

## ボツリヌス毒素療法 100 例の投与結果 —標準投与量と希釈濃度の確立を目指して—

堀本 佳彦<sup>1)\*</sup> 稲垣 亜紀<sup>1)</sup> 吉川 美佳<sup>2)</sup> 神戸 久美<sup>2)</sup>  
 田中 創<sup>2)</sup> 安藤 麗華<sup>3)</sup> 日比野敬明<sup>1)</sup> 田島 稔久<sup>1)</sup>  
 深川 和利<sup>1)</sup> 蒲澤 秀洋<sup>1)</sup>

要旨：脳卒中後筋痙縮のボツリヌス療法日本人至適用量を求め、延べ 100 例の 1 ヶ月後評価から、MAS 1 度改善用量を推定した。1 度当り大胸筋 64.6 ± 31.1 単位、大円筋 51.2 ± 21.3 単位、上腕二頭筋 111.7 ± 48.0 単位、腕橈骨筋 51.6 ± 26.8 単位、上腕筋 54.1 ± 23.2 単位、円回内筋 34.4 ± 10.7 単位、橈側手根屈筋 64.6 ± 27.9 単位、尺側手根屈筋 62.4 ± 26.8 単位、深指屈筋 58.5 ± 31.1 単位、浅指屈筋 69.7 ± 35.1 単位、長母指屈筋 24.6 ± 13.4 単位、母指内転筋 15.6 ± 11.3 単位を要した。保険上限 240 単位では全痙縮筋への有効量投与は難しく、上限拡大が望まれる。

(臨床神経 2015;55:544-549)

Key words：ボツリヌス療法，上肢筋痙縮，脳卒中後遺症，Modified Ashworth Scale (MAS)

### はじめに

A 型ボツリヌス毒素製剤療法（ボツリヌス療法）は脳卒中後遺症にともなう筋痙縮にも近年保険適応がみとめられ、有効性が拡く受け入れられている<sup>1)</sup>。しかし、本邦発売のボトックス®添付文書に記載された上肢推奨投与量には、橈側手根屈筋と尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋が各 50 単位、長母指屈筋と母指内転筋は各 20 単位とあるが、近位筋については記載がなく、効果も手関節のみの検討であるため、とくに初回は投与量に迷う症例も多い<sup>1,2)</sup>。米国から「標準的身長・体重の患者」の初回投与量、英国ガイドラインにも投与量の提案があるが、これらには効果の明示はない<sup>3,4)</sup>。対象も欧米人が念頭と考えられ、体格のことなる日本人への適用には疑問が残る。そこで日本人の至適用量探求のため、投与量と効果を筋別、薬液希釈濃度別に検討した。

### 対象と方法

2012 年 8 月から 2014 年 5 月までに名古屋市総合リハビリテーションセンター附属病院神経内科において、脳卒中後遺症にともなう上肢筋痙縮に対するボツリヌス療法の施行後、

効果を経過観察しえた日本人患者延べ 112 例のうち、電気刺激療法もしくは促通運動療法（いわゆる「CI 療法」）を併用した 12 例を除く 100 例（脳出血 63 例、脳梗塞 36 例、くも膜下出血 1 例。投与時年齢 59.1 ± 11.3 歳/37~89 歳、罹病期間 7.3 ± 5.6 年/0.4~29.8 年。9 例は下肢に同時投与）を対象に、投与量と効果を検討した。

筋電図観察下で筋腹中央部に施注し、施注部位の決定に当たっては、電気刺激をもちいた運動点療法や、神経終板標的療法はおこなっていない。大胸筋 (pectoralis major; PM)、大円筋 (teres major; TM)、上腕二頭筋 (biceps brachii; BB)、腕橈骨筋 (brachioradialis; BR)、上腕筋 (brachialis; B)、円回内筋 (pronator teres; PT)、橈側手根屈筋 (flexor carpi radialis; FCR)、尺側手根屈筋 (flexor carpi ulnaris; FCU)、深指屈筋 (flexor digitorum profundus; FDP)、浅指屈筋 (flexor digitorum superficialis; FDS)、長母指屈筋 (flexor pollicis longus; FPL)、母指内転筋 (adductor pollicis; AP) の 12 筋を検討対象とし、上腕二頭筋では長頭に 2 ヶ所、他の 11 筋は筋腹 1 ヶ所に施注した。投与前日または当日の施注前と 1 ヶ月後 (33.6 ± 6.5 日/21~61 日) に、Modified Ashworth Scale (MAS) による 0: 筋緊張亢進なし、1: 筋緊張軽度亢進 (他動途中に断続的停止、あるいは終盤にわずかな抵抗)、1+: 筋緊張軽度亢進 (他動途

\*Corresponding author: 名古屋市総合リハビリテーションセンター神経内科 [〒 467-8622 名古屋市瑞穂区弥富町密柑山 1-2]

<sup>1)</sup> 名古屋市総合リハビリテーションセンター神経内科

<sup>2)</sup> 名古屋市総合リハビリテーションセンター作業療法部

<sup>3)</sup> 名古屋市総合リハビリテーションセンター看護部

(Received September 16, 2014; Accepted April 6, 2015; Published online in J-STAGE on July 7, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000667

Table 1 Summary of responders and effects.

	n (Responder/Total [muscle])			Effect in Responders Mean $\pm$ SD (range) [Degree]		
	Overall	Higher conc. (100 U/2 ml)	Lower conc. (100 U/4 ml)	Overall	Higher conc.	Lower conc.
All	326/494	175/263	151/231	0.905 $\pm$ 0.456 (0.5–3.0)	0.943 $\pm$ 0.494 (0.5–2.0)	0.861 $\pm$ 0.405 (0.5–3.0)
PM	29/41	14/19	15/22	0.793 $\pm$ 0.366 (0.5–1.5)	0.857 $\pm$ 0.363 (0.5–1.5)	0.733 $\pm$ 0.372 (0.5–1.5)
TM	15/27	8/14	7/13	0.800 $\pm$ 0.455 (0.5–2.0)	0.813 $\pm$ 0.372 (0.5–1.5)	0.786 $\pm$ 0.567 (0.5–2.0)
BB	39/57	19/28	20/29	0.795 $\pm$ 0.376 (0.5–1.5)	0.816 $\pm$ 0.415 (0.5–1.5)	0.775 $\pm$ 0.343 (0.5–1.5)
BR	16/23	9/16	7/7	0.969 $\pm$ 0.427 (0.5–2.0)	1.056 $\pm$ 0.527 (0.5–2.0)	0.857 $\pm$ 0.244 (0.5–1.0)
B	24/34	14/20	10/14	0.938 $\pm$ 0.425 (0.5–2.0)	0.893 $\pm$ 0.487 (0.5–2.0)	1.000 $\pm$ 0.333 (0.5–1.5)
PT	9/16	5/8	4/8	0.889 $\pm$ 0.333 (0.5–1.5)	0.800 $\pm$ 0.274 (0.5–1.0)	1.000 $\pm$ 0.408 (0.5–1.5)
FCR	42/60	21/34	21/26	0.988 $\pm$ 0.488 (0.5–2.0)	1.095 $\pm$ 0.584 (0.5–2.0)	0.881 $\pm$ 0.350 (0.5–1.5)
FCU	42/60	21/34	21/26	1.012 $\pm$ 0.488 (0.5–2.0)	1.167 $\pm$ 0.599 (0.5–2.0)	0.857 $\pm$ 0.280 (0.5–1.5)
FDP	27/43	15/22	12/21	0.981 $\pm$ 0.509 (0.5–2.0)	1.033 $\pm$ 0.550 (0.5–2.0)	0.917 $\pm$ 0.469 (0.5–2.0)
FDS	39/67	24/34	15/33	0.897 $\pm$ 0.528 (0.5–3.0)	0.854 $\pm$ 0.429 (0.5–2.0)	0.967 $\pm$ 0.667 (0.5–3.0)
FPL	27/38	15/19	12/19	0.833 $\pm$ 0.439 (0.5–2.0)	0.767 $\pm$ 0.417 (0.5–2.0)	0.917 $\pm$ 0.469 (0.5–2.0)
AP	17/28	10/15	7/13	0.882 $\pm$ 0.485 (0.5–2.0)	1.000 $\pm$ 0.577 (0.5–2.0)	0.714 $\pm$ 0.267 (0.5–1.0)

PM: pectoralis major, TM: teres major, BB: biceps brachii, BR: brachioradialis, B: brachialis, PT: pronator teres, FCR: flexor carpi radialis, FCU: flexor carpi ulnaris, FDP: flexor digitorum profundus, FDS: flexor digitorum superficialis, FPL: flexor pollicis longus, AP: adductor pollicis. n: number.

Table 2 Mean effect with 10 units of onabotulinum toxin.

