

A型ボツリヌス毒素治療に併用した リドカインテープの効果

渡部 暁也 西 起史 西 佳代

西眼科病院

要約 目的：ボツリヌス毒素の注射時に併用するリドカインテープの疼痛軽減効果の報告。**対象と方法：**23症例に本治療を行った。片側顔面痙攣の14名については、リドカインテープの併用なしで行った前回の治療と比較した。眼瞼痙攣の8名とMeige症候群1名については、片側にリドカインテープを用い、他側にTegaderm 3 M™を用いて二重盲検を行った。主観的な痛みを11段階で評価した。**結果：**顔面痙攣での疼痛は、リドカインテープ使用時で3.00、未使用時で7.94であり、62.2%の軽減効果があった。Meige症候群と眼瞼痙攣では、リドカインテープ使用側で3.78、対照側で8.56であり、55.8%の疼痛軽減効果があった。**結論：**ボツリヌス毒素の注射時にリドカインテープを併用すると疼痛軽減効果がある。

Efficacy of lidocaine tape during Botulinum toxin injection

Akinari Watanabe Okihiro Nishi Kayo Nishi

Nishi Eye Hosp

Abstract. Purpose : To report the pain-reducing effect of lidocaine tape during Botulinum toxin injection. **Cases and Method :** A total of 23 patients received Botulinum toxin injection. Fourteen patients of hemifacial spasm had received the same treatment before. They were asked to state the pain-reducing effect as compared with the previous session. In 8 patients of blepharospasm and in one with Meige syndrome, lidocaine tape was used unilaterally and Tegaderm 3 M™ was used contralaterally. Subjective pain was expressed in 11 numerical scales. **Results :** In patients with blepharospasm, the pain during injection averaged 3.00 when lidocaine tape used and 7.94 without lidocaine tape. It was 3.78 and 8.56 respectively in Meige syndrome. **Conclusion :** Lidocaine tape was effective in reducing pain during Botulinum toxin injection.

Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol) 60(4): 615-619, 2006

緒言

A型ボツリヌス毒素注入は、眼科領域では、眼瞼痙攣、顔面痙攣、Meige症候群などの顔面筋痙攣に際して、広く使用されている。しかし、その効果は通常数か月の期間であり、薬効の消失と症

状の再発とともに再投与を余儀なくされる。また、注入部位は痙攣部位である眼周囲であり、施行時の強い痛みにより治療継続が困難な患者もいる。今回、血管注射時の痛みを軽減させる目的で使用されているリドカインテープをボツリヌス毒素注入部位に使用し、主観的な痛み評価を前向きに検

2005.9.20 受付 11.11 受理

別刷請求先：渡部暁也（わたなべ・あきなり）〒537-0025 大阪市東成区中道 4-14-26 西眼科病院

Reprint requests to: Akinari Watanabe Nishi Eye Hospital. 4-14-26 Nakamichi Higashinari Osaka 537-0025, JAPAN



図 1 リドカインテープの貼り方

1枚で注入予定部位を覆うことが困難な患者の場合は、左眼のようにリドカインテープを4分割し、注入部位を確実に覆うように貼る。閉眼状態ですべての予定注入部位を覆うことが可能である場合は、右眼のように分割せずに1枚を貼る。

