

＜シンポジウム (3)―6―2＞痙縮とボツリヌス治療

痙縮のボツリヌス治療の適応と実際

―6 カ月の壁はうちやぶれるか？

宮城 愛

(臨床神経 2012;52:1272-1274)

Key words : 痙縮, ボツリヌス治療, 脳卒中

はじめに

脳卒中患者の多くの機能回復は発症後6カ月がピークとなり、その後の回復は見込めないと報告されている¹⁾。しかし、痙縮に対するボツリヌス治療により脳卒中発症後6カ月以上経過しても、機能回復がえられた報告²⁾³⁾が近年続出しており、ボツリヌス治療により6カ月の壁をうちやぶれる可能性が期待される。

本稿では痙縮の病態生理、治療の実際、現在開発中のボツリヌス毒素について概説する。

痙縮の病態生理

痙縮とは上位運動ニューロンの障害により運動速度依存性の伸張反射の亢進を呈し、深部腱反射の亢進をともなう運動障害とLanceにより定義され⁴⁾、その定義は現在も広く使用されている。

痙縮の病態生理は筋伸張反射に関連した筋紡錘の感受性増加による α 運動ニューロンの過剰興奮性、Ia群線維終末のシナプス前抑制の減少、相反性抑制の低下、反回抑制の低下などの要素と脊髄より上位の要素に分けて考えられ、複雑である。ボツリヌス毒素が作用する部位として、共収縮の低下⁵⁾、筋紡錘の形態的变化⁶⁾といった筋伸張反射に作用する報告がこれまでであった。しかし、近年では末梢神経への影響だけでなく、筋肉内投与後毒素の中樞神経への影響の機序としてCaleoらは次の3つの可能性があると報告した⁷⁾。1つ目に、筋紡錘からの脊髄への求心性Ia線維の興奮を減少させ、これが間接的に大脳皮質に影響して感覚運動野を再構成させ、運動出力の正常化をもたらす可能性、2つ目に、毒素の運動終末ブロックにより運動神経および投与筋の可塑性に変化が生じ、運動神経では遺伝子発現、投与筋では筋線維型にそれぞれ変化が生じる可能性を示した。また、3つ目に逆行性軸索輸送により毒素は脊髄に直接作用する可能性を示した。当施設でもボツリヌス毒素の逆行性軸索輸送について、脊髄での作用部位を間接蛍光抗体染色法にて検討した。方法として、ラットの

左腓腹筋にA1型ボツリヌス毒素を10単位/body(50単位/kg)投与した4日後の脊髄をもちい、A型ボツリヌス毒素が神経終末で作用する蛋白の一部であるSNAP25分解産物に対する抗ペプチド抗体をもちいておこなった。結果は、L5レベルでは投与側のみでなく反対側の灰白質にも染色をみとめた。とくにL4~L5レベルの後角に強い染色をみとめ、ボツリヌス毒素の逆行性軸索輸送、脊髄への作用が示唆された。このように脊髄への直接作用の結果、異常な筋伸張反射の亢進を正常化させる可能性が考えられる。このため、発症後長期間経過しても、ボツリヌス治療により治療筋が弛緩するだけでなく、機能回復がえられるのではないかと考えられた。

痙縮のボツリヌス治療の実際

痙縮に対するボツリヌス治療は痙縮によるADLの低下や介護者の負担が増加している際におこなわれる。痙縮による日常生活での問題点は、筋緊張の亢進により関節の変形、可動域制限をもたらす、更衣や衛生の妨げや、随意運動の妨げや筋肉のスパズムにより疼痛や不眠の原因となることである。そのため、痙縮を軽減するような治療が望まれることが多い。しかし、痙縮を利点として利用し、生活しているばあいもあるので、治療の適応を決める際には注意が必要である。注意が必要なばあいの具体例として、下肢の痙縮により立位や歩行の支持性を増しているばあいが挙げられる。

痙縮の治療法は、リハビリテーションや内服薬、パクロフェンの髄注療法、ボツリヌス治療などが挙げられる。他の治療法と比較してボツリヌス治療の特筆すべき点は比較的容易な筋肉注射により顕著な筋弛緩効果とその効果が3~4カ月持続することである。上下肢の痙縮に対するボツリヌス治療は2010年10月に保険適応となり、広く利用されるようになった。

上肢痙縮の治療対象となる筋は、Table 1⁸⁾のように挙げられる。実際には筋緊張の程度や部位を視診や触診などで確認して治療するのがよい。投与量としては、教科書的には大きな筋肉では1筋あたり100単位程度、小さい筋では50単位程度が目安であるが、日常診療ではこれ以上投与しないと効果が

Table 1 上肢痙縮の治療対象となる筋とその投与量.

パターン	関与する筋	1筋あたりの投与量
肩関節内転内旋	大胸筋, 広背筋, 円筋群, 肩甲下筋, 菱形筋, 肩甲部の筋	40~100単位
肘関節の屈曲位	上腕二頭筋, 上腕筋, 腕橈骨筋	100単位以上
前腕回内位	円回内筋, 方形回内筋	20~30単位
手関節屈曲 Clenched hand	尺側・橈側手根屈筋, 浅指屈筋, 深指屈筋, 長母指屈筋	20~50単位
母指屈曲・手内筋拘縮	母指対立筋・内転筋 短母指屈筋, 虫様筋, 骨間筋	5~10単位

Table 2 下肢痙縮の治療対象となる筋とその投与量.