	Overall Mean $\pm$ SD (range) [Degree/10 U]	Higher conc. Mean $\pm$ SD (range) [Degree/10 U]	Lower conc. Mean $\pm$ SD (range) [Degree/10 U]	<i>P</i>
All	0.180 $\pm$ 0.346 (-1.000–4.000)	0.207 $\pm$ 0.414 (0.000–4.000)	0.149 $\pm$ 0.244 (-1.000–2.000)	0.187
PM	0.137 $\pm$ 0.124 (0.000–0.500)	0.154 $\pm$ 0.127 (0.000–0.375)	0.123 $\pm$ 0.122 (0.000–0.500)	0.332
TM	0.129 $\pm$ 0.201 (-0.333–0.750)	0.173 $\pm$ 0.222 (0.000–0.750)	0.081 $\pm$ 0.171 (-0.333–0.400)	0.519
BB	0.073 $\pm$ 0.062 (0.000–0.200)	0.066 $\pm$ 0.056 (0.000–0.150)	0.080 $\pm$ 0.067 (0.000–0.200)	0.435
BR	0.178 $\pm$ 0.175 (0.000–0.667)	0.174 $\pm$ 0.208 (0.000–0.667)	0.187 $\pm$ 0.062 (0.083–0.250)	0.376
B	0.161 $\pm$ 0.159 (-0.125–0.667)	0.173 $\pm$ 0.170 (0.000–0.667)	0.144 $\pm$ 0.147 (-0.125–0.375)	0.823
PT	0.177 $\pm$ 0.174 (0.000–0.400)	0.206 $\pm$ 0.186 (0.000–0.400)	0.148 $\pm$ 0.168 (0.000–0.400)	0.505
FCR	0.135 $\pm$ 0.121 (0.000–0.500)	0.125 $\pm$ 0.127 (0.000–0.500)	0.147 $\pm$ 0.114 (0.000–0.400)	0.479
FCU	0.137 $\pm$ 0.120 (0.000–0.500)	0.132 $\pm$ 0.130 (0.000–0.500)	0.143 $\pm$ 0.107 (0.000–0.400)	0.749
FDP	0.134 $\pm$ 0.165 (-0.200–0.600)	0.175 $\pm$ 0.169 (0.000–0.600)	0.091 $\pm$ 0.152 (-0.200–0.400)	0.142
FDS	0.102 $\pm$ 0.137 (-0.333–0.600)	0.124 $\pm$ 0.128 (0.000–0.600)	0.079 $\pm$ 0.145 (-0.333–0.500)	0.155
FPL	0.390 $\pm$ 0.415 (-0.200–2.000)	0.448 $\pm$ 0.477 (0.000–2.000)	0.332 $\pm$ 0.344 (-0.200–1.000)	0.644
AP	0.696 $\pm$ 1.123 (-1.000–4.000)	0.933 $\pm$ 1.358 (0.000–4.000)	0.423 $\pm$ 0.732 (-1.000–2.000)	0.525

*P*; *P* value by Mann-Whitney *U* test among diluted concentrations.

中で停止, 残る半分以下にわずかな抵抗), 2: 筋緊張著明亢進 (容易に他動), 3: 筋緊張高度亢進 (他動困難), 4: 屈曲または伸展強直, の6段階で評価した<sup>5)</sup>. 検討に当たり, MAS 1+ は 1.5 として扱った. MAS 4 から 3, 3 から 2, 2 から 1, 1 から 0 への変化を「1 度改善」, MAS 2 から 1+, 1+ から 1 への変化を「0.5 度改善」とし, 0.5 度以上の改善を「有効」とした.

薬液濃度は高濃度希釈 100 単位 / 2 ml での投与が 52 例 263

筋, 低濃度 100 単位 / 4 ml が 48 例 231 筋であった (Table 1). 述べ 494 筋の評価から, 10 単位当りの効果は無効例もふくめて算出し, また有効例のみの投与結果から MAS 1 度改善用量を推定した. 結果の比較には対応のない *t* 検定およびマン・ホイットニー検定, クラスカル・ワーリス検定をもちい, 有意水準は 5% とした.

有害事象として薬疹 (同一症例が 2 回) と効果過剰による

Table 3 Dosage expected to improve MAS 1 degree.

