

遺伝性痙性対麻痺に対するバクロフェン髄腔内投与治療

平 孝臣¹⁾ 竹田 信彦¹⁾

要旨：バクロフェンは脊髄後角のGABA-B受容体に作用して抗痙縮作用をもたらす。しかし血液脳関門を通過しにくいので微量を脊髄髄液腔に持続投与する。バクロフェン髄腔内投与療法（ITB）は本邦では11,00例以上の経験があり、遺伝性痙性対麻痺（HSP）は50例あまりである。HSPでのITBの特徴は、通常より少量の投与量で効果がみられること、わずかな投与量の変化によって大きく効果が変化すること、長期投与で薬剤を低減できることがあること、があげられる。歩行改善、試験投与での効果推定については一定の結論はえられていない。筋攣縮痛の緩和には非常に有用である。合併症は新たなカテーテルが導入されたことで激減している。

（臨床神経 2014;54:1018-1020）

Key words：バクロフェン、痙縮、遺伝性痙性対麻痺

バクロフェンは脊髄後角のGABA-B受容体に作用して抗痙縮作用をもたらす。本剤は血液脳関門を通過しにくく、経口薬剤は標準用量が1日30mgとされており、この量では重度の痙縮への効果はほとんど期待できない。経口からの投与量の数百分の1の量を脊髄髄液中に投与したばあい、非常に高濃度の髄液中濃度が達成されるが、頭蓋内にはほとんど移行せず、強い抗痙縮作用がえられる。通常腰椎穿刺で50μgを投与したばあい、2時間程度で作用が出現し、4時間で最大となり、12～24時間持続する。このような効果を持続させるために腹部に植込み型持続注入ポンプを設置してカテーテルで髄腔内に持続投与するのがバクロフェン髄腔内投与治療（ITB）である。

ITBは2006年に本邦で保険承認を受け、現在までに1,100名以上の患者が治療を受けている。痙縮の原因は問わないが、脊髄損傷、脳性麻痺、外傷性脳損傷、脳血管障害が主なものであり、遺伝性痙性対麻痺（HSP）は50名程度である。HSPについてまとまった多数例の報告はなく、数例の経験が様々な施設から報告されているにとどまっている。

HSPは症状的に非均一であり、ごく軽度の尖足やクロウズを呈するばあいから、非常に強い痙縮とともに様々な程度の麻痺をともなっているばあいまである。ITBを考慮するばあいには、これらの症状に応じて現実的な治療のゴールを明確にしておくことがきわめて重要であり、ITBをおこなえば痙縮が緩和されて歩行が改善するというように安易に考えてはならない。また、痙縮の存在により起立や歩行が可能となっているばあいも少なくないので、痙縮をとることが逆効果というばあいもある。

バクロフェンの腰椎穿刺での試験的投与では脊髄中のバクロフェン濃度が急速に上昇するため、投与後数時間で痙縮が完全に消失し、歩行や移動が完全に不能となるばあいがある。

しばしば患者はこれをもってITB治療に消極的になりがちである。このため、この状態がITB療法の最終的状態ではないことを、試験投与は薬効を確認するためのものであることを十分説明しておく必要がある。Table 1に示すように、自験例のHSPでは6人中2名が痙性の過度の低下を恐れてポンプ植え込みに到らなかった。試験投与では痙性が低下しすぎため歩行が改善するかどうかの判断は予測困難である。歩行可能な患者の歩行を改善する目的では、ポンプを植え込んだ後に時間をかけて投与量や投与様式をきめ細かく調整していく必要がある。歩行困難例では痙縮の低減により車いす移乗などの動作を再トレーニングする必要があり、ITB療法後のリハビリテーションはきわめて重要である。

HSPとITBに関する症例報告^{1)～9)}の内容をまとめると、下記のような特徴が共通点として抽出できる。

通常より少量のバクロフェン投与量で効果がある

ITB療法でいまだに解決されていない問題のひとつとして、至適投与量が患者によって大きくことなることがあげられる。一日投与量として開始直後は50μgをもちいるが、脳性麻痺や脊髄損傷、多発性硬化症などでは1～4年の経過で平均200μg、多いときには600μgが必要となる。これに対してHSPでは増量が必要でなく、100μg程度で長期間安定していることが少なくない。

わずかな投与量の変化で症状が変化する

バクロフェンの投与量の変更は一般に20%以内の変化とされているが、誤差範囲の投与量の変化とされる2～5%の変化でも痙縮や歩行状態が大きく変化することが少なくない。このため、ごく少量の投与量の変化での臨床症状の変化を注意深くみていく必要がある。

¹⁾ 東京女子医科大学脳神経外科〔〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1〕

（受付日：2014年5月21日）

Table 1 HSP での ITB 例.

