文を抽出したところ、トリヘキシフェニジルは8件あり、その内容は、①後向き観察研究(改善)：101名、②オープンラベル試験(改善なし)：26名、③後向き観察研究(部分的に改善)：22名、④後向き観察研究(改善)：35名、⑤ランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)クロスオーバー試験(無効)：16名、⑥RCT クロスオーバー試験(無効)：11名、⑦オープンラベル試験(改善)：5名、⑧RCT クロスオーバー試験(改善)：2名、であった。レボドパは2件あり、①RCT クロスオーバー試験(無効)：9名、②オープンラベル試験/RCT(改善)：9名、

であった。この2剤の効果に関しては、相反する結果であったと述べている。その他、ジアゼパムが1件(オープンラベル試験(若干改善)：7名)、ダントロレンナトリウムが1件(RCTクロスオーバー試験(半数以上が改善)：17名)あり、それらの効果は低いとした。ジストニアの評価尺度が一定でないために、論文間での比較が困難、評価に主観的な要素が混入している可能性があることを指摘している。このため、より信頼性のある評価尺度によるRCTが必要であると結論している<sup>4)</sup>。

American Academy of Cerebral Palsy and Developmental Medicine(AACPDM) の Care Pathway for dystonia in CP(<https://www.aacpdm.org/publications/care-pathways/dystonia-in-cerebral-palsy>)では、エキスパートオピニオンであるが、脳性麻痺による全般性のジストニアに対して、経口バクロフェンを第一選択、トリヘキシフェニジルを第二選択として推奨している。また、睡眠障害を合併したジストニアにはベンゾジアゼピンまたはクロニジンを、疼痛を合併したジストニアにはガバペンチンを推奨している。一方、レボドパの効果には否定的である。

また、重度の脳性麻痺では、疼痛やその他の感覚刺激に対して過敏なために、発作性の交感神経過緊張状態またはジストニア重積状態が出現することがある<sup>5,6)</sup>。このような危険な状態に対しても、経口筋弛緩薬は有用であると考えられる<sup>5,6)</sup>。

## 文献

- 1) Koy A, Lin JP, Sanger TD, Marks WA, Mink JW, Timmermann L. Advances in management of movement disorders in children. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 719–35.
- 2) Roubertie A, Mariani LL, Fernandez-Alvarez E, Doummar D, Roze E. Treatment for dystonia in childhood. *Eur J Neurol* 2012; **19**: 1292–9.
- 3) Fehlings D, Brown L, Harvey A, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy : a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2018; **60** : 356–66.
- 4) Masson R, Pagliano E, Baranello G. Efficacy of oral pharmacological treatments in dyskinetic cerebral palsy : a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2017; **59** : 1237–48.
- 5) Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus : a practice guide. *Dev Med Child Neurol* 2014; **56** : 105–12.
- 6) Hauer J, Houtrow AJ. Pain assessment and treatment in children with significant impairment of the central nervous system. *Pediatrics* 2017; **139** : e20171002.

## CQ 3-4

## 3. 経口治療薬

## ジアゼパムの効果と副作用は？

### 推奨

1. ジアゼパムの経口投与は痙攣に対して推奨されるが、長期投与では耐性や依存性に注意を要す。
- GRADE 1A 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「強」
2. 副作用として、鎮静・傾眠・倦怠のほかに筋力低下、失調、唾液増加、協調運動能力低下、便秘、排尿困難などがある。
  3. 長期連用後の急な中止では離脱症候群(興奮、不機嫌、振戦、びくつき、恶心、けいれん、不眠、発熱)に注意する。

### 解説

ジアゼパムは脊髄と大脳(網様体)の両レベルにおける  $\gamma$ -アミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid:GABA)<sub>A</sub>受容体への GABA の親和性を高める。短期使用では日中の傾眠もなく、速効性があり、経済効果も高い。ただし、長期使用では耐性や身体依存が起きやすく<sup>1,2)</sup>、長期連用後の急な中止では離脱症候群(興奮、不機嫌、振戦、びくつき、恶心、けいれん、不眠、発熱)に注意する。

American Academy of Cerebral Palsy and Developmental Medicine(AACPDM) の Care Pathway for dystonia in CP (<https://www.aacpdm.org/publications/care-pathways/dystonia-in-cerebral-palsy>)では、エキスパートオピニオンであるが、睡眠障害を合併した脳性麻痺による全般性ジストニアにベンゾジアゼピンを推奨しており、ジストニアにも一定の効果が期待される。半減期は 20～100 時間であるが、活性代謝産物のデスマチルジアゼパムの半減期は 2～5 日である。National Institute for Health and Care Excellence(NICE)のガイドラインではジアゼパムを速効性があり、特に眼前の使用として推奨している<sup>3)</sup>。特に、痙攣が痛みや夜間の筋のスパasmusをもたらしている場合は使用を勧められる<sup>3)</sup>。効果が不十分であれば、增量、日中の投与を追加し、効果があれば継続する。なおも効果が不十分であれば、バクロフェンなど他の薬剤を併用する<sup>3)</sup>。

本剤の治験は成人では 1970 年代に進められ、脊髄損傷の痙攣への効果がランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT) クロスオーバー試験にて確認されている<sup>4)</sup>。彼らはチザニジンとジアゼパムの RCT パラレル試験を 18～77 歳の痙攣型片麻痺 105 名に

実施した。歩行距離においてジアゼパムが有意に延長したが、それ以外では両薬剤間に差はみられず、同様の効果があるとされた<sup>5)</sup>。

小児においては、Mathew らは、12歳以下および15kg以下の痙直型脳性麻痺180名のRCTパラレル試験を行った。就寝前に0.5～1mg, 1～2mg, プラセボを服薬して3週目に筋緊張(modified Ashworth scale:MAS), 足関節可動域, 足関節自発運動に関して評価し、本剤が有意にそれぞれのアウトカムを改善させた。しかし確立された運動機能スケールは用いておらず、運動機能の改善をもたらしたかは不明瞭であり、ごく短期間の使用での評価であることに留意すべきである<sup>6)</sup>。