	Botox® Attached document <sup>1)</sup>	Brin et al. Starting dose <sup>3)</sup>	National Guidelines Royal College of Physicians <sup>4)</sup>	Dosage expected to improve MAS 1 degree in the present study			<i>P</i>
				Overall Mean ± SD (range) [Unit]	Higher conc. Mean ± SD (range) [Unit]	Lower conc. Mean ± SD (range) [Unit]	
All	—	—	—	61.3 ± 38.0 (2.5–240.0)	59.9 ± 40.7 (2.5–240.0)	63.0 ± 34.8 (5.0–180.0)	0.472
PM	—	100	75	64.6 ± 31.1 (20.0–160.0)	61.7 ± 36.7 (26.7–160.0)	67.3 ± 25.8 (20.0–120.0)	0.632
TM	—	50	30	51.2 ± 21.3 (13.3–80.0)	46.7 ± 24.9 (13.3–80.0)	56.4 ± 16.5 (25.0–80.0)	0.396
BB	—	100	75–100	111.7 ± 48.0 (50.0–240.0)	121.9 ± 52.4 (66.7–240.0)	102.0 ± 42.4 (50.0–180.0)	0.199
BR	—	50	50	51.6 ± 26.8 (15.0–120.0)	43.9 ± 23.7 (15.0–80.0)	61.4 ± 29.1 (40.0–120.0)	0.205
B	—	50	50	54.1 ± 23.2 (15.0–100.0)	52.5 ± 24.6 (15.0–100.0)	56.3 ± 22.1 (26.7–80.0)	0.699
PT	—	40	30–40	34.4 ± 10.7 (25.0–50.0)	33.0 ± 11.5 (25.0–50.0)	36.3 ± 11.1 (25.0–50.0)	0.682
FCR	50	50	30–40	64.6 ± 27.9 (20.0–100.0)	60.7 ± 27.1 (20.0–100.0)	68.6 ± 28.8 (25.0–100.0)	0.368
FCU	50	40	30–40	62.4 ± 26.8 (20.0–100.0)	56.0 ± 24.5 (20.0–100.0)	68.9 ± 27.9 (25.0–100.0)	0.118
FDP	50	15	30–40	58.5 ± 31.1 (16.7–140.0)	51.8 ± 27.6 (16.7–100.0)	66.8 ± 34.5 (25.0–140.0)	0.219
FDS	50	50	25–30	69.7 ± 35.1 (16.7–160.0)	76.7 ± 40.0 (16.7–160.0)	58.4 ± 22.2 (20.0–100.0)	0.115
FPL	20	15	20–30	24.6 ± 13.4 (5.0–60.0)	26.7 ± 15.8 (5.0–60.0)	22.1 ± 9.9 (10.0–40.0)	0.389
AP	20	10	20–40	15.6 ± 11.3 (2.5–40.0)	17.0 ± 13.9 (2.5–40.0)	13.6 ± 6.3 (5.0–20.0)	0.554

*P*; *P* value by unpaired *t* test among diluted concentrations.

患肢実用性低下の計 2 例 3 件をみとめたがいずれも自然回復、重篤なもののみとめなかった。本研究は、名古屋市総合リハビリテーションセンター倫理審査委員会の承認をえた。

## 結 果

全 100 例 494 筋が 10 単位当り  $0.180 \pm 0.346$  度、高濃度投与 263 筋は  $0.207 \pm 0.414$  度、低濃度 231 筋は  $0.149 \pm 0.244$  度の改善で、薬液濃度による有意差はみとめなかった (Table 2, マン・ホイットニー検定,  $P = 0.187$ )。また、有効例 326 筋のみから算出した MAS 1 度改善用量は  $61.3 \pm 38.0$  単位、高濃度 175 筋は  $59.9 \pm 40.7$  単位、低濃度 151 筋は  $63.0 \pm 34.8$  単位で、やはり薬液濃度による有意差はみとめなかった (Table 3, 対応のない *t* 検定,  $P = 0.472$ )。投与前 MAS 4 であった 18 例の効果は  $0.889 \pm 0.900$  度、MAS 3 であった 131 例は  $0.977 \pm 0.581$  度、MAS 2 の 199 例は  $0.520 \pm 0.468$  度、MAS

1+ の 82 例は  $0.323 \pm 0.440$  度、MAS 1 の 62 例は  $0.258 \pm 0.502$  度で、前評価による効果の違いが有意であり、とくに MAS 3 症例への投与で良好な効果がえられていた (クラスカル・ウォリス検定,  $P = 0.000$ )。

個別の筋の検討では 12 筋いずれにおいても、10 単位当り改善度と MAS 1 度改善用量は、ともに薬液濃度による有意差をみとめなかった (Table 2, 3)。有効例と無効例を比較すると、投与前評価が上腕二頭筋 (マン・ホイットニー検定,  $P = 0.035$ )、深指屈筋 ( $P = 0.000$ )、浅指屈筋 ( $P = 0.007$ )、長母指屈筋 ( $P = 0.004$ )、および母指内転筋 ( $P = 0.019$ ) において、無効例で有意に軽症であったが、投与量には有意差をみとめなかった (Table 4, 5)。

## 考 察

米国および英国の標準投与量では、期待できる効果につ

Table 4 Comparison of MAS before treatment between responders and non-responders.

