

第 5 章

バクロフェン 髄腔内投与療法

CQ 5-1

5. バクロフェン髄腔内投与療法

脳性麻痺，痙縮・ジストニアの治療において， バクロフェン髄腔内投与（ITB）療法は どのような病型・重症度に推奨されるか？

推奨

1. 全身性の重度痙縮に対して ADL・QOL の低下を認める場合，痙縮軽減のためにバクロフェン髄腔内投与（ITB）療法を推奨する。

GRADE 1B 推奨の強さ「強い推奨」／エビデンスの確実性「中」

2. 疾患特異的な治療がない全身性ジストニアに対して，ITB 療法を推奨するが，十分な科学的根拠は乏しい。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」／エビデンスの確実性「弱」

解説

バクロフェン髄腔内投与（intrathecal baclofen：ITB）療法は，粗大運動機能分類システム（gross motor function classification system：GMFCS）レベルⅣ～Ⅴの重症脳性麻痺に対し，Hasnat らや Buizer らによるシステマティックレビューにおいて，痙縮の軽減に効果的であり，介護の容易さおよび QOL を改善する可能性があることを示唆しているが，研究のエビデンスレベルは低い^{1,2)}。Hoving らによるエビデンスレベル 2 の 2 つランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）では，GMFCS レベルⅣ～Ⅴの重症脳性麻痺が対象で，プラセボ群と比較して痙縮に関して大きな改善を認め，痛みが軽減し，介護の容易さが改善したがサンプルサイズ（17 症例）が小さい研究であった^{3,4)}。

ITB 療法は，GMFCS レベルⅣ～Ⅴの重症脳性麻痺に対し，Buizer らによるシステマティックレビューにおいて，いくつかの観察研究ではジストニアの軽減に効果的であるが，サンプルサイズが小さい観察研究であった²⁾。

Bonouvrie らによるジストニアに関する RCT では，GMFCS レベルⅣ～Ⅴが対象でプラセボ群と比較して goal attainment scale（GAS）の改善を認め，重篤な有害事象もプラセボ群と比べて差はなかった⁵⁾。

小児期の進行性神経障害の患者における ITB 療法の報告は限られているが，Bonouvrie らによるシステマティックレビューにおいて，痙縮や痛み，歩行や日常生活の活動および介護負担の軽減において改善が認められ，高い満足度が得られ，ITB 療法が進行性神経疾患の小児患者に有益な効果をもたらすと述べている⁶⁾。ただし，ジストニアに対する ITB 療法の報告が少なく，これらの研究の質が低いため，エビデンスレベルが限られるため，

質の高い研究結果が望まれる。

文献

- 1) Hasnat MJ, Rice JE. Intrathecal baclofen for treating spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; **2015** : CD004552.
- 2) Buizer AI, Martens BHM, Grandbois van Ravenhorst C, Schoonmade LJ, Becher JG, Vermeulen RJ. Effect of continuous intrathecal baclofen therapy in children : a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2019 ; **61** : 128–34.
- 3) Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Becher JG, Vles JS ; Dutch Study Group on Child Spasticity. Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy : a randomised controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 ; **13** : 240–6.
- 4) Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Sleyphen FA, Vles JS ; Dutch Study Group on Child Spasticity. Intrathecal baclofen in children with spastic cerebral palsy : a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study. *Dev Med Child Neurol* 2007 ; **49** : 654–9.
- 5) Bonouvrié LA, Becher JG, Vles JSH, Vermeulen RJ, Buizer AI ; IDYS Study Group. The Effect of Intrathecal Baclofen in Dyskinetic Cerebral Palsy : The IDYS Trial. *Ann Neurol* 2019 ; **86** : 79–90.
- 6) Bonouvrié LA, van Schie PE, Becher JG, van Ouwerkerk WJ, Vermeulen RJ. Intrathecal baclofen for progressive neurological disease in childhood : a systematic review of literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 279–84.

