

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 3 日現在

機関番号：32651

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670371

研究課題名（和文）脳卒中後歩行障害に対するボツリヌス毒素Aの効果的投与方法に関する研究

研究課題名（英文）Effective injection of Botulinum toxin type A for post-stroke gait disturbance

研究代表者

小林 一成（Kobayashi, Kazushige）

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：60186731

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中後に生じる痙性片麻痺による歩行障害に対して、効果的なボツリヌス毒素Aの投与方法を検討した。下肢のみならず、上肢へも同時に施注し、入院して12日間の集中的なリハビリテーションを行うことにより、入院前後および退院後3か月の比較において、特に痙縮により歩行速度が遅かった対象群の歩行機能を改善する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to examine the effects of combined botulinum toxin type A (BoNT-A) and inpatient multidisciplinary (MD) rehabilitation therapy on the improvement of lower limb function in post-stroke patients. In this retrospective study, a 12-day inpatient treatment protocol was implemented on 51 post-stroke patients with spasticity. Assessments were performed on the day of admission, at discharge, and at 3 months following discharge. At the time of discharge, all of the evaluated items showed a statistically significant improvement. In subgroup analyses, the slowest walking speed group showed a significantly greater change ratio of the 10 Meter Walk Test relative to the other groups, from the time of admission to discharge. Inpatient combined therapy of simultaneous injections of BoNT-A to the upper and lower limbs and MD may improve motor function.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：ボツリヌス毒素A 脳卒中後痙性片麻痺 歩行障害 痙縮

1. 研究開始当初の背景

平成 22 年秋より、諸外国に遅れて我が国でも、A 型ボツリヌス毒素製剤 (botulinus toxin type A: BoNT-A) を脳卒中後下肢痙縮に対して使用することが保険診療として認められ、これに先立ち、単独投与および反復投与の有効性と安全性が報告された (Kimura A, et al 2010)。しかし、報告された有効性とは、プラセボと比較して下肢痙縮が有意に低下したことが示されただけであり、脳卒中後の歩行障害および歩容に対して、臨床的に真に有用であるか否かについては言及されていない。また、その投与方法についてもすべての被験者で、あらかじめ決められた下腿の四つの筋肉 (腓腹筋内側頭および外側頭、ひらめ筋、後脛骨筋) に対して、それぞれ同一量 (各 75 単位) の BoNT-A が画的に投与されており、リハビリテーションとの相乗効果については言及されておらず、各被験者にとって歩行機能などの側面から、臨床的に有用であったかについても明らかにされていない。

一方、海外の報告 (Coty GD, et al 2008) では、同様に痙縮の軽減が報告され、さらに歩行遊脚期の膝屈曲角度の増加と消費エネルギーの低下が報告されている。しかし、この報告についても、すべての被験者に対して、大腿四頭筋、半腱様筋、下腿三頭筋の各筋肉にそれぞれの筋肉ごとに同一容量が投与されており、リハビリテーションとの相乗効果についてはやはり明らかにされていない。

したがって、現在、BoNT-A が投与各筋肉の痙縮を低下させることは明らかにされているが、脳卒中後の歩行障害を有している被験者に、どの様に BoNT-A を投与することが、臨床的により有用であるかについては、その量、投与方法、部位など未だに明らかにされておらず、効果的な BoNT-A の投与方法を確立する意義は大きい。

2. 研究の目的

脳卒中後の片麻痺患者では上位運動ニューロン障害による徴候として痙縮をとまうことがある。報告では発症後 3 か月時に 19%、12 か月で 38% に痙縮がみられる。痙縮はリハビリテーションを阻害し、またそれが増強した場合には、筋萎縮による筋力低下や筋肉や靭帯の短縮による関節拘縮や疼痛を生じさせる。このため、痙縮のコントロールは慢性期脳卒中患者にとって、ADL 改善や社会復帰にもつながる重要な治療である。痙縮が上肢にあれば上肢挙上や手指の開閉、物の把持などが阻害され、手指を清潔に保つことや、食事や更衣動作に困難を生じる。また下肢では、ヒトの生活上重要な歩行が影響を受ける。足部の関節可動域や筋力維持は歩行に重要な要素であるが、痙縮はそれを阻害し、特に下腿三頭筋の持続的な収縮はクローヌスを誘発し、足部の内反尖足変形をきたす。内反尖足により遊脚期のつま先のクリアランス

は低下し引っ掛かりやすくなり、また立脚期の足部不安定性を生じさせる。

これまで報告されてきた無作為比較試験によれば、BoNT-A は痙縮を軽減させ (Rosales RL, et al 2008)、上肢への BoNT-A では肩痛を軽減するとともに上肢機能評価にて機能が改善する (Lim JY, et al 2008)。また下肢への BoNT-A 投与により、内反足や内反尖足の改善が認められ、クローヌスは軽減し、歩行速度の改善がみられると報告されている。下肢歩行能力についての総説では、介入により歩行速度が 0.044m/s 速くなったというが、その effect size は 0.193 と小さいものであった。 (Foley N, et al 2010)

