

肉毒桿菌毒素處理痙攣型腦性麻痺的成效

台北榮總復健部 楊翠芬主任

在腦性麻痺的幾種類型中，以痙攣型發生的機率最高。肢體的嚴重肌肉痙攣不但會影響運動功能及生活的獨立自主性，增加照顧的困難，長期下來更會造成關節的變形及脫臼。但是肌肉痙攣也並非完全沒有好處，在力量很差的患者下肢適度的痙攣有助於移位，可降低骨質疏鬆及肌肉萎縮的程度，並避免過度肥胖的產生。所以針對每個患者肌肉痙攣的問題，到底需不需要降低，若需要降低，要降低到什麼程度最理想，必須要有個別化的考量。治療肌肉痙攣的方法很多，可分為保守及積極的療法。保守療法包括避免不良刺激、治療性擺位及運動、支架和藥物治療等；但是當保守療法的效果不理想，或是合併利害的副作用時（例如藥物），應該考慮比較積極的療法。

積極的療法除了骨科矯正手術外，針對神經方面可進行的療法包括酚劑神經阻斷術（phenol intramuscular neurolysis）、肉毒桿菌毒素的注射（botulinum toxin type A injection）、選擇性背神經根切除術（selective dorsal rhizotomy），以及椎管內 baclofen 注射（intrathecal baclofen）。以上四種治療根據其特性可分為局部或廣泛性療效，及暫時性或永久性療效。肉毒桿菌毒素的注射屬於局部及暫時性的治療，以下將詳細討論此類治療用於痙攣型腦性麻痺患者的臨床應用。

藥物治療機轉

肉毒桿菌毒素是臘腸毒桿菌（*Clostridium botulinum*）的蛋白產物，在七種神經毒素中（分別為 A、B、C1、D、E、F 及 G 型），A 型肉毒桿菌毒素為效力最強的一種，並且目前較常被用來處理諸如半邊顏面痙攣（hemifacial spasm）、斜視（strabismus）、眼瞼痙攣（blepharospasm）、肌張力不全（dystonia）、多汗（hyperhidrosis）、流涎（drooling）及肌肉痙攣（spasticity）等臨床問題。肉毒桿菌毒素作用部位位於神經肌肉交界點（neuromuscular junction）的乙醯膽素突觸末梢的細胞膜（cholinergic presynaptic membrane），它會不可逆的與上面的接受器結合。這種結合會抑制乙醯膽素（acetylcholine）的釋放，造成所謂的化學性去神經化（chemodenervation），以及臨床上肌肉痙攣的降低。但是去神經化的神經末梢會再生，而使得肌肉痙攣降低的效果只能維持約三、四個月左右。因此為了長期維持肌肉痙攣的降低及避免骨骼肌肉系統的變形，反覆的施打肉毒桿菌毒素是有需要的。

臨床應用及技術

前面已經提過肉毒桿菌毒素的注射屬於局部性的治療，所以若患者的肌肉痙攣屬於廣泛性的，並不適合這種治療，應視每位病人的個別狀況，選擇採用藥物治療或者是椎管內 baclofen 注射。若病人明顯在上肢或下肢有幾組肌肉特別

