

<Hot Topics 4>

バクロフェン髄腔内投与療法

平 孝臣

要旨：バクロフェン髄腔内投与療法 (Intrathecal baclofen therapy, ITB) は GABA-B 受容体のアゴニストであるバクロフェンを脊髄髄液腔内に持続的に注入し、その他の治療で十分にコントロールできない重症の痙縮を治療するものである。本治療はバクロフェンを脊髄の後角の抑制性神経細胞のみに作用させることが目的であり、経口投与の数百分の1程度の微量の薬剤で強力な効果がえられる。薬剤投与には体内に植え込んだ持続薬液投与ポンプから微量のバクロフェンを脊髄髄液腔内に慢性注入するものであり、精度が高く何年もの長期間にわたって安定して動作する植え込み型ポンプという機器に大きく依存している。このような機器にまつわるトラブルにより離脱症候群などの合併症もまれではなく、注意深いフォローアップ体制が不可欠である。

(臨床神経 2010;50:816-819)

Key words：バクロフェン、痙縮、髄腔内投与、ターゲット療法

中枢神経系の障害にともなう、脊髄前角細胞への抑制が不十分となり、脊髄反射の亢進によって痙縮が生じる。生理学では痙縮を「筋が伸長されたときに生じる異常な筋緊張の増加」と定義し、他動的な筋の進展に呼応する「速度依存性」の筋収縮、すなわち、ある関節を他動的に早く動かしたときに抵抗が強く、ゆっくり動かせば抵抗の弱くなる状態を痙性と呼んでいる。一方で臨床的にはこのような痙縮による筋肉の異常緊張、筋攣縮、クローヌス、深部腱反射の亢進、これらにともなう異常肢位や筋攣縮痛などをふくめた広い概念と考えてよい。痙縮は軽度のばあいには良肢位の保持や麻痺肢の補助として有用であるが、重度のばあいには随意動作を妨げ、疼痛や呼吸苦、車椅子などへの移動に際しての下肢の伸展硬直、などさまざまな局面において患者のQOLを阻害。中枢神経系の障害としては、脳性麻痺、外傷性脳・脊髄損傷、脳卒中、無酸素脳症、多発性硬化症などさまざまな原因があげられ、これらの原因のいかんを問わずITBが適応となる^{1)~3)}。

バクロフェンの基本知識

バクロフェンは抑制性神経伝達物質 GABA の誘導体で GABA-B 受容体に作用する。脊髄後角において脊髄反射経路に介在する抑制性ニューロンに働き抗痙縮作用をもたらす。本剤は非脂溶性で分子量がきわめて血液脳関門を通過しにくい。経口薬剤は本邦では1980年に薬価収載されたが、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あまり期待できない。一方経口投与量の数百分の1の量を脊髄髄液中に投与したばあい、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、作用してほしい部位にだけ働かせることができる。通常腰椎穿刺で50μgをbolus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。このような効果を慢性的に持続

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療法 (ITB) である。本邦では2006年から保険適応となった。

植え込み型ポンプについて

植え込み型薬剤投与用ポンプは投与量の微妙な調整が必要なことなどからプログラブルポンプをもちいる必要がある (Fig. 1)。薬液は通常18mが貯留槽に入り、数カ月に一回経皮的に薬剤注入をおこなう必要がある。内蔵の電池は7~10年程度持ち、電池が枯渇したばあいにはポンプごと交換する必要がある。

適 応

脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺で既存治療で効果不十分なばあいにかぎって本治療を考慮する。すなわち経口薬をふくめ既存治療がすでになされている、あるいは他の外科的治療の対象とならないばあいということになる。痙縮の原因は脳脊髄疾患であれば、特定の疾患や外傷には制限はされていない。一般的には、脊髄損傷、重度外傷性脳損傷、脳性麻痺、低酸素脳症、脊髄梗塞、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、脊髄腫瘍、重度脳血管障害などがあげられる。痙縮にともなう筋肉の攣縮による疼痛もよい適応となる。治療を考慮するばあい、患者の状態に応じて治療のゴールや目的を十分考えておく必要がある。歩行状態などADLの改善を目的とするのか、着衣や体位交換など介助や看護をやりやすくし、苦痛を緩和するのが目的かなどである術前に痙縮の程度やADLの評価をリハビリテーション専門医に評価してもらい、痙縮の緩和によって恩恵がえられるかどうか、逆に有用な痙縮を阻害



Fig. 1 バクロフェンポンプの構造.
内部の駆動部の動きはレントゲンで観察できる (右)

