上下肢痙縮に対するボツリヌス療法と機能改善

蜂須賀明子¹⁾ 松嶋 康之¹⁾ 和田 太²⁾ 佐伯 覚¹⁾

要旨：脳卒中後の上下肢痙縮に対するボツリヌス療法は、「脳卒中治療ガイドライン 2009」以降、グレード A で推奨されている。上肢痙縮に関しては、上腕、前腕および手指屈筋群へのボツリヌス毒素の注射は、痙縮の軽減、関節可動域の増加および日常生活上の介助量軽減に有効とされる。下肢痙縮に関しては、下腿筋群へのボツリヌス毒素の注射は、痙縮の軽減に有効とされる。しかし、ボツリヌス療法による機能改善についてエビデンスは不十分である。当院では、ボツリヌス療法と短期入院リハビリ強化を行い、機能改善を目指す治療に取り組んでいる。治療に際して目標設定を行い、目標に応じたボツリヌス投与と、投与筋の持続伸張、課題指向型訓練、ロボット支援訓練、自主訓練指導などのリハビリテーションを行う。脳卒中後の上下肢痙縮に対するボツリヌス療法は、リハビリテーションと併用することで、痙縮のみならず、機能改善をもたらす可能性がある。

Key words: botulinum, spasticity, stroke, rehabilitation

はじめに

ボツリヌス療法は、「脳卒中治療ガイドライン 2009」以降、脳卒中後の上下肢痙縮に対してグレード A として推奨され、痙縮の軽減や関節可動域の増大、日常生活上の介助量軽減に有効である^{1,2)}。本邦では、2010 年 10 月に A 型ボツリヌス毒素製剤の上肢痙縮および下肢痙縮に対する適応が追加となった。A 型ボツリヌス毒素製剤は、骨格筋の神経筋接合部に作用し、神経終末でアセチルコリンの放出を抑制し、筋収縮を阻害することで痙縮を軽減する。日本で使用できる A 型ボツリヌス毒素製剤(ボトックス®)は、上肢 240 単位、下肢 300 単位、上下肢合計 360 単位が使用上限で、薬価は 100 単位あたり 87,536 円、効果は約 3 カ月とされる。また、理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならず、これらの治療と併用して使用するよう明記されている。ボツリヌス療法は脳卒中による麻痺自体を改善するものではない。近年では、ボツリヌス毒素の反復投与で痙縮の更なる改善や、上肢は着衣動作の改善、下肢は歩行スケール

や歩行速度の改善など、ボツリヌス療法による能動的な動作を含む機能改善が報告されつつある^{3,4)}。しかし、ボツリヌス療法による機能改善は、そのリハビリテーション(リハ)併用効果を含めてエビデンスはまだ不十分である。今回、脳卒中後上下肢痙縮に対するボツリヌス療法の現状と、機能改善に向けたボツリヌス療法の取り組みについて、当院の取り組みと文献的考察を交えて紹介する。

当院の上下肢痙縮に対するボツリヌス療法の現状

当院では、これまでにのべ 200 症例以上の脳卒中後の上下肢痙縮に対してボツリヌス療法を行っている。2010 年 10 月 1 日～2015 年 2 月 28 日の期間、当院でボツリヌス療法を施行した 76 症例(男性 56 名、女性 20 名)のべ 228 名を対象に、臨床的な特徴、ボトックス®の投与部位(肢体)、投与間隔、投与筋、投与量などを診療録より後方視的に検討した。症例の平均年齢は 57.7±13.6 歳、痙縮の原因は脳出血 38 例、脳梗塞 24 例、くも膜下出血 5 例、外傷性脳損傷 5 例、その他 4 例であった。投与部位は、上肢のみ 19%、下肢のみ 32%、上下肢 49% で上下肢同時投与の症例が最も多く、また全体の 80% 以上で下肢に対するボツリヌス療法を行っている。平均投与量は、上肢 127 単位、下肢 253 単位、上下肢を合わせた総投与量は平均 287 単位であり、投与部位や投与量

¹⁾産業医科大学リハビリテーション医学講座

²⁾東京女子医科大学リハビリテーション科

(2015 年 10 月 26 日受付, 2015 年 10 月 31 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10395

とも下肢優位の傾向を認める。特に 2010 年 10 月～2011 年 12 月の期間前半、2012 年 1 月～2015 年 2 月の期間後半を比較すると、上肢および下肢の各平均投与量は著変なく、上下肢の総投与量は平均 65 単位増加しており、上下肢同時投与の増加を示唆する。投与間隔は、上肢平均 6.0 カ月(中央値 4.0 カ月)、下肢平均 5.6 カ月(中央値 5.0 カ月)と一般的な薬効である 3 カ月より長い。ボツリヌス投与 3 カ月後に、痙縮は再燃するがリハビリを併用して改善した機能は維持される症例をしばしば経験する。投与筋とその投与量は、上肢のターゲットは肘屈曲が多く、上腕二頭筋の投与量は平均 51.2 単位、投与箇所も平均 3.7 と上肢最大である(Fig. 1)。下肢のターゲットは内反尖足と槌趾が多く、特に内反に対する後脛骨筋や、槌趾に対する長趾屈筋、長母趾屈筋の投与量は平均 44.4～60.5 単位、投与箇所は平均 2.5～3.0 箇所と、筋の大きさに比し多い量を分割して投与している(Fig. 2)。その背景として、内反と槌趾は、リハビリや装具療法のみで十分な矯正効果を得にくく、ボツリヌス療法は直接的で有効な治療であることが挙げられる。

注射方法は、視診、触診、超音波、筋電図、電気刺激ガイドによる筋同定および薬剤投与がある。表在筋は視診や触診のみで行われることが多いが、深部筋は超音波や筋電図、電気刺激を用いることが推奨されている。しかし、表在筋の腓腹筋でも電気刺激を併用したほうが正確性は高いと報告されている⁵⁾。また、当施設における超音波ガイド下の投与では、腓腹筋とヒラメ筋はわずかな深さの違いであり、ブラインドによる打ち分けは定説より難しいと考える。腓腹筋とヒラメ筋はいずれも尖足の原因であるが、二関節筋と単関節筋の違いがあり、機能改善にはその打ち分けが望ましい。一方、下肢深部筋である後脛骨筋や長趾屈筋、長母趾屈筋は、超音波ガイドはエコーの減衰や脛骨などで筋同定が困難で、その打ち分けには電気刺激が有用な場合がある。これらの特徴を理解し、症例に応じた最適な方法で投与できるとよい。

当院の上下肢痙縮ボツリヌス療法と機能改善

脳卒中後の上下肢痙縮に対するボツリヌス療法による機能改善について、我々の取り組みを紹介する。まず、本人や家族の希望と身体所見から適切な目標を設定する。目標で多いものとして、上肢は手指衛生の保持(手指を伸展し手洗いしやすい)、更衣のしやすさ(肘屈曲や手掌屈が緩和して袖を通しやすい)、麻痺手の補助手としての活用(物を固定する、掴む)、下肢は槌趾に伴う疼痛緩和、入浴時の裸足立位の安定化、歩行機能向上などがある。次に、目標に応じて、ボツリヌス[®]の投与部