パターン	関与する筋	投与量
股関節内転	内転筋群	80~150単位
股関節・膝関節の屈曲	大腰筋, 腸骨筋, ハムストリング	80~200単位
膝関節の伸展	大腿四頭筋	20~80単位
尖足・内反	腓腹筋, ヒラメ筋, 後脛骨筋	80~100単位
Toe Clawing	長母指屈筋・長指屈筋	10~40単位
母指の過度の伸展	長母指伸筋	5~40単位

えられないことを経験することがある。投与方法としては大胸筋や上腕二頭筋, 腕橈骨筋など表面に近く, 大きい筋肉はガイドなしで注射する。前腕部の作用のことなる筋肉が隣接しているばあいには筋電図や超音波ガイドなどをもちいて投与することが勧められる。

下肢痙縮の治療対象となる筋は, Table 2⁸⁾のように挙げられる。下肢痙縮で治療対象筋として頻度が高いのは, 内反尖足のパターンが多いので, ヒラメ筋, 後脛骨筋, 腓腹筋である。投与量として大きな筋肉では1筋あたり100~200単位で, 小さな筋では50単位程度であるが, 実際には1筋あたり300単位使用することもある。一方で下肢の痙性を利用して立位や歩行を支持していることもあるので, 過量投与には注意が必要である。

いずれの筋に注射しても, 注射筋を動かし, 目的筋から神経に毒素が取り込まれるようにながすことが重要である。ボツリヌス治療のみでは機能回復は望めないで, 必ずリハビリテーションをおこなうよう患者や家人に説明する必要がある。

ボツリヌス毒素の作用は投与後数日から2週間程度で発現し, 3~4カ月で効果が減弱するので, 反復投与が必要であることがほとんどである。しかし, 5~10回の注射とリハビリの併用で以後投与を必要としなくなる例も経験する。

現在開発中のボツリヌス毒素

日常診療ではA型ボツリヌス毒素(商品名:ボトックス)が使われているが, 分子量が大きいため抗体産生の危険性があり, 大量に投与すると目的筋以外に拡散してしまうとい

う問題がある。理想のボツリヌス毒素は分子量が小さく, 目的筋にのみ作用するものである。現在, 大阪府立大学との共同研究で, 改良型のA型ボツリヌス毒素A1NTX, A2NTXを開発している。A1NTXはA型ボツリヌス毒素の無毒成分を取り除いて, 分子量を小さくし, 拡散しにくくした毒素である。A2NTXはA1NTXのアミノ酸配列を一部変更したもので, さらに拡散しにくい毒素と考えられている。当施設ではすでに痙縮やジストニア患者にこれらの改良型のボツリヌス毒素を使用し, 治験を進めている。現時点では重篤な副作用なく, 機能回復がみられている例もある。

まとめ

脳卒中後の上下肢痙縮に対して発症後6カ月以上経過してもボツリヌス治療により機能回復がみられた報告が散見される。痙縮に対するボツリヌス治療が保険適応となってから1.5年以上が経過し, 症例が蓄積されつつあり, 反復投与例でのさらなる機能回復が期待される。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. Stroke 1988;19:1947-1950.
- 2) Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. Neurol Sci 2005;26:32-39.

- 3) Johnson CA, Burridge JH, Strike PW, et al. The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:902-909.
- 4) Lance JW. Symposium Synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. *Spasticity: disordered motor Control*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980. p. 485-494.
- 5) Gracies JM. Physiological effects of botulinum toxin in spasticity. *Mov Disord* 2004;19 Suppl 8:S120-128.
- 6) Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, et al. Extradiscal and intradiscal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 1996;19:488-496.
- 7) Caleo M, Antonucci F, Restani L, et al. A reappraisal of the central effects of botulinum neurotoxin type A: by what mechanism? *J Neurochem* 2009;109:15-24.
- 8) Royal college of physicians. *Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines*. London: Royal College of Physicians; 2009. p. 1-41.
- 9) Torii Y, Kiyota N, Sugimoto N, et al. Comparison of effects of botulinum toxin subtype A1 and A2 using twitch tension assay and rat grip strength test. *Toxicon* 2011;57: 93-99.

Abstract

Treatment and indication of botulinum toxin type A for limb spasticity —Can we break the 6 months barrier?

Ai Miyashiro, M.D.

Department of Neurology, Tokushima University Hospital

It is common knowledge that recovery of motor function is limited at 6 months after the onset of stroke. But there are some reports that motor functions are improved with using botulinum toxin type A for limb spasticity in the maintenance stage of stroke. Though it has been thought that botulinum toxin type A works in the peripheral nerves so far, Caleo showed botulinum toxin can affect the central nervous system. We suspected botulinum toxin type A affected the spinal cord directly following retrograde transsynaptic transport from our experiments and his reports. So, we deduce the abnormal stretch reflex is made a modification by affecting the spinal cord, not only the injected muscle is relaxed, but also motor function is improved.

Botulinum toxin type A shows sustained activity up to only 3 months, so we think we should use sufficient dose of botulinum toxin which may cause weakness. Rehabilitation with injected muscles contractions is important soon after botulinum toxin treatment, because botulinum toxin has a specific affinity to cleave certain proteins involved in the mechanism of acetylcholine exocytosis.

The new botulinum toxins type A which decrease the risk of production of antibodies and diffusion of noninjected muscles are under development.

(*Clin Neurol* 2012;52:1272-1274)

Key words: spasticity, botulinum toxin treatment, stroke