バクロフェン髄腔内投与（ITB）療法は、何歳から治療できるか？

要約

1. 小児脳性麻痺児に対するバクロフェン髄腔内投与(ITB)療法は、年齢よりもポンプを植え込める体型(身長・体重)に規定される。

解説

Albright らは、小児脳性麻痺時に対するバクロフェン髄腔内投与(intrathecal baclofen : ITB)療法は、1.4 歳からポンプ植え込みが可能で痙縮軽減が得られたが、8 歳未満の子どもでは、それ以上の年齢の子どもよりも、手技に関連する重篤な有害事象の発生率が有意に高かったと報告しており¹⁾、低年齢で体型が小さい場合は、合併症に十分な注意が必要である。山口らは、3 歳以降の小児脳性麻痺でポンプ植え込みを行ったところ痙縮の軽減が得られ、ITB 療法に伴う副作用の発現頻度の増加は認めなかったと報告している²⁾。

小児脳性麻痺の痙縮を対象とした Hoving らのランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)では、最低年齢が4 歳であり³⁾、ジストニアを対象とした Bonouvrie らによる RCT では、最低年齢が7 歳であった⁴⁾。

いくつかの観察研究では、対象の最低年齢を3 歳、ポンプ植え込みの目安を身長 100 cm、体重 10 kg 以上としているが^{5, 6)}、Albright らは生後9 か月、体重 18 ポンド(約 8.2 kg)へのポンプ植え込み⁷⁾、Hagemann らは生後11 か月(身長63 cm・体重6.4 kg)への植え込みを報告している⁸⁾。

文献

- 1) Albright AL, Awaad Y, Muhonen M, et al. Performance and complications associated with the synchroMed 10-ml infusion pump for intrathecal baclofen administration in children. *J Neurosurg* 2004 ; **101** (1 Suppl) : 64-8.
- 2) 山口広貴, 鶴屋英里, 佐川 慶, ら. 小児痙縮に対するバクロフェン髄注療法の有用性の検討 - 使用成績調査の層別解析結果 -. *臨医薬* 2018 ; **34** : 153-79.
- 3) Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Becher JG, Vles JS ; Dutch Study Group on Child Spasticity. Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy : a randomised controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 ; **13** : 240-6.
- 4) Bonouvrié LA, Becher JG, Vles JSH, Vermeulen RJ, Buizer AI ; IDYS Study Group. The Effect of Intrathecal Baclofen in Dyskinetic Cerebral Palsy : The IDYS Trial. *Ann Neurol* 2019 ; **86** : 79-90.
- 5) 師田信人, 荻原英樹, 佐々木奈都, 北川雅史. 小児重度痙縮に対する ITB 療法の有効性と限界. *機能脳神経外* 2013 ; **52** : 149-154.
- 6) 金城 健, 我謝猛次, 栗国敦男, 安里 隆. 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. *日小児整外会誌* 2018 ; **27** : 246-50.
- 7) Albright AL, Ferson SS. Intrathecal baclofen therapy in children. *Neurosurgical Focus* 2006 ; **21** : e3.
- 8) Hagemann C, Schmitt I, Lischetzki G, Kunkel P. Intrathecal baclofen therapy for treatment of spasticity in infants and small children under 6 years of age. *Childs Nerv Syst* 2020 ; **36** : 767-73.

CQ5-3

5. バクロフェン髄腔内投与療法

バクロフェン髄腔内投与（ITB）療法は、どのような痙縮に推奨されるか？

推奨

1. 脳性麻痺の重度痙性両麻痺・四肢麻痺に対して推奨される。

GRADE 1B 推奨の強さ「強い推奨」/エビデンスの確実性「中」

2. 後天性脳障害が原因の重度痙縮に対して推奨されるが、十分な科学的根拠は乏しい。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「弱」

3. 遺伝性痙性対麻痺の重度痙縮と歩行障害に対して弱く推奨されるが、十分な科学的根拠は乏しい。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「弱」

解説

Hoving らによるエビデンスレベル2のランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT) (症例数 17)では、車椅子移動もしくは座位困難な重症脳性麻痺の痙性両麻痺と痙性四肢麻痺で、混合型症例であっても痙縮が顕著な症例を対象としており、プラセボ群と比較して痙縮に関して大きな改善を認め、痛みが軽減し、介護の容易さが改善したと報告している¹⁾。

Yoon らは、脳性麻痺と外傷性脳損傷や低酸素性脳損傷などの後天性脳損傷による、痙縮のバクロフェン髄腔内投与(intrathecal baclofen : ITB)療法の効果を比較した患者症例対照研究を報告し²⁾、ITB 療法が脳性麻痺および後天性脳損傷による痙縮軽減に効果的だったとしている。しかし、歩行可能な脳性麻痺では、トライアルで歩行機能の低下をきたす症例もあったため、ITB ポンプ植え込み前に、バクロフェントライアルで、有益な効果と悪影響を確認する必要があるとしている。そのほかにも、小児の後天性脳損傷が原因の痙縮に対して、ITB 療法が有効であるとした観察研究は、多く報告されている。

