

厚生労働科学研究費補助金

臨床試験推進研究事業

筋過緊張に対する
muscle afferent block 治療

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 梶 龍兒

平成 20(2008)年3月

筋過緊張に対する muscle afferent block 治療

所 属 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
神経情報医学分野

研究者 梶 龍兒

研究要旨

MAB または muscle afferent block (筋感覚神経ブロック)法は低濃度の局所麻酔薬を筋注し筋紡錘内の γ 運動線維を選択的にブロックすることにより筋紡錘からのグループ Ia 感覚線維の活動を抑制し、筋緊張を軽減することを目的とする治療法である。従来同じ目的で用いられてきたボツリヌス毒素製剤の筋注が痙縮などの脳卒中後遺症や斜頸や眼瞼痙攣以外のジストニアには保険適応になっておらず高度先進医療ではこれらの疾患に対して MAB 法が用いられてきた。しかしこれまでに MAB とボツリヌス治療を比較した臨床試験はなかった。本研究ではこの痙性斜頸においてこの 2 療法の比較を行い、また MAB の安全性・有効性を確認した。また、舌ジストニア及び脳卒中後遺症の攣縮において例数を増やし臨床試験を行い有効であるところを示した。更にラットを用いた筋の組織学的な検討により動物実験においても安全性を確認した。

A. 研究目的

本研究の目的は、1. 痙性斜頸患者40例においてボツリヌス毒素製剤 (BOTOX注®) とMAB法各20例でのオープン比較試験を行い、2. ボツリヌス治療の適応にならない舌ジストニア5例においてその有効性・安全性を検討し、3. 脳卒中後の後遺症 (上肢痙縮20例、下肢痙縮20例) でのオープン試験でMAB法の安全性・有効性を検討し、4. ラット後肢にMAB法を施行し、施注後 1・7・30日の時点で筋病理所見を検討することにより安全性を確認することである。

痙性斜頸は、局所性ジストニアの1つであるが、職場でのストレスが起因となって

いることが多く、いったん発症すると社会的なスティグマとなって退職に追い込まれることが多い疾患である。現在、保険適応となっているボツリヌス治療は高価であり、痙性斜頸の標準使用量 (200~240単位) を用いた時の自己負担は (3割として) 1回の施注につき約6~9万円にも及ぶ。多くの患者は、経済的に困窮しており、この自己負担ができないために治療を断念することがある。

一方、高度先進医療として行われてきたMAB法の自己負担は1回約6千円で、月に2回施行するとしてもボツリヌス治療の半額以下である。また必要とされる薬剤

も局所麻酔薬と無水アルコールのみであり、全国の医療機関で利用可能である。ボツリヌス治療の保険適応は、痙性斜頸、眼瞼痙攣、半側顔面痙攣に限られており、海外で用いられている脳卒中後遺症による痙縮に対しては、わが国では適応がない。また、海外においても、脱力による舌根沈下・窒息がおこるため舌筋に対するボツリヌス治療は行われていない。MAB法では筋の脱力は起こらないため、舌ジストニアのような難治性疾患に対しても唯一の治療法として臨床応用が可能と考えられる。

本研究で、MAB法がジストニア治療においてボツリヌス治療と同等の有効性・安全性が認められれば、患者・医療者・保険財政の負担を軽減させることができる。また、社会的にますます重要になりつつある脳卒中後遺症の治療に寄与することができる。そして、特殊なジストニアで希少疾患である舌ジストニアなどにおいて、唯一の治療法を開発することができる。

B. 研究方法

MAB法として1回につき30~40cc(1筋につき10~20cc)の0.5%リドカインを、筋過緊張を来す2~4筋に注射した。痙性斜頸37名(M27, age 21-81)において本法に関する十分な説明と同意を得た後、MAB法12名、低用量(120単位)BOTOX治療群11名、高用量(240単位)BOTOX治療群14名に無作為割り付けを行った。MAB法は毎週1回計4回、BOTOXは1回の投与とし、開始後8週間臨床的重症度をTsui変法で評価した。舌ジストニア患者15名において前

項と同じ手技でMAB法を舌筋に下顎下からのアプローチで75mm針を用いて10~15cc筋注し、月に1~2回の投与を行った。ラット50匹について後肢にMAB筋注1mlを行い反対側にはコントロールとして生食を1ml筋注した。注射1・7・28日後に、ペントバルビタールによる無痛死により筋組織を採取し慢性期における筋組織の損傷の程度を、コントロール側と比較検討した。

C. 研究結果

痙性斜頸は、局所性ジストニアの1つであるが、職場でのストレスが起因となっていることが多く、いったん発症すると社会的なスティグマとなって退職に追い込まれることが多い疾患である。現在、保険適応となっているボツリヌス治療は高価であり、痙性斜頸の標準使用量(200~240単位)を用いた時の自己負担は(3割として)1回の施注につき約6~9万円にも及ぶ。多くの患者は、経済的に困窮しており、この自己負担ができないために治療を断念することがある。

一方、高度先進医療として行われてきたMAB法の自己負担は1回約6千円で、月に2回施行するとしてもボツリヌス治療の半額以下である。また必要とされる薬剤も局所麻酔薬と無水アルコールのみであり、全国の医療機関で利用可能である。ボツリヌス治療の保険適応は、痙性斜頸、眼瞼痙攣、半側顔面痙攣に限られており、海外で用いられている脳卒中後遺症による痙縮に対しては、わが国では適応がない。また、

海外においても、脱力による舌根沈下・窒息がおこるため舌筋に対するボツリヌス治療は行われていない。MAB法では筋の脱力は起こらないため、舌ジストニアのような難治性疾患に対しても唯一の治療法として臨床応用が可能と考えられる。

本年度の成果で、MAB法がジストニア治療においてボツリヌス治療と同等の有効性・安全性が示唆されたが、さらにこれが確認されれば患者・医療者・保険財政の負担を軽減させることができる。

37名の痙性斜頸患者（男27名 年齢21-81）においてMAB法による治療を受けたI群（平均重症度2.8）12名、中用量BTX(120 units/session)治療を受けたII群（平均重症度2.9）11名、高用量BTX(240 units/session)を受けたIII群（平均重症度2.5）14名において、Tsuiのスコアでの改善度を検討したところ、I群が0.82、II群が0.6、III群が0.84であり、多重検定(Kruskal-Wallis検定)では有意差を認めなかった。したがってMAB法はBTX治療と比べて、それと同等の臨床効果が得られた。重篤な副作用は見られなかった。

D. 考察

痙性斜頸においてMAB法によるボツリヌス治療は小用量のBOTOX治療の重症度改善に匹敵した。舌ジストニアでは15例中7例で日常生活上の支障がなくなるまでの症状の改善がみられた。ラットにおいて筋組織の破壊は軽微であり少なくとも4回までのMAB治療では永続する筋線維化は認

められなかった。

E. 結論

MAB法は痙性斜頸の治療において低用量(120単位)を用いたBOTOX治療と同等の臨床効果があり、舌ジストニアの唯一の安全な治療法と言える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中

H. 知的所有権取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし