

ドパミン投射を TH (Tyrosine Hydroxylase) 染色などをもって検証した⁹⁾。興味あることに線条体全体として TH 染色は低下していたが、ストリオゾームに投射する系はマトリックスへの系よりも著明に染色が低下していた (Fig. 1)。このことは、ストリオゾームがドパミンの放出のセンサーとして働いているとすると、やはりセンサー機能の異常をととしてマトリックスでの相対的なドパミン過剰により直接路・間接路のバランスの破綻をきたし、ジストニアを説明することができる。本症ではマトリックスでのドパミン濃度はストリオゾーム程ではないがやはり低下するため、全体として運動過少症・静的ジストニア (ジストニア姿勢) を示すことが多い。

一般的にパーキンソン病では発症初期 2~3 年はハネムーン期ともよばれ、元来血中濃度が 2~3 時間しかもたない dopa 製剤がたとえば 1 日 2 回の投与でも十分に 1 日中効果がみられることが多い。ところが、発症後数年すると dopa 剤の奏功する時間が短くなり (waering-off)、また奏功している時期にドパミン過剰に基づくジスキネジアがみられる (on-dyskinesia)。パーキンソン病のモデル動物では発症初期には、ドパミンセンサーであるストリオゾームへのドパミン投射はよく保存されている。マトリックスへの投射が先に減少するため全体として間接路優位になるが不必要な筋の収縮はおこらない。発症後しばらくするとストリオゾームへのドパミン投射も減少するため、ドパミンセンサーとしてのストリオゾームが機能しなくなる (Fig. 1)。このモデルで、ジストニアの発症機序だけではなくパーキンソン病における waering-off やジスキネジアも説明することができる。

治療

ジストニアの治療は、皮質線条体シナプスで直接路を抑制するアーテン大量内服のほか、ボツリヌス毒素筋注や深部脳刺激術 (Deep Brain Stimulation; DBS) の進歩により急速に発展しつつある。小児発症で DYT5 (瀬川病) がうたがわれるばあいは l-dopa を少量もちいでみる。また若年者のばあいは、Wilson 病の可能性も常に考え、血清セロプラスミン値は検査しておく。局所性や分節性のジストニアでボツリヌス毒素の筋注が適応となることが多いが、保健適応となっているのは A 型毒素で、対象は痙性斜頸と眼瞼痙攣のみである。現在 B 型ボツリヌス毒素がわが国において臨床開発中である。大量反復投与では毒素に対する抗体産生が作用を無効化するため問題となる。使用に当たっては、講習会出席によりえられる資格が必要である。

全身性や軸性、一部の分節性ジストニアでは、とくに両側淡蒼球内節 (GPi) 刺激法が著効を示す。この GPi-DBS はとくに画像上病変がみられない DYT1 などの全身性遺伝性ジスト

ニアや遅発性ジストニアでよい適応となるが、病変をとまなう二次性ジストニアでも GPi にとくに病変がみられないばあいは有効なことがある¹⁰⁾。このような患者において外科的な治療に同意がえられないばあいは、抗体産生の少ない低分子量ボツリヌス毒素製剤 (NTX) などが広範な筋に施注を要する例において臨床研究されている。

まとめ

これらのジストニアの病因・治療法の新たな知見は本疾患の病態だけではなく大脳基底核の機能の解明や、いわゆる心因性疾患との境界領域の理解に多大の寄与をしている。

謝辞：瀬川小児神経クリニック 瀬川昌也先生に貴重なご助言をいただいた。

文献

- 1) Fahn S: Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1-8
- 2) Kaji R, Shibasaki H, Kimura J: Writer's cramp: a disorder of motor subroutine? *Ann Neurol* 1995; 38: 837-838
- 3) Goto S, Lee LV, Munoz EL, et al: Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2005; 58: 7-17
- 4) Picconi B, Centonze D, Hakansson K, et al: Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 2003; 6: 501-506
- 5) Makino S, Kaji R, Ando S, et al: Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 393-406
- 6) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215-233
- 7) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994; 8: 236-242
- 8) Sato K, Sumi-Ichinose C, Kaji R, et al: Differential involvement of striosome and matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 12551-12556
- 9) Goto S, Yamada K, Shimazu H, et al: Impact of bilateral pallidal stimulation on DYT1-generalized dystonia in Japanese patients. *Mov Disord* 2006; 21: 1785-1787

Abstract

Diagnosis and treatment of dystonia

Ryuji Kaji, M.D, Ph.D., Kenta Sato, M.D., Wataru Sako, M.D. and Satoshi Goto, M.D, Ph.D.
Department of Neurology, Tokushima University

Diagnosis of dystonia is not difficult by recognizing the pattern of clinical presentation. Dopa-responsive dystonia (DRD) and Wilson disease are important in differential diagnosis because of their specific treatment. The most common are the focal dystonias, including blepharospasm and spasmodic torticollis. Dystonia comprises mobile involuntary movements and abnormal postures, the latter is better described as hypokinetic disorder. The pathogenesis of dystonia is now being clarified, and includes abnormal neuroplasticity caused by the relative excess of dopamine in the matrix compartment of the striatum, the possible primary lesion being the striosome. In a dopa-responsive dystonia model, dopaminergic projection is more deficient to the striosome than to the matrix, which could produce imbalance between the direct versus indirect pathway activities. The treatment options include trihexyphenidyl, minor tranquilizers, botulinum toxin injection, and deep brain stimulation.

(Clin Neurol, 48: 844—847, 2008)

Key words: dystonia, striosome, matrix, DYT3, DRD



特集 痙縮

痙縮のボツリヌス治療

The Use of Botulinum Neurotoxin for Spasticity

向井 洋平* 梶 龍児*

Youhei Mukai*, Ryuji Kaji*

Abstract

Spasticity is characterized by increased muscle resistance. It is usually associated with muscle weakness or poor motor control.

This condition not only reduces activities of daily living (ADLs), but also interferes personal hygiene and causes caregiver's difficulty.

The use of botulinum neurotoxin (BoNT) intramuscular injections is a simple and effective therapy for spasticity. The use of BoNT to treat adult patients with spasticity was first reported in 1989, since then, using the neurotoxin to treat spasticity became popular in some European countries. Now in Japan, BoNT can be used to treat only torticollis, blepharospasm and hemifacial spasm because of the legal limitation on its use. However, clinical research on the use of BoNT in spasticity caused by stroke is presently underway, and an adaptation of the toxin may be available in the near future.

This article reviews the characteristics of BoNT and the techniques for injecting this neurotoxin.

Key words : botulinum, neurotoxin, spasticity, stroke

はじめに

痙縮とは腱反射亢進を伴う、筋緊張の運動速度依存性亢進が特徴の運動障害である。上位運動ニューロン障害により生じ、骨格筋の攣縮、Babinski 徴候、折りたたみナイフ現象、拘縮、筋長の短縮などがみられる。原因となる疾患や外傷は数多く、痙縮の分布や表現型もさまざまである。

ボツリヌス毒素の最初の臨床応用は1970年代に眼科医の Scott らによりなされ¹⁾、斜視の治療に用いられた。1980年代以降、欧米諸国で急速にボツリヌス毒素の応用範囲が広がる中、1989年に Das と Park が脳血管障害による成人痙縮患者へのボツリヌス毒素治療を報告している²⁾。その後、海外では痙縮がボツリヌス治療の適応症として認可される国も現れ、また医師の裁量権で利用するいわゆる off label use が日常的に行われるために、多くの痙縮患者がボツリヌス毒素による治療を受けている。

なお痙縮治療においてボツリヌス毒素単独での効果は限定的であり、リハビリテーションとの併用で治療効果は増す。

本邦では保険で使用できるボツリヌス毒素はA型ボツリヌス毒素ボトックス[®]のみであり、適応症も痙性斜頸、眼瞼痙攣、半側顔面痙攣の3疾患に限局される。医師の裁量による他疾患への適用は認められていないが、現在脳血管障害後の痙縮に対してボトックス[®]の治験が行われており、今後適応症に加わる可能性は高い。