近年、患者の機能改善を促進する為に BoNT-A と他の治療を組み合わせた研究が増えている。例えば、電気刺激、装具、CI 療法が上肢に対して、電気刺激、筋電気刺激、キャストリングが下肢に対して組み合わせられて研究され、リハビリテーションの効果を最大限引き出すための方法が研究されている。これに沿う形で包括的リハビリテーションと BoNT-A の組み合わせが注目されている (Demetrios M, et al 2013)。

包括的リハビリテーションとは複数の専門職がそれぞれのゴールに向かってアプローチするもので、いろいろなリハの介入が上肢および下肢機能や ADL 向上のために施行される。日本では外来でリハ訓練継続して行うことは診療保険の制約のため難しく、包括的リハビリテーションは入院して行わなければ提供が難しい。そこで本研究では BoNT-A と包括的リハビリテーションの組み合わせが、痙縮のある患者の上下肢機能を改善することに寄与するか否かを検討するため、12 日間の入院下でのプログラムを作成し、脳卒中後歩行障害に対する効果的な BoNT-A 投与方法について検討することを目的とした。脳卒中後の歩行障害は、下肢痙縮による影響もさることながら、上肢痙縮の影響も受けている。そこで今回の研究では上下肢へ同時に BoNT-A 投与を行い、さらにその直後から包括的リハビリテーションを一定期間入院下で集中して行うことによって、下肢機能および歩行機能に及ぼす相乗効果を、上肢および下肢機能変化に着目して明らかにした。

3. 研究の方法

[対象]

対象は回復期病院に入院した次の基準を満たす患者である。脳卒中発症後の痙性片麻痺の患者で痙縮の程度は Modified Ashworth Scale (MAS) で 1 以上である人、発症から 6 か月以上経っている人、以前に BoNT-A の治療を受けたことがない人、BoNT-A 投与の禁忌がない人、⑤片麻痺のさらなる改善を希望する人、⑥入院治療退院後 3 か月後の再評価に来院可能な人。また除外基準は、上肢あるいは下肢のみに BoNT-A が適応となる人、抗痙縮薬を内服している人、

BoNT-A 注射の既往がある人。以上の基準の基に3年間で68人の患者が今回の研究対象となった。その平均年齢は63.0±13.4歳、男性45人(66.1%)、脳梗塞15人(22.0%)、脳内出血51人(72.2%)、くも膜下出血2人(5.8%)、右片麻痺と左片麻痺はともに34人、発症後平均71±62.7か月、Brunnstrom Recovery Stageの中央値は上肢3、手指3、下肢4であった。このうち51人が退院3か月後にも再評価できた。したがって68人については入院時と退院時の比較を、また51人については、入院時と退院後3か月の比較を行った。また歩行時の歩行補助具の使用の有無とその種類であるが、18人は装具なしで、5人はp-AFOを、33にはGSDを、12人はAFO-ODを、31人は杖を使用していた。(20,21)

[方法]

BoNT-Aはガイドラインに沿って注射した。最大投与量は上肢、下肢、上下肢総合でそれぞれ240,300,360単位であり、生食で25単位/mlになるように溶解して使用した。チームは医師2名、OT1名、看護師1名から成り、麻痺の程度、関節可動域、麻痺や痙縮による障害の内容と日常生活動作(ADL)につき観察評価した。これらの観察を基に、痙縮による筋拘縮の軽減により機能回復が期待できる部位と量を決めた。注射はすべて同じ医師が行った。注射した筋肉は、上肢および肩甲帯11筋肉(大胸筋、大円筋、上腕筋、上腕二頭筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、浅指屈筋、深指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋、虫様筋)と下肢6筋肉(ハムストリングス筋、前脛骨筋、後脛骨筋、長趾屈筋、腓腹筋、ひらめ筋)で各筋幾への注射量は25~50単位ずつであった。

[評価内容]

入院時および退院時、また退院後3か月で次の項目について評価した。すなわち、MAS:肩関節、肘関節、手関節、手指、膝関節、足関節について評価、足部背屈関節可動域、

Fugl-Meyer Assessment(FMA)中の33項目(最大66点)、10m歩行速度(最大速度と快適速度)、

Functional Reach Test(FRT)、Timed Up and Go(TUG) test、について評価した。また退院後3か月も評価ができた51例についてはサブ解析グループ解析を行った。そのために上肢は入院時FMAの点数により重度麻痺(<19点)、中等度麻痺(20~47点)、軽度麻痺(48点)の3グループに、また下肢は快適歩行速度により屋内歩行群(HA群、<0.4m/s)、屋外近隣歩行群(LCA群、0.4~0.8m/s)、屋外完全歩行(FCA群、>0.8m/s)の3グループに分けた。

[包括的リハビリテーション]

入院日の午後にBoNT-Aを上下肢に注射後引き続き11日間にわたって、理学療法と作業療法を各3単位(20分間/単位)ずつ、毎日マンツーマンでそれぞれの患者のニーズを聞きながら、目標指向型リハビリテーションを施行した。また退院日には、退院後各自が自宅で行う自主トレーニング方法について

指導して退院させた。

4. 研究成果

[結果]

