エピドラスコピー時にヒアルロニダーゼを使用した6症例

平良 豊* 比嘉康敏* 加治佐淳一* 仲宗根しのぶ*

【要旨】 われわれは6例の慢性難治性腰下肢痛に対してエピドラスコピーによる機械的癒着剥離後にウシ由来ヒアルロニダーゼ(エイチラーゼ®)を硬膜外腔に投与した。6例中4例でVAS値が著明に低下し、その効果は3ヵ月以上持続した。この薬剤による有害事象はなかった。ヒアルロニダーゼはエピドラスコピーの効果を増強させることが期待される。

キーワード：エピドラスコピー，ヒアルロニダーゼ，慢性難治性腰下肢痛

はじめに

ヒアルロニダーゼは間質組織の器質であるヒアルロン酸を分解することにより薬液浸透の障壁を減らして、薬液の吸収や拡散を促進するアジュバントである¹⁾。この薬物の拡散を促進するという効果を利用して、眼科、歯科、形成外科領域で局所麻酔薬に混ぜて使用されている。そのほかに薬液の吸収を早める効果を利用して、造影剤と混合して皮下注射する経皮的尿路造影に使用される。さらにこの薬物は浮腫を軽減させる効果もあることから、移植臓器の浮腫²⁾、喉頭浮腫³⁾、嵌頓包茎⁴⁾、腸重積⁵⁾等の治療にも応用されている。痛み治療の分野では硬膜外腔の癒着を融解させ、加えて浮腫を軽減させる効果を利用して、Raczカテーテルによる硬膜外神経形成術⁶⁾、硬膜外ブロックにおける添加薬液⁷⁾、エピドラスコピーの灌流液への添加⁸⁾などの試みがなされ、その有効性が報告されている。しかしながらわが国ではエピドラスコピーへの使用については報告がない。今回われわれは慢性難治性腰下肢痛の6症

例に対し、エピドラスコピーによる癒着剥離終了時にウシ由来ヒアルロニダーゼ(エイチラーゼ®)の使用を試みたので報告する。

I 対 象

従来の保存的治療(リハビリテーション、薬物療法、神経ブロック療法)に抵抗性の慢性腰下肢痛の患者に対してエピドラスコピーを行った。2012年9月11日から10月30日までにエピドラスコピーを行った6症例に対してウシ由来ヒアルロニダーゼを使用した。エピドラスコピーの適応の決定に際しては、事前のMRI、硬膜外造影で硬膜外腔の癒着が疑われ、癒着剥離により症状が改善されと考えられる症例とし、かつコントロールの悪い糖尿病、易感染性、出血傾向、脳血管疾患の患者を除外した。術前にエピドラスコピーの有効率は当院では62%であること⁹⁾、合併症(膀胱直腸障害、下肢の麻痺)のリスクについて説明し同意を得た。ヒアルロニダーゼについてはわが国の厚生労働省の承認を受けていないこと、および国内外での合併症の報告について説

*牧港クリニック「痛みの治療センター」

著者連絡先 平良 豊
〒901-2131 沖縄県浦添市牧港4-24-7
牧港クリニック「痛みの治療センター」

表1 エピドラスコピー中にヒアルロニダーゼを使用した症例

NO	年齢	性	診断名	効果	備考
1	40	男	腰椎椎間板ヘルニア (L5/S1)	著効	
2	30	男	第5腰椎後方すべり症	著効	4週目に一過性の腰痛出現したが、腰部硬膜外ブロックで痛み消失
3	80	女	腰椎手術後症候群	無効	後にRaczカテーテルを行ったが無効
4	70	女	腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア (L5/S1)	無効	後にL5/S1 椎間板造影で完治した
5	68	男	腰部脊柱管狭窄症	著効	
6	73	女	腰部脊柱管狭窄症	著効	

明し同意を得た。

対象患者は、腰部脊柱管狭窄症3例(うち1例は椎間板ヘルニア合併)、第5腰椎後方すべり症1例、腰椎手術後症候群(failed back surgery syndrome: FBSS)1例、腰椎椎間板ヘルニア1例であった(表1)。