さらに、Mathew らは、120名の小児脳性麻痺患者に対して、睡前にジアゼパムまたはプラセボを服薬させたRCTパラレル試験にて、15～20日後に患児の日中の活動性、介護者の負担度、患児の好ましくない行動についてスケール化して比較し、すべてのスケールにおいてジアゼパムが有意な改善を示した<sup>7)</sup>。

Nogen は2～8歳の22名の痙直型脳性麻痺の小児に対し、ダントリウムとのRCTクロスオーバー試験を行い、ダントリウムがより有効9名、ジアゼパムがより有効7名、同程度有効4名であり、ともに痙縮を軽減させた。またダントリウム+ジアゼパムは、ダントリウム+プラセボより効果的と報告した<sup>8)</sup>。

Goyal らは、痙直型脳性麻痺の60名(2～18歳)に、ジアゼパムとバクロフェンのランダム化オープンラベルパラレル試験を実施し、痙縮(MAS)と可動域の改善を比較した。痙縮、可動域ともに開始前に比して有意な改善を示したが、バクロフェンとジアゼパムには有意差はなかった。傾眠が共通の副作用であった<sup>9)</sup>。

Engle らは20名の脳性麻痺患者(5～16歳)に対して、RCTクロスオーバー試験を6週間ずつ4クール実施した。11名はジスキネジア型、8名は痙直型、1名は混合型であった。12名はジアゼパムにてより改善がみられ、2名はプラセボにて改善がみられ、2名は差がみられなかった( $p < 0.01$ )ことから、限定的であるがジアゼパムの有用性はありとした。副作用としては、2名に傾眠、4名に失調、2名に情緒不安定がみられた<sup>10)</sup>。

## 文献

- 1) Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society ; Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice Parameter : Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). *Neurology* 2010 ; **74** : 336-43.
- 2) Verrotti A, Greco R, Spalice A, Chiarelli F, Iannetti P. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2006 ; **34** : 1-6.
- 3) Mugglesstone MA, Eunson P, Murphy MS ; Guideline Development Group. Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders : summary of NICE guidance. *BMJ* 2012 ; **345** : e4845.
- 4) Corbett M, Frankel HL, Michaelis L. A double blind, cross-over trial of Valium in the treatment of spasticity. *Paraplegia* 1972 ; **10** : 19-22.
- 5) Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, Rohmer F, Warter JM. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin* 1988 ; **10** : 709-18.
- 6) Mathew A, Mathew MC, Thomas M, Antonisamy B. The efficacy of diazepam in enhancing motor function in children with spastic cerebral palsy. *J Trop Pediatr* 2005 ; **51** : 109-13.
- 7) Mathew A, Mathew MC. Bedtime diazepam enhances well-being in children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2005 ; **8** : 63-6.
- 8) Nogen AG. Medical treatment for spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Brain* 1976 ; **2** : 304-8.

- 9) Goyal V, Laisram N, Wadhwa RK, Kothari SY. Prospective Randomized Study of Oral Diazepam and Baclofen on Spasticity in Cerebral Palsy. *J Clin Diagn Res* 2016 ; **10** : RC01–5.
- 10) Engle HA. The effect of diazepam (Valium) in children with cerebral palsy : a double-blind study. *Dev Med Child Neurol* 1966 ; **8** : 661–7.

**CQ 3-5****3. 経口治療薬**

## チザニジンの効果と副作用は？

**推奨**

1. チザニジンは、小児の痙攣治療に推奨される。

GRADE 1B 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「中」

2. 副作用として、口渴・易疲労・傾眠・鎮静・めまい・低血圧・嘔吐・恶心・肝機能障害などが用量依存的に認められる。

**解説**

チザニジンは  $\alpha_2$  アドレナリン作動薬(alpha2 adrenergic agonists)であり、交感神経抑制作用および疼痛抑制作用を有する。本剤は、脳幹(青斑核)のノルアドレナリン作動性ニューロンを刺激し、脊髄でのノルアドレナリン遊離と脊髄介在ニューロンからの興奮性アミノ酸の遊離を抑制し、運動ニューロンを過分極させ反射性筋緊張の抑制を起こす<sup>1,2)</sup>。また、脊髄後角侵害受容ニューロンの興奮性と侵害刺激による感覺神経からの substance P の分泌を抑制し、疼痛を抑制する<sup>1-3)</sup>。消化管からの吸収は良好であるが肝臓で代謝され、半減期が 2.5 時間と短いため服用回数を考慮する必要がある。副作用は、口渴・易疲労・傾眠・鎮静が最も多いが、脱力はジアゼパムやバクロフェンに比して少ない。

成人では、3 mg/ 日より投与をはじめ、効果をみながら 6～9 mg/ 日まで漸増し、1 日 3 回に分けて服用する。小児では投与量はエキスパートにより異なるが、およそ 0.05 mg/kg/ 日(就寝時)から開始して、0.3～0.5 mg/kg/ 日(分 4)まで使用する<sup>1,4,5)</sup>。0.4～1.4 mg/kg/ 日での経鼻胃管からの持続注入などの症例報告もある<sup>6)</sup>。

成人では、脊髄損傷や多発性硬化症、脳血管障害の痙攣抑制にランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)にて効果が確認されている<sup>1)</sup>。また、バクロフェンやジアゼパムと比較した成人の RCT クロスオーバーまたはパラレル試験では、ジアゼパムと同等、バクロフェンと同等またはバクロフェンより良好な筋緊張抑制効果が報告されている<sup>1)</sup>。しかし、小児では RCT は乏しい。Delgado らは、チザニジンは小児脳性麻痺の痙攣の治療に考慮してもいいが、運動機能の改善があるかは不明としている<sup>2)</sup>。

