

# 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	呂 隆徳
学位論文題目			
Spasticity and Range of Motion Over Time in Stroke Patients who Received Multiple-Dose Botulinum Toxin Therapy (複数回ボツリヌス療法を実施した脳卒中患者における痙縮および関節可動域の経時的変化)			
共著者名			
大田哲生、齋藤司、及川欧			
Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2019 Nov 4:104481. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104481.			
研究目的			
<p>高齢化に伴い、脳卒中に関連した障害は世界的に増加している。その中でも痙縮は、慢性的な障害であり、ADLを妨げ、介護の提供も阻害するとともに痛みや二次的な合併症の原因となるため長期的治療を必要とする。ボツリヌス療法は代表的な痙縮の治療法であり、痙縮の軽減により良好なりハビリテーションを行うことが可能となる。</p> <p>痙縮に対し、ボツリヌス療法と集中的なりハビリテーションの併用が有効であるとの報告は散見されるが、低頻度のリハビリテーションしか行えない状況下で、複数回のボツリヌス療法が痙縮および関節可動域に与える影響を調べたものは見当たらない。北海道のように病院やセラピストが少ない地域では、多くの患者が十分なりハビリテーションを提供されていない現状があり、集中的なりハビリテーションが行えていない患者におけるボツリヌス療法の効果を明確にすることは重要である。</p> <p>本研究では、複数回ボツリヌス療法を実施し、低頻度のリハビリテーションを継続した脳卒中患者を対象に、痙縮および関節可動域を経時的に評価し、反復ボツリヌス療法の効果を明らかにすることを目的とした。</p>			
材料・方法			
<p>脳卒中患者 24 人 (平均年齢 59.9 歳、発症後期間 7.0 年) を対象に、ボツリヌス療法 5 回の投与前および各投与 2 週後の痙縮および関節可動域の評価を行った。患者は痙縮のある上下肢に、少なくとも 3 か月の間隔でボツリヌス療法を受け、自主リハビリテーションの指導と月に約 2 回、病院で従来のリハビリテーションを受けた。(治療群)。</p> <p>痙縮の評価は Modified Ashworth Scale (MAS) を使用し、肘関節屈筋群、手関節屈筋群、手指関節屈筋群、足関節底屈筋群を評価した。MAS は半定量的尺度であり、痙縮の重症度を評価するために使用される評価法で、0~4 のうち数字が大きいほど痙縮の重症度が高いとき</p>			

## 学 位 論 文 の 要 旨

れる。一方、関節可動域 (ROM) はゴニオメーターを用いて、他動的に肘関節伸展、手関節背屈 (手指屈曲位)、手関節背屈 (手指伸展位)、手指関節伸展、足関節背屈の角度をそれぞれ測定した。

### 評価項目

#### 1. ボツリヌス毒素製剤の総単位数

初回と 2~5 回目の総単位数を比較した。

#### 2. 投与前と投与 2 週後の比較

初回投与前、投与 2 週後の MAS、ROM と、2~5 回目の投与前、投与 2 週後の MAS、ROM を比較した。

#### 3. 投与前の比較

初回投与前の MAS、ROM と 2~5 回目投与前の MAS、ROM を比較した。

#### 4. 改善度の比較

MAS、ROM それぞれ、投与前の値から投与 2 週後の値を引いて改善度を算出し、初回投与前と 2~5 回目投与前を比較した。

#### 5. 投与間隔

初回~2 回目投与前までの日数と、2~3 回目投与前までの日数、3~4 回目投与前までの日数、4~5 回目投与前までの日数をそれぞれ比較した。

#### 6. ドロップアウト群

痙縮は適切な治療がなければ悪化することが多いため、倫理的な理由から作為的にコントロール群を設定することはできないが、ドロップアウトしボツリヌス療法を継続できなかった者のうち 3 人は経時的に MAS および ROM を評価することができたため、参考として提示した (平均年齢 56.0 歳、発症後期間 6.2 年)。

### 成果

#### 1. ボツリヌス毒素製剤の総単位数

各回患者一人当たりの総単位数は平均で、初回 272.6U、2 回目 302.6U、3 回目 303.9U、4 回目 326.3U、5 回目 339.1U であった。

#### 2. 投与前と投与 2 週後の比較

MAS は全ての回および筋群で、投与 2 週後は有意に改善した。

ROM は手関節背屈 (手指伸展位)・足関節背屈は全ての回で、肘関節伸展は 2 回目で、手関節背屈 (手指屈曲位) は初回~3 回目で有意に改善した。手指関節伸展は変化がなかった。

#### 3. 投与前の比較

MAS は初回投与前と比較して、手関節屈筋群 (2・3 回目投与前)、手指関節屈筋群 (2~4 回目投与前)、足関節底屈筋群 (2 回目投与前) で有意に改善した。肘関節屈筋群は変化がなかった。

