

## 原 著 ボツリヌス療法 (BoNT-A) の脳卒中痙性片麻痺 歩行に及ぼす効果について

昭和大学医学部リハビリテーション医学講座  
柳澤志満子\* 川手 信行 水間 正澄

抄録：ボツリヌス療法 (BoNT-A) は痙縮治療として用いられるが、施注後の歩行改善に関する足圧接地足跡解析などを用いた客観的評価報告はない。今回、われわれは BoNT-A 前後の痙性歩行の変化を、機器を用いて客観的に評価した。対象：脳卒中患者 16 名（脳出血 10 名，脳梗塞 6 名）で，裸足歩行可能な患者を対象とした。麻痺側下肢痙縮筋（腓腹筋・ヒラメ筋・後脛骨筋）に合計 200 ～ 300 単位の BoNT-A 製剤を施注し，施注前と後（1 か月後）に，シート式足圧接地足跡計測装置（ANIMA 社製）を用いて，対象者の歩行を計測し，歩行速度および歩行周期における立脚（St）・遊脚（Sw）・両脚支持（Ds）期の割合を測定した。施注後，歩行速度が低下した群 7 名（速度低下群），歩行速度が上昇した群 9 名（速度上昇群）について，歩行周期における各要素 St・Sw・Ds 期の割合を比較した。解析は t 検定にて行い，危険率 5% 未満を有意とした。速度低下群では患側の St 期が増加，Sw 期が減少，Ds 期が増加したが，速度上昇群では患側の St 期が減少，Sw 期が増加，Ds 期が減少した。速度低下群は，痙縮依存の歩行のため，BoNT-A による急激な痙縮減弱により，患肢支持が不十分になり Ds 期が増加し速度が低下したと考えた。一方，速度上昇群では痙縮減弱により，St 期の患肢足関節の動きが円滑となり，Ds 期が減少し速度が上昇したと考えた。歩行周期に上位中枢の介入がある可能性も考えられた。BoNT-A 施後に機器を用いた客観的評価を行なうことで，問題点が明確化し，適切なリハ訓練を行うための指標となることが示唆された。

キーワード：A 型ボツリヌス毒素，痙性麻痺，脳卒中，歩行分析，シート式足圧接地足跡計測装置

脳卒中発症後に認める後遺症の一つに痙縮がある。痙縮は上位運動ニューロン症候群の陽性徴候の一つであり，腱反射亢進を伴った緊張性伸展反射の速度依存性増加を特徴とする運動障害であり筋緊張が亢進した状態とされている<sup>1-3)</sup>。脳卒中発症患者の痙縮がもたらす影響は，筋粘弾性の変化により関節可動域制限や拘縮を来し，嚥下能力への影響，身体の不衛生，摂食動作や更衣動作など ADL への影響，尖足や内反足などに伴い歩行能力への影響を来し得るとされる<sup>4,5)</sup>。ボツリヌス毒素は (Botulinum toxin type A：以下 BoNT-A) はボツリヌス菌より産出される毒素で，神経終末でアセチルコリン遊離を阻害し筋弛緩作用を発現する。骨格筋への作用のみならず，平滑筋への作用，分泌腺への作用，鎮痛作用を有することが知られており，その臨床応用は Alan B. Scott が 1980 年に斜視に応用し，その後，1989 年に

米国のアラガン社が臨床使用の承諾を取得してから各国でさまざまな病態に応用されてきた。その治療対象は，痙縮，眼瞼痙縮，片側顔面痙攣，斜視，痙性斜視，眉間の表情皺，多汗症，過活動膀胱など多岐にわたる。本邦では 1997 年に販売が開始されたが，保険適応での使用対象疾患が眼瞼痙攣，片側顔面痙攣，痙性斜頸に限定される状況が続き，その後，2008 年に「2 歳以上の小児脳性麻痺患者の下肢痙縮に伴う尖足」，2010 年に「成人の上下肢痙縮」が適応疾患に加わったことで，その使用頻度が激増しつつあると共に，効果，評価に関する報告も増加している<sup>6-9)</sup>が，施注後の歩行改善に関する足圧接地足跡計測などを用いた客観的評価報告は検索した限りでは見当たらない。今回，われわれは，BoNT-A 投与前後の痙性歩行の変化を，足圧接地足跡計測装置を用いて客観的に評価し，比較検討した。