小児の RCT として、Vásquez-Briceño らは、2～15 歳(平均 4.1 歳)の脳性麻痺患児に 0.05 mg/kg/ 日を 6 か月使用(チザニジン 10 名、プラセボ 30 名)し、痙攣(Ashworth scale)、姿勢反応スケール、腱反射スケールにて評価したところ、痙攣と反射の抑制がチザニジン群

で 78.85%, プラセボ群で 7.64% と有意に改善した。肝機能障害はなかった。その後 35 名にチザニジンを 6 か月投与し、全体の 78.2% に痙攣と腱反射の抑制がみられた<sup>3)</sup>。

Dai らは、64 名の小児痙攣性尖足に対して経口バクロフェン(31 名)またはチザニジン(33 名)を服用中の脳性麻痺または痙攣性対麻痺患者(平均 4.9 歳 : 2 ~ 14 歳)に対し、規定量でのボツリヌス治療を実施し、その後、経口薬量を 1/3 に漸減後 12 週時点では、どちらの群にボツリヌス治療のアジュvant 効果が高いかを後向き観察研究にて検討した。その結果、gross motor function measure(GMFM), caregiver health questionnaire(CHQ)においてチザニジン群が有意に良好な結果を示したが、modified Ashworth scale(MAS)には差がなかった。チザニジン群では、副作用として傾眠、倦怠、脱力、めまい、食欲不振、便秘などがみられているが重篤なものはなく、ボツリヌス治療後の薬剤用量減量にてさらに軽減した。ボツリヌス治療と薬剤の併用が副作用軽減にも有用としている<sup>4)</sup>。

## 文献

- 1) Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A Review of its Pharmacology, Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Spasticity Associated with Cerebral and Spinal Disorders. *Drugs* 1997; **53** : 435~52.
- 2) Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society ; Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice Parameter : Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). *Neurology* 2010; **74** : 336~43.
- 3) Vásquez-Briceño A, Arellano-Saldaña ME, León-Hernández SR, Morales-Osorio MG. The usefulness of tizanidine. A one-year follow-up of the treatment of spasticity in infantile cerebral palsy. *Rev Neurol* 2006; **43** : 132~6.
- 4) Dai AI, Aksoy SN, Demiryürek AT. Comparison of efficacy and side effects of oral baclofen versus tizanidine therapy with adjuvant botulinum toxin type A in children with cerebral palsy and spastic equinus foot deformity. *J Child Neurol* 2016; **31** : 184~9.
- 5) Fairhurst C. Cerebral palsy : the whys and hows. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; **97** : 122~31.
- 6) 日衛嶋郁子, 熊田知浩, 野崎章仁, 林 安里, 宮嶋智子, 藤井達哉. 混合性四肢麻痺を呈する患者の全身性の筋緊張亢進に対する tizanidine(hydrochloride)(テルネリン®)の持続注入の効果. *脳と発達* 2015; **47** : 28~31.

## CQ 3-6

## 3. 経口治療薬

## ダントロレンナトリウムの効果と副作用は？

### 推奨

1. ダントロレンナトリウムは痙攣の治療に推奨されるが、運動機能の改善効果は不明である。

GRADE 1B 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「中」

2. 副作用として、筋脱力、流涎、食欲不振、易疲労性、傾眠、肝機能障害などがある。

### 解説

ダントロレンナトリウムは、骨格筋小胞体のカルシウム放出を抑制して、筋の弛緩をもたらす。痙攣の軽減だけでなく、アテトーゼ・ジストニアの改善も期待されるが十分な科学的根拠はない。末梢作用(骨格筋)が主であるが、中枢神経にも作用し傾眠、唾液分泌増加がある。副作用として、脱力、食欲不振、易疲労性、傾眠以外に、肝機能障害がある。半減期は6～7時間である。大人で150mg/日(分3)まで(添付文書)、小児では、0.5mg/kg/日(分2)から開始して最大3mg/kg/日(分4)まで增量する<sup>1)</sup>。ダントロレンナトリウムとジアゼパムなど作用の異なる薬剤の併用も有効である<sup>2)</sup>。

ランダム化二重盲検試験は1970～1980年代に20名程度の小児脳性麻痺患者を対象として、4本の論文が報告されている。全般的に痙攣の改善を報告しているが、運動機能改善効果は論文間で相反するものであった。

Nogenは2～8歳の22名の痙攣型脳性麻痺の小児に対し、ジアゼパムとのランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)クロスオーバー試験を行った。その結果、ダントロレンナトリウムがより有効9名、ジアゼパムがより有効7名、同程度有効4名であり、ともに痙攣を軽減させた<sup>3)</sup>。

Joyntらは、4～15歳の20名の痙攣型脳性麻痺患者に平均7.8mg/kg/日(4mg/kg/日)で開始し、3週間で增量し最大12mg/kg/日)まで增量し、前と3、6週間後の効果をプラセボと比較するRCTパラレル試験を実施した(ダントロレンナトリウム:11名、プラセボ:9名)。ADLと痙攣関連理学所見はプラセボとの差は認めなかった。運動機能試験では全般的には差がなかった。副作用としては、3週間後では易疲労性(5名)、傾眠(3名)、食欲不振(2名)、下痢(1名)、嘔吐(1名)などがみられたが、6週間後では訴えが減った<sup>4)</sup>。