本稿ではボツリヌス毒素の作用機序と特性を紹介するとともに、ボツリヌス毒素による痙縮治療に必要な解剖学的知識や具体的な方法について触れる。

I. ボツリヌス毒素の構造と作用

ボツリヌス毒素は、グラム陽性偏性嫌気性桿菌に分類されるボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) により産生される菌体外毒素である。ボツリヌス毒素は毒素の抗

* 徳島大学医学部神経内科〔〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町2-50-1〕Department of Neurology, Tokushima University, 2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8503, Japan

原性の違いによりA～G型の7型に分類され、ボツリヌス菌も産生する毒素に合わせてA～G型に分類される。なお同型であっても生物活性は菌株により微妙に異なる。例えばA型毒素では、その致死量は体重70kgのヒトにA型毒素を経口投与した場合で70 μ gと推測する文献もあり⁹⁾、最強の毒素の1つと言えるだろう。

ボツリヌス毒素は分子量約15万の1本鎖蛋白として合成されるが、この時点では毒素活性はない。トリプシン処理によって分子量約10万の重鎖と分子量約5万の軽鎖に切断されるが、重鎖と軽鎖の間にはもともとトリプシンによる切断部位とは異なる部位にSS結合が存在しているため2本鎖の形態となる。この2本鎖構造になると毒素活性を持つ。通常、毒素蛋白は無毒蛋白と結合することで安定化している。

ボツリヌス毒素の作用点として、①神経筋接合部、②神経節後の交感神経終末、③神経節後の副交感神経終末、④自律神経節、⑤痛覚受容体線維が報告されているが、ここでは痙攣治療に関連の深い神経筋接合部についてのみ触れる。

筋肉内へ注射されたボツリヌス毒素は運動神経終末に結合し、エンドサイトーシスにより神経細胞内に取り込まれる。ボツリヌス毒素軽鎖にはプロテアーゼ活性があり、運動神経終末からのアセチルコリンの開口分泌に携わるシナプス小胞膜蛋白を特異的に切断する。なお毒素の型により切断する蛋白と切断部位は異なり、A型ボツリヌス毒素の場合SNAP-25の一部を切断する。SNAP-25はアセチルコリンの放出に関与しているため、運動神経終末でのアセチルコリン分泌が減少し、筋細胞膜は興奮閾値に到達しにくくなり筋収縮が阻害される。

この筋収縮への直接作用以外にも、筋紡錘に対する作用も報告されている⁹⁾。筋紡錘は筋内に存在し筋の伸展の程度を捉える受容器である。筋が収縮すると筋紡錘も弛緩しその働きが低下するため、通常は γ 運動線維からの入力で錐内筋線維が収縮し、適度に筋紡錘の緊張が保たれている。ボツリヌス毒素は γ 運動線維終末にも作用し筋紡錘を弛緩させ、筋紡錘からのGroup Ia求心性線維の活動は低下する。これにより伸長反射の抑制⁹⁾や、拮抗筋間の相反抑制障害の改善が生じることも痙攣の治療効果に関与する。

II. ボツリヌス毒素の特性

ボツリヌス毒素を筋肉内に注射した場合、ラットの前脛骨筋¹⁰⁾やウサギの広背筋¹¹⁾を対象とした研究ではあるが、直径数cmの範囲に広がるとの報告がある。さらにこ

れらの研究では、

- ・濃度を一定にして注射液量を増やすと麻痺の範囲は広がる。
- ・毒素量を一定にして注射液量を増やすと麻痺の範囲は広がる。
- ・注射液量を一定にして毒素量を増やすと麻痺の範囲は広がる。

とのボツリヌス毒素の特性が示唆されている。なお麻痺の範囲についての研究であり、麻痺の強さが評価されていない点には注意が必要である。ヒトでも健常者を対象として、前額部へA型毒素製剤ボトックス[®]を5単位ずつ濃度を変えて注射し麻痺の範囲を調べた研究がある⁹⁾。こちらの研究でも、同一量の毒素なら溶液量が多いほうが麻痺範囲は広がることを確認されている。またボツリヌス毒素は容易に筋膜を超え、隣接する筋にも作用することが知られている⁹⁾。

以上より、狭い範囲に強力な効果をもたらすためには濃い溶液を、広い範囲に弱く効果をもたらすためには薄い溶液を用いることが有効であると言える。なおボツリヌス毒素の濃度が低すぎる溶液では毒素が不安定となるため失活しやすくなり¹⁰⁾、また効果の持続時間が短くなる¹¹⁾との報告がある。筆者らはボツリヌス毒素を、顔面以外の大きな筋に施注する場合はボトックス[®]100単位あたり4mLに溶解するようにしている。

筋肉注射されたボツリヌス毒素は、より活動性の高い運動神経終末で効果が強く発現される。運動神経終末の活動性を高める方法として末梢神経を電気刺激した場合¹²⁻¹⁴⁾、随意的な運動を行う場合¹⁵⁾のいずれにおいても効果が強く出たとする報告がある。なお電気刺激に関しては、Frassonらによるとボツリヌス毒素施注後連続5日間、4Hzもしくは25Hzで1日30分間の電気刺激を行った研究においては、4Hzでの刺激では刺激を行わなかった群よりも毒素の効果が強くみられたが25Hz刺激では非刺激群と差がなかったとされる¹³⁾。

III. ボツリヌス毒素施注後の電気生理学的変化

末梢神経伝導検査において、ボツリヌス毒素施注後は複合筋活動電位 (compound muscle action potential: CMAP) の振幅は低下するが、運動神経伝導検査における伝導速度 (motor conduction velocity: MCV) や遠位潜時は変化しない。感覚神経伝導検査でも変化は認められない。針筋電図においては、亜急性期以降に毒素の作用による脱神経を反映して筋線維繙縮 (fasciculation) や陽性鋭波 (positive sharp wave) が出現する。また運動

単位電位 (motor unit potentials: MUP) は低振幅で持続時間の短い多相性の波形が目立つようになり、慢性期には持続時間の長い多相波も混在するようになる¹⁶⁾。単一線維筋電図 (single fiber EMG: SFEMG) では、jitter とブロックの増加が認められる。

以上はボツリヌス毒素施注筋の所見であるが、毒素施注部位から離れた部位の筋に関する報告もある。遠位でも、終盤電位がわずかだが変化したとする報告がいくつかある¹⁷⁻¹⁹⁾。SFEMG では離れた部位でも jitter の増加を認め、その変化は施注後3日から2週間の間に出現したという²⁰⁾。痙性斜頸で頸部にボツリヌス毒素を施注した42名を対象とした研究では、施注後2週間後と12週間後双方で四肢の jitter の増加が確認されている¹⁸⁾。痙性斜頸より少ない毒素で治療される眼瞼痙攣の患者でも、上肢での jitter は増加が認められている¹⁹⁾。いずれの報告でも、離れた部位の筋で jitter が増加していても臨床的に筋力低下は出現しなかったとされる。一方、首に施注した後に、四肢とも CMAP や MCV は低下しなかったが F 波の出現が減少したとする報告があり²¹⁾、遠位の筋へも興奮性に影響を与えている可能性はある。

IV. ボツリヌス毒素の施注部位の選定

痙縮では概して、屈筋伸筋間で筋緊張の均衡が崩れるために特定の姿勢をとることが多い。上肢の痙縮では肩関節の内転内旋、肘関節の屈曲回外、手関節の屈曲、指の屈曲を呈することが多く、下肢の痙性では股関節の内転内旋、膝関節の伸展、足関節の底屈内反を認める。痙性片麻痺患者で一側上下肢にこの姿勢がみられる場合、Wernicke-Mann の肢位と呼ばれる。実際の臨床現場では前述以外の肢位もよくみかけるし、痙縮の分布も一側上肢のみ、一側下肢のみ、あるいは両下肢のみの痙縮などさまざまな表現型がある。

適切なボツリヌス毒素の施注場所を決めるうえで、最も大切なのは視診と触診である。筋の収縮や筋量を確かめるため衣服は取り除き患者を観察する。下肢の痙縮の場合、可能であるならば歩行を注意深く観察するべきである。例えば、歩行に最も障害を与えているのが大腿の内転によるはさみ脚歩行なのか、尖足による足底の接地不良なのか明らかになることもあり、治療部位が変わってくる。