Margetis らによる前向き観察研究では³⁾、平均年齢 43 歳(20～68 歳)の遺伝性痙性対麻痺の対象患者 16 例中、トライアルが行われて効果を認めた 14 例に対してポンプ植え込みが実施され、modified Ashworth scale(MAS)と歩行機能の改善が得られたと報告している。トライアルの結果、ポンプ植え込みに移行しなかった 2 例のうち、1 例は 3 回目のトライアル(バクロフェン 150 μ g)で立位機能の低下を認めた症例であったことも報告しており、適応を十分に検討する必要がある。しかし小児が対象の報告はなく、今後、質の高い研究

報告が望まれる。

Ivanhoe らは、成人(年齢 24～82 歳)脳卒中後の痙縮を呈する症例に対して ITB 療法を行い、運動機能、QOL、および痙性筋緊張亢進に有意な改善が認められたと報告している⁴⁾。Meythaler らも発症から 6 か月経過した脳卒中患者の痙縮による筋緊張亢進に対して、ITB 療法を施行した前向き観察研究を報告しており、対象は 16 歳以上であったが、ITB 療法によって上下肢の痙縮軽減効果を持続的に得られたとしている⁵⁾。しかし小児が対象の報告はなく、今後、質の高い研究報告が望まれる。

歩行可能な脳性麻痺児に対する ITB 療法に関しては、Pin らによるシステマティックレビューにおいて、小児を対象とした研究は限定的で、エビデンスレベルが低く、一部の報告では ITB 後に歩行機能と移動能力を危うくしたとし⁶⁾、今後、質の高い研究結果が望まれる。

文献

- 1) Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Becher JG, Vles JS ; Dutch Study Group on Child Spasticity. Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy : a randomised controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 ; **13** : 240–6.
- 2) Yoon KY, Lee KC, Cho HE, et al. Outcomes of intrathecal baclofen therapy in patients with cerebral palsy and acquired brain injury. *Medicine (Baltimore)* 2017 ; **96** : e7472.
- 3) Margetis K, Korfiatis S, Boutos N, et al. Intrathecal baclofen therapy for the symptomatic treatment of hereditary spastic paraplegia. *Clin Neurol Neurosurg* 2014 ; **123** : 142–5.
- 4) Ivanhoe CB, Francisco GE, McGuire JR, Subramanian T, Grissom S. Intrathecal baclofen management of poststroke spastic hypertonia : implications for function and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil* 2006 ; **87** : 1509–15.
- 5) Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke* 2001 ; **32** : 2099–109.
- 6) Pin TW, McCartney L, Lewis J, Waugh MC. Use of intrathecal baclofen therapy in ambulant children and adolescents with spasticity and dystonia of cerebral origin : a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2011 ; **53** : 885–95.

CQ5-4

5. バクロフェン髄腔内投与療法

バクロフェン髄腔内投与（ITB）療法は、どのようなジストニアに推奨されるか？

推奨

1. 小児の二次性ジストニアに対して推奨されるが、十分な科学的根拠は乏しい。

GRADE 2C 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「弱」

2. 小児の遺伝性(一次性)ジストニアやその他のジストニアに対する効果は不明である。

GRADE D エビデンスの確実性「とても弱い」

解説

Buizer らは、小児に対する持続的なバクロフェン髄腔内投与(intrathecal baclofen : ITB)療法のシステマティックレビューを報告している¹⁾。そこでは、持続的な ITB 療法は、脳性麻痺児の痙縮とジストニアを軽減するのに効果がある可能性があるとしている。ここで採用されている研究が脳性麻痺を中心とした二次性ジストニアであり、それ以上の細かいジストニアの分類については言及されていない。Bonouvrie らは、2011 年に 8～17 歳の二次性ジストニア患児に対する ITB 療法のランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)を報告している²⁾。そこでは ITB 療法が日常のケアを改善させ、ジストニアも軽減させたとしているが、Barry-Albright dystonia scale (BADS) が改善したのはトライアル(ボラス投与)であり、外部ポンプと接続した髄腔内カテーテルからの 3 日間の治療では変化はみられなかった。Bonouvrie らはその後に、4～25 歳のジスキネジア性脳性麻痺患者に対する RCT で、ITB は患者の治療目標達成度が優位に高かったと報告している^{3,4)}。そこではジストニアの評価も行っており、ITB 群がプラセボ群と比較し、優位に投与 3 か月後の dyskinesia impairment scale (DIS) のいくつかのサブスコアが改善していた。Total と、ジストニアの total と rest が優位に改善し、逆にジストニアの activity や choreoathetosis は、有意差がなかった。また、BADS は有意差を認めず、これは DIS が BADS よりも測定状況が明確に定義されており信頼性が高いためではないかと考察している。しかし、そのためには BADS と DIS の再検査信頼性を調査する必要があると言及している。