Denhoffらは、1.6から12歳の痙攣型脳性麻痺患者28名に、6週間ずつのRCTクロスオー

バー試験を行った。ダントロレンナトリウムとプラセボ投与時の変化を定量化して比較したところ、神経学的所見と ADL に有意な改善がみられたが、運動機能には改善がみられなかつた。評価者間ですべての評価が一致した症例はなかつた<sup>5)</sup>。

Haslam らは、20名の小児脳性麻痺(1.5～17歳：平均6.5歳)に対して、RCT クロスオーバー試験を行つた。その結果、神経学的所見では、特に腱反射とはさみ脚において有意な改善がみられた。上肢機能スケールにおいても有意な改善がみられたが、移動機能スケール、介護度には改善はみられなかつた。副作用としては、わずかな鎮静のみであつた<sup>6)</sup>。

Chyatte らは、アテトーゼを呈する脳性麻痺15名と中途障害2名(7～38歳)に対して、4週間ずつの RCT クロスオーバー試験を実施した。その結果、臨床症状・ADL では著明改善1、中等度改善8、若干の改善4、不变4であった。治験後もダントロレンナトリウムの継続希望は12名であった。定量的アテトーゼスコアは、両群間に有意差はなかつたが、より不随意運動の著明な症例ほど有用性があつた。副作用としては、傾眠・倦怠・恶心があり、継続にて消退傾向がみられた<sup>7)</sup>。

## 文献

- 1) Fairhurst C. Cerebral palsy : the whys and hows. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012 ; **97** : 122–31.
- 2) Verrotti A, Greco R, Spalice A, Chiarelli F, Iannetti P. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2006 ; **34** : 1–6.
- 3) Nogen AG. Medical treatment for spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Brain* 1976 ; **2** : 304–8.
- 4) Joynt RL, Leonard JA Jr. Dantrolene sodium suspension in treatment of spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1980 ; **22** : 755–67.
- 5) Denhoff E, Feldman S, Smith MG, Litchman H, Holden W. Treatment of spastic cerebral-palsied children with sodium dantrolene. *Dev Med Child Neurol* 1975 ; **17** : 736–42.
- 6) Haslam RH, Walcher JR, Lietman PS, Kallman CH, Mellits ED. Dantrolene sodium in children with spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1974 ; **55** : 384–8.
- 7) Chyatte SB, Birdsong JH, Roberson DL. Dantrolene sodium in athetoid cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 1973 ; **54** : 365–8.

## CQ 3-7

## 3. 経口治療薬

## バクロフェンの効果と副作用は？

### 推奨

1. バクロフェンの経口投与は、痙攣やジストニアの治療に推奨されるが、十分な科学的根拠は乏しい。  
GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「弱」
2. 副作用として、傾眠・鎮静・めまい・脱力・低緊張・起立性低血压・認知障害などが用量依存的に認められる。
3. 急な中止は、離脱症候群(幻覚、せん妄、錯乱、興奮状態、けいれん発作)を誘発することがあるので、中止の際には漸減を要す。

### 解説

バクロフェンは、 $\gamma$ -アミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid : GABA)作動薬であり、脳血液関門(blood-brain barrier : BBB)を通過し脊髄の後角のI～IV層のおもに感覚神経の終末に存在するGABA<sub>B</sub>受容体に作用し、シナプス前抑制により単・複合シナプス反射を抑制する。しかしBBBの通過効率は低いため、バクロフェン髄腔内投与(intrathecal baclofen : ITB)に比べて効果は劣る。このため、これまでの報告を踏まえてDelgadoらは、バクロフェンの経口投与を痙攣の軽減や運動機能の改善に使用するためのエビデンスは十分ではないとしているが<sup>1)</sup>、National Institute for Health and Care Excellence(NICE)ガイドラインでは、ジゼバムに並んでバクロフェンが運動機能改善の長期効果がありとしている<sup>2)</sup>。漸増しても効果が不十分であれば、ジゼバムとの併用を勧めている<sup>2)</sup>。American Academy of Cerebral Palsy and Developmental Medicine(AACPDM)のCare Pathway for dystonia in CP(<https://www.aacpdm.org/publications/care-pathways/dystonia-in-cerebral-palsy>)では、エキスパートオピニオンであるが、脳性麻痺による全般性のジストニアに対して、バクロフェンを第一選択にしており、ジストニアに対しても一定の効果が期待できる。

小児での用量はエキスパートオピニオンに基づいている。通常2.5～5 mg/日(分3)から開始して、傾眠、昏迷、低緊張などの副作用のみられないレベルまで增量していく。8歳以上では最大60 mg/日、8歳以下では最大30 mg/日まで漸増する<sup>3)</sup>。または、0.3 mg/kg/日から開始して漸増し、副作用に留意しながら5 mg/kg/日まで漸増する<sup>4)</sup>。半減期は、3.6～4.5時間である。消化管からの吸収は良好だが個人差が大きい。肝臓で一部は代謝され

るが大部分はそのまま腎から排泄される。

バクロフェンの小児脳性麻痺の痙攣に対するランダム化比較試験(randomized controlled trial:RCT)は6文献あるが、痙攣、運動機能の改善効果については一致した結果はない<sup>5,6)</sup>。

Goyalらは、痙攣型脳性麻痺の67名(2~18歳)に、ジアゼパムとバクロフェンのランダム化オープンラベルパラレル試験を実施し、痙攣(modified Ashworth scale: MAS)と可動域の改善を比較した。両薬剤とも開始前に比して有意な改善を示したが、両薬剤の間に有意差はなかった。傾眠が共通の副作用であった<sup>7)</sup>。

MillaらによるRCTクロスオーバー試験では、痙攣型脳性麻痺の患児20名(2~16歳)に対して痙攣(Ashworth scale)と他動的可動域の改善が有意にみられたが、歩行機能、はさみ脚、自動的可動域、巧緻機能、自助機能の改善はみられなかった。副作用として4例に傾眠・鎮静がみられ、3例に低緊張がみられた<sup>8)</sup>。