位、投与量、リハ内容を決定する。ボトックス[®]の用量は限られており、治療対象となる全ての痙縮を改善するにはしばしば不十分である。また、ボツリヌス療法は痙縮を改善するが、脳卒中後遺症患者の機能には片麻痺や拘縮、習慣的な不使用など複数の要因が関わっており、その機能改善には総合的なアプローチが必要である。目標実現のため、より必要性が高いボトックス[®]の投与部位やその投与量を診断し、同時に、物理療法(ホットパックなど)、投与筋の持続伸張、課題指向型訓練、Arm Trainer(Bi-Manu-Track[®])などロボット支援訓練、自主訓練指導、日常生活への汎化などを組み合わせた戦略的な治療計画を立てる。我々は、特に積極的な機能改善を目指す症例に対して、外来でボトックス[®]注射を行い、注射 1 週間後から 2～3 週間入院による集中的なりハを行っている。ボツリヌス療法の評価は、Modified Ashworth Scale(MAS)による痙縮評価や関節可動域、運動機能評価である Fugl-Meyer Assessment に加えて、機能改善の評価として上肢は Wolf Motor Function Test(WMFT)や Motor Activity Log(MAL)⁶⁾、下肢は歩行解析⁷⁾が有用で、他にも Visual analogue scale(VAS)による自覚的な患者満足度など多面的な評価を行う。

症 例

上下肢痙縮に対してボツリヌス療法後に集中的なりハを行い、機能改善を得られた症例を例示する。

1) 上肢痙縮に対するボツリヌス治療

症例 1 は 58 歳、男性。くも膜下出血後の脳血管攣縮による脳梗塞後遺症で左片麻痺 Brunnstrom stage 上肢 IV 手指 IV 下肢 V、MAS は肘屈筋群 1+、手掌屈筋群 3、手指屈筋群 3、歩行や ADL は自立していた。希望は「娘の結婚式で手を引いて歩きたい」であった。特に痙縮の高い手関節や手指をターゲットに橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋に合計 200 単位のボトックス[®]注射を行い、1 週後から 2 週間の入院リハを行った。また 3 カ月後、「更に歩行時の肘屈曲位を改善したい」と希望があり、上腕二頭筋を追加し合計 240 単位のボトックス[®]に前回同様の入院リハを行った。

MAS は、手指屈筋群では 3 から 1+ へ改善し、3 カ月後には元に戻っていたが、2 回目のボツリヌス療法後には 1 へ改善し、更に 3 カ月後には 2 へ再燃した。手掌屈筋群も同様の経過であった。一方、Fugl-Meyer 上肢運動スコアと WMFT、MAL は、1 回目のボツリヌス療法後 3 カ月に痙縮が再燃した際にも維持され、2 回目のボツリヌス療法後には Fugl-Meyer 上肢運動スコアは維持

Upper limb

Muscle	Our hospital		Clinical study ³⁾	
	Dosage (U)	Site	Dosage (U)	Site
Pectoralis major	42.3	2.1		
Biceps	51.2	3.7		
FCR	43.9	2.4	50	1
FCU	40.1	2.3	50	1
FDP	28.2	2.5	50	1
FDS	40.9	3	50	1
FPL	24.6	1.9	20	1
AP	22.8	1.6	20	1
Triceps	47.3	3.3		
PT	41.3	2		
BTXA 24.8 U / 1ml (mean)		BTXA 25 U / 1ml		

FCR: flexor carpi radialis, FCU: flexor carpi ulnaris, FDP: flexor digitorum profundus, FDS: flexor digitorum superficialis, FPL: flexor digitorum longus, AP: anteroposterior, PT: pronator teres

Fig. 1 上肢痙縮の治療ターゲットと A 型ボツリヌス毒素製剤の投与筋
ターゲットは肘屈曲が多く、上腕二頭筋の投与量や平均投与箇所数は上肢筋のうち最大である。

Lower limb

Muscle	Our hospital		Clinical study ⁴⁾	
	Dosage (U)	Site	Dosage (U)	Site
Gastro med.	50.5	3.5	75	3
Gastro lat.	50.6	3.5	75	3
Soleus	51.7	3.7	75	3
TP	60.5	3.0	75	3
TA	56.0	3.4		
FDL	54.8	3.0		
FHL	44.4	2.5		
Quad	140	6.7		
Adductor magnus	130	5.0		
BTXA 17.4 U / 1ml (mean)		BTXA 12.5 U / 1ml		