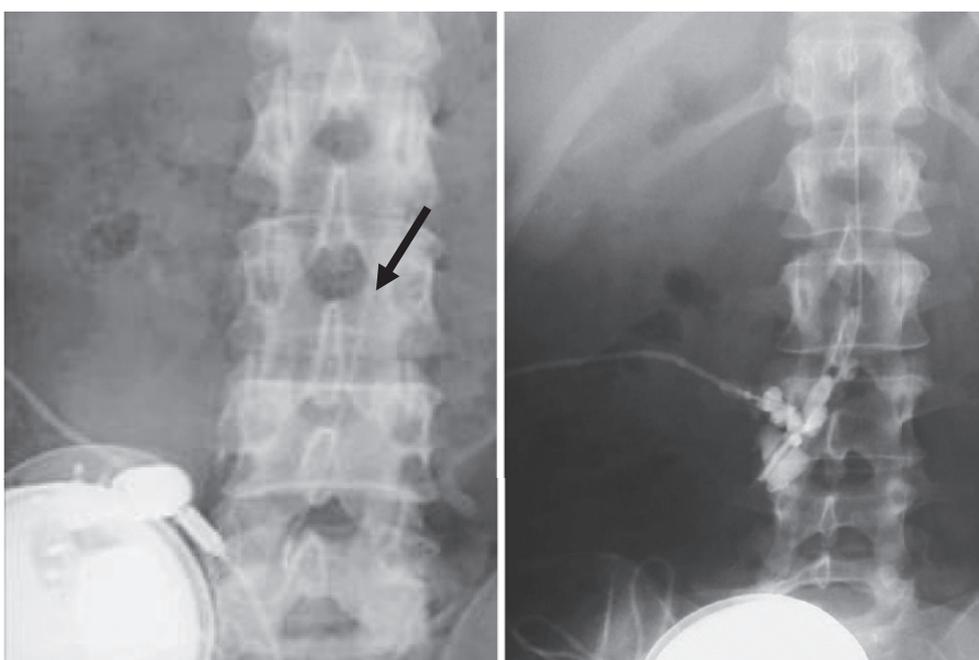


Fig. 2 カテーテルトラブルの例.
カテーテルの脊髄腔からの逸脱 (左)
カテーテルの破損による造影剤の漏出 (右)

してしまわないかなど意見の求めておくことも大切である。ポンプを植込む前にバクロフェン髄腔内投与の効果を確認するため、スクリーニングテストを実施する。スクリーニングにはギャバロン髄注 0.005% (0.05/1mL) をもちいる。通常、成人にはバクロフェンとして1日1回 50 μ g を腰椎穿刺により髄腔内投与し、抗痙縮効果を1~8時間後に確認する。このスクリーニングは、薬剤の効果を確認する目的であり、治療の最終段階を患者に経験してもらうということではない。すなわち、bolus injection のため痙縮が過度に緩和され有用な痙縮までも緩和して ADL の悪化をきたすばあいもあるが、患者にはこの旨をあらかじめ十分説明し、24時間程度経過すれば必ず効果は可逆的であることを周知しておく必要がある。

手術手技

手術の詳細については他の文献4)を参照されたい。手術は全身麻酔下で1~1.5時間である。ただし大切なことは、このカテーテルをトラブルなく数十年にわたって機能させ続けるために、非常にきめ細やかな配慮や注意が不可欠ということである⁴⁾⁵⁾。

手術は全身麻酔下で側臥位でおこなう。通常は臍横に8cm程度の横切開をおこないポンプを植え込む部位とする。透視下に通常L3/4レベルから付属の穿刺針で穿刺するが、カテーテルが損傷されないよう必ず傍正中アプローチで穿刺する。下肢の痙縮のばあいにはカテーテル先端がTh 10~12

レベルに来るようにする。カテーテルは体動で抜けてこないようにしっかりとV型ウィングアンカーで固定する。背部創から側腹部皮下を通じて腹部創までパッサーを通し腹部側からポンプ側のカテーテルを挿入し背部に導く。髄腔内カテーテルとポンプ側のカテーテルを金属コネクタで接続する。

体内のカテーテルの長さにもよるが、一般にカテーテル内部には数日間分の薬液がふくまれる。すなわちポンプを出た薬液は数日掛けてゆっくりと押し出されて、髄液腔内に駆出される。薬液投与量などの細かな設定は脳深部刺激や脊髄刺激などの刺激装置をプログラムするのと同じ nVision というプログラマーによってテレメトリーでおこなう。

一般にポンプ内には薬液が 18ml 入っており、2ml 以下になるとアラーム音がなるようになっていく。500 μ g/ml の濃度の薬液で 1日 50 μ g 投与すると 160 日でアラームが鳴り出す計算となる。1日量が増加すれば、その量に応じてポンプ内に補充する薬液の濃度を 1,000 μ g/ml, 2,000 μ g/ml など適切なものにする。