\*責任著者

## 研究 方法

1. 対象：年齢42歳から72歳（平均60 ± 8.3歳）、男性14名、女性2名の脳卒中患者16名（脳出血10名、脳梗塞6名）で、裸足歩行可能な患者で、BoNT-A 製剤投与について紙面にて説明し、施注の同意を得られた患者を対象とした。

2. BoNT-A 製剤の施注：これらの患者の麻痺側下肢痙縮筋（腓腹筋・ヒラメの筋・後脛骨筋）に合計200～300単位のBoNT-A 製剤を施注（表1）した。

3. 測定機器および測定方法：測定機器はシート式足圧接地足跡計測装置（ANIMA 社製）を用いた。この機器は、薄型シート形状のシンプルな構成であるシート式足圧接地足跡計測装置で、歩行や動作の接地足跡や圧力分布状態をリアルタイムにモニターし計測できる装置である。施注前と施注後（1か月後）の本機器のシート上を対象者に普通に歩行し、歩行速度、ならびに立脚（St）・遊脚（Sw）・両脚支持（Ds）期の歩行周期における時間の割合を測定した。

4. 検討事項：施注後歩行速度が低下した群7名（速度低下群）、歩行速度が上昇した群9名（速度上昇群）（図1）について、歩行周期における各要素St・Sw・Ds期の時間の割合を比較した。解析はt検定にて行い、危険率5%未満を有意とした。

## 結 果

BoNT-A 製剤施注後、足関節背屈のmodified Ashworth scale（以下MAS）は有意に1～2点が低下した（図2）。速度低下群では有意差はなかったが、患側のSt期が増加、Sw期が減少、Ds期が増加し、健側のSt期が減少、Sw期が増加、Ds期が増加した。速度上昇群では患側のSt期が減少、Sw期が増加、Ds期が減少し、健側のSt期が減少、Sw期が増加、Ds期が減少した（図3、図4、表2）。

## 考 察

Graciesは急性期脳卒中患者の末梢組織における変化と中枢神経機構の破綻に伴う変化の両面から痙縮発現機序を述べ<sup>10,11)</sup>、Swayne OBらは、運動麻痺回復のステージ理論で神経可塑性の過程において神経の不適応な可塑に伴い起こる痙縮発生モデル：maladaptive plastic responsesを述べている<sup>12)</sup>。こ

表1 脳卒中患者16名（脳出血10名、脳梗塞6名）の麻痺側下肢痙縮筋（腓腹筋・ヒラメの筋・後脛骨筋）に合計200～300単位のBoNT-A 製剤を施注した。

性別	年齢	疾患	麻痺側	下肢BRS	施注単位
女	53	脳梗塞	右	5	200
男	64	脳出血	右	4	300
男	68	脳出血	左	4	300
男	76	脳出血	右	3	200
女	65	脳梗塞	右	3	300
男	66	脳出血	右	4	200
男	62	脳梗塞	右	4	200
男	55	脳出血	左	3	300
男	57	脳出血	右	4	300
男	63	脳出血	左	4	300
男	64	脳梗塞	右	4	300
男	53	脳梗塞	左	4	300
男	42	脳出血	左	4	300
男	52	脳出血	左	4	300
男	67	脳出血	左	4	300
男	53	脳梗塞	左	3	300

うした痙縮に対するBoNT-Aの作用に関しては、 $\gamma$ -motor neuronの神経筋接合部に対する作用、筋紡錘内繊維が受ける $\gamma$ -neuronの変性に伴い生じるI $\alpha$ 筋紡錘の活動性低下、共収縮の低下や、H反射におけるRenshaw cellの抑制を減弱させる効果など、筋伸張反射に関連する作用の報告が見られる<sup>13-15)</sup>。一方、Huynh WらはBoNT-A施注後の非損傷側大脳半球における短潜時皮質内抑制（SICI）が健常者レベルまで復活したことより、BoNT-Aの中枢性効果を述べている<sup>16)</sup>。筋の運動誘発電位は運動野皮質下の錐体細胞の興奮のしやすさやシナプス効率によっても変化し、近年、運動誘発電位の振幅減弱は運動野皮質内の抑制機構によると考えられ、短潜時皮質内抑制 short-interval intracortical inhibition (SICI) と呼ばれる。亜急性期脳卒中後の中枢機構では、残存している皮質下興奮性の抑制が減じる時期に新しいシナプスネットワークが形成される過程で、短潜時皮質内抑制が減じることにより、誤ったネットワークの構築が成されやすくなることが痙縮の発現機構であり、この程度と、痙縮の程度が相関するとしている。こうした誤ったネットワークが慢性期の痙縮患者の麻痺の損傷側と非損傷側の両半球に存在しており、BoNT-A施注後に、非損傷