Gastro med: gastrocnemius, medial head, Gastro lat: gastrocnemius, lateral head, TP: tibialis posterior, TA: tibialis anterior, FDL: flexor digitorum longus, FHL: flexor hallucis longus

Fig. 2 下肢痙縮の治療ターゲットと A 型ボツリヌス毒素製剤の投与筋
主なターゲットは内反尖足と槌趾で、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋はサイズに比し多い量を投与している。

され、WMFT、MAL は更なる改善を認めた。特筆すべき点は、これらの機能は痙縮が再燃した 2 回目のボツリヌス療法後 6 カ月後にも維持された。本人の満足度は、痙縮ではなく WMFT や MAL と同様に変化し、日常生

活に即した麻痺手の改善に比例する結果であった⁶⁾。最終的に、手指の伸展が改善して拍手や積み木やコップの把持が新たに可能となり、娘の結婚式で手を引いて歩く目標を達成した。

2) 下肢痙縮に対するボツリヌス治療

症例 2 は 50 歳，女性．脳梗塞後遺症による左片麻痺 Brunnstrom stage 上肢 III 手指 II 下肢 III，MAS は足底屈筋群 3，ROM は足関節背屈 -5 度，内反尖足と疼痛を伴う槌趾があり，継手付きプラスチック短下肢装具と T 字杖を使用し歩行自立，入浴時に装具を外すと歩行が不安定となり一部介助を要した．希望は「槌趾の疼痛をなくし，速く歩けること」であった．内反尖足と槌趾をターゲットに，腓腹筋内外側頭，ヒラメ筋，後脛骨筋，長趾屈筋，長母趾屈筋に合計 300 単位のボトックス®注射を行い，1 週後から 2 週間の入院リハを行った．3 カ月後，「槌趾の痛みが再燃したので治したい」と希望があり，特に槌趾をターゲットに長趾屈筋と長母趾屈筋を合計 75 単位から 150 単位へ増量し，合計 300 単位のボトックス®注射後に前回同様の入院リハを行った．

MAS は，足底屈筋群で 3 から 1 へ改善し，3 カ月後には 1+ へ軽度増悪したが，尖足に比し槌趾やそれに伴う疼痛の再燃が目立った．2 回目のボツリヌス療法後には，再び足関節底屈筋群は 1 へ改善，槌趾と疼痛も軽快した．その 3 カ月後には，足関節底屈筋群は 1+ へ軽度増悪，槌趾と疼痛は 6 カ月後まで効果は維持された．

Fugl-Meyer 下肢運動スコアは，痙縮の再燃によらず維持された．6 分間歩行テスト(6MWT)は，ボツリヌス療法前は 200 m，1 回目のボツリヌス療法後に 230 m と改善するも，3 カ月後には 210 m となり，2 回目のボツリヌス療法後は再び 240 m まで改善し 6 カ月後も維持された(Fig. 3)．歩行解析ではボツリヌス療法前と 2 回目のボツリヌス療法後 6 カ月を比較し，ストライドが右下肢(健側)18.7±4.9 cm から 32.1±3.8 cm，左下肢(患側)37.0±2.0 cm から 50.0±1.6 cm まで増大，ケイデンス(歩行率)は変化なく，歩行速度は 35.9±7.7 cm/sec から 62.1±8.1 cm/sec へ向上した．スティックピクチャーでは，水平面の骨盤の動きで，左腸骨陵が常に後方にあり骨盤の動きが少なく肩峰との連動も乏しかったものが，健常者に近い滑らかな肩峰-腸骨陵の連動パターンとなり，下腿だけでなく骨盤や体幹を含むスムーズな歩容へ改善を認めた．また，内反尖足と槌趾の改善により，入浴時の裸足立位が安定し，入浴動作が自立し ADL は向上した．本人の満足度は，痙縮ではなく，槌趾や歩行機能に比例した．

