# 痙縮に対する各種の治療
## ―適応とその限界―

貴島　晴彦，押野　悟
大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科

# Neurosurgical Approach for Spasticity

**Haruhiko Kishima, M.D., Ph.D. and Satoru Oshino, M.D., Ph.D.**
Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Spasticity is one of the neurological symptoms that neurosurgeons are often involved in treating. As for the neurosurgical procedures used to treat patients with spasticity, continuous intrathecal baclofen (ITB) therapy, botulinum toxin (BTX) injections and a selective peripheral neurotomy are indicated for the management of severe spasticity, and selective dorsal rhizotomy (SDR) is applied for spasticity due to cerebral palsy. Since BTX interferes with neural transmission by blocking the release of acetylcholine, the maximum cumulative dose should not be exceeded. Therefore, BTX treatment is best suited to reduce localized spasticity of the upper extremity or of the lower leg. Baclofen is an agonist GABA-B receptor which diffuses in the dorsal grey column of the spinal cord. Compared with BTX therapy, ITB infusion can treat a large area of spasticity in the body. The effect of both ITB infusion and BTX therapy are reversible and doctors can determine the proper dosages required to best manage spasticity. Selective peripheral neurotomy and SDR, by contrast, are irreversible treatments, but they are effective for spasticity as well. In this report, we present several clinical experiences with ITB infusion and BTX therapy for patients with spasticity.

(Received November 7, 2016；accepted February 7, 2017)

***Key words***：spasticity, intrathecal baclofen infusion, botulinum toxin, respiratory function
**Jpn J Neurosurg（Tokyo）26：273-279, 2017**

## はじめに

痙縮や痙性麻痺は脳神経外科医がしばしば遭遇する神経症状である．これらに対する治療法は，理学療法や腱移行術などの整形外科的治療法が行われているが，最近では，ボツリヌストキシン（BTX）による治療あるいは髄腔内バクロフェン投与（ITB）療法が広まってきている．また，その他にも神経縮小術や脳性麻痺に対する選択的後根切除術も行われている．これらの治療法を広く知ることにより，痙性麻痺の患者により有効な治療を提供できると考えられる．本稿ではこれらの治療法の中でも一般的なBTX治療とITB療法についてその適応，方法，効果について症例を供覧し概説する．

## 四肢の痙縮に対するBTX治療

BTX治療の最大のメリットはきわめて低侵襲であり，かつ可逆的であることに尽きる．しかし，投与量の上限

連絡先：貴島晴彦，〒565-0871 吹田市山田丘2-2　大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科
Address reprint requests to：Haruhiko Kishima, M.D., Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

があることからその治療範囲には限りがあることに留意する必要がある．また，治療薬は高額であるため，費用対効果についても考慮する必要があると考えている．

本邦で使用可能であるボツリヌストキシンはA型ボツリヌス毒素製剤（ボトックス）とB型ボツリヌス毒素製剤（ナーブロック）がある．前者は眼瞼痙攣，顔面痙攣の適応から始まり，痙性斜頚，四肢痙縮，原発性腋窩多汗症とその適応は広い．後者の適応は痙性斜頚のみに限られている．つまり，四肢痙縮にはA型ボツリヌス毒素製剤が用いられているのが現状である．眼瞼痙攣や顔面痙攣にも使用されることから，われわれ脳神経外科医には比較的馴染みのある治療法である．

BTXは神経筋接合部（neuromuscular junction）に作用する．そこでアセチルコリンの放出を抑制し，筋収縮を阻害することにより，痙縮や筋痙攣を改善する．投与されたBTXはエンドサイトーシスにより，神経終末から細胞内に取り込まれ，その一部がタンパクであるSNAP-25を切断しアセチルコリンの放出を阻害する．臨床的に効果が現れるのは投与から2〜3日後であり，2〜4週後にその効果は最大となり，その後次第に減弱し数カ月で効果はなくなる．そのため，個人差があるが，3〜6カ月ごとに治療を繰り返す必要があることが多い[8]．しかし，臨床の現場では，次第に投与間隔が延長することがしばしば認められる．これにはいくつかの理由が考えられるが，繰り返す投与とリハビリテーションにより，筋や腱の延長が得られ，痙縮の程度が改善することが最も考えられる．

