

＜シンポジウム(4)-6-1＞脳卒中のリハビリ：回復期6か月の壁をこわす新しい治療戦略

痙縮に対するボツリヌス療法

宮城 愛¹⁾

要旨：多くの脳卒中患者の機能回復は発症後6ヵ月がピークとなり、その後の回復は見込めないとされていたが、ボツリヌス治療により長期の回復が得られる可能性が出てきた。ボツリヌス毒素はこれまで重要視されていた神経筋接合部への影響だけでなく、脊髄への直接的な影響も考えられるようになってきている。このため、ボツリヌス毒素は異常な筋伸張反射の亢進を正常化させ、機能を回復させる可能性が考えられる。

実際の治療では、まず治療目標を設定し、適切に目的となる筋肉へボツリヌス毒素を投与し、その直後に注射された筋肉へ運動療法をおこなうことが重要と考える。また治療間隔を最短期間の3ヵ月に設定することが、重要である。

(臨床神経 2013;53:1258-1260)

Key words：痙縮, ボツリヌス治療, 脳卒中

はじめに

多くの脳卒中患者の機能回復は発症後6ヵ月がピークとなり、その後の回復は見込めないとされている¹⁾。近年、ボツリヌス治療により脳卒中発症後6ヵ月以上経過しても機能回復が得られた報告が続き²⁾³⁾、長期の回復が得られる可能性が期待されるようになった。本稿では痙縮の病態生理、治療の実際について概説する。

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。ボツリヌス毒素は痙縮の病態生理の中でも、共収縮の低下⁵⁾や筋紡錘の形態的変化⁶⁾といった筋伸張反射に関連する部位に作用すると報告されている。一方、Caleoら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次の3つの可能性があるとして報告している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である。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、投与筋では筋線維の形態にそれぞれ変化が生じる可能性である。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である。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。方法は、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た症例でも、ボツリヌス治療により筋弛緩効果が得られるだけでなく、機能回復が得られるのではないかと考えられる。

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それによる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。

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

¹⁾ 徳島大学病院神経内科〔〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町2-50-1〕
(受付日：2013年6月1日)

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

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得られないことが少なくない。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, 大きい筋へはガイドなしで投与可能である。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すすめられる。

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, 過量投与には注意し, 脱力を生じないように投与することがすすめられる。

ボツリヌス治療後のリハビリテーションが重要なのはいうまでもない。ボツリヌス毒素はアセチルコリンを放出している神経終末に選択的に取り込まれるという特徴がある。この特徴から, 治療直後より, 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うながすことが重要と考えている。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介護者に説明する。

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ヵ月で効果が減弱する。そのため, ほとんどの例で反復投与が必要である。ボツリヌス治療の間隔はボツリヌス毒素の効果が完全に消失してしまう前に追加治療をおこなうと, 治療効果が積み重ねられると考えられる。最短間隔, すなわち, 3ヵ月間隔でボツリヌス治療をすることが望まれる。

参考までに, 当施設での治療の流れを紹介する。最初に治療前にできるようになりたい動作の目標, たとえばスプーンを持つといった目標を定める。次にボツリヌス治療をおこない, その直後3時間以内は集中して, 注射筋を動かすような運動療法をおこなう。翌日から3日目までも注射筋を使う運動療法を反復する。3日目以降から筋弛緩効果が発現するので課題トレーニングを開始し, 3ヵ月後にボツリヌス治療をふたたびおこなう。

まとめ

脳卒中後の上下肢痙縮に対して, 発症後6ヵ月以上経過してもボツリヌス治療により機能回復をみとめた報告が続出している。ボツリヌス治療の効果を最大限へと高めるためには, 治療目標を明確化し, それに対して対象となる筋にボツリヌス治療をおこない, その直後から集中的な運動療法をおこなうことが望ましい。また, 治療間隔は最短期間の3ヵ月間隔でおこなうことが望ましい。痙縮に対するボツリヌス治療が保険適応となってから2.5年以上が経過した。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, 団体はいずれもありません。

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: *Spasticity: disordered motor Control*. (ed by Feldman RG, Young RR, Koella WP). 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. Extrafusal and intrafusal 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.

Abstract

Treatment of spasticity with botulinum toxin

Ai Miyashiro, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokushima University Hospital

The beneficial effects of rehabilitation are known to plateau around 6 months after stroke. But there are some reports that motor functions are improved with using botulinum neurotoxin A (BoNT-A) for limb spasticity in the maintenance stage of stroke. Though it has been thought that BoNT-A works in the peripheral nerves so far, Caleo showed BoNT-A can affect the central nervous system. We suspected BoNT-A affected the spinal cord directly following retrograde transsynaptic transport from his reports. We deduce the abnormal stretch reflex is made a modification by affecting the spinal cord, and it follows that motor function.

We suggest it is important BoNT-A injection immediately followed by intensive rehabilitation to regain active motor function, because BoNT-A has a specific affinity to cleave certain proteins involved in the mechanism of acetylcholine exocytosis. We propose BoNT-A treatment at 3-month interval should be set.

(*Clin Neurol* 2013;53:1258-1260)

Key words: spasticity, botulinum toxin treatment, stroke