3) 下肢痙縮に対するボツリヌス治療と装具療法

症例 3 は，47 歳，男性．脳梗塞後遺症による右片麻

Fig. 3 ボツリヌス療法の臨床経過(症例 2)

痙縮は治療後 3 カ月で再燃するが，Fugl-Meyer 下肢運動スコアや 6MWT は維持され，満足度は槌趾の改善度を反映した．

痺 Brunnstrom stage 上肢 IV 手指 III 下肢 IV, MAS は足底屈筋群 3, ROM は足関節背屈 5 度, 高度の内反尖足と槌趾を認め, RIE-strap 短下肢装具と T 字杖を使用し歩行自立, RIE-strap では内反尖足のコントロールは十分でなく外転歩行を認めた. 希望は「速く歩きたい」であった. 内反尖足と槌趾をターゲットに, 腓腹筋内外側頭, ヒラメ筋, 後脛骨筋, 前脛骨筋, 長趾屈筋, 長母趾屈筋に合計 300 単位のボトックス®注射を行い, 1 週後から 2 週間の入院リハを行った. 3 カ月後に内反尖足および槌趾の再燃を認め, 初回同様にボトックス®注射と入院リハを行った. 初回入院時より, RIE-strap から内反尖足の制動が強い足継手付きプラスチック短下肢装具へ装具変更を行った.

痙縮や歩行機能などは, 症例 2 と同様の経過であった. また装具療法併用の効果を, ボツリヌス療法前(治療前)と 2 回目のボツリヌス療法後 3 カ月(治療後)の 6MWT と歩行解析を用いて検討した. まず, 従来の RIE-strap を用いた治療前と治療後のスティックピクチャーの正面像では, 治療後に外転歩行(股関節外転と足部外旋)の改善認めた(Fig. 4). 装具によらず, ボツリヌス療法とリハの併用で歩容自体の改善があることが分かった. また, 治療後に, 従来の RIE-strap(RIE)と新しく導入した足継手付きプラスチック短下肢装具(PP)で歩行能力を比較すると, ケイデンスは右下肢(患側) 111.3 steps/min(RIE)と 115.8 steps/min(PP), 左下肢(健側)

110.5 steps/min(RIE)と 114.4 steps/min(PP), 6MWT は 378 m(RIE)と 420 m(PP)と, 足継手付きプラスチック短下肢装具の使用でケイデンスの増大と歩行速度の向上を認めた. 以上より, 本症例の歩行機能向上は, ボツリヌス療法と集中的なりハに加えて装具療法による相乗効果が示唆された.

以上の 3 症例は, ボツリヌス療法と集中的なりハや装具療法の併用により, いずれも機能向上を認めた.

ボツリヌス療法とリハ併用による機能改善

ボツリヌス療法とリハ併用による機能改善は, 上肢機能では, 通常の訓練にボツリヌス療法を組み合わせるとさらに機能が向上すると報告⁸⁾され, またボツリヌス療法と修正 CI 療法(constrained-induced movement therapy)の併用で機能向上の効果があったとの報告⁹⁾がある. また下肢機能では, 標準化されたりハ自主訓練プログラムは歩行に関連する活動を改善するという報告¹⁰⁾がある. また, 当院におけるボツリヌス療法による機能改善への取り組みも, 単にボトックス®注射を行うだけでなく, ストレッチ強化を含む通常のリハ訓練, 課題指向型訓練, 日常生活への汎化, 自主訓練指導, 必要に応じた装具療法の併用が有用である可能性を示している.

おわりに

痙縮は脳卒中後遺症患者の機能を規定する因子の一つ

Fig. 4 ボツリヌス療法前後の歩行解析(症例 3)
ボツリヌス療法前後のスティックピクチャー正面像で, 右下肢(麻痺肢)の外転歩行の改善を認める.