体表から観察ができない深部の筋が異常姿勢の形成に大きく影響していることもあるので、筋の解剖には精通しておく必要がある。実際にボツリヌス毒素を施注する前には解剖学書で確認されたい。後述のように針筋電図

Table 一般的な痙縮の肢位と原因筋

a) 肩関節	内転：大胸筋、後背筋、大円筋 内旋：大胸筋、後背筋、大円筋、肩甲下筋
b) 肘関節	屈曲：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋 回外：上腕二頭筋、回外筋、腕橈骨筋
c) 手関節	屈曲：橈側手根屈筋 (flexor carpi radialis: FCR)、尺側手根屈筋 (flexor carpi ulnaris: FCU)、長掌筋
d) 指	中手指節間関節筋屈曲：虫様筋 近位指節間関節筋屈曲：浅指屈筋 (flexor digitorum sublimis: FDS) 遠位指節間関節筋の屈曲：深指屈筋 (flexor digitorum profundus: FDP) 母指では、中手指節間関節筋の屈曲には短母指屈筋 (flexor pollicis brevis: FPB)、趾節間関節筋の屈曲には長母指屈筋 (flexor pollicis longus: FPL) が関与する。
e) 股関節	内転：大内転筋、短内転筋、長内転筋からなる内転筋群 (adductors) と大腿薄筋 内旋：medial hamstrings (半腱様筋と半膜様筋)
f) 膝関節	伸展：大腿四頭筋
g) 足関節	底屈：下腿三頭筋 (腓腹筋とヒラメ筋)、後脛骨筋 内反：後脛骨筋

を使用することもあり、筆者らは筋電図のガイドブック²²⁾を使用している。痙縮の治療上重要と思われる筋を Table に挙げる。

なお足関節に関しては、通常底屈と内反は合併して内反尖足 (pes equinovarus) となる。下腿三頭筋は患者が立位をとると体重によって受動的に伸展されるため、立位保持が可能な患者の場合、まず後脛骨筋にボツリヌス毒素を施注して内反位を矯正し不足の場合には下腿三頭筋へ追加施注する。

V. ボツリヌス毒素注射方法

ボツリヌス毒素が作用するのは運動神経終末であるため、理論的には運動神経終末が集中する終板領域への施注が最も効果的となるはずである²³⁾。しかし実際に終板領域の位置が特定されている筋は、胸鎖乳突筋²⁴⁾、上腕二頭筋²⁵⁾、腓腹筋・ヒラメ筋²⁶⁾、など数少ない。また腓腹筋の終板近傍と思われる位置と筋腹の中央部に投与した群では効果に明らかな差がでなかったとする報告もある²⁷⁾。

実際の臨床の間では痙縮の治療目的でも、他のボツリ

ヌス毒素適応疾患への施注と同じく筋腹全体に数カ所に分けて注射されることが多い。なお脳性麻痺の小児17人を対象として、下肢痙性の治療目的に腓腹筋の1カ所もしくは数カ所にボツリヌス毒素を施注したところ、両群の間で効果に大きな差がでなかったとの報告がある²⁸⁾。小児では筋が成人よりも小さいため1カ所の注射でも十分に拡散した可能性があり、注射に協力を得にくい小児においては筋腹全体数カ所への注射にこだわらなくてもいいかもしれない。

毒素の施注量に関しては欧米の数多くの報告から類推した適量として、ボトックス®を成人の痙縮治療に用いる場合、上肢の遠位筋では50単位まで、近位筋では100~200単位、下肢の遠位筋で100~200単位、近位筋では300単位を目安にしてみてもどうかとの提案がある²⁹⁾。なおB型毒素であるMyobloc®はもちろんのこと、A型毒素であるDysport®やXeomin®もボトックス®と同じ単位数であっても効果の強さはまったく異なる。ボトックス®以外は本邦では使用されていないが、海外の文献を参考にする場合、毒素の商品名にも十分注意が必要である。

VI. 治療効果

治療効果を判定するには、筋緊張や関節可動域の変化をみる方法、日常生活動作 (activities of daily living: ADL) の変化をみる方法、本人の満足度をみる方法があり、また介護者の負担の程度をみる方法もある。痙縮へのボツリヌス毒素が始まったばかりの1990年代には関節可動域、Functional Independence Measure (FIM) や Barthel Index といった日常臨床でもおなじみの方法での評価が試みられたが、例えば上肢の治療をしても判定スケールに上肢以外が関係する項目が含まれる、関節可動域が改善してもADLの向上にはつながらない例がある、など問題が生じた。その後、着替えに要する時間を計測したり細かいものをつまんで運ぶ能力をみたりと評価方法に工夫が凝らされるようになったが、現在も単独で十分な効果判定ができる評価スケールはない。適切な評価スケールの開発や普及も今後の課題といえる。

さて、主に最近10年間の二重盲検法による複数の研究を元に、ボツリヌス毒素による痙縮治療の効果を検討した報告がある³⁰⁾。それによると痙縮に対してボツリヌス治療は、

- (1)成人例では、筋緊張の低下や受動的機能改善の目的では選択肢の1つとして検討するべきである。また能動的機能改善のためには検討してもよい。

(2)ボツリヌス毒素を施注する際、針筋電図や電気刺激が適切な筋の同定に役立つかどうかは情報量が不足している。

(3)小児例では脳性麻痺の内反尖足に対しては検討するべきである。下肢内転筋群の延長術を受けた小児では、下肢内転筋群の痙縮や疼痛の対策として検討してもよい。上肢の痙縮に対しても検討してもよい。とされる。

小児痙縮例への毒素使用について補足しておく、長期的なボツリヌス毒素治療が及ぼす悪影響については不明な点が多い。しかし四肢の痙縮に対して手術療法なりボツリヌス治療なり、早期に治療をすることで(当然リハビリテーションも並行して行う)二次性の骨・関節変形を回避できる可能性がある³¹⁾。

VII. ボツリヌス毒素以外の薬物注射による痙縮治療

針筋電図で motor point を探し、アルコールやフェノールを注入して運動神経末端を破壊する方法がある。効果はいずれも3カ月以上持続し³²⁻³⁴⁾、本邦の脳卒中治療ガイドライン2004でも、痙縮による関節可動域制限に対してボツリヌス毒素と並んで使用が推奨されている。いずれもボツリヌス毒素と比べ安価であることが利点である。

施注時には運動神経以外に周囲の組織も破壊するため痛みを伴う。また感覚神経に薬液が浸潤した場合、施注後にその支配領域に慢性的な痛みや感覚障害を残すことがある³⁵⁾。手技に熟練を要する点、用量設定が難しく効果の調節が容易でない点、血管に浸潤すれば静脈炎など血管障害を生じる点、なども欠点である。

おわりに

痙縮の治療には内服薬、バクロフェン髄注、薬物の筋肉注射、手術、などがあるが、その選択には痙縮の範囲・程度以外に患者背景も考慮する必要がある。

痙縮を軽減して四肢体幹機能の保持・向上が目的の場合、前述の治療法はいずれも適応となりうる。一方、痙縮の患者でも、例えば脳幹部あるいは病変が脳の広範囲にわたる脳血管障害で、失語や高度意識障害などにより意思疎通困難である場合には、全身状態や期待できる機能予後を理由に侵襲的な治療法は選択されないとと思われる。しかしいわゆる寝たきりであっても、大腿の内転により陰部臀部の清潔保持が困難になる、関節可動域が

狭いため着替えや体位変換を行うときに看護介護者の負担が増す、関節を固定させ褥瘡の一因となる、といった痙縮による二次的問題には日常診療ではよく遭遇する。特殊な設備がなくてもベッドサイドで局所の筋緊張を緩和できる点で、ボツリヌス毒素による治療は有用と考える。