また，BTXの投与量にも上限があり，上肢痙縮の場合は240単位，下肢痙縮には300単位と定められており，上肢下肢の両方を対象とする場合はその上限は360単位となっている．小児の場合は4単位/kg，上限200単位となっている．このことから，その筋量によるところもあるが，主に脳卒中後などの片麻痺に伴う痙縮に対する治療としてボトックスを用いる場合は，上肢のみ，あるいは下肢（下腿）のみに使用することが多い．筋量の多い大腿や上下肢広範にこのように限られた投与量で効果を得ることは困難である場合が多い．逆に，限局した部位の痙縮を改善するにはその効果は非常に高いと考えている．成人の下肢の痙縮では，片側の足関節内反や尖足には高い効果が期待できる．また，正確に目標とする筋に投与するためには，エコーや筋電図のモニター下に施注する．

過剰投与による四肢の脱力，それによるADLの低下，またBTXに対する抗体が形成される可能性についての注意があるが，筆者らはこれまでにそのような経験はない．

## 上肢痙縮にBTX治療を施行した1例

上肢痙縮に対して長期間にわたりBTX治療を施行している1例を提示する．29歳女性，16歳の時に右頭頂葉の出血で発症した脳動静脈奇形の摘出術を施行されている．以降，左上下肢に痙性麻痺を認めている．また，数年ごとに二次性全般化するてんかん発作を認めるため，抗てんかん薬を内服している．下肢は杖なしで歩行は可能であり，一方，上肢は物を把握するなどの運動はできない．この患者に対し，左上肢前腕の痙縮に対してボトックス治療を施行した．改善を期待した症状は，前腕の回内，手関節屈曲，母指屈曲，示指から小指の屈曲である（**Fig. 1A**）．初回の総投与量を50単位とし，円回内筋10単位，橈側手根屈筋10単位，長掌筋10単位，浅指屈筋10単位，長母指屈筋5単位，方形回内筋5単位を筋電図のモニター下に投与した．投与後1週間で，それぞれの症状の改善が認められた（**Fig. 1B**）．施行後は，物を掴むことはできないが，手関節屈曲の改善により着衣動作が容易になり，指の屈曲の改善により手洗いなどができるようになり，ADLの改善につながっている．本患者はその後もBTX治療を6カ月ごとに継続しており，最近では投与単位数を増加し，肘運動の改善や肩運動の改善を目指し，上腕や大胸筋にも投与している．

## 髄腔内バクロフェン投与（ITB）療法

ITB療法は，GABA-B受容体の作動薬であるバクロフェンを体内植え込み型のポンプを用いて持続的に髄腔内に投与する治療法である．すでに本治療法が本邦に導入されてから10年が経過し，約1,300人の患者が本治療法の恩恵を受けている．バクロフェンを経口で投与すると，脳脊髄腔全般の濃度が上昇し眠気などの副作用が先立つため，十分な効果を示さないことが多い．しかし，髄腔内に投与することで，経口の100分の1程度の微量な投与量でも劇的な痙性の改善を示す．髄腔内に投与されたバクロフェンは，脊髄後角に分布する抑制性ニューロンに作動し痙縮を軽減させる．

使用機器についても改良が加えられている．ポンプはSynchroMed SEから第2世代のSynchroMed IIとなり，その厚さが改善した（最大径87.5 mm，厚さ19.5 mm）．また，カテーテルも脊髄側のカテーテルが従来のインデュラカテーテルに代わりアセンダカテーテルが使用できるようになっている．アセンダカテーテルは66 cmと長く，成人でもより上位レベルの髄腔内にカテーテルの先端を留置できるようになった．これにより，体幹，上




**Fig. 1　The posture of the wrist joint in a patient with left statistic hemiparesis after intracranial hemorrhage caused by arteriovenous malformation**
**A**：Before BTX infusion.
**B**：Two weeks after BTX infusion.

肢の痙性に対するさらなる効果が期待されている．また，その耐久性も向上し，術後の離断，髄腔内からの脱落のようなカテーテルトラブルも軽減している．

ITB 療法の対象疾患は，経口薬を含めた他の治療方法で十分な改善を認めない痙性を有する疾患であれば原因疾患は問わない[10]．日本でこれまでに ITB 療法を施行されたものの原疾患は，脳血管障害，脳性麻痺，脊髄小脳変性症（痙性対麻痺），脊髄損傷が多い．また，ITB 療法の適応を検討するものは，一般的な脳神経外科医には経験することがまれである疾患も多い．われわれの経験でもほぼ同様の傾向であるが，まれな疾患として，stiff person 症候群，acute disseminated encephalomyelitis（ADEM），放射線による脊髄炎，蘇生後脳症，ガングリオシドーシスなどが含まれている（**Table 1**）．これらは，脳神経外科医ではあまり診ることのなかった疾患や希少な疾患といえる．このようなことから，ITB 療法の適応は脳神経外科医のみで判断するのではなく，専門領域の医師とも相談し，各疾患の予後や症状の進行を考慮しなければならない．

