

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 12 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350647

研究課題名(和文) 中枢神経障害による筋緊張異常症の代謝機能に及ぼす影響と治療評価に関する研究

研究課題名(英文) The influence of Metabolic function and therapeutic evaluation for spastic hypertonia after central nervous system injury

研究代表者

内山 卓也 (UCHIYAMA, Takuya)

近畿大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50278686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：痙縮やジストニア症例は筋緊張亢進のために代謝機能が亢進していると考え、治療による筋緊張亢進症状の改善が代謝機能にどの程度及ぼすかを呼気ガス分析装置による安静時代謝を計測することにより検討した。安静時代謝を計測した全例で術前安静時代謝は亢進しており、術後は全例低下した。特に痙縮が全身に及ぶ症例では術前計測した安静時代謝が標準化した値よりも1.7倍以上の高値を呈しており、ITB手術後に著明に改善した。代謝機能改善は、痙縮の重症度改善と相関する傾向にあり、術後のITB療法の調整に用いる事ができると考えられた。代謝を標準化した値に近づければよりITB手術のコントロールができる可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：We realized that patients with spasticity or dystonia exhibit hypermetabolism due to spastic hypertonia, and investigated to what extent improvement of spastic hypertonia as a result of treatment affects metabolic function by measuring resting metabolism using a respiratory gas analyzer. All 20 patients for whom resting metabolism was measured exhibited resting hypermetabolism before the procedure, which declined in all patients after the procedure. This reduction was particularly marked in the 4 patients with dystonia and the 2 patients with spastic cerebral palsy, for whom resting metabolic rate measured before surgery was over 1.7 times the standardized value. Metabolic function also tended to correlate with improvements in Ashworth score, and we considered that metabolic function should be utilized in adjusting ITB treatment after the procedure

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：痙縮 代謝 治療

1. 研究開始当初の背景

我々は1998年以来難治性痙縮に対し末梢神経縮小術 (SPN), 選択的後根切断術 (SDR), バクロフェン髄腔内投与療法 (ITB), ボツリヌス療法 (BTX) を100症例以上に導入し治療を行ってきた。痙縮やジストニア症例は体型にやせ型が多く、運動時にかなりのエネルギーを費やしている。そこで筋緊張亢進のために代謝機能が亢進していると考え、呼気ガス分析装置を用いた安静時代謝量を計測することにより筋緊張亢進症状が代謝機能にどの程度及ぼすかを検討し、また治療によりどの程度改善したかを評価した。安静時代謝を計測した症例群で術前安静時代謝は亢進しており、術後は全例低下した。特に全身性ジストニア3例および痙直型脳性麻痺2例では術前計測した安静時代謝量が性別、年齢、身長、体重を標準化した値よりも1.5倍以上の高値を呈しており、ITB手術後に著明に改善した。このことは筋緊張が代謝機能亢進に大きく関与していることを表し、このまま治療せず代謝機能亢進状態が続けば将来心肺機能に影響を及ぼし患者の寿命に影響を与える可能性があり、治療の必要性を裏付ける結果となった。また、代謝機能の改善度は、筋緊張の指標である Ashworth score の改善と相関する傾向にあり、例えば痙縮やジストニアなどの筋緊張亢進をどの程度軽減するのが良いかを、また筋緊張はある程度残した方が歩行動作には良い場合もあり、代謝機能を計測する事により Ashworth score 以外の術後の ITB 療法の調整に用いる事ができる可能性があると考えられた。

一方痙縮は元来運動麻痺に陥った筋肉の脂肪化を防ぐための生理的反応であり必要なものであるとした報告もあり、治療により必要以上筋緊張を低下させてはいけない。そこで安静時代謝を年齢、体重、身長で標準化した値に近づけるように、バクロフェン投与量の調節を行えばより良い痙縮およびジストニアの

コントロールができる可能性を示唆した。また、実際に ITB 療法後に肥満を呈することが指摘されているその原因を確認した報告は無く、おそらく、基礎代謝の低下が肥満の原因となることから ITB 治療後の肥満は我々が示したように筋緊張の過度の低下による、基礎代謝の低下が一因となると考えられる。さらにこの研究得を重ねることにより、筋緊張異常症の治療評価の標準化につなげる事ができるというのが研究の背景である。

2. 研究の目的

痙縮やジストニアは、脳卒中・頭部外傷・脊髄損傷・脳性麻痺などの様々な中枢神経障害によって生じる筋緊張異常症である。過度の痙縮・ジストニアは筋肉を異常に緊張させ、代謝機能全体を亢進状態にしていると予想される。この状態が続けば、将来心肺機能に影響を及ぼし患者の寿命に影響を与える可能性がある。研究代表者の先行研究で呼気ガス分析装置による安静時代謝量を計測することにより筋緊張異常症が代謝機能に大きく関与していることを初めて報告した。

本研究では我々の報告を検証し、筋緊張異常症の代謝機能への影響を明らかにする事ができれば、筋緊張異常症に対する治療の効果指標や筋緊張異常の改善が及ぼす身体全体への影響を客観的に捉えることのできる新しい評価法を世界に向け発信できる。