ボツリヌス毒素が強く効きすぎると関節可動域が拡大しても、例えば下肢なら体重が支えられなくなりADLがかえって落ちることもある。また痙縮は大きい筋が対象になることが多く、毒素を多めに使用すれば抗体産生のリスクが増すこと、ほかにも高いコスト、施注可能な筋の制限（体表から注射できる筋しか対象にならない）などの問題があり、どのような症例へ、いつどこへどれだけ毒素を使用すればよいかの情報もまだ十分蓄積されていないとは言えないが、治療の簡便さ、治療範囲を限局できること、効果の可逆性という長所はこれら欠点を補って余りあるものであろう。

文 献

- 1) Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC: Pharmacologic weakening of extramuscles. *Invest Ophthalmol* 12: 924-927, 1973
- 2) Das TK, Park DM: Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract* 43: 401-403, 1989
- 3) Arnon SS, Schechter R, Inqlesby TV, Henderson DA, Batlett JG, et al: Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 285: 1059-70, 2001
- 4) Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M: Extrafusil and intrafusil muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 19: 488-496, 1996
- 5) Stampacchia G, Bradaschia E, Rossi B: Change of stretch reflex threshold in spasticity: effect of botulinum toxin injections. *Arch Ital Biol* 142: 265-273, 2004
- 6) Shaari CM, Sanders I: Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve* 16: 964-969, 1993
- 7) Borodic GE, Ferrante RJ, Pearce LB, Alderson K: Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin. In: *Therapy with Botulinum Toxin*, Jankovic J, Hallett M (eds), Marcel Dekker, New York, 1994, pp119-157
- 8) Hsu TSJ, Dover JS, Arndt KA: Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol* 140: 1351-1354, 2004
- 9) Shaari CM, George E, Wu BL, Biller HF, Sanders I: Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. *Laryngoscope* 101: 960-964, 1991
- 10) Bigalke H, Wohlfarth K, Ahmadpour J, Frevert J, Dengler R: Factors influencing potency of botulinum toxin in man. *Soc Neurosci Abstr* 23: 2234, 1999
- 11) Garcia A, Fulton JE Jr: Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin: A dose response study. *Dermatol Surg* 22: 39-43, 1996
- 12) Eleopra R, Tugnoli V, De Grandis D: The variability in the clinical effect induced by botulinum toxin type A: the role of muscle activity in humans. *Mov Disord* 12: 89-94, 1997
- 13) Frasson E, Priori A, Ruzzante B, Didoné G, Bertolasi L: Nerve stimulation boots botulinum toxin action in spasticity. *Mov Disord* 20: 624-629, 2005
- 14) Kang BS, Bang MS, Jung SH: Effects of botulinum toxin A therapy with electrical stimulation on spastic calf muscles in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 86: 901-906, 2007
- 15) Chen R, Karp BI, Goldstein SR, Bara-Jimenez W, Yassen Z, et al: Effect of muscle activity immediately after botulinum toxin injection for writer's cramp. *Mov Disord* 14: 307-312, 1999
- 16) 目崎高広, 梶 龍児: ジストニアとボツリヌス治療 改訂第2版. 診断と治療社, 東京, 2005, pp19-20
- 17) Olney RK, Aminoff MJ, Gelb DJ, Lowenstein DH: Neuromuscular effects distant from the side of botulinum neurotoxin injection. *Neurology* 38: 1780-1783, 1988
- 18) Lange DJ, Rubin M, Freene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, et al: Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* 14: 672-675, 1991
- 19) Sanders DB, Massey EW, Buckley EG: Botulinum toxin for blepharospasm: single-fiber EMG studies. *Neurology* 36: 545-547, 1986
- 20) Garner CG, Straube A, Witt TN, Gasser T, Oertel WH: Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord* 8: 33-37, 1993
- 21) Wohlfarth K, Schubert M, Rothe B, Elek J, Dengler R: Remote F-wave changes after local botulinum toxin application. *Clin Neurophysiol* 112: 634-640, 2001
- 22) Perott AO・著, 栢森良二・訳: 筋電図のための解剖ガイド 四肢・体幹 第3版, 西村書店, 東京, 1997
- 23) Childers MK, Kornegay JN, Aoki R, Otaviani L, Bogan DJ, et al: Evaluating motor end-plate-targeted injections of botulinum toxin type A in a canine model. *Muscle Nerve* 21: 653-655, 1998
- 24) Falla D, Dall's Alba P, Rainoldi A, Merletti R, Jull G: Location of innervations zones of sternocleidomastoid and scalene muscles-a basis for clinical and research electromyography applications. *Clin Neurophysiol*

- 113: 57-63, 2002
- 25) Masuda T, Miyano H, Sadoyama T: The position of innervation zones in the biceps brachii investigated by surface electromyography. *IEEE Trans Biomed Eng* 32: 36-42, 1985
- 26) Parratte B, Tatu L, Vuillier F, Diop M, Monnier G: Intramuscular distribution of nerves in the human triceps surae muscle: anatomical bases for treatment of spastic drop foot with botulinum toxin. *Surg Radiol Anat* 24: 91-96, 2002
- 27) Sätälä H, Iisalo T, Pietikäinen T, Seppänen RL, Salo M, et al: Botulinum toxin treatment of spastic equines in cerebral palsy: a randomized trial comparing two injection sites. *Am J Phys Med Rehabil* 84: 355-365; quiz 366-369, 392, 2005
- 28) Sätälä H, Pietikäinen T, Iisalo T, Lehtonen-Rätty P, Salo M, et al: Botulinum toxin type A injections into the calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing single and multiple injection sites. *Am J Phys Med Rehabil* 87: 386-394, 2008
- 29) 坂本 崇, 梶 龍兒: 痙性とボツリヌス. リハビリテーションMOOK, 金原出版, 東京, 2005, pp150-153
- 30) Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, et al: Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70: 1691-1698, 2008
- 31) 目崎高広, 梶 龍兒: ジストニアとボツリヌス治療 改訂第2版. 診断と治療社, 東京, 2005, p248
- 32) Kong KH, Chua KS: Neurolysis of the musculocutaneous nerve with alcohol to treat poststroke elbow flexor spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 80: 1234-1236, 1999
- 33) Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksit R: Comparison of phenol block and botulinum toxin type A in the treatment of spastic after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil* 77: 510-515, 1998
- 34) On AY, Kirazli Y, Kismali B, Aksit R: Mechanisms of action of phenol block and botulinus toxin Type A in relieving spasticity: electrophysiologic investigation and follow-up. *Am J Phys Med Rehabil* 78: 344-349, 1999
- 35) Gracies JM, Elovic E, McGuire J, Simpson DM: Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part I: Local treatments. *Muscle Nerve Suppl* 6: S61-91, 1997

ジストニアに対する各治療法の位置づけ 1 ——自験例に基づく保存的治療法の検討——

佐光 亘¹ / 島津 秀紀¹ / 村瀬 永子¹ / 松崎 和仁² / 西田 善彦³
永廣 信治² / 梶 龍兒¹ / 後藤 惠¹

Treatment of dystonia 1 — the investigation of conservative therapy based on our experience —

Wataru Sako¹ / Hideki Shimazu¹ / Nagako Murase¹ / Kazuhito Matsuzaki² / Yoshihiko Nishida³
Shinji Nagahiro² / Ryuji Kaji¹ / Satoshi Goto¹

Abstract: Dystonia is characterized by sustained muscle contractions that produce repetitive twisting movements and abnormal postures, caused by abnormality of extrapyramidal tract. We have some options to treat these symptoms, however, clear protocol for selection of treatment remain to be established. Based on our experience, we reported here the strategy of the conservative therapy for dystonia including oral administration, botulinum toxin (BTX), muscle afferent block (MAB) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

Keywords: dystonia, botulinum toxin (BTX), muscle afferent block (MAB)

- 1 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 神経情報医学分野 [Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima]
〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15 / TEL: 088-633-7207 / FAX: 088-633-7208
- 2 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 脳神経外科学分野 [Department of Neurosurgery, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine, University of Tokushima]
〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15 / TEL: 088-631-3111 / FAX: 088-632-9464
- 3 いちえ会伊月病院 神経内科 [Itsuki hospital, Neurology] 〒770-0852 徳島市徳島町 2-54 / TEL: 088-622-1117