II エピドラスコピーの手順

体位は腹臥位とし、円柱状枕を2本縦に並べ、中心部を開けて腹圧がかからないように工夫し、その上に大きな柔らかめの枕を置いて、その上に患者を腹臥位とした。これにより腹圧を逃がすとともに、腰部を前屈位としてL5/S1の直線化を図った。経鼻カニューレから酸素1L/minを投与した。経皮的動脈血酸素飽和度、呼気二酸化炭素ガス分圧、心電図、非観血的血圧測定をモニターしながら、フェンタニル1～2A+生食100mlを200ml/hr程度のスピードで持続点滴しながら、1%プロポフォールを50～100 μ g/hrで持続静脈内注入し、痛み刺激で体動する程度の浅い静脈麻酔を維持した。

術野を7.5%ポビドンヨードスクラブ剤を用いてブラッシング後エタノール綿で拭き取り、乾燥後再度10%ポビドンヨードで消毒した。刺入部を1%リドカイン(E入り)3mlで局所麻酔後、メスで約5mmの皮切を行い、17G Tuohy針を刺入し、ガイドワイヤーを挿入した。ダイレーターで刺入創を拡張したあと、イントロデューサーを挿入した。ビデオガイ

ドカテーテルを挿入し、生理食塩水を灌流(200ml/hr)し、X線透視画像とカメラ画像を見ながら硬膜外腔背側正中部、次いで側方を剥離しつつ硬膜外腔を上行した。可能な限りL2まで観察し、必要に応じて剥離操作を行った。剥離終了後ヒアルロニダーゼ1,500単位を3ml生理食塩水に溶解し、原因部位に近いところにビデオガイドカテーテル先端を置き、注入した。ビデオガイドカテーテルを抜去し、イントロデューサーから造影剤(イオヘキソール)5mlを注入し、X線撮影した。最後に0.5%メピバカイン6ml+コハク酸メチルプレドニゾロン40mgを注入した。刺入部の皮膚をナイロン糸で縫合した。術後4時間後にセフトリアキソンナトリウム1gを点滴静注した。

痛みの評価は1週間、2週間、3週間、4週間、2ヵ月、3ヵ月後にvisual analogue scale(VAS)で行った。

III 結 果

6例中4例で術後VASは著明に減少し、以後外来通院不要となった。3ヵ月後のVAS 0cmが3例、VAS 2cmが1例であった。いずれも電話調査での回答によると特にブロックをしてほしいほどでなく、日常生活に支障なく、仕事もできているとのことであった。

2例では無効であった。NO3のFBSSの患者では、

図1 エピドラスコピー後のVAS値の変化

L5の椎弓切除後で、その部位の癒着が強くビデオガイドカテーテルは癒着部位を越えることができず、S1神経根周囲の剥離操作のみを行った。術後はまったく痛みの改善がみられなかった。3ヵ月後にRaczカテーテルによる治療を行ったが、それでも効果はなかった。その後は外来通院で硬膜外ブロックを続けている。もう1例の無効であったNO4は腰部脊柱管狭窄症で、7年前に2度エピドラスコピーを行い痛みが消失していたが、今回は無効で、2ヵ月後にもう一度エピドラスコピーを行ったが、これも効果がなかった。MRIではL4/5の椎間板の膨隆によるL5神経根の圧迫が見られたため、椎間板造影を行った。椎間板への注入量が7mlを超えたところで硬膜外腔への造影剤流出と下肢への強い放散痛が出現した。造影後は下肢痛は完全に消失した。造影時の椎間板内加圧注入によって突出したヘルニアが破裂し、急速にヘルニアの圧力が低下して神経根圧迫が解除されたものと推察した(図1)。

IV 考 察

哺乳類の睪丸組織に結合組織の透過性を変化させる因子があることが報告され、その因子は皮内に注

射された毒素と色素の拡散を促進することが報告された¹⁾。その因子は“spreading factor”と呼ばれ、その後ヒアルロニダーゼとして同定された。ヒアルロニダーゼは間質マトリックスと基底膜に広範囲に見られるグルコサミノグリカンであるヒアルロン酸を一過性に減成させる。間質ジェルの主要な構成要素であるヒアルロン酸は組織間の物質の流れを抑制する。ヒアルロニダーゼは直径200nmの分子の組織間での浸透を20倍にするといわれている¹⁰⁾。注射されたヒアルロニダーゼの消失メカニズムに関しては明らかでないが、成人では間質マトリックスに対するヒアルロニダーゼの効果は48時間で完全に消失する¹¹⁾。