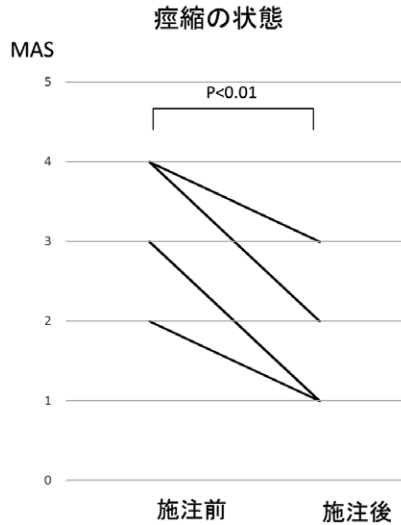


図 1 施注後，歩行速度が低下した群が7名（速度低下群），上昇した群が9名（速度上昇群），速度の低下群と上昇群に二分された。

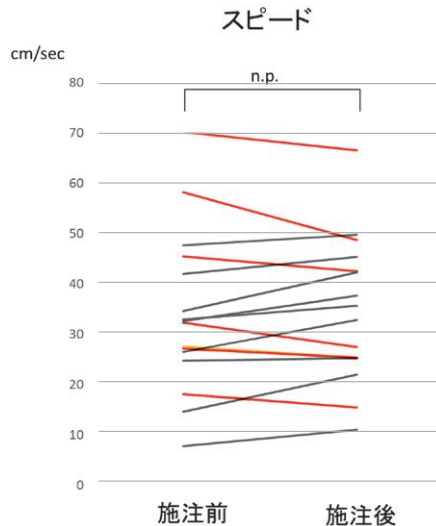


図 2 BoNT-A 製剤施注後，足関節背屈の modified Ashworth scale：MAS は有意に1～2点が低下した。

大脳半球優位に短潜時皮質内抑制が改善したことが functional MRI を通して観察された。そして，この期間に痙縮が改善したことより，残存した短潜時皮質内抑制の回路の代替回路の譜活により痙縮が改善したと考察している。

他方，Bleyenheuft C1 らは膝の痙縮を有する痙性片麻痺の脳卒中慢性期の患者 20 名に BoNT-A 施注前と施注後 2 か月の下肢の分節間の仰角の運動学的

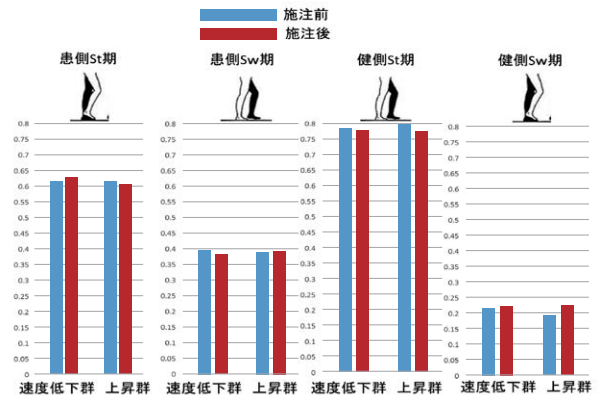


図 3 速度低下群では有意差はなかったが，患側の St 期が増加，Sw 期が減少，Ds 期が増加し，健側の St 期が減少，Sw 期が増加，Ds 期が増加した。速度上昇群では患側の St 期が減少，Sw 期が増加，Ds 期が減少し，健側の St 期が減少，Sw 期が増加，Ds 期が減少した。

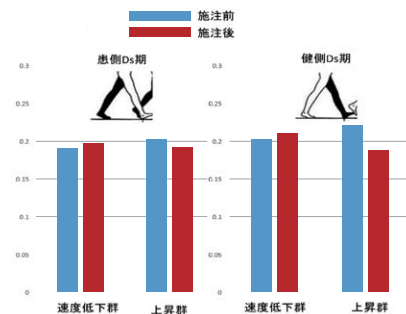


図 4 速度低下群では有意差はなかったが，患側の St 期が増加，Sw 期が減少，Ds 期が増加し，健側の St 期が減少，Sw 期が増加，Ds 期が増加した。速度上昇群では患側の St 期が減少，Sw 期が増加，Ds 期が減少し，健側の St 期が減少，Sw 期が増加，Ds 期が減少した。