	Overall Mean $\pm$ SD [Degree]			Higher conc. Mean $\pm$ SD [Degree]			Lower conc. Mean $\pm$ SD [Degree]		
	Responder	Non-Responder	<i>P</i>	Responder	Non-Responder	<i>P</i>	Responder	Non-Responder	<i>P</i>
All	2.26 $\pm$ 0.69	1.85 $\pm$ 0.82	0.000*	2.27 $\pm$ 0.66	2.01 $\pm$ 0.83	0.002*	2.25 $\pm$ 0.73	1.67 $\pm$ 0.78	0.000*
PM	2.03 $\pm$ 0.71	1.71 $\pm$ 0.72	0.167	2.21 $\pm$ 0.64	2.00 $\pm$ 0.71	0.574	1.87 $\pm$ 0.74	1.50 $\pm$ 0.71	0.123
TM	2.00 $\pm$ 0.60	1.79 $\pm$ 0.72	0.456	2.13 $\pm$ 0.74	2.25 $\pm$ 0.61	0.573	1.86 $\pm$ 0.38	1.33 $\pm$ 0.52	0.138
BB	2.32 $\pm$ 0.57	2.00 $\pm$ 1.04	0.035*	2.26 $\pm$ 0.61	2.17 $\pm$ 1.09	0.498	2.38 $\pm$ 0.53	1.83 $\pm$ 1.03	0.030*
BR	2.53 $\pm$ 0.56	2.21 $\pm$ 1.11	0.308	2.39 $\pm$ 0.60	2.21 $\pm$ 1.11	0.470	2.71 $\pm$ 0.49	—	—
B	2.46 $\pm$ 0.57	2.65 $\pm$ 0.97	0.724	2.21 $\pm$ 0.54	2.67 $\pm$ 0.98	0.444	2.80 $\pm$ 0.42	2.63 $\pm$ 1.11	0.733
PT	2.00 $\pm$ 0.71	1.50 $\pm$ 0.71	0.142	2.00 $\pm$ 0.71	1.83 $\pm$ 1.04	0.786	2.00 $\pm$ 0.82	1.25 $\pm$ 0.29	0.200
FCR	2.45 $\pm$ 0.75	2.17 $\pm$ 0.84	0.146	2.52 $\pm$ 0.68	2.15 $\pm$ 0.77	0.218	2.45 $\pm$ 0.82	2.20 $\pm$ 1.10	0.569
FCU	2.51 $\pm$ 0.74	2.14 $\pm$ 0.85	0.084	2.57 $\pm$ 0.68	2.04 $\pm$ 0.75	0.055	2.45 $\pm$ 0.82	2.40 $\pm$ 1.14	0.900
FDP	2.22 $\pm$ 0.56	1.41 $\pm$ 0.55	0.000*	2.30 $\pm$ 0.53	1.36 $\pm$ 0.38	0.001*	2.13 $\pm$ 0.61	1.44 $\pm$ 0.68	0.049*
FDS	2.38 $\pm$ 0.65	1.95 $\pm$ 0.42	0.007*	2.40 $\pm$ 0.61	2.15 $\pm$ 0.47	0.341	2.37 $\pm$ 0.74	1.83 $\pm$ 0.34	0.086
FPL	1.69 $\pm$ 0.50	1.14 $\pm$ 0.32	0.004*	1.67 $\pm$ 0.56	1.38 $\pm$ 0.48	0.411	1.71 $\pm$ 0.45	1.00 $\pm$ 0.0	0.001*
AP	1.88 $\pm$ 0.74	1.18 $\pm$ 0.51	0.019*	2.00 $\pm$ 0.78	1.20 $\pm$ 0.76	0.129	1.71 $\pm$ 0.70	1.17 $\pm$ 0.26	0.138

*P*; *P* value by Mann-Whitney *U* test between responders and non-responders.

\*; *P* < 0.05.

Table 5 Comparison of injected dose between responders and non-responders.