遺伝性(一次性)ジストニアに対する ITB 療法の RCT や臨床研究は存在しないため、効果は不明だが、行われてはいる^{5,6)}。Albright らは、一次性ジストニアはジストニアのなかでも最も ITB 療法の反応が悪いとしている⁷⁾。淡蒼球内筋脳深部刺激療法(GPi-DBS)が選

扱されることが多く^{8,9)}、これに関しては第7章を参照されたい。

Allen らは、status dystonicus のレビューのなかで¹⁰⁾、治療に ITB 療法が有効であった小児例を含む報告もあれば、失敗であったとする報告もあるため、鎮静薬を減量したり経口薬を投与しても残存する場合に、ITB 療法や GPi-DBS を考慮するとしている。

Berweck らは、小児や思春期に対する ITB 療法のレビューを報告している¹¹⁾が、ジストニアは痙縮と比較してエビデンスレベルが低いとしている。二次性ジストニアのほかにも、体幹ジストニア¹²⁾、複合性局所疼痛症候群関連局所性ジストニア¹³⁾、status dystonicus¹⁴⁾の ITB 療法の文献を含んでいるが、いずれも症例報告である。

文献

- 1) Buizer AI, Martens BHM, Grandbois van Ravenhorst C, Schoonmade LJ, Becher JG, Vermeulen RJ. Effect of continuous intrathecal baclofen therapy in children : a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2019 ; **61** : 128–34.
- 2) Bonouvrié LA, van Schie PE, Becher JG, van Ouwkerk WJ, Reeuvijk A, Jeroen Vermeulen R. Effects of intrathecal baclofen on daily care in children with secondary generalized dystonia : a pilot study. *Eur J Paediatr Neurol* 2011 ; **15** : 539–43.
- 3) Bonouvrié LA, Becher JG, Vles JS, et al. Intrathecal baclofen treatment in dystonic cerebral palsy : a randomized clinical trial : the IDYS trial. *BMC Pediatr* 2013 ; **13** : 175.
- 4) Bonouvrié LA, Becher JG, Vles JSH, Vermeulen RJ, Buizer AI ; IDYS Study Group. The Effect of Intrathecal Baclofen in Dyskinetic Cerebral Palsy : The IDYS Trial. *Ann Neurol* 2019 ; **86** : 79–90.
- 5) Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, et al ; DBS study group for dystonia. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia : 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012 ; **11** : 1029–38.
- 6) Woon K, Tsegaya M, Vloeberghs MH. The role of intrathecal baclofen in the management of primary and secondary dystonia in children. *Br J Neurosurg* 2007 ; **21** : 355–8.
- 7) Albright AL, Ferson SS. Intrathecal baclofen therapy in children. *Neurosurg Focus* 2006 ; **21** : e3.
- 8) Lake W, Shah H. Intrathecal Baclofen Infusion for the Treatment of Movement Disorders. *Neurosurg Clin N Am* 2019 ; **30** : 203–9.
- 9) Zorzi G, Zibordi F, Garavaglia B, Nardocci N. Early onset primary dystonia. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 ; **13** : 488–92.
- 10) Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus : a practice guide. *Dev Med Child Neurol* 2014 ; **56** : 105–12.
- 11) Berweck S, Lütjen S, Voss W, et al ; ITB Working Party. Use of intrathecal baclofen in children and adolescents : interdisciplinary consensus table 2013. *Neuropediatrics* 2014 ; **45** : 294–308.
- 12) Narayan RK, Loubser PG, Jankovic J, Donovan WH, Bontke CF. Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology* 1991 ; **41** : 1141–2.
- 13) Bahl A, Tripathi C, McMullan J, Goddard J. Novel use of intrathecal baclofen drug delivery system for periodic focal dystonia in a teenager. *Neuromodulation* 2013 ; **16** : 273–5.
- 14) Grosso S, Verrotti A, Messina M, Balestri P. Management of status dystonicus in children. Cases report and review. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 390–5.