**Table 1　Etiology of the patients who had ITB therapy in Osaka University Hospital**

| Etiology | Screening trial | Pump implantation |
|---|---|---|
| Spinal cord injury | 13 | 9 |
| Spondylosis | 3 | 1 |
| Spastic paraplegia | 24 | 17 |
| Cerebral palsy | 16 | 12 |
| Stroke | 8 | 3 |
| Brain injury | 3 | 2 |
| Dystonia | 1 | 1 |
| Others | 12 | 2 |
| Total | 80 | 49 |

## ITB 療法の手順

### 1 スクリーニングトライアル

ITB 療法を検討する患者は，スクリーニングトライアルを実施しその髄腔内にバクロフェンを投与することにより，その患者の痙縮が改善することを確認する必要がある．また，スクリーニングトライアルには，痙縮は改善するが拘縮は改善しないことからこれらを鑑別することや，患者や家族に痙縮の改善効果を示すという目的もある[3]．通常の腰椎穿刺で髄腔内にバクロフェンを 1 回投与し，痙性の改善を確認する作業である．成人の髄腔内にバクロフェン（50 μg）を投与すると，約 2 時間後から痙性の改善が認められ，その効果はその後 6 時間程度持続する．投与量は原因疾患や患者の体格などを考慮して決定するが，成人の場合は 25〜50 μg，小児では 25 μg 投与する．投与後に痙性の改善が認められた場合は ITB 療法が有効であると判断される．しかし，痙性が改善しても，これまで痙性を利用してできていた動作ができなくなることもあり注意を要する．たとえば，歩行が可能である患者では歩行運動が悪くなることや，ベッド上生活の患者ではできていた寝返りができなくなることなどが挙げられる．そのため，髄腔内投与後は，頻回に神経症状を観察し，患者が満足する状態であるかどうかを確認することも重要になる．

スクリーニングトライアルでの合併症は，低髄圧症に関連するものが多いが，時に尿閉なども認められる．腰

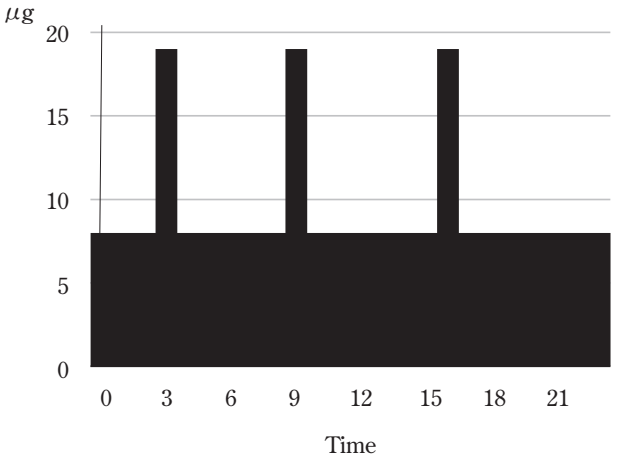



**Fig. 2　Representation of flex mode delivery of ITB therapy in a day**
A constant rate of baclofen is supplemented by bolus doses at different times.

椎穿刺による頭痛や嘔気などの低髄圧症状は2日ほど遅れて呈する場合もあり注意が必要である．また，バクロフェンの髄腔内投与の効果が持続し，翌日でも痙性の改善が続いている場合もある．

### ② ポンプ植え込み手術

スクリーニングトライアルで効果を認め，患者の理解が得られればポンプ植え込み術に移行し，ITB療法を開始することとなる．ポンプ植え込み術は通常は全身麻酔，側臥位で行う．

まず手術に先立ちポンプのlot番号，キャリブレーション定数を確認する．さらに，清潔下に22 Gフューバー針を用いてポンプ内の水を吸引し，バクロフェン18 m*l*を0.22 $\mu$mのフィルターを通して注入する．

髄腔内カテーテルは，傍正中穿刺でL2/3から挿入し，透視下にカテーテルの先端位置を確認する．下肢の痙縮の改善を目指す場合はTh10-12のレベル，上肢を含めた痙縮を改善させる目的ではC5-Th2のレベル，脳性麻痺や全身性のジストニアではC1-4のレベルに置くとされている[1]．カテーテルの固定はマニュアルどおりであるが，アセンダカテーテルでは固定の手技が容易になっている．