機能的脳神経外科 48(2009)40-41

背景

ジストニアは錐体外路系の異常に基づき筋緊張の異常をきたす疾患である。いくつかの治療法が存在するが、その選択に関して明確な基準はない。今回我々は、保存的治療法に焦点を絞り、関連施設で経験した有効例をいくつか抽出し、各治療法のジストニア治療における意義について検討した。

各治療法と症例

徳島大学病院および関連2施設(医仁会武田総合病院, 伊月病院)で筆者らが行っているジストニア外来の2007年度延べ受診者数は3,329名であった。原発性ジストニア自験例における相対頻度は罹患部位による分類を用いると、局所性ジストニア91.1%, 分節性ジストニア7.2%, 多巣性ジストニア0.6%, 全身性ジストニア1.2%であり, その9割を局所性ジストニアが占める。局所性ジストニアの内訳は, 眼瞼痙攣32.6%, 痙性斜頸38.2%, 書痙・上肢ジストニア16.5%, その他3.8%であった。これらのサブタイプに応じて内服治療, ボツリヌス毒素治療(BTX), Muscle Afferent Block (MAB)治療, 経頭蓋磁気刺激治療(rTMS), 脳深部刺激術(DBS)のいずれかが選択されるが, 今回は保存的治療法である前4者に焦点を絞り, 有効症例を抽出し, 各治療法の位置づけについて検討した。

(1) 内服治療

すべてのタイプのジストニアに対して内服治療が試みられる。トリヘキシフェニジルを第一選択とし, 適宜クロナゼパム・ジアゼパムなどが第二選択薬として追加される。いずれの薬剤も効果不十分であることが多いが, 時に内服治療のみで満足いく結果が得られることもある。

症例1: guitarist's cramp, 50歳, 男性。ギターを弾く時に, 右第4/5指の伸展が見られたが, トリヘキシフェニジル6 mg/day投与で症状改善。

(2) BTX

痙性斜頸, 眼瞼痙攣に対しては, 症状の改善が明らかに優れているBTX治療を第一選択とする。特に前者において, 若年発症・早期導入例では寛解誘導の可能性もあり, 積極的に導入する。

症例2: 痙性斜頸, 24歳, 男性。頸部左回旋後屈を呈し, 発症3ヵ月で受診し, BTX, トリヘキシフェニジルによる治療開始し, 約1年後に完全寛解し, 治療終了となった。

(3) MAB

BTXに適応のない四肢・体幹(傍脊柱筋は除く)の筋群に生じたジストニアに対して適応がある。MABは0.5%リドカインにその1/10量以下のエタノールを加えたものを罹患筋に注入する治療法である。0.5%リドカインの総量は50 ml以

Table 1 Strategy of the conservative therapy for dystonia

1. 局所性ジストニア

- ・痙性斜頸・眼瞼痙攣：BTX・内服併用
- ・上肢ジストニア：内服 → MAB BTX and/or rTMS
- ・下肢・体幹ジストニア：MAB・内服併用 → BTX

2. 多巣性・分節性・全身性ジストニア

- ・罹患部位ごとに上記治療法の併用

下、1筋あたり25 ml以下にして使用することが多いが、リドカインのみでもある程度の効果が期待できる。明らかな改善が得られる場合にBTXを追加する場合もある。

症例3：hand dystonia, 35歳, 女性。キーボード入力に就いていたが、入力時に右手首の屈曲、手指こわばりを自覚し、発症3年目で受診となった。トリヘキシフェニジル内服とともに、MAB治療を開始した。上記治療法有効であり、さらにBTXも追加し、上記症状は改善した。

症例4：軸性ジストニア, 55歳, 女性。養豚農家を営んでいたが、頸部～体幹の右前側屈を発症し、トリヘキシフェニジル、クロナゼパム内服治療とともにMAB治療を開始した。上記治療が有効であり、さらにBTXも併用し、治療開始より約1年で上記症状はほぼ消失した。

(4) rTMS

内服・MABに抵抗性の書痙・職業性痙攣など上肢ジスト

ニアに対しては、可能であればrTMSの検討を行う。有効率は決して高いとは言えないが、思わぬ改善と長期効果が得られる場合があり完全寛解例も存在するため、DBSを選択する前に試みられてもよい。

まとめ

ジストニアは病因と罹患部位により分類される。いずれのタイプにも適応のある内服治療を除く保存的治療の選択に関しては、病因ではなく罹患部位によって決定される。痙性斜頸や眼瞼痙攣ではBTXの有効性は明白であり、BTXが第一選択になりうる。上肢のジストニアに関しては、まずはMABを行い、有効例に対してBTXを併用する。DBSの適応を検討する前に、rTMSを試みてもよい。下肢・体幹のジストニアでもMABをまず行い、改善が認められた症例に対してBTXを使用する。また、多巣性・分節性・全身性ジストニアでは罹患部位ごとに上記治療法の併用を行う。上記治療戦略をTable 1にまとめた。

文献

- 1) Jankovic J: Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 5: 864-872, 2006.
- 2) Zesiewicz TA et al: Botulinum toxin A for the treatment of cervical dystonia. *Exp Opin Pharmacol* 5: 2017-2024, 2004.
- 3) Kaji R et al: Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 38: 155-162, 1995.
- 4) Murase N et al: Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 128: 104-115, 2005.

【ジストニア①】

IN55 – Movement disorder: dystonia**IN55-TH-01****Molecular dissection of dystonia**

R. Kaji, W. Sako, K. Sato, S. Goto. *Department of Neurology, Tokushima University, Tokushima, Japan*

Dystonia is defined as a syndrome of sustained muscle contractions causing twisting, repetitive and patterned movements or abnormal postures. The exact pathogenesis is still unknown, but recent studies point to abnormal sensorimotor neuroplasticity and the involvement of basal ganglia. DYT3 is a hereditary dystonia endemic in Asia, and provides a unique opportunity to clarify the pathological findings explaining dystonia: the striosome compartment, a part of striatum that controls the release of dopamine, is selectively lost. Thus uncontrolled release of dopamine could lead to imbalance between direct versus indirect pathways in the basal ganglia, triggering contractions of muscles unnecessary for movements or postures. Immunohistochemical abnormalities of striosome was also found in dopa-responsive dystonia. The causative gene of DYT3 was identified as one of the transcription factors, TAF1. Its neuronal isoform, NTAF1 was shown selectively downregulated in the patients' brain, resulting in abnormal neuroplasticity in dystonia. Recently identified genes for hereditary dystonia also include transcription factors such as THAP1 for DYT3. We have newly found an accumulation of phosphorylated TDP-43, another putative transcription factor, in the striatal medium spiny neurons in DYT3, accounting for the degeneration of these neurons. In dystonia, abnormal neuroplasticity in the basal ganglia is likely associated with gene transcription dysregulation specific in neurons and uncontrolled release of dopamine.

IN55-TH-02**Multiple system atrophy**

C. Colosimo. *Department of Neurological Sciences, Sapienza University, Rome, Italy*

Multiple system atrophy (MSA) is an uncommon neurodegenerative disease characterized by alpha-synuclein positive glial cytoplasmic inclusions and selective neurodegeneration in multiple brain areas including substantia nigra, striatum, cerebellum, pontine nuclei and spinal cord. Clinical features include dysautonomia, parkinsonism, cerebellar ataxia and pyramidal signs in any combination. Two main clinical variants of MSA can be distinguished, dominated by either parkinsonism (MSA-P), often poorly responsive to dopaminergic drugs, or cerebellar ataxia (MSA-C). However, onset with orthostatic hypotension, urogenital symptoms and laryngeal stridor has also been described. Prevalence rates range from 1.9 to 4.4/100000 and the mean age at disease onset is around 55 years. The disease is sporadic and there is no clear association with any epidemiological factor. Currently, the most plausible causation is a combination of genetic predisposition and exposure to environmental toxins. Data on the natural history of MSA are now available from various clinical series in Europe, Japan, and North-America. This has allowed to compare disease presentation and patterns of diagnostic work up across different countries as well as to plan new therapeutic trials for symptomatic and disease-modifying treatments for this devastating condition.