	Overall Mean $\pm$ SD [Unit]			Higher conc. Mean $\pm$ SD [Unit]			Lower conc. Mean $\pm$ SD [Unit]		
	Responder	Non-Responder	<i>P</i>	Responder	Non-Responder	<i>P</i>	Responder	Non-Responder	<i>P</i>
All	46.6 $\pm$ 23.1	43.0 $\pm$ 21.6	0.089	46.1 $\pm$ 24.0	44.4 $\pm$ 22.7	0.573	47.3 $\pm$ 22.2	41.4 $\pm$ 20.3	0.053
PM	44.8 $\pm$ 19.0	40.0 $\pm$ 16.0	0.444	44.3 $\pm$ 14.5	42.0 $\pm$ 21.7	0.793	45.3 $\pm$ 22.9	38.6 $\pm$ 12.2	0.476
TM	34.0 $\pm$ 9.9	34.2 $\pm$ 9.0	0.964	31.3 $\pm$ 9.9	33.3 $\pm$ 12.1	0.729	37.1 $\pm$ 9.5	35.0 $\pm$ 5.5	0.637
BB	76.9 $\pm$ 21.4	65.6 $\pm$ 21.8	0.069	84.2 $\pm$ 20.1	70.0 $\pm$ 19.4	0.089	70.0 $\pm$ 20.8	61.1 $\pm$ 24.2	0.320
BR	41.9 $\pm$ 12.8	34.3 $\pm$ 7.9	0.163	37.8 $\pm$ 14.8	34.3 $\pm$ 7.9	0.583	47.1 $\pm$ 7.6	—	—
B	44.2 $\pm$ 16.9	45.0 $\pm$ 17.8	0.898	38.6 $\pm$ 12.9	40.0 $\pm$ 8.9	0.809	52.0 $\pm$ 19.3	52.5 $\pm$ 26.3	0.969
PT	28.9 $\pm$ 11.9	32.1 $\pm$ 8.1	0.547	24.0 $\pm$ 2.2	28.3 $\pm$ 2.9	0.053	35.0 $\pm$ 16.8	35.0 $\pm$ 10.0	1.000
FCR	54.5 $\pm$ 19.8	48.9 $\pm$ 18.1	0.306	55.7 $\pm$ 20.6	50.0 $\pm$ 20.8	0.439	53.3 $\pm$ 19.5	46.0 $\pm$ 8.9	0.426
FCU	54.3 $\pm$ 18.2	49.4 $\pm$ 18.3	0.349	54.8 $\pm$ 17.1	49.2 $\pm$ 21.8	0.416	53.8 $\pm$ 19.6	50.0 $\pm$ 0.0	0.672
FDP	45.0 $\pm$ 10.1	44.1 $\pm$ 12.0	0.785	41.7 $\pm$ 9.2	47.1 $\pm$ 16.0	0.318	49.2 $\pm$ 10.0	41.7 $\pm$ 7.9	0.079
FDS	50.6 $\pm$ 14.4	53.8 $\pm$ 19.8	0.459	53.5 $\pm$ 15.6	59.0 $\pm$ 21.3	0.411	46.0 $\pm$ 11.2	50.8 $\pm$ 18.8	0.389
FPL	17.2 $\pm$ 7.0	15.5 $\pm$ 5.7	0.462	16.7 $\pm$ 7.0	12.5 $\pm$ 5.0	0.283	17.9 $\pm$ 7.2	17.1 $\pm$ 5.7	0.811
AP	10.6 $\pm$ 5.8	7.7 $\pm$ 2.6	0.140	12.0 $\pm$ 7.1	8.0 $\pm$ 2.7	0.256	8.6 $\pm$ 2.4	7.5 $\pm$ 2.7	0.471

*P*; *P* value by unpaired *t* test between responders and non-responders.

いては触れられていない。そこで本研究では、効果を実感できる指標とすることを念頭に、MAS 1 度改善用量を算出した (Table 3)<sup>3)4)</sup>。日本人を対象としてえられたこの用量から、全 12 筋に占める各筋の比率を算出して米英と比較すると、前腕 4 筋 (橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋) の比率が、米国の初回標準量は 27.2%、英国ガイドラインは 25.7%であったのに対し、本研究の MAS 1 度改善用量は 38.4%

と高かった (Table 6)。日本人が他の上肢筋より前腕筋に高用量を要する傾向を示している。要因としては、日本人と英米人との筋容積分布や、期待する痙縮改善度、回復への欲求などに違いがある可能性をうたがう。

本研究では、上腕二頭筋の MAS 1 度改善用量が 12 筋中でもっとも大きかった。長頭の筋腹中央付近 2 ヶ所に施注した結果であるが、今回の対象にはおこなっていない短頭への投

Table 6 The proportion of the dose for individual muscle.