ポンプの植え込み位置は術前に患者と相談し，ベルトの位置と干渉しない位置などを考慮して決定するが，小児の場合は体格に制限がありほぼ臍の横に植え込まざるを得ないことが多い．ポンプは皮下または筋膜上に留置される．小児や低体重の患者では腹部筋膜下にポンプを植え込むと，皮膚のトラブルや感染の可能性を軽減できる．われわれは腹部にはポンプの形状に合わせた弧状の皮膚切開線を置いている[6]．弧状の皮膚切開線により，ポンプを留置するポケットの奥の操作やポンプの固定がきわめて容易となる．

皮下を通した腹腔側のカテーテルと髄腔側のアセンダカテーテルを接続し，髄液の流出を認めた後に，ポンプとカテーテルを接続する．ポンプを必ず3カ所以上で固定し各創を縫合し手術を終了する．固定が不十分であると，術後の患者の動きにより，ポンプが裏返ってしまうことがある．そうなるとリフィルやプログラミングができなくなり，再手術を要する．植え込み手術の終了後はN-visionで初期設定を行う．

### ③ 容量調整，管理

ポンプ植え込み術直後からバクロフェンの投与を開始する．初期投与量はスクリーニングトライアルで使用した量と規定されている．その後は痙性の改善をみながら投与量を調整する．最近では一定の量を持続的に投与するモード（simple continuous mode）に加え，1日に何回か投与量を増やすモード（flex mode）を利用することで治療効果を高める試みもなされている（**Fig. 2**）．特に投与量が増加していく過程で，flex modeに変更するとsimple continuous modeに比較し総投与量が軽減できることが多い[2]．ポンプへの薬剤充塡（リフィル）は必ず3カ月ごとに行う．1日の投与量はそれぞれの疾患により特徴があるが[4]，われわれの経験では歩行改善を目指す痙性対麻痺（遺伝性あるいは孤発性）では脳性麻痺例や脊髄損傷例よりも少量である傾向であった．

ITB療法による呼吸に対する影響が懸念されるが，頚髄レベルでの脊髄損傷と成人脳性麻痺により四肢の痙縮を認める6例の観察では，ITB療法の導入後に努力肺活量の改善を認めた（**Fig. 3**）[7]．これは，痙性による呼吸機能の低下はITB療法の妨げにはならずむしろITB療法によりその改善が期待できることを示すものである．その他にも，痙性の改善により全身の安静時代謝率の低下をきたすと報告されている[12]．

局所的な症状が残存した場合はBTX療法を併用することもある．

## 合併症

ITB療法が本邦に導入されてからの400例の患者を対象とし，ITB療法に伴う合併症についての報告が2012年になされている[11]．これによると，ポンプ植え込み例の37%に合併症を認めたと報告されている．これらの中で

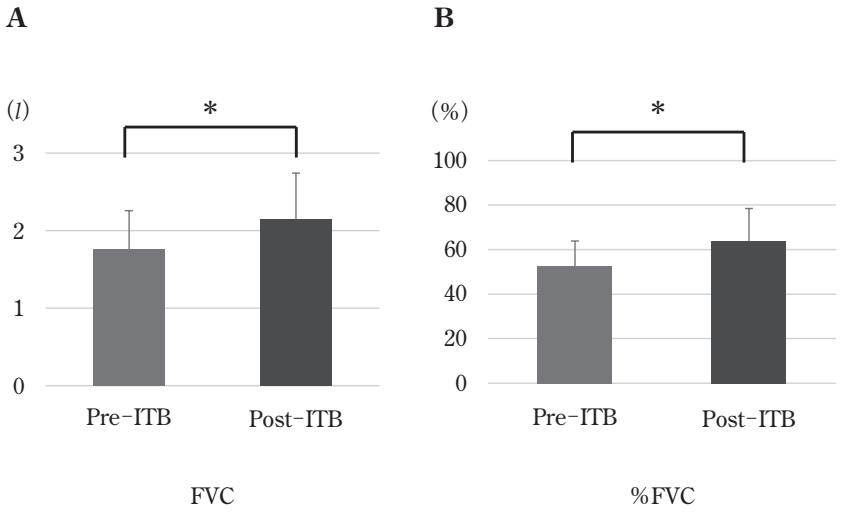



**Fig. 3　Forced Vital Capacity（FVC）and %FVC in patients with spastic tetraplegia**
**A**：FVC.
**B**：%FVC.
*p＜0.05 by paired t-test.