IN55-TH-03**Psychogenic movement disorders**

M. Hallett. *Human Motor Control Section, NINDS, NIH, Bethesda, United States*

Psychogenic movement disorders are very frequent in all movement disorder clinics, but we know little about them, the diagnosis is often difficult to make, the treatment is poor, and there is not even a fully satisfactory way to discuss the problem with the patients. While the term psychogenic movement disorder is favored by most clinicians, the term functional movement disorder

is now recommended by some and may be better accepted by the patients. There are several major underlying psychiatric diagnoses, conversion disorder, somatization, factitious disorder and malingering. Separation of the first two from the last two depends on whether the disorder is involuntary or voluntary, and this may be very difficult to decide. Most cases are likely to be involuntary, however. Psychiatric evaluation additionally often reveals an underlying depression, anxiety or personality disorder. There can also be a concomitant organic movement disorder, and this can make the diagnosis difficult. There are a number of clinical neurophysiology methods that can be useful to recognize psychogenic myoclonus and psychogenic tremor. Other psychogenic movements such as dystonia have less objective measures available. Intensive psychotherapy and physical therapy can be helpful with these patients, but at present cooperation with psychiatrists is limited since they often do not recognize the disorder. Prognosis is currently poor, and the entity needs much more attention.

IN56 – Dementia: non Alzheimer's dementia 2**IN56-TH-01****Measuring and monitoring the degenerative dementias**

M. Rossor. *Dementia Research Centre, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom*

A key component to diagnosis in the degenerative dementias is the ability to measure change. This is also essential for monitoring the effect of potential therapeutic interventions in the future. Most longitudinal studies of degenerative dementia focus on Alzheimer's disease (AD) and there are now abundant data on the change in cognitive profile, functional and structural imaging and CSF biomarkers in both amnesic mild cognitive impairment and familial AD cohorts. There are less data on the non-AD dementias. The measurement of change in cognitive measures can be particularly difficult in frontotemporal lobar degeneration (FTLD) where measures sensitive to frontal lobe function can be very variable between testing. Structural imaging with MRI can provide reliable measures of change with characteristic imaging signatures for the different clinical phenotypes and genotypes. Longitudinal studies of presymptomatic and affected members of genetically defined familial FTLD pedigrees can provide important information on genotype/phenotype correlations and disease development at the earliest stages.

IN56-TH-02**The overlap syndromes**

B.F. Boeve. *Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, United States*

Clinicopathologic studies have highlighted the complex concepts and confusing terminology relating to the focal/asymmetric cortical degeneration syndromes. Pick's disease, frontotemporal lobar degeneration associated with ubiquitin/TDP-43-positive pathology (FTLD-U/TDP-43), corticobasal degeneration (CBD), progressive supranuclear palsy (PSP), and Alzheimer's disease (AD) have been considered distinct clinicopathologic entities with few issues in common other than neurodegeneration being central to all. Many of these disorders can present as one of the focal/asymmetric cortical degeneration syndromes, which includes behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD), frontotemporal dementia with parkinsonism (FTDP), progressive nonfluent aphasia (PNFA), semantic dementia (SD), visual agnosia/prosopagnosia (VA), corticobasal syndrome (CBS), progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS), posterior cortical atrophy (PCA), and dementia of the Alzheimer type (DAT). Those who present with one focal/asymmetric syndrome often evolve to exhibit features of one or more of the other syndromes. The aim of this presentation

ボツリヌス毒素*

向井洋平¹⁾ 梶 龍児¹⁾

Key Words : ボツリヌス毒素, 痙縮, ブロック療法

はじめに

ボツリヌス毒素はボツリヌス菌により産生される毒素で、抗原性により A 型から G 型の 7 種類に分類される。自然界に存在する毒素のうち、A 型、B 型、E 型、F 型がヒトのボツリヌス中毒の原因となることが知られている。

1970 年代に Scott が斜視の治療にボツリヌス毒素を用いて以降、急速にその適応疾患は増え、世界中で使用されるようになってきた。

2009 年 7 月現在、本邦で保険適応をうけて使用可能なボツリヌス毒素製剤はボトックス[®]のみであり、その適応症も痙性斜頸、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、2 歳以上の小児脳性麻痺患者の下肢痙縮の 4 疾患に限られている。

ボツリヌス毒素製剤による痙縮の治療は、海外では既に医師の裁量で下肢に限らず使用されている。また、脳性麻痺に起因する痙縮以外、すなわち、脳血管障害や中枢神経系の外傷などによる痙縮に対して使用されている国もある。本邦でも近々に脳血管障害後の下肢痙縮も適応疾患として認められる予定であり、適応疾患は増えていくと思われる。

本稿では、海外の報告を参考にしつつ、ボツリヌス毒素製剤による痙縮の治療について述べる。

連載一覧

1. フェノールブロック
2. MAB (muscle afferent block)
3. ボツリヌス毒素
4. バクロフェン髄腔内投与

使用する薬剤 (特性, 作用メカニズム) と器材

1. ボツリヌス毒素の構造と作用機序

ボツリヌス毒素は抗原性から A-G 型の 7 種類に大別されるが、基本構造は似ている。いずれの型でもボツリヌス毒素は分子量 15 万の毒素成分と無毒成分が複合体を形成している。本来、ボツリヌス菌は食中毒の原因菌であり、経口摂取されたボツリヌス毒素、もしくはボツリヌス菌が動物の消化管内で産生した毒素が小腸で吸収されるまで変性を免れるための機構がある。前述の無毒成分は動物の消化管内で消化酵素や胃酸から毒素成分を守り、毒素の安定性に貢献していると考えられている。複合体毒素は無毒成分の分子量により LL 型 (分子量約 90 万)、L 型 (分子量約 50 万)、M 型 (分子量約 30 万) に分類される。A 型ボツリヌス菌は 3 種類 (LL 型、L 型、M 型) の毒素を、B 型・C 型・D 型ボツリヌス菌は 2 種類 (L 型、M 型) の毒素を、E 型・F 型は M 毒素のみを、G 型は L 毒素のみをそれぞれ産生する¹⁾。本邦で発

* The use of botulinum neurotoxin for treatment.

¹⁾ 徳島大学医学部神経内科 : 770-8503 徳島市蔵本町 2-50-1

Youhei Mukai, MD, Ryuji Kaji, MD, PhD : Department of Neurology, The University of Tokushima

売されているボトックス®は A 型毒素の LL 型である。

ボツリヌス毒素を筋肉内へ注射すると神経筋接合部から運動神経終末へと侵入し、神経伝達物質であるアセチルコリンの開口分泌に関係する蛋白質を切断する。この結果、アセチルコリンの放出は阻害され弛緩性麻痺が生じる。

ボツリヌス毒素の運動神経終末への作用以外にも筋紡錘に対する作用が知られている。ボツリヌス毒素により筋紡錘が弛緩すると Group Ia 求心性線維の活動は低下し、伸長反射が抑制²⁾されたり、拮抗筋間の相反抑制障害が改善したりすることも痙縮を軽減させる要素である。

2. ボツリヌス毒素による痙縮治療に必要な器材

保険適応でボトックス®を使用するには、医師の資格を有する者が、本邦での販売元であるグラクソ・スミスクライン社が開催するボトックス®講習・実技セミナーを受講する必要がある。この講習は 2009 年 7 月現在インターネット上でも受講可能である。

ボトックス®は、製薬会社が配布している説明文書を用いて患者もしくはその代理人に説明し、同意を文書で得てから発注する。

ボトックス®以外には一般的な筋肉注射に必要なもの、すなわち注射用シリンジ、注射針、アルコール綿、溶解用の生理食塩水、止血用テープを準備する。

適応となる疾患や障害の状態

脳や脊髄の損傷（血管障害、外傷など）、脳性麻痺、多発性硬化症、HTLV-1 関連脊髄症、亜急性脊髄連合変性症など、痙縮を来す疾患が医学的には適応疾患となりうるが、本邦では痙縮に関しては 2 歳以上の小児脳性麻痺患者の下肢痙縮に伴う尖足か、痙縮に伴う痙性斜頸に対してのみボトックス®が保険適応となる。また、後述の「禁忌」の項目に示すように筋力低下を来す疾患のある患者にはボツリヌス毒素による痙縮治療は行えない。