## 学 位 論 文 の 要 旨

ROM は、肘関節伸展（4 回目投与前）、手関節背屈（手指屈曲位、2~4 回目投与前）、手関節背屈（手指伸展位、2・4 回目投与前）、足関節背屈（2 回目投与前）で有意に改善した。手関節伸展は変化がなかった。

### 4. 改善度の比較

MAS は初回の改善度と比較して、手関節屈筋群（2 回目）、手指関節屈筋群（2・3 回目）で減少した。他の筋群では改善度に変化はなかった。

ROM は手関節背屈（手指屈曲・伸展位、2~4 回目）、足関節背屈（2・3 回目）で、初回の改善度と比較して減少した。他の関節では改善度に変化はなかった。

### 5. 投与間隔

ボツリヌス療法の回数を重ねるにつれ日数は伸びる傾向であったが、各投与間隔日数に有意差はなかった。

### 6. ドロップアウト群

MAS、ROM ともに投与前と比較して投与 2 週後には改善を認めたが、49 週後には投与前の状態に戻るかまたは増悪した。

## 考案

投与したボツリヌス製剤の総単位数は回数を重ねるにつれ増加傾向にあった。これは、ボツリヌス製剤の効果が出すぎると施注筋の収縮力が低下するため、ADL、QOL が低下する可能性があり、これを回避するために初回から大容量の投与を行わず、効果をみながら徐々に容量を増加させていったためと考えられた。

投与前と投与 2 週後の MAS の比較では、複数回反復投与をおこなっても、毎回同様に MAS が改善することを表しており、薬理学的な効果は継続していたと考えられた。多くの ROM は毎回同様に改善したが、肘関節伸展、手関節背屈（手指屈曲位）は毎回の改善ではなかった。これは初回投与で ROM が改善し、それ以降の投与前は ROM の改善した状態が維持され、ベースが上がった状態からの改善幅が少なかったためと考えられた。手指関節伸展角度は制限が少なく、天井効果により変化がなかったと考えられた。

改善度の比較では、複数回反復投与をおこなっても、毎回同様に痙縮を改善できることが示唆された。MAS および ROM において、初回と比較して 2 回目以降で改善度の低下が見られるものがあつたが、これは効果の減弱ではなく投与前の MAS および ROM が初回に比して改善していることが原因と考えられた。

ドロップアウト群では、投与 2 週後には MAS、ROM ともに改善を認めたが、49 週後には投与前の状態に戻るかまたは増悪した。これは痙縮を治療しなかった場合の経過を表している。一方、治療群は、発症後複数年経ても投与 2 週後には毎回痙縮は軽減していた。また投与前では、初回と比べて 2~5 回目で MAS および ROM が改善しているものが多く認められた。十分なリハビリテーションが行えない状況下でも複数回のボツリヌス療法は、痙縮の治療において効果的であることが示唆された。

# 学 位 論 文 の 要 旨

## 結 論

本研究では痙縮に対して複数回のボツリヌス療法を長期間観察し、低頻度のリハビリテーションの状況下でも、痙縮および関節可動域の改善に有益であることを確認した。

投与前と投与 2 週後の比較により、ボツリヌス毒素製剤が繰り返し投与されてもその効果は薄れることなく MAS および ROM は改善し得ることが示された。初回投与前と各投与前の比較により、複数回投与が単回投与よりも痙縮および関節可動域を改善し得ることが示唆された。低頻度のリハビリテーションでも複数回のボツリヌス療法で、痙縮および関節可動域の改善は可能であり、その効果は維持できると考える。

## 引用文献

1. Lagalla G, Danni M, Reiter F, et al.: Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:377-384;quiz 391-394
2. Takekawa T, Abo M, Ebihara K, et al.: Long-term effects of injection of botulinum toxin type A combined with home-based functional training for post-stroke patients with spastic upper limb hemiparesis. *Acta Neurol Belg* 2013;113(4):469-75
3. Hara T, Abo M, Hara H, et al.: The Effect of Repeated Botulinum Toxin A Therapy Combined with Intensive Rehabilitation on Lower Limb Spasticity in Post-Stroke Patients. *Toxins (Basel)*2018 ;10(9) : pii : E349.

## 参考論文

1. 木村彰男、安保雅博、川手信行、他：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
2. Wu T, Li JH, Song HX, et al.: Effectiveness of Botulinum Toxin for Lower Limbs Spasticity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Top Stroke Rehabil* 2016 Jun;23(3):217-23
3. Kaku M, Simpson DM: Spotlight on botulinum toxin and its potential in the treatment of stroke-related spasticity. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Mar 8;10:1085-99
4. Kinnear BZ, Lannin NA, Cusick A, et al.: Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity: a systematic review. *Phys Ther.* 2014 Nov;94(11):1569-81