	Brin et al. Starting dose <sup>3)</sup>		National Guidelines Royal College of Physicians <sup>4)</sup>		Dosage expected to improve MAS 1 degree in the present study	
	[Unit]	[%]	[Unit]	[%]	[Unit]	[%]
PM	100	17.5	75	14.6	64.6	9.7
TM	50	8.8	30	5.8	51.2	7.7
BB	100	17.5	87.5*	17.0	111.7	16.9
BR	50	8.8	50	9.7	51.6	7.8
B	50	8.8	50	9.7	54.1	8.2
PT	40	7.0	35*	6.8	34.4	5.2
FCR	50	8.8	35*	6.8	64.6	9.7
FCU	40	7.0	35*	6.8	62.4	9.4
FDP	15	2.6	35*	6.8	58.5	8.8
FDS	50	8.8	27.5*	5.3	69.7	10.5
FPL	15	2.6	25*	4.9	24.6	3.7
AP	10	1.8	30*	5.8	15.6	2.4

\*; mean value adopted from ranged doses.

与の併用や、運動点や神経終板を標的とした投与などにより、減量できる期待はある。米国の治療アルゴリズムでは、運動点療法や神経終板標的療法への言及はないが、上腕二頭筋に対しては4分割を推奨している<sup>3)</sup>。英国ガイドラインでは、不快感の増大や疼痛による一時的痙縮亢進の懸念から、分割投与は推奨せず、長短両頭への投与のみを勧めている<sup>4)</sup>。

有効例と無効例を比較すると、有効例の投与前評価が有意に重症であったが、投与量には有意差がなく、同量を投与しても、症例の状態により効果がことなることが示された (Table 4, 5)。症例による微調整は欠かせず、とくに反復投与例では、過去の投与結果に基づく微調整も重要と考えられた。重症度や希望する改善度合などによっては、投与量を減じて満足できる効果をえられる症例もあると期待される。

薬液濃度については前頭筋への5単位投与効果の比較で、低濃度高容量 (0.25 ml = 100 単位 / 5 ml) の方が高濃度低容量 (0.05 ml = 100 単位 / 1 ml) より拡散が大きい、との報告がある<sup>6)</sup>。また、標準的な筋への投与では、100 単位 / 1~2 ml の濃度で 0.5 ml を超えない局所容量が適切で、高容量の施注は標的筋を超えた拡散や免疫系への影響の懸念もあるため避けるべき、との指摘もある<sup>3)</sup>。本研究にもちいたものより高濃度の 100 単位 / 1 ml を、100 単位 / 2 ml と比較した報告では、手根および手指屈筋群への 60 単位の効果に有意差はなかったとされる<sup>7)</sup>。また、脳性麻痺患者の下肢筋への投与では、100 単位 / 1 ml と 100 単位 / 2 ml、100 単位 / 2.5 ml の比較、あるいは 100 単位 / 1 ml と 100 単位 / 4 ml の比較、100 単位 / 2 ml と 100 単位 / 8 ml の比較で、いずれも濃度による有意差はなかったという<sup>8)-10)</sup>。本研究では、高濃度 100 単位 / 2 ml と低濃度 100 単位 / 4 ml の比較で、全 12 筋いずれも有意差をみとめなかった。しかし今回の検討には加えていないが、虫様筋のような小さい筋への投与では、低濃度高容量は手技上も施

注時の疼痛の点でも不利である<sup>3)</sup>。効果に差がなければ、大小さまざまな筋への同時投与には、高濃度低容量が有用と考えられた。

MAS 1 度改善用量の全 12 筋合計は 663.0 単位、上腕 3 筋 (上腕二頭筋、腕橈骨筋、上腕筋) のみで 217.4 単位、前腕 4 筋 (橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋) で 255.2 単位となる。保険適応の 240 単位以内で、希望されるすべての筋に効果の見込める量を投与することは、困難な症例がほとんどであろう。米国の治療アルゴリズムでは、投与する肢数によらず、1 回の施注での総量 400 単位以内を推奨している<sup>3)</sup>。少量で高い効果をえるため、より有効な濃度の探求の他、手技は煩雑になるが運動点療法や、神経終板標的療法についての検討も報告されている。低濃度 (100 単位 / 4 ml) での上腕二頭筋と腕橈骨筋への計 90 単位投与では、運動点療法と 6 等分投与に有意差はなかったという<sup>11)</sup>。また、上腕二頭筋への 160 単位投与では、高濃度低容量 (100 単位 / 1 ml) の 4 等分投与より、低濃度高容量 (100 単位 / 5 ml) の 4 等分投与や高濃度低容量の神経終板標的療法の方が、神経筋遮断や痙縮軽減効果にすぐれていたとされる<sup>12)</sup>。しかしいずれも、用量不足の解消をもたらす大幅な減量とはいいたい。治療の必要なすべての痙縮筋に有効量を投与できるよう、安全性の確認された投与実績を踏まえて、保険上限の拡大に向けた議論の深まることが期待される。