合併症と対策

本治療により発現する重篤な有害事象として離脱症状と過量投与があげられる。いずれもポンプシステムのプログラミングミス、機器の不具合や手技に起因して発現することが多い。離脱症状、過量投与等が発現したばあいの初期症状に関する具体的な知識は、重症化防止のために非常に重要である。離脱症状の原因の多くはカテーテルの脱落や閉塞、離断など、カテーテルに関するトラブルがもっとも多い (Fig. 2)⁶⁾。

離脱症状：本剤の長期連用中に投与が突然中止・中断されると、高熱、精神状態の変化(幻覚、錯乱、興奮状態など)、痙攣発作、リバウンド症状としての痙縮の増強、筋硬直などの症状が発現し、まれに横紋筋融解症、多臓器不全、および死にいたることもある。このような離脱症状の一般的な原因としてはカテーテルの閉塞・断裂・キンク、ポンプ内の薬液不足、ポンプの電池切れ、誤った用量設定などがあげられる。

過量投与：薬剤の過量投与はカテーテルの造影検査の際、カテーテル内の薬液を不注意に注入してしまうこと、ポンプシステムのプログラミングミス、極端に急激な増量、あるいはポンプの機能異常などが原因で発現することがある。過量投与の特徴的な症状は傾眠、意識障害、呼吸抑制、昏睡等の中樞神経抑制症状である。このようなばあいにはすみやかにポンプを停止させる処置が必要である。

おわりに

髄腔内バクロフェン投与は、痙縮以外にもジストニア、破傷風、難治性疼痛⁷⁾⁸⁾などでの効果が報告されている。一方でこのポンプをもちいてバクロフェン以外の薬剤や成長因子などを脳脊髄の特定の部位へ注入するというのも試みられており、ITB がモデルケースとなっている。

ITB 療法は重度の痙縮をコントロールするのに不可欠かつ有効な治療であるが、一方でカテーテルにまつわるトラブルなどの問題がつかまとう。一度植え込んだばあいは非常に長期間にわたり患者と接していくことが要求される。このような特徴は脳室腹腔短絡術と類似しており、手術手技が容易なことと、治療が容易なこととは別問題であることを十分認識しておく必要がある。バクロフェンは髄腔内薬物投与治療としての基本的薬剤であるが、一方ではモルヒネなど数多くの鎮痛剤が髄腔内投与にもちいられ難治性疼痛の治療に役立っている。実に疼痛治療にもちいられているポンプはバクロフェンにくらべて倍以上という国際社会での実態と、国内ではバクロフェン以外はまったく使えぬめどが立っていないという本邦特有の状況を認識し打開する必要がある。今後疼痛のみならず各種の神経疾患の治療にこの技術が応用できることから、非常に重要なことであろう。

文 献

- 1) 平 孝臣. [痙縮治療の新展開 バクロフェン髄注療法] バクロフェン髄注療法の歴史. 脳 21 2007;10:351-355.
- 2) Young RR, Delwaide PJ. Drug therapy: spasticity (second of two parts). The New England journal of medicine 1981; 304:96-99.
- 3) Young RR, Delwaide PJ. Drug therapy: spasticity (first of two parts). The New England journal of medicine 1981; 304:28-33.
- 4) Taira T, Hori T. [Intrathecal baclofen therapy]. No Shinkei Geka 2008;36:573-590.
- 5) Albright AL, Turner M, Pattisapu JV. Best-practice surgical techniques for intrathecal baclofen therapy. Journal of neurosurgery 2006;104(4 Suppl):233-239.
- 6) Albright AL, Gilmartin R, Swift D, et al. Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin. Journal of neurosurgery 2003;98:291-295.
- 7) Taira T. [Chronic intrathecal drug administration for the control of intractable pain]. Brain Nerve 2008;60:509-517.
- 8) Taira T. Intrathecal administration of GABA agonists in the vegetative state. Prog Brain Res 2009;177:317-328.

Abstract**Intrathecal baclofen therapy**

Takaomi Taira, M.D.

Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

Intrathecal baclofen therapy (ITB) is a surgical treatment of spasticity by administering small amount of baclofen directly into the spinal intrathecal space. This has been developed over the past twenty years, and now it is a well-established procedure. Indication of ITB is otherwise intractable severe spasticity of cerebral or spinal origin. Although the antispastic effect is dramatic, troubles regarding the catheter system is not rare, which may cause withdrawal syndrome. Therefore careful and close follow-up system is indispensable.

(Clin Neurol 2010;50:816-819)

Key words: baclofen, spasticity, intrathecal administration, target therapy