なお、倫理委員会の承認、インフォームドコンセント、ボツリヌス毒素製剤の調達などの課題をクリアしたうえで、国内のいくつかの施設では研

究目的でボトックス®の使用制限に束縛されずボツリヌス毒素製剤が使用されている。これらの施設では体表から注射可能な筋はほぼすべて注射対象となりうるが、ボツリヌス毒素注射より嚥下構音障害を高率に発生しうる椎前筋だけは注射してはならない。

痙縮が存在しても患者の ADL (activities of daily living) 改善や介護負担の軽減が見込めないならば適応とならない。逆に不適切なボツリヌス毒素製剤投与による脱力で、痙縮が軽減しても ADL は悪化することもある。ボツリヌス毒素による治療は痙縮の軽減が目的ではなく、ADL 向上のための手段であることに注意しなければならない。

痙縮に伴う疼痛があり、ボツリヌス毒素による治療で緩和しうるならば適応となる。痙縮に伴う痛みを訴える患者は少なくなく、痛みがリハビリテーションの障害となっていることもある。ボツリヌス毒素製剤による疼痛の抑制効果は、痙縮の軽減以外に自律神経や痛覚神経線維に対するボツリヌス毒素の作用も関与していると思われる。

小児脳性麻痺患者では、痙縮が正常な骨格・体格、運動機能の発達に悪影響を与えている場合があり、治療によりこれらの発育を正常に近づけることも期待できる。

禁忌

ボツリヌス毒素製剤による治療が禁忌となる事例を以下に示す。

- ① 筋萎縮性側索硬化症のような進行性の筋力低下を来す疾患が原疾患である場合
 - ② 重症筋無力症やランバート・イートン症候群などの筋力低下を来す疾患を合併している場合
 - ③ 高度の嚥下障害もしくは高度の呼吸障害がある場合
 - ④ 妊婦、授乳婦
 - ⑤ 患者や家族からボツリヌス治療に対する理解や同意が得られない場合
 - ⑥ すでに筋萎縮が高度に進行している場合
 - ⑦ 関節の拘縮が進行し関節の可動域が狭い場合
 - ⑧ 治療上の明確な到達点を設定できない場合
- ①～④に関連する記載はボトックス®の添付文書にもみられる。⑥、⑦はボツリヌス毒素製剤に

よる治療効果を得るのが難しいためである。ただし、疼痛の軽減が期待できるならば適応となることもある。⑨は、「適応となる疾患や障害の状態」の項目にも記載したが、ボツリヌス毒素製剤で痙縮を軽減しても患者や家族、介護者がある恩恵を得られない場合である。ボツリヌス毒素製剤による痙縮治療を繰り返しても治療目標を達成できないなら、治療目標設定に無理がなかったか、施注の方法は適切であったかなどを検討する必要がある、漫然と継続するべきではない。

部位の選定

痙縮患者では、ウェルニッケ・マン肢位で知られる特徴的な姿勢をとることが多い。上肢では肩関節は内転内旋、肘は屈曲回外、手関節は屈曲、指は屈曲し、下肢では股関節が伸展しかつ内転内旋、膝関節は伸展、足関節は底屈しかつ内反する傾向がある。ボツリヌス毒素製剤による痙縮の治療対象となることが多い筋を以下に示す。

- ① 肩関節内転内旋：大胸筋、広背筋、大円筋
- ② 肘関節屈曲：上腕二頭筋、腕橈骨筋、上腕筋
- ③ 肘関節回外：回外筋、上腕二頭筋、腕橈骨筋
- ④ 手関節屈曲：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋
- ⑤ MP（中手指節間）関節屈曲：虫様筋
- ⑥ PIP（近位指節間）関節屈曲：浅指屈筋
- ⑦ DIP（遠位指節間）関節屈曲：深指屈筋
- ⑧ 股関節内転：大内転筋、短内転筋、長内転筋、大腿薄筋
- ⑨ 足関節底屈：下腿三頭筋（腓腹筋とヒラメ筋）、後脛骨筋
- ⑩ 足関節内反：後脛骨筋

まず視診、触診、動作の観察により異常な姿勢の原因筋を同定し、その姿勢を軽減することが実際にADL向上や介護負担軽減に結びつくかを検討する。ボツリヌス毒素による痙縮治療ではこの段階が最も重要である。患者本人、患者のリハビリテーションを担当している作業療法士、理学療法士、リハビリテーション科医、介護・看護を担当する者の意見も参考になる。

例えば下肢の場合、はさみ脚歩行の患者は内股がされると訴えることがあり、よくみればズボンの大腿内側にこすれた跡が見つかるかもしれない。

尖足の患者なら靴底の外側やつま先側のすり減りがみられることがある。患者の観察から、はさみ脚歩行なら内転筋群や薄筋、内反尖足なら後脛骨筋や下腿三頭筋とある程度の治療部位の目安がつく。それらの治療が実際にADLやQOL向上につながるならば治療を行う。全介助が必要な寝たきりの患者でも、立位歩行機能の獲得は困難かもしれないが内転筋群の痙縮を軽減して股関節の可動域を広げれば、陰部の清潔保持や着替えは容易となる可能性がある。

上肢は下肢と比べて微細な運動を担当するため、下肢ほどの患者満足度を得られないことが多い。またボツリヌス毒素製剤は、注射後いくらかは筋膜を超えて近隣の筋にも脱力を及ぼすため、小さな筋が密集した前腕や手の筋肉では予定外の筋の脱力を生じやすいことも治療の難易度を上げている。海外の文献では、指や手首を動かす筋にボツリヌス毒素製剤の注射をして、有効であったとする報告も無効であったとする報告もあり、評価は一定していない。手指の微細運動機能の改善を期待するならば、当然のことながら患者の意識状態や思考能力に問題がないことが前提となる。

肘や肩関節の痙縮軽減は、関節屈側の皮膚清潔の維持、着替えの負担軽減、外見の改善といった点では有用と思われる。

小児の痙縮の場合は、症状に個人差が大きいこと、今後の成長を正常に近づける目的もあるため、長期的治療戦略が必要であることなどが成人の痙縮治療とは異なる。

実際の使用方法（図1-3）

ボツリヌス製剤を生理食塩水で溶解する。ボツリヌス毒素製剤は一般に同じ毒素量を使用する場合、薄めて体積を多くするとより広範囲に効く。

成人の患者に注射するときには、指を動かす筋のように小さな筋の場合は100単位あたり1mlで溶解し、大腿四頭筋のように大きな筋の場合には4～5mlで溶解する。

小児の場合は、溶解する生理食塩水は多くても100単位あたり2mlまでがよいと思われる。これは小児の筋は成人と比べ小さいため、周囲への効果が拡散し望ましくない脱力を来す可能性が高い

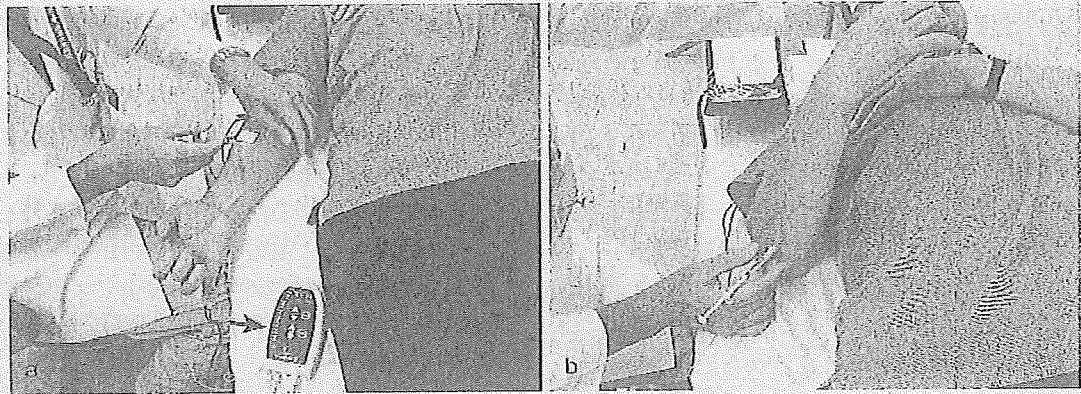


図1 長母指屈筋, 深指屈筋への注射

前腕や手の筋は小さく, また体表から触診で同定することも困難であるため, 写真のように筋電図ガイド下で注射することがある。aの矢印の機械は小型の筋電図計である。筋電図波形は出ないが, 音のみでも十分有用である。ボツリヌス毒素は100単位を生理食塩水1mlで溶解して使用している。