は，カテーテルにまつわるトラブルが最も多く，その他ポンプの問題，感染，髄液漏などが続く．このように，ITB 療法に関連する合併症はまれなものではない．特に，カテーテルやポンプの不具合が原因となることにより，バクロフェンの投与が中断されるために生じる離断症候群には注意を要する．そのような場合は悪性症候群を呈することもある．このような離断症候群を重症度分類し，それに対するトラブルシューティングの指針が最近報告されている[9]．

われわれも髄腔内カテーテルの逸脱を 3 例，離断を 2 例で認めている．これらすべての例で再手術を行い，ITB 療法は継続されている．カテーテルに伴う合併症は 2012 年 7 月から導入されているアセンダカテーテルにより大きく軽減されている．われわれの経験でも，アセンダカテーテル導入後の症例ではカテーテルの逸脱や離断の合併症を認めていない．

成人のアテトーゼ型脳性麻痺で ITB 療法中に，痙性の急激な悪化と意識障害などの臨床症状と CPK の上昇（＞120,000 U）から悪性症候群症と診断された症例を認め，これに対して集中治療管理を行った．この例では，リフィルのタイミングを逸したことによる離断症状が原因であった．また，プログラミングエラーが原因で過剰投与となり，一過性の意識障害，呼吸障害を呈した例も経験している．これらはいずれもいわゆるヒューマンエラーであり，広く情報を共有し回避しなければならない．

## 脳性麻痺による痙性に対して ITB 療法を施行した 1 例

13 歳男児．身長 131 cm，24 kg．Gloss Motor Function Classification Scale（GMFCS）レベル 5 の痙直型脳性麻痺．ほぼ全介助．50 μg のスクリーニングで下肢の痙性の改善を認めたため，ITB 療法の適応と考え，ポンプ植え込み術を施行した．下肢だけでなく上肢と体幹の痙性の改善も期待し，髄腔内のカテーテル先端を $C_{3/4}$ に留置した．治療開始から次第に投与量を増加させ，上下肢ともに痙性の改善を認めていたが，1 日の間でも時間により痙性が増強するという訴えがあった．そのため，治療開始後 1 カ月からバクロフェンの投与方法を前述した flex mode に変更したところ，よりよい治療効果が得られた．その後長期にフォローし治療開始から 2 年後の 1 日投与量は 225 μg となっている（**Fig. 2**）．また治療後の 2 年間に身長が 155 cm に増加したため，髄腔内カテーテル先端が $Th_{1/2}$ レベルに低下していた（**Fig. 4**）．これにより，上肢の痙縮に対する治療効果がやや減弱した．今後，時期をみてカテーテルの入れ替えの検討が必要である．

脳性麻痺の患者では痙縮の日内変動はもとより，日差変動もあり，そのコントロールは容易ではないことも多い．ITB 療法は有効な治療法であるが，薬物治療や BTX 治療も併用しコントロールする必要がある．また，年少児に ITB 療法を施行する場合は，その成長も考慮する必要がある．

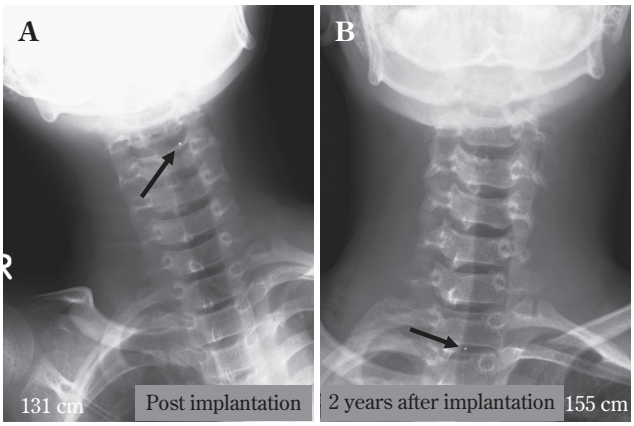



**Fig. 4　The position of the catheter tips of the spinal segment implanted in a patient with cerebral palsy**

**A**：Just after the implantation, the tip was positioned at C3/4.

**B**：Two years after implantation, the tip was moved to Th1/2, because the patient's body height increased from 131 cm to 155 cm.