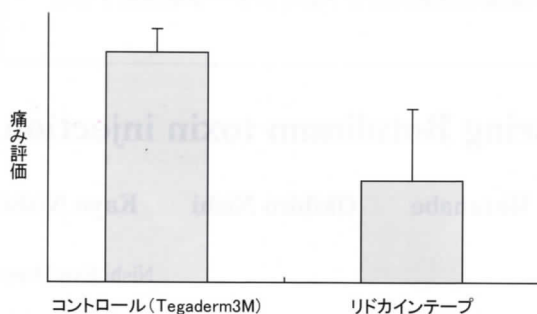


図 3 眼瞼痙攣、Meige 症候群におけるリドカインテープの効果

リドカインテープ使用により痛みが明らかに減少した。平均 ± 標準偏差。

討したので報告する。

対象と方法

顔面痙攣、眼瞼痙攣、Meige 症候群で、ボツリヌス毒素治療患者 23 名 (男性 4 名 55 ± 19.8 (30~76) 歳)、女性 19 名 65 ± 14.2 (37~84) 歳) を対象とした。主観的な痛みは、数値的評価スケール (numerical rating scale : NRS) で 11 段階に分類 (0 : 痛みなし ~ 10 : 非常に強い痛み)、評価した。片側痙攣については、前回のリドカインテープ未使用時の痛みとの比較として評価した。両側痙攣については、二重盲検試験として片側を通常のテープ (Tegaderm 3 M) でコントロールとして評価した。方法は、刺入予定部位に図 1 のようにリ

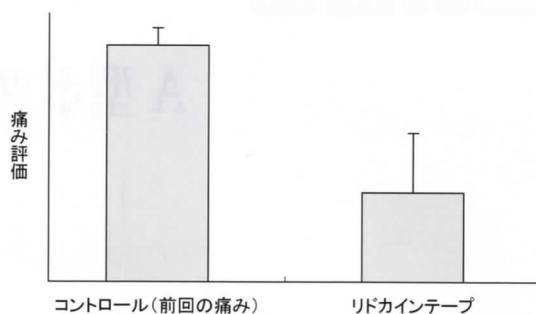


図 2 顔面痙攣症例におけるリドカインテープの効果
リドカインテープ使用により痛みが明らかに減少した。平均 ± 標準偏差。

ドカインテープを貼り、二重盲検試験が可能な患者のコントロールとしては、Tegaderm3 M を同様に貼った。30 分後テープを剥がし、貼り付けた皮膚の局所状態や全身状態に変化がないことを確認後、皮膚を消毒し 30G 針を用いてボツリヌス毒素を注入した。施行直後、1、2 か月後、ボツリヌス毒素効能に与える影響や局所性全身性副作用についても調べた。統計学的比較検討には Mann-Whitney 検定を用いた。

今回リドカインテープ使用による評価調査については、ヘルシンキ宣言のガイドラインに従い、施行による副作用の可能性を十分に説明し、同意を得たうえで施行した。

結果

顔面痙攣 14 名、眼瞼痙攣 8 名、Meige 症候群 1 名の計 23 名に施行した。そのうち、二重盲検試験が可能であった症例は、眼瞼痙攣 8 名、Meige 症候群 1 名であった。リドカインテープ使用による痛みの変化は、すべての症例で軽減または消失していた。図 2 に示すように、以前の痛みと比較した片側顔面痙攣の症例では、リドカインテープ未使用時 7.94 ± 0.57 、リドカインテープ使用時 3.00 ± 2.00 で 62.2% 痛み感覚が減少した。また図 3 に示すように、二重盲検試験が可能であった眼瞼痙攣、Meige 症候群の症例では、Tegaderm3 M 使用では 8.56 ± 0.88 、リドカインテープ使用では 3.78 ± 2.68 で 55.8% 痛み感覚の減少を認めた。双方とも Mann-Whitney 検定で有意水準 1% にて有意差を認めた。施行医師の客観的な印象は、注射針刺入時の痛みによる眼瞼皮膚の動きがないこと

を全症例で確認、痛みが減少していることを実感した。また、リドカインテープ使用についての患者アンケートでも、ほぼすべての症例で次回使用希望であった。

局所的な副作用として、貼り付けた部位の軽度皮膚発赤を数例に認めたが、リドカインによる一過性の皮膚表面の変化、もしくはテープを剥がす際の物理的な刺激によるものが考えられた。この発赤はテープ除去後数分には消失した。また施行1, 2か月後、通常どおりの効果であることを確認し、また局所性全身性副作用もないことを確認した。

リドカインテープ使用前後の皮膚表面のpHを数症例で検査したが、リドカインテープ使用前pHは5~6であり、リドカインテープ使用後もpH5~6と変化なく、皮膚表面のアルカリ性へ転じる変化は認められなかった。ボツリヌス毒素がアルカリ性で容易に失活することを考えると、薬効に対しての影響もほとんどないものと考えられた。