であり、ボツリヌス療法はその改善に有用な治療法である。ボツリヌス療法による機能改善のエビデンスは十分でないが、ボツリヌス療法と適切なリハを併用し総合的にアプローチすることで、機能改善をもたらす可能性がある。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ら: 脳卒中ガイドライン 2009(脳卒中ガイドライン委員会編). 協和企画, 東京, 2009
- 2) 小川 彰, 出江紳一, 片山泰朗ら: 脳卒中ガイドライン 2015(日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編). 協和企画, 東京, 2015
- 3) 木村彰男, 安保雅博, 川手伸行ら: A 型ボツリヌス毒素製剤(Botulinum Toxin Type A)の脳卒中後の上肢痙縮に対する臨床評価 プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびにオープンラベル反復投与試験. Jpn J Rehabil Med 47: 714-727, 2010
- 4) 木村彰男, 安保雅博, 川手伸行ら: A 型ボツリヌス毒素製剤(Botulinum Toxin Type A)の脳卒中後の下肢痙縮に対

- する臨床評価 プラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびにオープンラベル反復投与試験. Jpn J Rehabil Med 47: 626-636, 2010
- 5) Picelli A, Bonetti P, Fontana C, et al: Accuracy of botulinum toxin type A injection into the gastrocnemius muscle of adults with spastic equinus: manual needle placement and electrical stimulation guidance compared using ultrasonography. J Rehabil Med 44: 450-452, 2012
 - 6) 松嶋康之, 蜂須賀明子, 蜂須賀研二: 脳卒中上下肢痙縮に対するボツリヌス療法 上肢機能向上と社会参加. Jpn J Rehabil Med 50: 520-524, 2013
 - 7) 和田 太, 松嶋康之, 蜂須賀明子ら: 【臨床における歩行分析の活用】痙性片麻痺歩行におけるボツリヌス療法 歩行分析の活用. Med Reha 156: 8-13, 2013
 - 8) Meythaler JM, Vogtle L, Brunner RC: A preliminary assessment of the benefits of the addition of botulinum toxin a to a conventional therapy program on the function of people with long-standing stroke. Arch Phys Med Rehabil 90: 1453-1461, 2009
 - 9) Sun SF, Hsu CW, Sun HP, et al: Combined botulinum toxin type A with modified constraint-induced movement therapy for chronic stroke patients with upper extremity spasticity: a randomized controlled study. Neurorehabil Neural Repair 24: 34-41, 2010
 - 10) Roche N, Zory R, Sauthier A, et al: Effect of rehabilitation and botulinum toxin injection on gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study. J Rehabil Med 47: 31-37, 2015

Abstract

Botulinum therapy and functional improvement in post-stroke patients

Akiko Hachisuka, M.D., Ph.D.,¹⁾ Yasuyuki Matsushima, M.D., Ph.D.,¹⁾
Futoshi Wada, M.D., Ph.D.,²⁾ and Satoru Saeki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health

²⁾Department of Rehabilitation Medicine, Tokyo Women's Medical University

Botulinum toxin type A (BTXA) injections are effective for treating upper and lower limb spasticity after stroke. Treatment has been shown to reduce the spasticity in both the upper and lower limbs, assisting the patients with such activities of daily living as hand hygiene and dressing. However, the evidence for this therapy providing functional improvement is unclear. We performed BTXA injections, combined with an intensive rehabilitation program, to realize functional improvements in post-stroke patients with hemiparesis. First, we set a realistic goal with each patient. Second, we diagnosed the high-tone muscles and gave injections to achieve the goal. Third, we provided an intensive patient rehabilitation program, including stretching, task-oriented training, robotic therapy, and self-exercise. We treated some patients, having upper and lower limb spasticity, and observed improved motor functions. BTXA is a useful tool for treating upper and lower limbs spasticity. Combining BTXA and rehabilitation might improve both spasticity and motor functions in post-stroke patients.

Key words: botulinum, spasticity, stroke, rehabilitation

(Jpn J Stroke 38: 363-368, 2016)