Scheinenbergらは、RCTクロスオーバー試験を平均7.4歳(1~15歳)の痙攣型脳性麻痺の15名に実施し、goal attainment scale(GAS), pediatric evaluation of disability inventory(PEDI), MASにて検討した。その結果、GASでは有意な改善がみられたが、MAS, PEDIには改善を認めなかった。副作用は、傾眠(20%), 低緊張(15%)であった<sup>9)</sup>。

Greeneらは、80名の21歳未満の一次性ジストニア患者のうちバクロフェンを使用した16名に関して、後向き観察研究を実施した。12名は抗コリン薬を使用中にバクロフェンを追加した。4名は高用量抗コリン薬が無効の既往があった。16名中7名にジストニアの改善の報告があった。うち5名は劇的な改善であり、効果は平均3.8年持続した。著効例では抗コリン薬の併用例であった。副作用として、恶心、嘔吐、傾眠が1名、スパズムの増加が1名にみられた<sup>10)</sup>。

## 文献

- 1) Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society ; Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice Parameter : Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). *Neurology* 2010 ; **74** : 336-43.
- 2) Mugglesstone MA, Eunson P, Murphy MS ; Guideline Development Group. Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders : summary of NICE guidance. *BMJ* 2012 ; **345** : e4845.
- 3) Fehlings D, Brown L, Harvey A, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy : a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2018 ; **60** : 356-66.
- 4) Fairhurst C. Cerebral palsy : the whys and hows. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012 ; **97** : 122-31.
- 5) Verrotti A, Greco R, Spalice A, Chiarelli F, Iannetti P. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2006 ; **34** : 1-6.
- 6) Navarrete-Opazo AA, Gonzalez W, Nahuelhual P. Effectiveness of oral baclofen in the treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2016 ; **97** : 604-18.
- 7) Goyal V, Laisram N, Wadhwa RK, Kothari SY. Prospective Randomized Study of Oral Diazepam and Baclofen on Spasticity in Cerebral Palsy. *J Clin Diagn Res* 2016 ; **10** : RC01-5.
- 8) Milla PJ, Jackson AD. A controlled trial of baclofen in children with cerebral palsy. *J Int Med Res* 1977 ; **5** : 398-404.
- 9) Scheinenberg A, Hall K, Lam LT, O'Flaherty S. Oral baclofen in children with cerebral palsy : a double-blind cross-over pilot study. *J Paediatr Child Health* 2006 ; **42** : 715-20.
- 10) Greene PE, Fahn S. Baclofen in the treatment of idiopathic dystonia in children. *Mov Disord* 1992 ; **7** : 48-52.

## CQ 3-8

## 3. 経口治療薬

## トリヘキシフェニジルの効果と副作用は？

### 推奨

1. トリヘキシフェニジルは、一次性および二次性ジストニアに対して推奨されるが、十分な科学的根拠は乏しい。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「弱」

2. 副作用として、便秘、口渴、視覚障害などがある。

### 解説

ムスカリ受容体拮抗薬であり、抗コリン薬である。作用の詳細は不明であるが、基底核におけるアセチルコリン系ニューロンの機能を弱め、ドバミン系とコリン系の interneuron 間のリバランス作用があるといわれている<sup>1,2)</sup>。American Academy of Cerebral Palsy and Developmental Medicine (AAPCPDM) の Care Pathway for dystonia in CP (<https://www.aacpdm.org/publications/care-pathways/dystonia-in-cerebral-palsy>) では、エキスパートオピニオンであるが、脳性麻痺による全般性ジストニアに対してトリヘキシフェニジルを第二選択として推奨している。口渴と便秘の副作用をみるが、流涎を合併する患者ではその改善をみる。半減期は 17.5 時間、6 割は尿から排泄される。用量は、0.025～0.05 mg/kg/ 日より漸増し、0.5 mg/kg/ 日を目標にする。

トリヘキシフェニジルには、これまでジスキネジア型脳性麻痺に対して 2 件のランダム化二重盲検プラセボクロスオーバー試験があるが、効果は一定でない。

Burke らは、一次性ジストニア 28 名、二次性ジストニア(仮死産による脳性麻痺 2 名を含む)3 名(平均 18.6 歳：9～32 歳)に、高用量でのランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT) クロスオーバー試験とその後 31 名に対する平均 2.4 年のオープンラベル試験を行った。その結果、トリヘキシフェニジルはプラセボと比較し明らかに有効であり( $p < 0.005$ )、オープンラベル試験でも、68% の継続率、42% の改善率を示し、高用量投与が有効とした。副作用に、一過性の口渴(10 機会)と視覚障害(19 機会)がみられたが、忍容性はありとされた。その他、7 名に記憶力低下、錯乱がみられた。その他、体重減少、舞踏病、ムズムズ感などが 1～2 人にみられた<sup>3)</sup>。

Rice らは、2～17 歳の 16 名のジストニア型脳性麻痺に対して、RCT クロスオーバー試験を行い、4 つの評価 scale [Barry-Albright dystonia scale (BADs), quality of upper extremity

skills test, Canadian occupational performance measure(COPM), goal attainment scale(GAS)】においてプラセボと差がなかった。副作用としては、易刺激性、便秘、口渴、睡眠過小などがほぼ全員にみられた<sup>4)</sup>。