共変動の規則性を用い解析した結果，両下肢の有意な改善をもたらした ( $p=0.004$ )，更に非傷害側の下肢の分節間の仰角の運動学的共変動は BoNT-A 施注後に正常値となり，この改善が脊髄の中樞パターン発生器 (Central Pattern Generator：以下 CPG) を介した中枢神経への効果の可能性を示唆している<sup>15)</sup>。脊髄 CPG は解剖学的な証明には至っていないが，Dimitrijevic らが報告した，脊髄損傷患者の脊髄硬膜に持続的に電気刺激を与えた結果，麻痺下肢に周期性を帯びた筋活動を認めたという現象から，脊髄 CPG の存在可能性を確固たるものとした



表 2 速度低下群では有意差はなかったが、患側の St 期が増加、Sw 期が減少、Ds 期が増加し、健側の St 期が減少、Sw 期が増加、Ds 期が増加した。速度上昇群では患側の St 期が減少、Sw 期が増加、Ds 期が減少し、健側の St 期が減少、Sw 期が増加、Ds 期が減少した。

速度低下群	患側：立脚（St）期増加・遊脚（Sw）期減少・二重支持（Ds）期増加
	健側：立脚（St）期減少・遊脚（Sw）期増加・二重支持（Ds）期増加
速度上昇群	患側：立脚（St）期減少・遊脚（Sw）期増加・二重支持（Ds）期減少
	健側：立脚（St）期減少・遊脚（Sw）期増加・二重支持（Ds）期減少

速度低下群	立脚期	遊脚期	二重支持期
患側	↑	↓	↑
健側	↓	↑	↑

速度上昇群	立脚期	遊脚期	二重支持期
患側	↓	↑	↓
健側	↓	↑	↓

といって過言ではないだろう。それより以前の Calancie らの報告では頸髄不全損傷患者の麻痺下肢に生ずる屈筋、伸筋の周期性を持った筋活動は歩行訓練を開始した 1 週間後に生じ、それ以前は観察されなかった。この現象を脊髄 CPG によるものと主張している。更に、脊髄反射感受性は運動の困難度に応じ、中枢調節の介入があるという報告も散見される。すなわち、Bont-A 施注によって、高位中枢からの入力に変化することによって、反射の感受性が変化し、歩行の周期が変調されるものと考えられる。本研究で、歩行速度が上昇した群と低下した群に二分されたという結果に関連あるものと推測される。又、前述のように BoNT-A の効果が中枢への作用の関与が大きいものであれば、皮質下の maladaptive plastic responses の程度により運動出力への作用も変化するものであり、高位中枢から脊髄反射への作用はこの過程を通して変化することが予想される。こうした影響が歩行の周期に関連することが予測される。

臨床的には脳卒中後遺症の下肢痙縮を有する患者では、Bont-A 施注により痙縮を緩和した場合、施注前の痙縮を有する状態での歩行よりも恐怖心を感じ、施注前の歩行の方が安定していたと訴える患者をしばしば経験する。本研究でも、速度低下群では、患側の立脚期が施注後に増加し、遊脚期が減少、二重支持期が増加していた。この結果から速度低下群では、Bont-A 施注前は下肢痙縮に依存する歩行だったため、Bont-A 施注により急激な痙縮の減弱により、患肢支持が不十分になり、歩行が不安定となり、二重支持期が増加したため、速度が低下したことが推測された。逆に、速度上昇群では、健側、患側ともに立脚期が施注後に低下しており、二重支持期も低下していた。これは、痙縮減弱により、立脚期の患肢足関節の動きが円滑となり、反対側の下肢の遊脚期が増加し、二重支持期が減少したため、速度が上昇したと考えられた。すなわち、速度上昇群では痙縮の改善によって、足関節の可動性が増加したことが、歩行速度に有利に働いたことが推測された。BoNT-A 後に機器を用いた客観的評価を行なうことで、歩行の問題点が明確化した。このことは BoNT-A 施注後に、歩行訓練の中で患肢足関節の動きがリハビリテーションでの歩行訓練を行うための指標となることが示唆された。又、歩行障害を持つ患者の脊髄 CPG を賦活化させる意味においては、治療後早期の歩行リハビリテーションが推奨されることが示唆された。今後はより詳細なデータの集積と、データ解析を歩行訓練へ反映させる利益が期待できると考える。