性別	年齢	SCR 前	SCR 後	ポンプ植込み	1 ヶ月後	12 ヶ月後
		下肢 Ash 平均	下肢 Ash 平均		下肢 Ash 平均	下肢 Ash 平均
男	40	1.9	1	× : 無効	—	—
男	67	3	2	× : ADL 向上期待できず	—	—
男	67	2.5	1	× : 過度の痙性低下	—	—
男	24	4.5	2	× : 過度の痙性低下	—	—
男	63	3.3	1	○	3	1.3
男	72	3.5	1	○	1	1.8

6 例中 4 例がポンプ植え込みに到っていない。SCR : スクリーニング, Ash : Ashworth score.

Table 2 カテーテルの違いによる合併症の差 (日本国内登録症例).

period	ASCENDA		INDURA	
	2012-2013 (n = 228)		2005-2012 (n = 516)	
	n	%	n	%
dislodgement/migration	3	1.3	28	5.4
breakage	0	0	10	1.9
obstruction/kinking	0	0	3	0.6
total	3	1.3	40	7.8

新型の Ascenda カテーテルでは従来の Indura カテーテルにくらべきわめて合併症が少ない。

長期の投与で、投与量を低減できたり投与を中止できる例がある

HSP は進行性の疾患であり、緩徐ではあるが長期にわたって病態が変化する。このためとも考えられるが、バクロフェンの投与量を減少させ、ときには原薬液を希釈してもちいたり、生食に弛緩して投与を中止しなければならないばあいがある。

ITB は従来は、カテーテルの逸脱や閉塞など機器にともなう合併症が少なくなく、これにともない急激な離脱症状などが懸念されてきた。しかし近年導入された新型のカテーテルによって、手術手技が容易になり、機器にまつわる合併症が非常に低下してきている (Table 2)。また本邦では筆者らが構築してきた治療者への講習会や実技トレーニングの必須化によって、世界に誇れる低い合併症率を全国的に達成できている¹⁰⁾。本年から講習会受講は Web ベースとなり、試験投与や投与量の調整は神経内科医やリハビリテーション医でも容易におこなえる状況となっている。試験投与は規定を守っているかざりはきわめて安全で可逆的であり、実際におこなえば最初はその痙縮改善作用に驚愕するのではなかろうか。今後さらに重度痙縮患者の治療として ITB が定着していくものと期待している。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

1) Dan B, Cheron G. Intrathecal baclofen normalizes motor

strategy for squatting in familial spastic paraplegia: a case study. Neurophysiol Clin 2000;30:43-48.

2) Klebe S, Stolze H, Kopper F, et al. Objective assessment of gait after intrathecal baclofen in hereditary spastic paraplegia. J Neurol 2005;252:991-993.

3) Lambrecq V, Muller F, Joseph PA, et al. Intrathecal baclofen in hereditary spastic paraparesis: benefits and limitations. Ann Readapt Med Phys 2007;50:577-581.

4) 水落 和, 大西 正, 高内 裕ら. 家族性痙性対麻痺に対するバクロフェン持続髄腔内投与療法 (ITB) の経験 (症例報告). Jpn J Rehabil Med 2007;44:354-355.

5) 向山ゆう子, 上杉 上, 藤尾 公ら. 髄腔内バクロフェン治療後の理学療法歩行能力向上を目的とした 1 症例. 理学療法学 2009;36(Suppl. 2):80.

6) 内藤 寛, 朝日 理, 富本 秀. 痙性対麻痺に対する baclofen 持続髄注療法. 神経治療学 2010;27:689-695.

7) 貴島晴彦, 押野 悟, 細見 晃ら. 痙縮治療への各種アプローチ 痙性対麻痺に対するバクロフェン髄腔内投与療法. 機能脳神経外 2010;49:8-9.

8) 水川 克, 荒井 篤, 近藤 威ら. 遺伝性痙性対麻痺に対する Complex Continuous ITB 療法症例報告. 機能的脳神経外科 2011;50:104-105.

9) 菊地 尚, 佐鹿 博, 栗林 環ら. 痙性対麻痺患者に対する髄注バクロフェン治療を併用した運動療法の経験. 日本運動療法学会大会抄録集 2011. p. 12.

10) Taira T, Ueta T, Katayama Y, et al. Rate of complications among the recipients of intrathecal baclofen pump in Japan: a multi-center study. Neuromodulation 2013;16:266-272.

Abstract**Intrathecal baclofen therapy for hereditary spastic paraplegia**Takaomi Taira, M.D., Ph.D.¹⁾ and Nobuhiko Takeda, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

Intrathecal baclofen therapy (ITB) is an established treatment for intractable spasticity. More than 1,100 patients have undergone ITB in Japan, and there are about 50 hereditary spastic paraplegia (HSP) The features of ITB in HSP are 1. small doses of baclofen may often be enough, 2. small changes of doses later the symptoms remarkably, 3. doses can be decreased after long term ITB.

(Clin Neurol 2014;54:1018-1020)

Key words: baclofen, spasticity, hereditary spastic paraplegia