## おわりに

痙縮のために日常生活に支障をきたしている患者は数多いと考えられる．痙縮の治療はこのような患者に対して，非常に重要な意味を持つ．従来の整形外科的な治療やリハビリテーションに加えて，今回紹介したような新しいアプローチを加えることにより，より高い効果が期待できるものと考えられる[5]．本稿で示した，BTX 治療や ITB 療法は比較的低侵襲であり，かつ可逆的な治療法である．この特性を活かすためには，いずれの治療とも一度の施行で治療が完結すると考えるのではなく，その後長期にわたり管理，調整して初めて有効で安全な治療法となり得ることに留意しなければならない．さらに，慎重な治療適応の検討を行い，患者の理解を十分に深め，周辺環境を確立したうえで治療を開始しなければならない．

COI

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告を完了しています．本論文に関して開示すべき COI はありません．

## 文　献

1）Albright AL, Turner M, Pattisapu JV：Best-practice surgical techniques for intrathecal baclofen therapy. *J Neurosurg* **104**（4 Suppl）：233-239, 2006.
2）Boster AL, Adair RL, Gooch JL, Nelson ME, Toomer A, Urquidez J, Saulino M：Best practices for intrathecal baclofen therapy：dosing and long-term management. *Neuromodulation* **19**：623-631, 2016.
3）Boster AL, Bennett SE, Bilsky GS, Gudesblatt M, Koelbel SF, McManus M, Saulino M：Best practices for intrathecal baclofen therapy：screening test. *Neuromodulation* **19**：616-622, 2016.
4）Clearfield JS, Nelson ME, McGuire J, Rein LE, Tarima S：Intrathecal baclofen dosing regimens：A retrospective chart review. *Neuromodulation* **19**：642-649, 2016.
5）橋田剛一，井上　悟，貴島晴彦，阿部和夫：髄腔内バクロフェン投与療法後の運動機能に対する評価．脳外速報 **23**：676-681，2013.
6）貴島晴彦：髄腔内バクロフェン注入法．新井　一編：NS Now 16 機能的脳神経外科手術の基本―コツと注意点．東京，メジカルビュー社，2011，pp.82-91.
7）Kishima H, Yanagisawa T, Goto Y, Oshino S, Maruo T, Tani N, Khoo HM, Hosomi K, Hirata M, Yoshimine T：Respiratory function under intrathecal baclofen therapy in patients with spastic tetraplegia. *Neuromodulation* **19**：650-654, 2016.
8）目崎高広，梶　龍兒：ジストニアとボツリヌス治療改訂第 2 版．東京，診断と治療社，2005.
9）Saulino M, Anderson DJ, Doble J, Farid R, Gul F, Konrad P, Boster AL：Best practices for intrathecal baclofen therapy：troubleshooting. *Neuromodulation* **19**：632-641, 2016.
10）Saulino M, Ivanhoe CB, McGuire JR, Ridley B, Shilt JS, Boster AL：Best practices for intrathecal baclofen therapy：patient selection. *Neuromodulation* **19**：607-615, 2016.
11）Taira T, Ueta T, Katayama Y, Kimizuka M, Nemoto A, Mizusawa H, Liu M, MD, Koito M, Hiro Y, Tanabe H：Rate of complications among the recipients of intrathecal baclofen pump in Japan：a multicenter study. *Neuromodulation* **16**：266-272, 2013.
12）Uchiyama T, Nakanishi K, Fukawa N, Yoshioka H, Murakami S, Nakano N, Kato A：Neuromodulation using intrathecal baclofen therapy for spasticity and dystonia. *Neurol Med Chir*（*Tokyo*） **52**：463-469, 2012.

## 要　旨

痙縮に対する各種の治療
―適応とその限界―

貴島　晴彦　　押野　　悟

痙縮は脳神経外科医がしばしば遭遇する神経症状である．最近では末梢神経縮小術，バクロフェン髄腔内投与（ITB）療法，ボツリヌストキシン（BTX）治療，選択的後根切除術などが用いられるようになっている．バクロフェンは脊髄レベルで痙性緩和させる．一方，BTX は神経筋接合部で作用する．限局された部位での痙性改善を目指す場合は BTX が用いられ，より広範囲の痙性改善を目的とする場合には ITB 療法が選択される．ITB 療法や BTX 治療とも痙性改善に有効な治療法であるが，リハビリテーションなどを併用することでその効果を高めることができる．いずれも可逆的な治療方法であり，日常生活動作や痙性の変化を見据えながら適切に治療する必要がある．


脳外誌　26：273–279，2017