米国食品医薬品局(Food and Drug Administration)は経皮的尿路造影時の造影剤の吸収を促進させる補助薬として、造影剤と混ぜて皮下注射する使用法と硝子体出血の治療においてヒアルロニダーゼの使用を承認している。その他の目的での使用はすべて適応外使用であるが、嵌頓包茎、腸重積嵌頓、喉頭蓋上気道浮腫、移植臓器の拒絶反応による浮腫の軽減という目的でも広く使われている^{2)~5)}。

痛み治療の分野では慢性腰下肢痛における硬膜外腔の癒着の解除と神経根の浮腫の軽減という目的で使用されている。神経根の浮腫が神経根症発生の病理的プロセスの一過程と考えられていることから、ヒアルロニダーゼの浮腫に対する軽減作用が痛みの軽減に重要な役割を果たしているものと考えられる。最初の報告はRaczによる経皮的硬膜外神経形成術での使用である⁶⁾。さらに彼らは高張食塩水(10% NaCl)の併用は相加的効果があることを示唆している¹²⁾。エピドラスコピーへの応用としては、Geurtsらが機械的癒着剥離後に120mgのメチルプレドニゾロン、600単位のヒアルロニダーゼ、150 μ gのクロニジンを注入している¹³⁾。またDonatoらはエピドラスコピー時の灌流用生理食塩水200mlにヒアルロニダーゼ150単位を混ぜて使用している⁸⁾。KimらはFBSSに腰部硬膜外ブロックを行った60例を0.25%

ブピバカイン5mlにトリウムシノロン80mgを加えた群と、ヒアルロニダーゼ1,500単位を加えた群、トリウムシノロンとヒアルロニダーゼの両方に加えた群の3群に分け、12週間追跡しその効果を比較した。トリウムシノロンとヒアルロニダーゼを加えた群は他の群よりも有意にVAS, Oswestry Disability Indexを改善した⁷⁾。このことからヒアルロニダーゼは局所麻酔薬とステロイドの効果を増強させることが示唆された。

本邦においては、ヒアルロニダーゼはRaczカテーテルによる硬膜外神経形成術に使用されているが¹⁴⁾、エピドラスコピーに応用したという報告はない。これまでの海外での報告から安全性に問題なく有効性は十分に期待できると考え、インフォームドコンセントを得た上でエピドラスコピーによる機械的癒着剥離後にビデオガイドカテーテルからヒアルロニダーゼ1,500単位を注入した。6例に使用したが、そのうち4例では著効を示し、3ヵ月を経過しても再発がみられない。症例が少ないためこの成績と従来のエピドラスコピーの成績とを比較して論じることができないが、印象としては3ヵ月経過しても痛みが再発していないことから、Kimらの報告と同様に再発までの期間が延長する可能性がある。

われわれの症例ではヒアルロニダーゼの副作用はまったくみられなかった。ヒアルロニダーゼの副作用としてはこれまでにアレルギー反応以外の報告はない。繰り返しの使用はアレルギー反応のリスクが増すといわれており、繰り返し投与によるアナフィラキシーの2例と急性蕁麻疹の1例の報告がある^{15), 16)}。アナフィラキシーの2例のうち1例は初回の投与で、他の1例は2回目の投与で起きている。この2例は事後に100倍希釈のヒアルロニダーゼで皮内テストを行ったところ、いずれも陽性の反応を示した。これは事前に皮内テストを行うことにより、アナフィラキシーを避けることができる可能性を示唆している。また、急性蕁麻疹の症例は数回目の投与で起きている。以上のことからわれわれはすべて

のケースでヒアルロニダーゼ150U/mlのうち0.02mlを使用して皮内テストを行った。現在使用しているヒアルロニダーゼは動物組織からの不純物の混入がある可能性があるため、アレルギー反応のリスクは比較的高い薬物であると考えられる。今後は遺伝子組み換え技術による製剤に代えていくことを検討すべきと思われる。