Lorber らは 17 名の痙性脳性麻痺、11 名のアテトーゼ型脳性麻痺(7 名は核黄疸)に対してそれを 2 群に分けて、3か月ずつの RCT クロスオーバー試験を実施した(年齢不明)。初期量 1 mg/ 日で 3 か月かけて最大 10 mg まで投与して、一般状態、運動症状に関して、介護者からの聞き取り、理学療法士と医師により臨床評価した。痙性脳性麻痺においては、プラセボと差がみられなかった。アテトーゼ型脳性麻痺では、5 名がプラセボと差がなかった。他の 6 名も効果は明らかでなく、5 名は実薬開始後にバランス障害、低緊張、アテトーゼの悪化、発作が生じ、中止している<sup>5)</sup>。

Hoon らは 22 名(1~12 歳)のジスキネジア型脳性麻痺に対して、0.04~0.3 mg/kg/ 日の投与による後向き観察研究にて、上肢機能、下肢機能、発語機能、流涎について 5 段階評価にて検討し、発語機能と上肢機能に改善がみられたとしている。また、若年例により効果がみられたとしている<sup>6)</sup>。

Rio らは 101 名(1~18 歳)のジスキネジア型脳性麻痺に対して、初期量 0.095 mg/kg/ 日、最大 0.55 mg/kg/ 日による後向き観察研究にて平均 3 年 7 か月観察し、介護者からの報告を検討したところ、上肢機能(59.4%)、下肢機能(37.6%)、流涎(60.4%)、発語機能(24.7%)に改善がみられたとしたが主観的評価である<sup>7)</sup>。

Sanger らは、23 名(4~15 歳)のジスキネジア型脳性麻痺に対して、前向きオープンラベルコホート試験を実施し、客観的上肢機能評価(melbourne assessment of unilateral upper limb function)において 15 週時点で有意に改善した( $p = 0.45$ )が、9 週時点では改善はなかったために、効果は限定的とされた。副作用としては、上肢過緊張(3 名)、情緒不安定(2 名)、口渴(2 名)などがみられた。投与により流涎は改善した<sup>8)</sup>。

Ben-Pazi は、35 名の脳性麻痺患者(平均 8.2 歳)に対して、後向き観察研究を実施した。ジストニアのみの患者は 6 名、コレアとジストニアの合併が 2 名、痙縮とジストニアの合併例は 27 名であった。介護者からの聞き取りにて、手指・上腕・下肢機能、会話機能、頭部体幹筋緊張に関して、完了した 31 名中 21 名がいずれかの改善が報告され、それはおもに手指・上腕・会話機能であった。痙縮を合併していない症例で有意に改善がみられた。また、認知障害が軽度例ではより改善がみられた。副作用として一過性の易刺激性が 37% にみられた。高用量での治療が有効であるとした<sup>9)</sup>。

## 文献

- 1) Koy A, Lin JP, Sanger TD, Marks WA, Mink JW, Timmermann L. Advances in management of movement disorders in children. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 719-35.
- 2) Fehlings D, Brown L, Harvey A, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy : a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2018; **60** : 356-66.
- 3) Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia : a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 1986; **36** : 160-4.
- 4) Rice J, Waugh MC. Pilot study on trihexyphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*

- 2009 ; **24** : 176–82.
- 5) Lorber J. A controlled investigation of artane in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1955 ; **30** : 251–3.
  - 6) Hoon AH Jr, Freese PO, Reinhardt EM, et al. Age-dependent effects of trihexyphenidyl in extrapyramidal cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2001 ; **25** : 55–8.
  - 7) Rio JC, Clegg NJ, Moore A, Delgado MR. Use of trihexyphenidyl in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2011 ; **44** : 202–6.
  - 8) Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J, et al ; Child Motor Study Group. Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol* 2007 ; **22** : 530–7.
  - 9) Ben-Pazi H. Trihexyphenidyl improves motor function in children with dystonic cerebral palsy : a retrospective analysis. *J Child Neurol* 2011 ; **26** : 810–6.

## レボドパはどのようなジストニアに有効か？

### 推奨

1. レボドパは、ドパ反応性ジストニア(DYT5)の治療に推奨される。

GRADE 1A 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「強」

2. 脳性麻痺に伴うジストニアに対するレボドパの効果は一定の評価を得ていない。

GRADE D エビデンスの確実性「とても弱い」

3. 副作用は食欲不振、恶心、嘔吐、抑うつ、幻覚、錯乱を見ることがある。

### 解説

レボドパは、ドパミンの前駆体であり、脳血液閥門を通過し脳内でドパミンに変換され作用するが、末梢でドパ脱炭酸酵素やカテコール-O-メチル基転移酵素(catechol-O-methyltransferase : COMT)にて大部分が代謝され、脳内に入るのはわずかである。このため多くは末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬を配合したレボドパ・カルビドパ合剤を用いる。レボドパ・カルビドパ合剤の使用では、力価がレボドパ単剤の4～5倍となることに注意する。レボドパの半減期は1.5時間である。本剤はドパ反応性ジストニア(DYT5)に対して劇的に有効である(二重盲検試験はない)。さらに常染色体劣性GCH1欠損症、セピアブテリン還元酵素欠損症、チロシン水酸化酵素欠損症、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、若年性パーキンソン病にても有効性があるが、DYT5以外の一次性ジストニアやdyskinetic CPなどの二次性ジストニアには有効性は確認されていない<sup>1)</sup>。DYT5に対しては、レボドパ単剤では3～5 mg/kg/日から8～10 mg/kg/日(分3)を目標に、1 mg/kg/日から漸増する。セピアブテリン還元酵素欠損症、チロシン水酸化酵素欠損症、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症では、2～20 mg/kg/日(分6)を目標に、ごく少量(0.2 mg/kg/日)から開始する<sup>1)</sup>。American Academy of Cerebral Palsy and Developmental Medicine(AACPDM)のCare Pathway for dystonia in CP(<https://www.aacpdm.org/publications/care-pathways/dystonia-in-cerebral-palsy>)では、エキスパートオピニオンであるが、脳性麻痺による全般性ジストニアに対して、レボドパの効果については否定的である。