CQ5-5

5. バクロフェン髄腔内投与療法

バクロフェン髄腔内投与（ITB）療法は、どのような合併症あるいは副作用があるか？

要約

1. 小児のバクロフェン髄腔内投与 (ITB) 療法では、デバイス関連合併症、薬剤関連合併症、感染、脳脊髄液の漏出などに注意しなければならない。

GRADE C エビデンスの確実性「弱」

解説

Hasnat らは、小児脳性麻痺患者に対するバクロフェン髄腔内投与 (intrathecal baclofen : ITB) 療法のシステマティックレビューを報告しているが、含まれる研究のほとんどが腰椎穿刺などの一時的な髄腔内注入であり、介入期間も短期間であるため、埋め込みポンプを介した持続的な ITB 療法に関する安全性のエビデンスは得られていない¹⁾。埋め込みポンプ群と対照群のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が 1 つ含まれているが、ここでは合併症や安全性に関することは言及されておらず、同筆者による他の研究で報告されている²⁾。そのなかで Hoving らは、埋め込みポンプによる ITB 療法を受ける 17 例を前向きに観察している。平均観察期間は 18.4 か月 (12～24 か月) で、80 の副作用が報告され、そのうち 8 つが生命を脅かすものではない重大な副作用であった。3 つは手術を要するデバイス関連合併症で、4 つが薬剤関連であった。

小児の ITB 療法の合併症について報告している研究は、エビデンスレベルが高いものではなく、小児が多く含まれているいくつかのケースシリーズが存在する。Albright らは、73% が 16 歳未満である ITB 療法を受ける 68 例を前向きに観察しており、筋緊張低下と無気力が最も多く、カテーテル関連合併症が 31%、皮下漿液腫が 24%、脳脊髄液の漏出が 15% と報告している³⁾。Motta らは、平均年齢 13.7 歳の ITB 療法を受ける小児 200 例の合併症を報告しており、脳脊髄液の漏出が 11%、カテーテル関連合併症が 7%、感染が 7.5% であった⁴⁾。Borowski らは、手術時平均年齢 12 歳の 174 例の脳性麻痺患児の ITB 療法の合併症を報告しており、急性感染発生率は 4.0%、術後 60 日以降の慢性感染発生率は 1 年ごとに 1.0% であった。また、手術が必要となる合併症の発生率は 3 年で 31% であった⁵⁾。

Albright らは、ポンプポケット関連合併症と感染症の発生率、BMI との間には優位な相関関係はなかったが、8 歳未満ではそれ以上の小児より手術関連合併症の発生率が優位に高かったと報告している⁶⁾。特に低年齢の小児に対して ITB 療法を行う際は、合併症によ

り注意を払う必要がある。

Krach らは、年齢(平均年齢：ITB 療法群 12 歳 8 か月，非 ITB 群 12 歳 7 か月)，性別，粗大運動機能分類システム(gross motor function classification system：GMFCS)レベル，てんかんの有無，経管栄養の有無をマッチさせた後向きコホート研究で生存率を報告しており，ITB 療法を行っていても，対照群と生存曲線に有意差は認めなかった⁷⁾。

Burn らは，ITB 療法と側弯との関係性を調査する後向きの観察研究を報告している。そこでは ITB 療法を受けた一部の患者が，側弯を発症・進行させる可能性があるとしている⁸⁾，さらなる比較研究が求められる。

文献

- 1) Hasnat MJ, Rice JE. Intrathecal baclofen for treating spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015** : CD004552.
- 2) Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, et al ; Dutch Study Group on Child Spasticity. Safety and one-year efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 ; **13** : 247–56.
- 3) Albright AL, Gilmartin R, Swift D, Krach LE, Ivanhoe CB, McLaughlin JF. Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin. *J Neurosurg* 2003 ; **98** : 291–5.
- 4) Motta F, Buonaguro V, Stignani C. The use of intrathecal baclofen pump implants in children and adolescents : safety and complications in 200 consecutive cases. *J Neurosurg* 2007 ; **107** (Suppl 1) : 32–5.
- 5) Borowski A, Littleton AG, Borkhuu B, et al. Complications of intrathecal baclofen pump therapy in pediatric patients. *J Pediatr Orthop* 2010 ; **30** : 76–81.
- 6) Albright AL, Awaad Y, Muhonen M, et al. Performance and complications associated with the synchromed 10-ml infusion pump for intrathecal baclofen administration in children. *J Neurosurg* 2004 ; **101** (Suppl 1) : 64–8.
- 7) Krach LE, Kriel RL, Day SM, Strauss DJ. Survival of individuals with cerebral palsy receiving continuous intrathecal baclofen treatment : a matched-cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2010 ; **52** : 672–6.
- 8) Burn SC, Zeller R, Drake JM. Do baclofen pumps influence the development of scoliosis in children? *J Neurosurg Pediatr* 2010 ; **5** : 195–9.