3. 研究の方法

中枢神経障害による、びまん性痙縮およびジストニアを呈する片麻痺・対麻痺・四肢麻痺症例 50 名にバクロフェンスクリーニングテストを施行し、症状の改善の認められた 34 症例を対象とした。その内訳は難治性痙縮 30 例 (脳血管障害 9 例、頭部外傷 2 例、成人痙直型脳性麻痺 3 例、脊髄損傷 7 例、痙性対麻痺 4 例、延髄変性疾患 1 例、多発性硬化症 2 例、脊髄空洞症 1 例、脊髄炎 1 例) と二次性全身性ジストニア 4 例 (脳血管障害 1 例、頭部外傷 3 例)

である。手術方法であるが、主症状が下肢の場合には第2第3腰椎間からの傍正中穿刺により（経腰椎法）髄腔内カテーテルの留置位置を下部胸椎レベルに留置した。一方四肢および体幹痙縮や全身性ジストニアに対しては、カテーテルを頸椎レベルに留置した。ITBポンプは下腹部の皮下または腹直筋膜下に留置した。手術効果の判定には手術前と手術3ヵ月後に罹患肢のAshworth scaleを計測した。また、ITB手術を行った症例のうち10例には手術前と手術1ヶ月後に食後3時間の安静と30分臥床の後に呼気ガス分析装置：FIT-2100（Nihon Kohden Corporation）を用い安静時代謝率を計測した。（測定項目はRMR:基礎代謝量、VO₂:酸素摂取量、Ve:分時換気量、FeO₂:呼気中酸素濃度、Rf:呼吸数）、症例と同じ年齢・身長・体重で標準化した安静時代謝予測値（標準値）と実測値との比率（相対評価）を評価した。

筋緊張の重症度評価には関節運動学的評価のAshworthscaleを用い、評価には研究代表者以外の第三者である理学療法士により評価を行った。

4. 研究成果

ITB療法の痙縮に呈する効果（カテーテル留置位置と痙縮の局在部位による効果の違い）34症例におけるITB療法の一日の平均投与量は171.6 μg/日（60～344.5 μg/日）で、平均観察期間は25ヵ月（6ヵ月～53.8ヵ月）であった。

Ashworth scoreを用いた術前および術後6ヵ月後の痙縮の評価では、下肢痙縮に関しては髄腔内カテーテルの留置部位が下部胸椎レベルでは罹患肢（n=40）の平均Ashworth scoreは3.07から1.69に強い有意差をもって改善し（ $p<0.0001$, t-test）、髄腔内カテーテルの留置部位が頸椎レベルでは罹患肢（n=25）の平均Ashworth scoreは3.68から2.61に強い有意差をもって改善した（ $p<0.0001$, t-test）。下肢痙縮はカテーテルの位置に関係なく強い有意差をもって改善した。一方上肢痙縮に関し

ては髄腔内カテーテルの留置部位が下部胸椎レベルでは罹患肢（n=11）の平均Ashworth scoreは2.87から2.30に有意差をもって改善し（ $p=0.004$, t-test）、髄腔内カテーテルの留置部位が頸椎レベルでは罹患肢（n=22）の平均Ashworth scoreは2.72から1.88に強い有意差をもって改善した（ $p<0.0001$, t-test）。上肢痙縮に関しては頸椎レベルへのカテーテル留置がより強い有意差をもって効果を示した。

ITB療法において、Albrightは髄腔内カテーテルの位置を痙縮やジストニアの罹患部位が下肢主体のものには下部胸椎レベルに、上肢を含む場合は頸椎または上部胸椎レベルに、全身性ジストニアのように四肢体幹に及ぶ場合は頸椎レベルに留置するのが良いと推奨している。我々の結果においても、下肢だけでなく上肢や体幹痙縮に対して頸椎レベルへのカテーテル留置を行い、二次性全身性ジストニア始めとする上肢・体幹筋緊張への効果は確実となり、手術前後のAshworth scoreも強い有意差をもって改善する事が証明できた。この効果は欧米での報告と同様の結果を得ることができ、推奨を裏付けることができた。逆に頸椎レベルにカテーテルを留置すると下肢に対する効果が低下するのではないかと思われたが、下肢に対しても有意差をもって十分な効果が得られることを確認した。

歩行能力とバクロフェン投与量の違いについて

歩行能力の有無によるバクロフェンの投与量の違いを検討したところ、歩行能力を有する患者ではバクロフェンの一日投与量は平均103.7 μgで歩行能力のない患者での平均190.8 μgの約50%の投与量であった。

（図1-A）また、歩行能力の有無と片麻痺、対麻痺、四肢麻痺のタイプ別と術前のAshworth scoreとバクロフェンの投与量の関係を検討したところ、歩行能力があり、対麻痺の症例群で術前のAshworth scoreが

