

バクロフェン髄注療法におけるスクリーニングテストの検討

大石 央代¹⁾・金城 健¹⁾・我謝 猛次²⁾
安里 隆³⁾・栗國 敦男²⁾

1) 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児整形外科

2) 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 整形外科

3) 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター リハビリテーション科

要旨 当院では、2010年より重度肢体不自由児の全身性重度痙縮に対し、バクロフェン髄注療法を行っている。バクロフェン髄注療法ポンプ植込み前に、バクロフェン髄注の効果確認目的にスクリーニングテスト(以下、スクリーニング)を行っている。対象は、2018年6月までにスクリーニングを行った小児59例(男児41例、女児18例)、平均年齢8歳4か月であった。基礎疾患は脳性麻痺が46例と大多数を占めており、GMFCSはレベルVが43例とレベルIVが9例だった。スクリーニング回数は2例を除き1回であった。2回行った2例のうち1例は、スクリーニング後に選択的後根切断術を行ったが、残存する体幹の緊張に対して1年9か月後に再度行った。他の1例は髄液の逆流が確認できなかった症例で、後日透視下に再度行った。ポンプ植込みに移行した症例は41例(69.5%)で、今後1例に植込みを予定している。植込みに移行しなかった17例(28.8%)の理由は、バクロフェン効果不十分が7例、3か月ごとのリフィル継続困難が3例、人工物への拒否感が2例、腹部広範囲手術瘢痕が1例、髄液がdry tapが1例、不明が3例である。ポンプ植込みまでの期間は平均7か月で、3例は植込みスペースが確保できる体格に成長するまで待機した。スクリーニングは、痙縮軽減の様子を観察することで、全身性重度痙縮に対する適応の決定と家族の手術同意に有用である。

はじめに

当院では、2010年より重度肢体不自由児の全身性重度痙縮に対して、バクロフェン髄注療法(Intrathecal Baclofen Therapy: 以下、ITB)を行っており、ITBポンプ植込み前に、バクロフェン髄注の効果確認目的にスクリーニングテスト(以下、スクリーニング)を行っている。今回、スクリーニング症例のポンプ植込みへの移行について検討したので報告する。

対象と方法

対象は2010年から2018年6月までにスクリーニングを行った20歳未満の小児59例(男児:41例、女児:18例)である(表1)。平均年齢は8歳4か月(1歳1か月~18歳1か月)であり、先行治療として下肢の筋短縮に対する筋解離術(1例)、ボツリヌス療法(33例)、選択的後根切断術(Selective Dorsal Rhizotomy: 以下、SDR)(7例)のいずれかを行った症例を含む。基礎疾患は、脳性麻痺が45例(76.3%)、代謝性疾患(ミトコンドリア脳筋症、Pelizaeus-Merzbacher病)が5例

Key words : cerebral palsy(脳性麻痺), intrathecal baclofen therapy(ITB療法), screening test(スクリーニングテスト), child(小児)

連絡先 : 〒901-1193 沖縄県南風原町字新川118-1 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児整形外科
大石央代 電話(098)888-0123

受付日 : 2019年5月13日

表 1. 症例背景

症例数	59 例
性別	男：41 例，女：18 例
平均年齢	8 歳 4 か月 (1 歳 1 か月～18 歳 1 か月)
基礎疾患	脳性麻痺：45 例 代謝性疾患*：5 例 虚血性脳症：4 例 頭部外傷後遺症：3 例 先天性 CMV 感染症：2 例
GMFCS レベル	V：46 例，IV：11 例，III：2 例

*ミトコンドリア脳筋症，Pelizaeus-Merzbacher 病
CMV：cytomegalovirus，GMFCS：Gross Motor Function Classification System

(8.5%)，虚血性脳症が 4 例(6.8%)，頭部外傷後遺症が 3 例(5.1%)，先天性サイトメガロウイルス感染症が 2 例(3.4%)であった。ミトコンドリア脳筋症は，核 DNA 上の遺伝子変異またはミトコンドリア DNA の異常があり，主に中枢神経症状が出現するが，臓器症状は多岐にわたる。Pelizaeus-Merzbacher 病は先天性の大脳白質変性疾患で大脳の髄鞘の形成不全による白質ジストロフィー症であり，ミエリン形成に関わる遺伝子の異常が原因である。いずれの疾患も進行性の病態であり，薬液の投与量が調節できる ITB の良い適応であると考えている。

粗大運動能力分類システム(Gross Motor Function Classification System：以下，GMFCS)は，レベル V が 46 例(78.0%)，レベル IV が 11 例(18.6%)，レベル III が 2 例(3.4%)で，大部分が全介助を必要とする重症例であった。

当院では，スクリーニングは 2 泊 3 日の入院管理下に行っている。鎮静と局所麻酔は行わず，覚醒下に腰椎穿刺を行い，バクロフェン 25 μg を髄注している。穿刺部位は L3/4 間か L4/5 間である。高度側弯症例では，透視下で腰椎穿刺を行うこともある。

スクリーニング回数，スクリーニングの合併症，ポンプ植込み移行率，植込みに移行しない理由，ポンプ植込みまでの期間について検討した。

結果

スクリーニング回数は 1 回が 57 例(96.6%)であった。スクリーニングテストを 2 回行った症例は，2 例のみであった。1 例は脳性麻痺による混合型四肢麻痺に対して 9 歳 7 か月時に 1 回目のスクリーニングを行ったが，バクロフェン効果が十分でなく，SDR を行った。SDR 術後に残存する体幹の緊張に対して 11 歳 5 か月時に再度スクリーニングを行った。2 例目は髄液が dry tap であり，後日透視下に腰椎穿刺を行い，やはり dry tap であり脊髄造影検査を行った上でバクロフェンを髄注した。「症例提示」で詳細を報告する。

スクリーニングの明らかな合併症は認められなかった。

ポンプ植込みに移行したのは 41 例(69.5%)であり，さらに 1 例については今後植込みを予定している。植込みに移行しなかった 17 例(28.8%)の理由のうちスクリーニングでの効果不十分が 7 例で，混合型やジストニア型に多かった。親の転動によるリフィルの継続困難が 3 例，人工物への拒否感が 2 例，腹部広範囲手術瘢痕，髄液の dry tap がそれぞれ 1 例ずつで，理由不明が 3 例であった(図 1)。腹部手術瘢痕症例は，在胎期間 22 週 3 日，出生体重 446 g で出生した超低出生体重児で GMFCS レベル IV の脳性麻痺児である。新生児期の鼠径ヘルニア根治術のため，腹部に手術痕を認めた。ポンプを設置するための筋膜下の癒着によりポンプの挿入困難が予想されたためにポンプ植込みには至らなかった。ポンプ植込みを行わなかった 16 例のうち他の痙縮治療を行った例

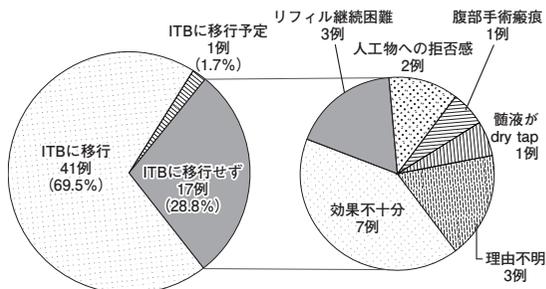


図 1. ポンプ植込みへの移行

は、10例(SDRが6例、ボツリヌス療法が4例)あった。

スクリーニングからポンプ植込みまでの期間は平均7.5か月であった(図2)。当院では、ITB導入初期は、本人や両親がポンプ植込みに躊躇したり、ポンプ植込み可能な体格になるまで待機しており、スクリーニングからポンプ植込みまで長期間を要することがあった。近年では、ITBの必要性を十分に理解した上でスクリーニングを行っており、ポンプ植込みをスクリーニング後早期に行うことができるようになってきている。