#### 利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) 進藤政臣. 痙縮の脊髄神経機構. 運動障害. 1996; 6:75-85.
- 2) 田中勲作. 痙縮の神経機構 再訪. リハ医. 1995; 32:97-105.
- 3) 鏡原康裕. 痙縮のメカニズムと評価法. *J Clin Rehabil*. 2012;21:936-943.
- 4) 佐藤史江, 眞野行生. ボツリヌス毒素と痙縮のコントロール. リハ医. 2000;37:475-482.
- 5) 太田哲生, 木村彰男. リハビリテーションにおける痙縮. 木村彰男編. 痙縮のボツリヌス治療: 脳卒中リハビリテーションを中心に. (シリーズボツリヌス治療の実践). 東京; 診断と治

- 療社; 2010. pp2-6.
- 6) 木村彰男, 安保雅博, 川手信行, ほか. 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.* 2010; 47:714-727.
  - 7) 中馬孝容. 脳卒中後の痙縮とボツリヌス療法. *Prog Med.* 2010;30:3097-3108.
  - 8) 木村彰男, 安保雅博, 正門由久, ほか. 上下肢痙縮を有する脳卒中後の片麻痺患者を対象としたA型ボツリヌス毒素製剤投与状況の調査. *Jpn J Rehabil Med.* 2015;52:421-430.
  - 9) 大澤美貴雄, 目崎高広, 宮城 愛, ほか. 日本神経治療学会 標準的神経治療 ボツリヌス治療. *神経治療.* 2013;30:471-494.
  - 10) Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve.* 2005;31:535-551.
  - 11) Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve.* 2005;31:552-571.
  - 12) Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, *et al.* Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex.* 2008;18: 1909-1922.
  - 13) Gracies JM. Physiological effects of botulinum toxin in spasticity. *Mov Disord.* 2004;19 Suppl 8: S120-S128.
  - 14) 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.
  - 15) Bleyenheuft C, Cockx S, Caty G, *et al.* The effect of botulinum toxin injections on gait control in spastic stroke patients presenting with a stiff-knee gait. *Gait Posture.* 2009;30:168-172.
  - 16) Huynh W, Krishnan AV, Lin CS, *et al.* Botulinum toxin modulates cortical maladaptation in post-stroke spasticity. 2013;48:93-99.

## BOTULINUM TOXIN TYPE A (BoNT-A) EFFECTS ON GAIT IN STROKE PATIENTS WITH SPASTIC HEMIPARESIS

Shimako YANAGISAWA, Nobuyuki KAWATE and Masazumi MIZUMA

Department of Rehabilitation Medicine, Showa University School of Medicine

**Abstract** — In this study, we evaluated changes in spastic gait after injection of botulinum toxin type A (BoNT-A) with an objective instrument. The subjects were 16 stroke patients. In total, 200-300 units of BoNT-A were injected into the spastic muscles in the affected lower leg of each patient. Each subject's gait was evaluated before and one month after the treatment by means of gait analysis employing a foot pressure measurement system with a sheet sensor. The measurements included gait speed and proportions of stance (St), swing (Sw), and double support (Ds) in the gait cycle. Based on the changes in gait speed after treatment, the subjects were divided into decreased gait speed (n=7) and increased gait speed (n=9) groups. The proportions of St, Sw, and Ds phases in the gait cycle were compared between the two groups. In the performance analysis for the affected legs, the decreased speed gait group exhibited an increase in St, decrease in Sw, and increase in Ds, while the increased gait speed group exhibited a decrease in St, increase in Sw, and decrease in Ds. We consider the decreased gait speed to be attributable to the loss of stable support resulting from their spastic legs due to an acute reduction of spasticity with BoNT-A. Our results suggest that objective instrumental evaluation is useful for in-depth evaluation of the effects of BoNT-A and it provides useful information for planning rehabilitation regimens.

**Key words:** Botulinum toxin type A, spastic hemiparesis, stroke, gait analysis, sheet sensor

〔受付：1月26日，受理：2月1日，2016〕