低く、バクロフェンの投与量が少ない結果となった(図1-B)。これらの結果は、対麻痺をはじめとする歩行可能症例では治療による痙縮の軽減が、潜在する両下肢の筋力低下を表面化し、歩行の不安定化につながり投与量が少なくなったと考えられ、歩行可能な対麻痺の症例では、わずかな痙縮を残存させ共収縮を効果的に抑制するように、バクロフェン投与量の微調節が必要であると考えられた。

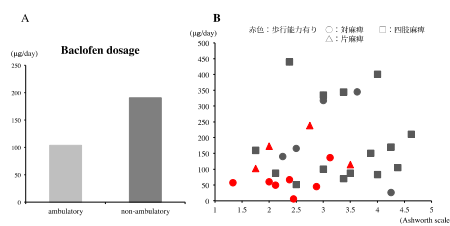


図1 歩行能力とバクロフェン投与量の関係

代謝機能と痙縮の関連性について
 代謝機能に関しては、安静時代謝を計測した20症例において全例で術前安静時代謝は亢進しており(858-3758 Kcal/day:平均2182Kcal/day)、標準値との比較では平均1.4倍の高値を示した。術後は全例低下し(811-2133Kcal/day:平均1510Kcal/day)、標準値との比較では平均1.05倍に低下した。特に全身性ジストニア4例および痙直型脳性麻痺2例では術前計測した安静時代謝が性別、年齢、身長、体重を標準化した値よりも1.7倍から2.9倍の高値を呈していた。術後安静時代謝の低下と同様に痙縮の改善を示す罹患肢の平均Ashworth scoreも3.09から2.12に低下した。この結果より、痙縮やジストニア症例は筋緊張亢進のために筋緊張が代謝機能亢進に大きく関与していることを確認し、治療により筋緊張亢進症状の改善を来し更には代謝機能亢進の改善を来すことを実証することができた。痙縮やジストニア症例などの筋緊張亢進状態を治療せず代謝機能亢進状態が続けば将来心肺機能に影響を及ぼし患者の寿命

に影響を与える可能性があり、治療の必要性を裏付ける結果となった。

またITB療法による効果は痙縮評価としてのAshworth scoreの変化で判定することが殆どであり、それ以外の評価方法による報告が少ないのが現状である。我々の結果より代謝機能改善が、Ashworth scoreの改善と相関する傾向となり、痙縮やジストニアなどの筋緊張亢進をどの程度軽減するのが良いかの視標に安静時呼吸代謝を用いることにより標準値(0.9-1.2)にできるだけ近づけることがバクロフェン投与量の適正量設定に有用であることが確認できた。また筋緊張はある程度残した方が歩行動作には良い場合もあり、Ashworth score以外での術後のITB療法の調整に用いる事ができる可能性を示唆した。痙縮は元来運動麻痺に陥った筋肉の脂肪化を防ぐための生理的反応であり必要なものであるとした報告もあり、ITB療法により必要以上筋緊張を低下させてはいけない。我々の歩行能力とバクロフェン投与量との関係性および安静時代謝標準値より、バクロフェン投与量の調節を行えばより良い痙縮およびジストニアのコントロールができる可能性も示すことができた。

5. 主な発表論文等
 (研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

内山卓也、加藤天美
 ITBによる痙縮治療の適応と効果
 脳神経外科ジャーナル、査読有、25巻、2016、149-156

[学会発表](計8件)

内山卓也、加藤天美 痙縮に対する機能的脳神経外科治療の役割
 第55回日本定位機能脳神経外科学会、2016年1月22日～1月23日、江陽グランドホテル(宮城県・仙台市)

内山卓也 ITB療法の治療効果-疾患および罹患肢別による検討
 第74回日本脳神経外科学会学術総会、2015年10月14日～10月16日、ロイトン札幌(北海道・札幌市)

Takuya Uchiyama
 Long term follow up of intrathecal

baclofen therapy for spastic hypertonia
International Neuromodulation Society 12th
World Congress, 2015年6月8日～6月11日
Montreal(Canada)

内山卓也 ITB による痙縮治療の適応と効果
第35回日本脳神経外科コンgres、2015
年5月8日～5月10日 パシフィコ横浜(神
奈川県・横浜市)

内山卓也 筋緊張異常症に対するバクロ
フェン髄注療法の効果と長期成績
第54回日本定位機能脳神経外科学会、2015
年1月17日～1月18日、大阪国際会議場(大
阪府・大阪市)

内山卓也 筋緊張異常症に対するバクロ
フェン髄注療法 第73回日本脳神経外科学
会学術総会、2014年10月9日～10月11日、
パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

内山卓也 成人痙縮に対する機能的脳神
経外科治療第53回日本定位機能脳神経外科学
会、2014年2月8日、大阪国際会議場(大
阪府・大阪市)

内山卓也 筋緊張異常症に対する ITB 療法
の長期成績 第72回日本脳神経外科学会学
術総会、2013年10月17日、パシフィコ横浜
(神奈川県・横浜市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

内山 卓也 (UCHIYAMA, Takuya)

近畿大学医学部 講師

研究者番号：50278686

(2)研究分担者

加藤 天美 (KATO, Amami)

近畿大学医学部 教授

研究者番号：00233776