症例提示

6歳、女児。在胎期間23週3日、444gの超低出生体重で出生したGMFCSレベルVの脳性麻痺児である。脳出血後水頭症でV-Pシャントの

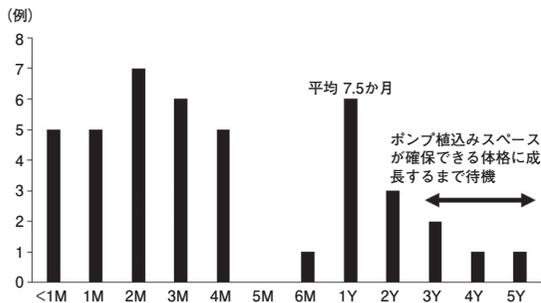


図2. スクリーニングからポンプ植込みまでの期間

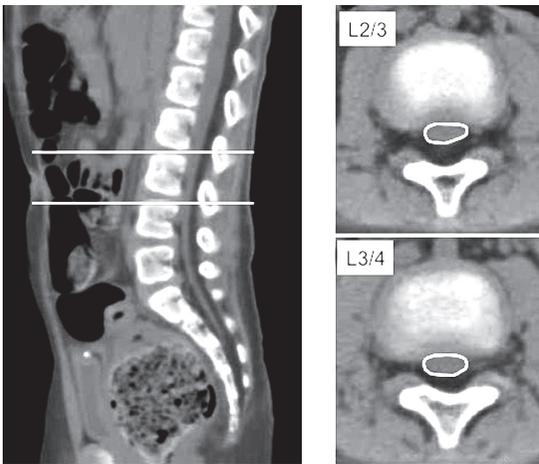


図3. 代表症例の脊椎CT
 a: 腰椎 sagittal 像
 b: L2/3 レベルの腰椎 axial 像
 c: L3/4 レベルの腰椎 axial 像

考察

既往がある。腰椎穿刺を試みるも dry tap であった。腰椎穿刺後に撮像した腰椎 CT では、腰椎レベルの硬膜管の膨らみに乏しいことが認められた(図3)。後日、透視下に腰椎穿刺を行ったが dry tap であり、脊髓造影を行い、髄腔を確認して、バクロフェンを髄注した。脳神経外科医に確認したところ、水頭症の改善のために V-P シャント圧を低圧に設定すると dry tap になる可能性もあるとのことであった。本症例では、髄液によるバクロフェンの拡散が見込めないために、ITB ポンプ植込みは行わなかった。

スクリーニングの目的は、一時的なバクロフェン髄注の効果を確認することであるが、スクリーニング施行の是非については議論が分かれている。Hoving らは、スクリーニングテストが筋緊張亢進に与える影響、忍容性と患者や介護者が ITB を受け入れる様子を評価できるとしている²⁾³⁾。一方、長期的な治療効果を予測できず、感染のリスクがあり、ポンプ植込みまでに時間を要するなどの理由からスクリーニングに対して否定的な意見もある。Boster らは、ポンプ植込み前にスクリーニングを行うかどうかについて調査した結果、約70%が「常に行う」または「しばしば行う」と報告している¹⁾。

また、ポンプ植込みまでに平均7.5か月を要したが、体格の問題で待機を余儀なくされた症例を除いては、ほぼ2か月程度で植込みに移行することができており、スクリーニングを行うことで、ポンプ植込みが遅れるという懸念はないと考える。久保田らは、ITB ポンプ植込みの体重は15kg以上が望ましいが、10kg以上でもポンプが挿入可能なスペースがあれば可能と報告している⁵⁾。ITB ポンプは、直径約70mm、厚さ約27mmであり、体格が小さいと下部肋骨や腸骨と接触する可能性がある。当科では、痙縮により体重増加が見込めない症例もあるため、体重に関係なくポンプが挿入可能な体格と判断したらポンプ植込みを行っている⁴⁾。皮下脂肪が薄い症例が多いが、筋