MASで評価した痙縮の程度は、退院時に肩屈筋群、肘屈筋群、手関節屈筋群、指屈筋群、足関節背屈筋群で有意($p<0.05$)に低下したが、膝屈筋群では有意差は認められなかった。また、3か月後の評価では入院時と比較して有意な痙縮尾低下は認められなかった。関節可動域については、退院時に有意に足関節背屈の程度は大きくなっていったが、3か月後では有意差は認められなかった。FMAについては、入院時17点から退院時19点へと有意な改善を認めたが、3か月後では有意差を認めなかった。10m歩行速度については、退院時との比較では最高速度および快適速度共に有意に速くなっていったが、3か月後ではどちらも有意ではなかった。FRTは唯一、退院時および退院3か月後も入院時と比較して有意に改善が見られていた。TUGについては退院時には有意であったが、3か月後は有意差はなくなっていた。

次に入院時の麻痺の重症でサブグループに分けてその後の効果を解析した結果を示す。上肢については、重度麻痺群は28人、中等度麻痺群は20人、軽度麻痺群は3人に分けられたので、重度麻痺群と中等度麻痺群間の比較のみ行ったが、両群間で退院時および3か月後のFMAの変化率において有意差は認められなかった。下肢については、HA群18人、LCA群20人、HCA群13人に分けられたが、3群間に年齢、発症期間、痙縮の程度に有意差は認められなかった。一方、退院時の10m快適歩行速度の変化率はHA群とLCA群間およびHA群とHCA群間で有意差を認め、HA群でより速度の変化が大きかった。また3か月後の評価においては、FRTの変化率はHA群とFCA群間の比較で、HA群で有意に大きかった。

[考察]

BoNT-Aを上肢および下肢の両方に痙縮のある片麻痺患者の上下肢に投与し、さらに集中的、包括的リハビリテーションをそれに続く11日間施行した結果、上下肢ともにMASで評価した痙縮ばかりではなく、機能も有意に改善した。これは、上下肢両方へのBoNT-A投与の効果と、包括的リハビリテーションが互いに機能改善に相補的に作用した結果と考えることができる。従来報告では、BoNT-Aの投与方法として、上肢あるいは下肢のどちらかだけに投与してきたが、最近の報告で上肢へのBoNT-Aの投与が歩行機能を改善させることが報告されており(Esquenazi A, et al 2008)、上下肢に同時にBoNT-Aを投与してリハビリテーションを行うことは、理にかなった機能改善のための効率の良いBoNT-Aの投与方法である可能性がある。

退院後3か月の評価では、上下肢の機能がFRT以外は入院時と有意差がなく元に戻って

しまったが、これは BoNT-A による筋への効果が無くなり、痙縮が再び増強したためと、退院により十分なリハビリテーションを継続できなかったためと考えられる。

下肢への BoNT-A の投与については、足部の内反尖足の改善や ROM の改善、歩行速度の改善などが過去にも報告されているが、ある程度歩行補助具を使いながら歩いている人がさらに改善することは難しいと言われる。また歩行速度や歩容が改善した場合、それが BoNT-A の効果であったかどうかは議論のあるところである。とはいえ、BoNT-A の投与と包括的リハビリテーションの組み合わせによる 12 日間の集中リハビリテーションの結果、発症後 6 か月以上過ぎた患者で平均 13.3% の快適歩行速度の増加が認められており、また 50% の患者が 10% 以上の速度増加が認められた。これは効果的なリハビリテーションの指標とされる 10% を超えており、我々の行ったプログラムが歩行機能改善のために効果的な方法と考えられる。一方最大歩行速度については、退院時に平均 9% の速度増加が認められ、10% 以上増加した人は 44.5% だった。これが退院後 3 か月後になると 31% となり、入院時との比較では有意差はなかった。対象者一人ひとりの麻痺や痙縮の程度は勿論のこと、生活環境や自主トレーニングの方法や時間も異なるため、退院後 3 か月後の機能状態には今回の介入以外の要素が大きく作用すると考えられる。

入院時の歩行速度でサブグループに分けた解析では、歩行速度が最も遅い HA 群でより大きな歩行速度の改善が認められた。これは歩行速度により大きく痙縮が関係していた場合には、BoNT-A 投与により、より直接的な効果が表れた結果と考えられる一方、ある程度痙縮により下肢支持性が保たれていた被験者では、BoNT-A によりそれが低下させられて、かえって歩行速度が低下したことも考えられるため、施術筋の選択と投与量の調節は非常に重要である。

5 . 主な発表論文等

Hara T¹, Abo M, Hara H, Kobayashi K, Shimamoto Y, Samizo Y, Sasaki N, Yamada N, Niimi M. Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on upper and lower limb spasticity in post-stroke patients. *Int J Neurosci.* 2017 ; 127(6): 469-478.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

小林 一成 (Kobayashi Kazushige)
東京慈恵会医科大学・リハビリテーション
医学講座・教授
研究者番号：60186731

(2) 研究分担者

小林健太郎 (Kobayashi Kentarou)

東京慈恵会医科大学・リハ医ブリテーション
医学講座・助教
研究者番号：30408398