緊張，評估結果認為影響功能或造成照顧上的困難，或者有很高的機會會造成關節的變形，這些均為施打肉毒桿菌毒素的適應症。一般腦性麻痺患者上肢經常需要治療的肌肉包括二頭肌 (biceps)、旋前肌 (pronator)、屈腕肌 (wrist flexor)、屈指肌 (finger flexor) 及拇指內收肌 (adductor pollicis)；下肢常需要治療的肌肉包括屈髖肌 (hip flexor)、髖內收肌 (hip adductor)、脛旁腱 (hamstring)、腓腸肌 (gastrocnemius) 及後脛骨肌 (posterior tibialis)。目前臨床上可用的 A 型肉毒桿菌毒素製劑有兩種品牌，分別為 Botox 及 Dysport，它們的效力 (potency) 不同，使用時在劑量方面要特別注意。若使用 Botox，視痙攣嚴重程度及肌肉大小，上肢每塊肌肉建議劑量為每公斤體重 1-2 單位，下肢每塊肌肉建議劑量為每公斤體重 3-6 單位，每次治療的總劑量約為每公斤體重 12-16 單位，在兒童患者以不要超過 300 單位較安全。肉毒桿菌毒素是粉狀結晶物，每一瓶裝含有 100 單位，視注射部位決定是用 1 或 2cc 的 0.9% 氯化鈉溶液充分溶解來使用，已經沖泡開的藥劑要儘快使用，最好能在 4 個小時內注射。因為此神經毒素到底是蛋白產物，並且並不是純製劑，在製造的過程中，會要加入其他的蛋白物質形成複合體來使用，所以約有 3 到 5% 的患者會對注射藥劑產生抗體，而使得療效大受影響，目前正在發展中的新藥同時也致力於降低針劑內含的蛋白質成分，希望因而可以降低抗體產生的機率，此外兩次治療的間隔若能至少間隔三個月以上，並且在不影響療效的前提下，以最低劑量的肉毒桿菌毒素治療，威信也有助於避免抗體的產生。因為療效是暫時的，當然是可以藉由反覆性的施打來維持肌肉痙攣的降低，但是當孩子長到六、七歲以上，常常因為肌肉的變大，對肉毒桿菌毒素的反應也較不理想，這時候應該要考慮改採療效較明顯也較持久的骨科手術才對。

肉毒桿菌毒素的施打只要注射於肌肉內即可，一般不需麻醉，技術簡單，併發症少，目前幾乎已取代過去的酚劑神經阻斷術，只是治療費用的昂貴是個較大的問題。至於在兒童患者是否有需要以肌電診斷在治療時協助定位要施打的肌肉，這一點在臨床上相當有爭議；原則上若是對象為較大且可合作的患者，在治療比較深層的肌肉，例如屈髖肌及後脛骨肌，和前臂的肌肉時，若能輔以肌電圖的定位確實會得到較佳的療效；但是在不能合作的兒童患者，若一定要進行肌電診斷的定位，最好是在短暫的全身麻醉下進行，才有辦法作精確的定位。另外一種可行的做法是可以同時在部份肌肉注射肉毒桿菌毒素，其他肌肉肌肉則進行酚劑神經阻斷術，以降低肉毒桿菌毒素的劑量及費用，並達到同時治療多塊肌肉的目的。有別於酚劑神經阻斷術，肉毒桿菌毒素在治療後，因為併發症少，在活動上並沒有什麼禁忌，但是因為藥物需要時間擴散到神經肌肉交界點 (neuromuscular junction) 才會產生作用，所以要有幾天的時間才會看到療效。注射後，約有百分之七的機會會合併一些併發症，它們通常都很輕微而且只持續幾天，最常見的是注射部位周圍肌肉的無力；其他不到百分之一的治療會合併注射部位的疼痛、疲累、嗜睡、尿失禁、感冒症狀、發燒及皮膚

疹子等症狀；這些併發症的產生通常跟注射總劑量較有關係。

療效的評估

根據這些年來的研究顯示，適當的選用劑量及注射肌肉，肉毒桿菌毒素證實可有效降低肌肉痙攣、增加關節活動度、改善行動功能及步態；我們在 1999 年發表於台灣醫誌的研究，亦發現這項治療可有效改善行動功能和走路速度，但在為期短短三個月的追蹤期內，步態並沒有明顯進步。針對治療上肢肌肉痙攣的研究較少，但一般均認為仍有不錯的成效，我們在 2001 年追蹤治療上肢肌肉痙攣的腦性麻痺患者，得到的結論也是肉毒桿菌毒素的治療可以有效改善精細動作功能，動作型態及生活自理能力，並減輕照顧者的負擔。

出處：Alexander MA, Matthews DJ. Pediatric Rehabilitation: principles and practice. 4th edition.