脳性麻痺のジストニアに対するレボドパの効果について、2件の報告がある。Rosenthalらは9名のアテトーゼ型脳性麻痺(15～46歳)に対して、前向きオープンラベルコホート試験と、引き続きランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)クロスオーバー試

験を行った。副作用がなければ最大4～6 g/日を用いたところ、9名中8名で何らかの改善があり、項目別の改善は、発語(6/6)、疼痛・緊張(6/8)、振戦(6/9)、流涎・しかめ顔・嚥下(5/9)、ADL(5/9)、書字(5/7)、立位(6/6)、歩行(6/6)、坐位姿勢(6/9)、頭部バランス(6/9)、運動機能検査(6/7)、介護者評価(8/9)、情緒(6/9)などであった。RCTクロスオーバー試験は、完遂できた6人ではプラセボ期では本剤服用期に比して17.9～88.1%(平均40%)のポイント低下(悪化)がみられた。特に書字、運動機能検査、姿勢、振戦にて効果が明らかであった。至適量は3～4 g/日と判断した。副作用は食欲不振、恶心、嘔吐で、高用量(4 g/日以上)の症例では重度であった。4人でうつがみられた<sup>2)</sup>。

Pozinらは、レボドバのRCTクロスオーバー試験を9名のジストニア型脳性麻痺(8～27歳)に実施した。テスト期間は2週間ずつで2週間のwashout期をおいた。平均用量は6.65 mg/kg/日であった。評価は、quality of upper extremity skills test、ピンチ力、ボックス＆ブロッケテスト、9ホールペグテストにて実施したところ、レボドバに有意な改善はみられなかつた<sup>3)</sup>。

### 文献

- 1) Roubertie A, Mariani LL, Fernandez-Alvarez E, Douummar D, Roze E. Treatment for dystonia in childhood. *Eur J Neurol* 2012; **19**: 1292–9.
- 2) Rosenthal RK, McDowell FH, Cooper W. Levodopa therapy in athetoid cerebral palsy. A preliminary report. *Neurology* 1972; **22**: 1–11.
- 3) Pozin I, Bdolah-Abram T, Ben-Pazi H. Levodopa does not improve function in individuals with dystonic cerebral palsy. *J Child Neurol* 2014; **29**: 534–7.

## CQ 3-10

## 3. 経口治療薬

## 多剤併用は有効か？

### 要約

1. 異なる作用の薬剤の併用は、効果の増強と副作用の軽減に有用である。

GRADE D エビデンスの確実性「とても弱い」

### 解説

Nogen は 2～8 歳の 22 人の痙攣型脳性麻痺の小児に対し、ダントリウム + プラセボ、ダントリウム + ジアゼパムにて二重盲検パラレル試験を 3 週間実施した。その結果、ダントリウム + ジアゼパムの 8 人において、ダントリウム + プラセボより効果があった。短期的には傾眠・倦怠感は問題にならなかった<sup>1)</sup>。

Greene らは、80 名の 21 歳未満の一次性ジストニア患者のうちバクロフェンを使用した 16 名に関して、後向き観察研究を実施した。12 名は抗コリン薬を使用中でバクロフェンを追加した。バクロフェンの効果は、著効例では抗コリン薬の併用例に多かった。副作用として、恶心、嘔吐、傾眠が 1 名、スパズムの増加が 1 名にみられた<sup>2)</sup>。

以上から、効果の増強と副作用軽減の観点から、多剤併用は有用な治療法といえる<sup>3)</sup>。

### 文献

- 1) Nogen AG. Medical treatment for spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Brain* 1976; 2: 304–8.
- 2) Greene PE, Fahn S. Baclofen in the treatment of idiopathic dystonia in children. *Mov Disord* 1992; 7: 48–52.
- 3) Chung CY, Chen CL, Wong AM. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 215–22.

## CQ 3-11

## 3. 経口治療薬

## 経口筋弛緩薬以外に、効果が期待できる薬剤は？

### 推奨

1. ガバベンチンは痙縮やジストニアの治療に推奨されるが、わが国では適用外使用となる。

GRADE 1B 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「中」

2. リスペリドン、クロニジンは痙縮やジストニアの治療に推奨されるが、十分な科学的根拠に乏しく、わが国では適用外使用となる。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「弱」

### 解説

ガバベンチンは  $\gamma$ -アミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid:GABA)と類似の構造をもつが、GABA受容体に対する作用はない。詳細はいまだ不明であるが、電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの  $\alpha_2 \delta$  サブユニットに結合し神経細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  の流入を抑制することでグルタミン酸放出抑制を低下させる。脳内の GABA 濃度を高める作用がある。これまでには抗けいれん作用や疼痛抑制作用が認められていたが、最近は痙縮抑制、ジストニア抑制作用が報告されている。また、脳性麻痺や重症心身障害児では、疼痛が痙縮やジストニアを増長させることから、疼痛と痙縮、ジストニア抑制に本剤の効果が期待される。ガバベンチンの痙縮(modified Ashworth scale)に対する効果は、成人では多発性硬化症<sup>1)</sup>、脊髄損傷患者においてプラセボを使用したランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)クロスオーバー試験にて確認されている<sup>2)</sup>。ジストニアに関しては、Liowら(2016)は、ジストニアを呈する運動障害の小児 69 名(25 名が脳性麻痺)での 4 年間の後向き観察研究を実施した。粗大運動機能分類システム(gross motor function classification system: GMFCS)を記録されていた 39 名中 33 名が GMFCS レベル V であった。30 名はすでにバクロフェン髄腔内投与(intrathecal baclofen: ITB)および/または脳深部刺激療法を受けていた。用量は平均 54.3 mg/kg/ 日(分 3)であった。結果としては、dystonia severity assessment plan(DSAP)が Grade 3 から Grade 1 に低下し( $p < 0.01$ )、International Classification of Functioning, Disability and Health-version for Children&Youth(ICF-CY)に基づく QOL の Grading において睡眠の質と量、気分、疼痛、全般的筋緊張、座位保持、不随意な筋収縮の項目において有意な改善( $p < 0.01$ )がみられた。すでに外科治療を受けた群(30 名)、他の薬剤への追加群