ことと, 注射液の体積が多くなると注射時の痛みが増すことが理由である。繰り返すが, ボトックス®が保険適応となるのは, 痙縮のうち2歳以上の脳性麻痺患者の下肢痙縮と, 痙縮による痙性斜頸のみである。

成人の痙縮に対するボツリヌス毒素製剤の使用量に関して, 海外の報告では, 1回の治療あたり上肢は肩や上腕ならボトックス®50~100単位, 前腕筋なら50単位まで, 下肢は200~300単位が適切とする意見がある³⁾。下肢の筋は大きなものが多く, 痙縮が両側にあったり, 複数の筋にあったりすると合計300単位を分散して注射する必要が生じ, 効果が不十分な可能性がある。ただし300単位以上を1回の治療で使用すると, 全身の離れた部位にも脱力を来す危険が生じてくる。

小児の場合は体重により毒素の使用量を微調整する必要がある。詳しくは成書⁴⁾を参考されたい。

理論的にボツリヌス毒素製剤の注射は motor point に行くと最大の効果が期待できると思われるが, motor point を探しだして正確に注射を行うには熟練を要する。また, 筋紡錘を弛緩させ Ia 線維からの求心性インパルスが軽減すると痙縮の軽減が生じることから, 筋紡錘への効果も期待して標的筋の筋腹数か所に分散して注射することが多い。しかし, 小児では筋が小さく1か所の注射でも十分拡散する可能性があり, また, 数か所に注射すると痛みや恐怖心で以後の協力が得られにく

くなることもあるので, 分散して注射することこだわらなくてもよいと思われる。実際, 小児脳性麻痺患者の下肢痙縮治療に腓腹筋の1か所もしくは数か所にボツリヌス毒素製剤を筋注射し効果を比べた研究があるが, 両群に効果の差はなかったとされる⁵⁾。

体表面から触診で判別できる筋なら直接注射ができるが, 前腕や手の筋や後脛骨筋のように比較的深い場所にある筋に正確に注射針を刺すのは難しい。対策として, エコーもしくは筋電図によるガイド下での注射が可能である。エコーガイドでは, 血管や神経を確認できるため安全性は増す。筋電図ガイドでは筋の活動を調べることができるので, 過度に収縮している筋を探したり, 症例によっては深・浅指屈筋を指単位で見分けられるなど, エコーガイドと違った利点がある, われわれは筋電図ガイド下に注射をする場合, ガイドブック⁶⁾を参考にしている。

効果判定

痙縮の程度の評価ならば Modified Ashworth Scale, 関節可動の評価ならば Modified Tardieu Scale があるが, これらは主観的な評価法である。動作の評価は, 例えば歩行でも, 歩行速度, 安定性, 歩行可能時間, 歩行時の疼痛などのパラメータがあり, 方向転換, 坂道, 階段などと条件を変更したり, 動作解析をしたりと, いくらでも細かく評



図2 大腿四頭筋への注射

大腿の筋は、内転筋群・薄筋、内側ハムストリングが治療対象となることが多いが、写真のように大腿四頭筋に注射することもある。いずれの筋も触診で同定可能である。ボツリヌス毒素は100単位を生理食塩水4mlで溶解している。

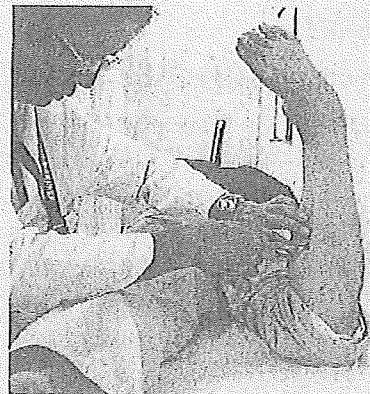


図3 後脛骨筋

内反尖足の治療として後脛骨筋に注射をしている。深部の筋への注射には筋電図のガイドブック⁶⁾が参考になる。

価できる。しかし、評価法は日常診療で簡便に行えるものが望ましく、ADLやQOLがどのように変化したかが判断できればよい。施設ごとに事情が異なるため、リハビリテーション担当者の意見を聞きながら評価法を検討するのもよいだろう。

そのほかに患者の満足度、介護者の負担軽減、痛みも評価対象となりうる。

効果の持続時間

ボツリヌス毒素を注射すると2~3日で脱力が出現しはじめ、1週間程度で効果は最大となり、およそ3か月効果が持続する。ボツリヌス毒素製剤の注射を繰り返すと薬剤の有効期間が延長する症例もある。効果が不十分であっても、間を空けず連続してボツリヌス毒素製剤を注射すると抗体の発現を誘導する可能性が高くなるため、通常は3か月以上空けて注射を繰り返す。

副作用や合併症とその対策

ボツリヌス毒素製剤の最も生じやすい副作用として、過度の脱力や、周囲の筋への拡散による予定外の筋脱力がある。時間とともに脱力が軽減するのを待つことになる。痙縮患者は呼吸や嚥下機能に障害をもっている者も多い。ボツリヌス毒素製剤による遠隔効果で悪化する場合があり、重症

の場合は人工呼吸器が必要となる場合もある。注射部位の皮下出血や発赤、腫張を来すことはあるが、ボツリヌス毒素に対するアナフィラキシーなどのアレルギー反応はまれである。中和抗体ができると、以後、ボツリヌス毒素製剤を注射しても効果が得られなくなる。抗血小板剤や抗凝固剤を内服している場合は、出血した時に体表からの圧迫止血が困難な深部の筋は避けるか、エコーガイドを使用して安全性を確保する必要がある。

併用療法

ボトックス[®]の添付文書にも明記されているが、ボツリヌス毒素製剤単独の使用は理学療法などの標準的治療の代替とはならない。ボツリヌス毒素製剤による治療はリハビリテーションを補助する役割といってもよく、薬物内服、手術療法との併用も一般に行われる。

留意すべき事項

ボツリヌス毒素製剤を注射しても効果がない場合がある。その原因としてよくあるものは、注射する筋の選定が間違っている、注射液が目的の筋に的確に入っていない、ボツリヌス毒素製剤の使用量が少なすぎる、ボツリヌス毒素に対する中和抗体がある、などが挙げられる。

おわりに

ボツリヌス毒素製剤による痙縮治療は手技の習熟がさほど難しくなく、ベッドサイドで簡単に実施できる。将来は在宅療養患者にも往診で行うことも可能となるかもしれない。内服薬と比べ効果の範囲を限局できることも長所である。現時点では制限が多いボツリヌス毒素療法であるが、今後の適応拡大と普及が望まれる。

文 献

- 1) 目崎高広, 梶 龍児: ジストニアとボツリヌス治療, 第2版, 診断と治療社, 2005

- 2) Stampacchia G, Bradaschia B, Rossi B: Change of stretch reflex threshold in spasticity; effect of botulinum toxin injections. *Arch Ital Biol* 142, 265-273, 2004
- 3) 坂本 崇, 梶 龍児: 痙性とボツリヌス, 千野直一(編): 神経疾患とリハビリテーション, リハビリテーションMOOK 10, pp150-153, 金原出版, 2005
- 4) 根津敦夫, 梶 龍児: 小児脳性麻痺のボツリヌス治療, 診断と治療社, 2008
- 5) Säätilä H, Pietikäinen T, Häsalo T, et al: Botulinum toxin type A injections into the calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing single and multiple injection sites. *Am J Phys Med Rehabil* 87: 386-394, 2008
- 6) Perottó AO (著), 栢森良二 (訳): 筋電図のための解剖ガイド, 第3版, 1997