膜下に設置することでほとんど目立たないため、術前に十分な診察を行い下部肋骨と上前腸骨棘の間にポンプ植込みスペースが確認できれば植込みを行うことにしている。

Sayer らは、痙縮のある小児 41 人 (GMFCS レベル III~V) にスクリーニングをカテーテル留置と腰椎穿刺の 2 通りで行い、合併症について検討している⁸⁾。腰椎穿刺における合併症として嘔気、感染、鎮静状態、低血圧が 14 例中 5 例 (36%) に出現し、1 例は腰椎穿刺に失敗したと報告した。本研究では、ポンプ植込み症例の全例に腰椎穿刺でのスクリーニングを行っているが、明らかな合併症の発生はなかった。

Phillips らは、難治性痙縮のある成人 57 人に対してスクリーニングを行い、86% にポンプ植込みを行ったと報告している⁶⁾。当院では、痙縮治療として、痙縮の範囲、歩行能力、体幹の反り返りの有無を評価して、ITB と SDR を症例に応じて選択している。スクリーニングの際には、体幹機能の維持、痙縮の軽減、介護負担の軽減にポイントを置いて観察を行っている。SDR が適当であると評価した症例でも、スクリーニングを行い、痙縮が軽減した状態を評価することで、最終的な治療法の決定の一助としている。その結果、ITB ポンプ植込みに移行したもしくは移行を予定しているのは 43 例 (72.9%)、SDR を行ったのは 6 例 (10.2%)、ボトックス治療は 4 例 (6.8%) であり、53 例 (89.8%) に痙縮治療を行うことができた。

自験例では髄液逆流が見られない dry tap 症例が 1 例あった。Dry tap の原因としては、技術的要因として針先がくも膜下腔に存在しない、もしくは針の閉塞が考えられる。患者要因として、脊柱後弯症などによる狭窄、癒着性くも膜炎、髄液圧の低下が挙げられる⁷⁾。本症例では、圧可変式バルブ付き V-P シャントが挿入されており、水頭症の治療のため低髄圧に設定されていた。ITB は薬剤が髄液により拡散されることで効果を発揮するために、dry tap 症例では、ポンプ植込みを行うことは困難であると考え。また、V-P シャント症例では、スクリーニング困難例として CT

などで髄腔を評価したり、透視下で行うなどの準備をしてスクリーニングを行う必要がある。

まとめ

ITB スクリーニングテストは、簡便に痙縮軽減の様子を観察が可能で、全身性重度痙縮の治療法の決定、家族の手術同意に有用である。V-P シャント患者では、髄液が dry tap のことがあるので、計画的な透視下穿刺を考慮する必要がある。dry tap 症例では ITB の適応はないと考える。

文献

- 1) Boster AL, Bennett SE, Bilsky GS et al : Best practices for intrathecal baclofen therapy : screening test. *Neuromodulation* 19 : 616-622, 2016.
- 2) Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH et al : Dutch study group on child spasticity. Intertheal baclofen in children with spastic cerebral palsy : a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study. *Dev Med Child Neurol* 49 : 654-659, 2007.
- 3) Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH et al : Dutch study group on child spasticity. Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy : a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr Neurol* 13 : 240-246, 2009.
- 4) 金城 健, 我謝猛次, 栗國敦男ほか : 当院における重度心身障害児に対する ITB 療法の治療経験. *日小整会誌* 27(2) : 246-250, 2018.
- 5) 久保田雅也, 寺嶋 宙, 柏井洋文 : バクロフェン持続髄注療法. *小児内科* 47(11) : 1960-1964, 2015.
- 6) Phillips MM, Miljkovic N, Ramos-Lambo M et al : Clinical experience with continuous intrathecal baclofen trials prior to pump implantation. *PM R* 7 : 1052-1058, 2015.
- 7) Ramachandran K, Ponnusamy N : Dry tap and spinal anesthesia. *Can J Anaesth* 52 : 1104-1105, 2005.
- 8) Sayer C, Lumsden DE, Perides S et al : Intrathecal baclofen trials : complications and positive yield in a pediatric cohort. *J Neurosurg Pediatr* 17 : 240-245, 2016.