(6名), 単独使用群(33名)のいずれの群においても有意な改善がみられた<sup>3)</sup>. Fehrings らは, 本剤は重度の混合性脳性麻痺患者の痙攣・ジストニアに対して有用性があり, 疼痛抑制作用もあることから, 最近頻用されてきているがより強固なエビデンスが必要であると述べている<sup>4)</sup>. American Academy of Cerebral Palsy and Developmental Medicine(AACPDM) の Care Pathway for dystonia in CP(<https://www.aacpdm.org/publications/care-pathways/dystonia-in-cerebral-palsy>)では, エキスパートオピニオンであるが, 疼痛を合併した脳性麻痺による全般性ジストニアにはガバペンチンを推奨している. また, アメリカ小児科学会では, 重度脳障害児の疼痛のガイダンスにて, 本剤を第一選択薬に推奨している<sup>5)</sup>. ジストニア重積の前段階の投与薬として, 本剤もあげられている<sup>6)</sup>. 副作用としては, 倦眠がみられる. 5~10 mg/kg/日(分3)から開始して, 50 mg/kg/日まで増量する. 効果が不十分な症例では, 副作用に留意して70 mg/kg/日まで可能である<sup>5)</sup>. 半減期は6時間で, ほとんど代謝されずに腎から排泄される.

リスペリドンは非定型抗精神病薬であるが, その鎮静作用を期待して, 眠前によく使用されている. 一定の効果が認められるが, RCT はない. 副作用として, 倦眠, 流涎, 食欲亢進などがみられる. Kamate らは, 35名のアテトーゼ型脳性麻痺患者(平均6.35歳)に対して前向きオープンラベルコホート試験を実施した. 用量は体重20 kg未満では0.25 mg/日(夜間分1)から開始して1.0 mg/日(夜間分1または分2), 20 kg以上では0.5 mg/日から開始, 2.0 mg/日まで増量した. その結果, 完了した30名において, abnormal involuntary movement scale(AIMS)では顔面, 口部運動, 四肢の運動, 全般性重症度において有意な改善を示した( $p < 0.001$ )が体幹の運動では改善がみられなかった. 副作用として, 15名に開始後数日倦眠を訴えたが, 中止にはならなかった. 10名に食欲増加がみられ, 平均5.4%の体重増加がみられた<sup>7)</sup>.

クロニジンは $\alpha_2$ アドレナリン作動薬(alpha2 adrenergic agonists)であり, 交感神経抑制作用および疼痛抑制作用を有する. 本剤は, 脳幹(青斑核)のノルアドレナリン作動性ニューロンを刺激し, 脊髄でのノルアドレナリン遊離を抑制し, また脊髄介在ニューロンからの興奮性アミノ酸の遊離を抑制し, 運動ニューロンを過分極させ反射性筋緊張抑制を起こす. また, 脊髄後角侵害受容ニューロンの興奮を抑制し, 侵害刺激による感覺神経からの substance P の分泌を抑制し, 疼痛を抑制する. Sayer らは, 2~19歳の24名の二次性ジストニアに対して, 1 μg/kgで開始後漸増し, 平均20 μg/kg/日にて平均9.5か月フォロー後に後向き観察研究を実施した. アンケートにて座位保持, 睡眠, 疼痛, 筋緊張, 不随意運動が改善したかどうかを調査し, 少なくとも一つの領域において改善が認められたのは83%であった<sup>8)</sup>. Fehrings らは有効性について, 試みてもいいが, 報告が少なく, 今後の知見が必要としている<sup>4,9)</sup>. AACPDM の Care Pathway for dystonia in CP(<https://www.aacpdm.org/publications/care-pathways/dystonia-in-cerebral-palsy>)では, エキスパートオピニオンであるが, 睡眠障害を合併した脳性麻痺による全般性ジストニアにはクロニジンを推奨している.

**文献**

- 1) Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis : a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2000 ; **81** : 164–9.
- 2) Gruenthal M, Mueller M, Olson WL, Priebe MM, Sherwood AM, Olson WH. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997 ; **35** : 686–9.
- 3) Liow NY, Gimeno H, Lumsden DE, et al. Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2016 ; **20** : 100–7.
- 4) Fehlings D, Brown L, Harvey A, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy : a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2018 ; **60** : 356–66.
- 5) Hauer J, Houtrow AJ. Pain Assessment and Treatment in Children With Significant Impairment of the Central Nervous System. *Pediatrics* 2017 ; **139** : e20171002.
- 6) Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus : a practice guide. *Dev Med Child Neurol* 2014 ; **56** : 105–12.
- 7) Kamate M, Mittal N, Metgud D. Effect of Risperidone on the Motor and Functional Disability in Children With Choreoathetoid Cerebral Palsy. *Pediatr Neurol* 2018 ; **84** : 46–8.
- 8) Sayer C, Lumsden DE, Kaminska M, Lin JP. Clonidine use in the outpatient management of severe secondary dystonia. *Eur J Paediatr Neurol* 2017 ; **21** : 621–6.
- 9) Bohn E, Goren K, Switzer L, Falck-Ytter Y, Fehlings D. Pharmacological and neurosurgical interventions for individuals with cerebral palsy and dystonia : a systematic review update and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2021 ; **63** : 1038–50.