本報告の要旨は、第 139 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。また、第 55 回日本神経学会学術大会においても発表した。

※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) ボトックス®添付文書. 第 16 版. 東京: グラクソ・スミスクライン株式会社; 2012.
- 2) Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al. GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1983-1992.
- 3) Brin MF. Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. *Spasticity Study Group. Muscle Nerve Suppl* 1997;6:S208-220.
- 4) Royal college of physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: Royal College of Physicians; 2009. 40-47.
- 5) Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206-207.
- 6) Hsu TS, Dover JS, Arndt KA. Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol* 2004;140:1351-1354.
- 7) Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:355-363.
- 8) Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I, Ruiz PJ. Treating spastic equinus foot from cerebral palsy with botulinum toxin type A: what factors influence the results?: an analysis of 189 consecutive cases. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:554-563.
- 9) Lee LR, Chuang YC, Yang BJ, et al. Botulinum toxin for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a single-blinded trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:766-773.
- 10) Lee JH, Sung IY, Yoo JY, et al. Effects of different dilutions of botulinum toxin type A treatment for children with cerebral palsy with spastic ankle plantarflexor: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2009;41:740-745.
- 11) Mayer NH, Whyte J, Wannstedt G, et al. Comparative impact of 2 botulinum toxin injection techniques for elbow flexor hypertonia. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:982-987.
- 12) Gracies JM, Lugassy M, Weisz DJ, et al. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:9-16.

## Abstract

**Therapeutic outcome of onabotulinum toxin type A in patients with upper limb spasticity**

Yoshihiko Horimoto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Aki Inagaki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Mika Yoshikawa<sup>2)</sup>, Kumi Kanbe<sup>2)</sup>, Hajime Tanaka, M.S.<sup>2)</sup>, Reika Ando<sup>3)</sup>, Hiroaki Hibino, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Toshihisa Tajima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Kazutoshi Fukagawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Hidehiro Kabasawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Nagoya City Rehabilitation and Sports Centre

<sup>2)</sup>Department of Occupational Therapy, Nagoya City Rehabilitation and Sports Centre

<sup>3)</sup>Department of Nursing, Nagoya City Rehabilitation and Sports Centre

Onabotulinum toxin type A treatment for post-stroke upper limb spasticity was investigated to contribute to establishing a standard dosage for Japanese patients. A total of 100 patients participated in the study. The outcome one month ( $33.6 \pm 6.5$  days) after the treatment was assessed by the Modified Ashworth Scale (MAS) to estimate the mean effect with a 10-unit injection and the standard dosage expected to improve MAS 1 degree. Average improvement of 263 muscles treated with a higher concentration of 10 units diluted in 0.2 ml was  $0.207 \pm 0.414$  degrees, and that of 231 muscles treated with a lower concentration of 10 units in 0.4 ml was  $0.149 \pm 0.244$  degrees without significant difference among diluted concentrations. To improve MAS 1 degree,  $64.6 \pm 31.1$  units were required for the pectoralis major,  $51.2 \pm 21.3$  units for the teres major,  $111.7 \pm 48.0$  units for the biceps brachii,  $51.6 \pm 26.8$  units for the brachioradialis,  $54.1 \pm 23.2$  units for the brachialis,  $34.4 \pm 10.7$  units for the pronator teres,  $64.6 \pm 27.9$  units for the flexor carpi radialis,  $62.4 \pm 26.8$  units for the flexor carpi ulnaris,  $58.5 \pm 31.1$  units for the flexor digitorum profundus,  $69.7 \pm 35.1$  units for the flexor digitorum superficialis,  $24.6 \pm 13.4$  units for the flexor pollicis longus, and  $15.6 \pm 11.3$  units for the adductor pollicis. Although the results shown here had no significant differences among concentrations, increasing the volume would disturb injection into small muscles, so we considered that a lower volume with a higher concentration should assure larger benefits. It is difficult to make effective injections into all spastic muscles within the officially permitted health insurance dosage of 240 units. Hence, it is advisable to increase the applicable upper limit based on safely achieved cumulative experience.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:544-549)

**Key words:** onabotulinum toxin type A treatment, upper limb spasticity, stroke, Modified Ashworth Scale (MAS)