ヒアルロニダーゼを6例のエピドラスコピー終了時に使用したが副作用なく、良好な結果が得られた。ヒアルロニダーゼはアレルギー反応への注意を払いながら使用すれば有用な薬剤であると思われた。

参考文献

- 1) Hobby GL, Dawson MH, Meyer K, et al. : The relationship between spreading factor and hyaluronidase. *J Exp Med* 73 : 109-123, 1941
- 2) Johnsson C, Hällgren R, Elvin A, et al. : Hyaluronidase ameliorates rejection-induced edema. *Transpl Int* 12 : 235-243, 1999
- 3) Venkatesh KH, Rao GS : Treatment of supraglottic airway edema by local hyaluronidase. *Anesthesiology* 106 : 1254-1255, 2007
- 4) DeVries CR, Miller AK, Packer MG : Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. *Urology* 48 : 464-465, 1996
- 5) McGuire B, Brannigan AE, O'Connell PR : Hyaluronidase assisted reduction of intestinal intussusception : a novel application. *Ir Med J* 98 : 146-147, 2005
- 6) Racz GB, Heavner JE, Trescot A : Percutaneous lysis of epidural adhesions - evidence for safety and efficacy. *Pain Pract* 8 : 277-286, 2008
- 7) Kim SB, Lee KW, Lee JH, et al. : The effect of hyaluronidase in interlaminar lumbar epidural injection for failed back surgery syndrome. *Ann Rehabil Med* 36 : 466-473, 2012
- 8) Donato AD, Fontana C, Pinto R, et al. : The effectiveness of endoscopic epidurolysis in treatment of degenerative chronic low back pain : a prospective analysis and follow-up at 48 months. *Acta Neurochir Suppl* 108 : 67-73, 2011
- 9) 平良豊, 比嘉康敏, 加治佐淳一 : エピドラスコピーによる慢性難治性腰下肢痛の治療. *日臨麻会誌* 30 : 310-314, 2010
- 10) Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, et al. : A recom-

- binant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J Control Release* 114 : 230-241, 2006
- 11) Menzel EJ, Farr C : Hyaluronidase and its substrate hyaluronan : biochemistry, biological activities and therapeutic uses. *Cancer Lett* 131 : 3-11, 1998
 - 12) Heavner JE, Racz GB, Raj P : Percutaneous epidural neuroplasty : prospective evaluation of 0.9% NaCl versus 10% NaCl with or without hyaluronidase. *Reg Anesth Pain Med* 24 : 202-207, 1999
 - 13) Geurts JW, Kallewaard JW, Richardson J, et al. : Targeted methylprednisolone acetate/hyaluronidase/clonidine injection after diagnostic epiduroscopy for chronic sciatica : a prospective, 1-year follow-up study. *Reg Anesth Pain Med* 27 : 343-352, 2002
 - 14) 松本富吉, 野坂修一 : 術後難治性腰下肢痛 (Failed back surgery syndrome : FBSS) に対するスプリングガイドカテーテルを用いた硬膜外神経形成術 (neuroplasty) の 1 症例. *ペインクリニック* 30 : 649-654, 2009
 - 15) Lee HK, Choi EJ, Lee PB, et al. : Anaphylactic shock caused by the epidurally-administered hyaluronidase. *Korean J Pain* 24 : 221-225, 2011
 - 16) Kim JH, Choi GS, Ye YM, et al. : Acute urticaria caused by the injection of goat-derived hyaluronidase. *Allergy Asthma Immunol Res* 1 : 48-50, 2009

Targeted Hyaluronidase Injection during Epiduroscopy for Chronic Low Back Pain : Follow-up of Six Cases for Three Months

Yutaka TAIRA, Yasutoshi HIGA, Junichi KAJISA, Shinobu NAKASONE

Pain Treatment Center, Makiminato Clinic

We used hyaluronidase derived from bovine testicular tissue by mechanical adhesiolysis in epiduroscopy in 6 cases with chronic low back pain. Four of these cases showed a significant reduction of VAS for pain after the procedure and this effect continued for 3 months. There were no side effects of hyaluronidase. We conclude that the use of hyaluronidase is likely to enhance the efficacy of epiduroscopy.

Key Words : Epiduroscopy, Hyaluronidase, Chronic low back pain