考 按

ボツリヌス毒素はボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* から産生される強力な筋弛緩作用をもつ神経毒素で、その抗原性からA~Gの7型に分類され、現在主に使用されているのはA型毒素である。作用機序は、ボツリヌス毒素が神経筋接合部のコリン作動性運動神経に結合して、神経終末でのアセチルコリンの放出を阻害し、筋の弛緩性麻痺を起こすというものである。しかし、アセチルコリン放出を阻害された神経終末からは神経発芽が起こり、側副枝が神経終板を修復、側芽が新たな運動神経終板を形成、毒素の作用を受けた運動神経終板の神経伝達機能も回復し、ボツリヌス毒素の効果は一定の期間後消失する。このような作用機序により繰り返し用いられる薬剤であるが、長期使用においても比較的安全に使用可能であることがわかってきている。Defazio ら¹⁾は顔面痙攣における10年間の追跡調査において、効果減弱も認めず必要量も同程度、副作用は10年目のほうが少なかったと報告している。現在、本邦におけるボツリヌス毒素適応疾患は片側顔面痙攣、眼瞼痙攣、痙攣性斜頸であるが、海外ではこの

ほか斜視、美容目的（皮膚の除皺）などにも使用されている。

施行時の痛みへの対処方法について数多くの研究や報告がある。特に欧米では、美容目的の施行もあり本邦よりさまざまなことが試されている。

①保存剤を含有する液体でボツリヌス毒素を溶解する方法、②局所麻酔薬でボツリヌス毒素を溶解する方法、③麻酔剤含有クリーム（EMLA[®], S-Caine Peel[®], ELA-MAX[®]）の使用、④注入部位を冷やして痛み感覚を減少させる方法、などの報告がある。

痛みを減少させるために保存剤を含んだ液体をボツリヌス毒素の溶解液として使用することについては、保存剤に含まれるベンジルアルコールによる麻酔作用の影響と考えられている^{2,3)}。Laborde ら³⁾は32%の痛み減少を、Alam ら⁴⁾は54%の痛み減少を、Sarifakioglu ら²⁾も保存剤を用いることでボツリヌス毒素治療に際しての痛み減少を報告している。McNelis⁵⁾は保存剤が含まれる液体の皮下注射は痛みが減少すると報告している。また保存剤の成分がボツリヌス毒素の効果に影響するかどうかについては、一定の結論に達していない⁶⁾。保存剤のpHが痛みと関連しているという報告もあるが、一定の見解を得ていない²⁾。

キシロカイン溶液をボツリヌス毒素の溶解液として用いるという方法は、Klein ら⁶⁾によりその有効性が報告されている。混合によるボツリヌス毒素効果減弱もないと考えられている^{7,8)}。最近、ボツリヌス毒素とキシロカインとの混合使用後に生じた初めての死亡報告が1例あった。ボツリヌス毒素に関連したアナフィラキシーショック死の可能性があり、混合における問題とまでは述べていないものの、注意が必要と思われる⁹⁾。また、これまで、ボツリヌス毒素投与と因果関係を否定できない死亡には、海外9例、国内1例の報告がある。

麻酔薬配合クリーム〔EMLA[®]（2.5%リドカインと2.5%プリロカインの混合）、S-Caine Peel[®]（リドカインとテトラカイン混合）、ELA-MAX[®]（5%リドカイン）〕は、以前から血管穿刺や腰椎穿刺、皮膚表面手術時の麻酔などに使用されてきた。Söylev ら¹⁰⁾は顔面の痙攣に対してのボツリヌス毒素治療で、Dutton¹¹⁾は頭頸部痙攣に対しての

ボツリヌス毒素治療で、Gotsis ら¹²⁾は眼瞼皮膚手術時の表面麻酔で使用し、それぞれ痛み減少を報告している。Browne ら¹³⁾は、球後麻酔前処置で EMLA® と Ametop® (4% アメトカイン) を使用し同程度の痛み減少を、Kuwahara ら¹⁴⁾は冷却の麻酔効果と EMLA® の麻酔効果は同程度と報告している。

冷やすことによる効果は、痛み刺激の神経伝達速度の遅延による痛み感覚の減少ばかりでなく、ボツリヌス毒素治療直後の局所浮腫を最小限にするという美容上の要素も考慮して、Cerqueiro ら¹⁵⁾は美容領域で施行し良好な結果を報告している。Baumann ら¹⁶⁾は手掌多汗症に対してのボツリヌス毒素治療で 75% の痛み感覚減少を、Linder ら¹⁷⁾は眼瞼痙攣へのボツリヌス毒素治療で 45% の痛み感覚減少を、Sarifikioğlu ら¹⁸⁾は眼周囲へのボツリヌス毒素治療に際して有意に痛みが減少したことを報告している。Clarke ら¹⁹⁾は、ある特定の温度で神経伝達速度は低下するという、実験的な報告をしている。

その他、手掌多汗症に際してのボツリヌス毒素治療に際しては静脈麻酔や神経ブロックなども行われ良好な結果が報告されているが、眼周囲へのボツリヌス毒素治療では行われていない。

今回用いたリドカインテープ 1 枚 (30.5×50.0 mm) には、リドカイン 18 mg が含まれており、その薬物動態は 2 枚のテープを 4 時間貼った場合で最高血清中濃度は 13.2 ng/mL、半減期は約 1.7 時間である。血中移行は少ないもののアナフィラキシーショックの可能性もあり注意は必要であるが、テープ剤で注入必要部位のみに使用しており、最小限のリスクで最大限の局所作用が期待できると考えられる。

筆者らと同じリドカインテープによる痛み減少について調べたもので、Onguchi ら²⁰⁾の報告がある。Meige 症候群に対してのボツリヌス毒素治療にリドカインテープを併用、二重盲検試験で痛み減少への有効性を示し、また一時的な局所皮膚発赤以外に重大な副作用はなかったと報告している。

今回、筆者らは Meige 症候群以外に、眼瞼痙攣、顔面痙攣などの眼科領域のボツリヌス治療対象となる他の疾患にも使用し、患者の主観的な痛みの

減少と施行医師による客観的な痛みの減少、副作用の発現や治療効果に与える影響についても特に問題がないことを確認することができた。特に、同時にコントロールをとれない片側痙攣症例においても、その良好な効果を患者自身が実感できたことは、リドカインテープの痛み減少への作用が確実かつ効果的であると考えられた。また、結果で示された数値以上に、繰り返しボツリヌス毒素治療を施行している患者からの評判が良好であった。患者の満足度とボツリヌス毒素治療の施行のしやすさを考慮すると、ある程度のコストはかかるものの医療経済的にも許容範囲と思われた。今後、積極的に多くの患者に施行することで、さらにその効果と安全性について確認していきたい。

文 献

- 1) Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P et al : Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm. A 10-year multicenter study. Arch Neurol **59** : 418-420, 2002
- 2) Sarifikioğlu N, Sarifikioğlu E : Evaluating effects of preservative-containing saline solution on pain perception during botulinum toxin type-A injections at different locations : a prospective, single-blinded, randomized controlled trial. Aesthetic Plast Surg Apr 14, 2005 [Epub ahead of print]
- 3) Laborde S, Dover JS, Moore M et al : Reduction in injection pain with botulinum toxin type B further diluted using saline with preservative : a double-blind, randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol **48** : 875-877, 2003
- 4) Alam M, Dover JS, Arndt KA : Pain associated with injection of botulinum A exotoxin reconstituted using isotonic sodium chloride with and without preservative : a double-blind, randomized controlled trial. Arch Dermatol **138** : 510-514, 2002
- 5) McNelis KA : Intradermal bacteriostatic 0.9% sodium chloride containing the preservative benzyl alcohol compared with intradermal lidocaine hydrochloride 1% for attenuation of intravenous cannulation pain. AANA J **66** : 583-585, 1998
- 6) Klein AW, Kreyden OP : Storage and dilution of botulinum toxin. In : Kreyden Op et al (eds) : Hyperhidrosis and Botulinum Toxin in Dermatology (Current Problems in Dermatology vol. 30). 126-130, Karger, Basel, 2002
- 7) Gassner HG, Sherris DA : Addition of an anesthetic agent to enhance the predictability of the effects of botulinum toxin type A injections : a randomized controlled study. Mayo Clin Proc **75** : 701-704, 2000
- 8) Blitzer A, Blinder WJ, Aviv JE et al : The manage-

ment of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin : a collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **123** : 389-392, 1997

- 9) Li M, Goldberger BA, Hopkins C : Fatal case of BOTOX-related anaphylaxis? J Forensic Sci **50** : 169-172, 2005
- 10) Söylev MF, Kocak N, Kuvaki B et al : Anesthesia with ELMA® Cream for botulinum A toxin injection into eyelids. Ophthalmologica **216** : 355-358, 2002
- 11) Dutton JJ : Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms : short- and long-term, local and systemic effects. Surv Ophthalmol **41** : 51-65, 1996
- 12) Gotsis SS, Volnaki OM, Theodossiadis GP : Percutaneous anesthesia with a lignocaineprilocaine cream (EMLA) for eyelid skin surgery. Br J Ophthalmol **78** : 209-210, 1994
- 13) Browne J, Raza A, Awad I et al : The effects of EMLA and a topical formulation of 4% amethocaine (Ametop) on pain associated with retrobulbar injection. Anesthesia **54** : 596-598, 1999
- 14) Kuwahara RT, Skinner RB : Emla versus ice as a topical anesthetic. Dermatol Surg **27** : 495-496, 2001
- 15) Cerqueiro J, Matti B : Beneficial use of an ice-balloon as part of botulinum toxin type A therapy for facial dynamic wrinkles and other skin injection procedures. Br J Plast Surg **56** : 619, 2003
- 16) Baumann L, Frankel S, Welsh E et al : Cryoanalgesia with dischlorotetrafluoroethane lessens the pain of botulinum toxin injections for the treatment of palmar hyperhidrosis. Dermatol Surg **29** : 1057-1059, 2003
- 17) Linder JS, Edmonson BC, Laquis SJ et al : Skin cooling before periocular botulinum toxin A injection. Ophthal Plast Reconstr Surg **18** : 441-442, 2002
- 18) Sarifakioglu N, Sarifakioglu E : Evaluating the effects of ice application on the pain felt during botulinum toxin type-A injections : a prospective, randomized, single-blind controlled trial. Ann Plast Surg **53** : 543-546, 2004
- 19) Clarke RS, Hellon RF, Lind AR : The duration of sustained contractions of the human forearm at different muscle temperatures. J Physiol **143** : 454-473, 1958
- 20) Onguchi T, Takano Y, Dogru M et al : Lidocaine tape (penles) reduces the pain of botulinum toxin injection for Meige syndrome. Am J Ophthalmol **138** : 654-655, 2004

厳格化傾向にある法的医療水準を明らかにした、すべての医療関係者必読の書

メディカル クオリティ・アシュアランス

判例にみる医療水準 第2版

古川俊治

慶應義塾大学大学院法務研究科(法科大学院)・助教授
慶應義塾大学医学部外科・助教授
弁護士

患者意識の変化を背景に、医師・医療機関に求められる法的医療水準は近年厳格化する傾向にある。本書では、外科医であり弁護士でもある著者が膨大な医療訴訟の事案を詳細に検討し、現在の医療水準を明らかにする。判例から読み取れるエッセンスを抽出した解説は、臨床の実践的な指針となる。他に類を見ない、すべての医療関係者必読の書。

● B5 頁528 2005年 定価5,880円(本体5,600円+税5%) [ISBN4-260-12734-9]



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 <http://www.igaku-shoin.co.jp>
【販売部】TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804 E-mail sd@igaku-shoin.co.jp
振替 00170-9-96693 消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。