

Original Article

脳卒中片麻痺患者の内反尖足に対する2回のA型ボツリヌス毒素製剤投与による最大足底接地面積の変化

和田義敬,^{1,2,3} 大塚成人,¹ 川手信行,^{2,3} 森山浩志,¹ 江連博光,¹ 井上由理子¹¹昭和大学医学部解剖学講座肉眼解剖学部門²昭和大学医学部リハビリテーション医学講座³昭和大学藤が丘リハビリテーション病院

要旨

Wada Y, Otsuka N, Kawate N, Moriyama H, Ezure H, Inoue Y. Effect of two doses of botulinum toxin type A on maximum plantar contact area in hemiplegic stroke patients with pes equinovarus. Jpn J Compr Rehabil Sci 2020; 11: 85-90.

【目的】脳卒中片麻痺患者の内反尖足に対する2回のA型ボツリヌス毒素製剤 (BoNT-A) 投与の定量的な治療効果を明らかにする。

【方法】2011年4月から2013年3月に当院リハビリテーション科外来で2回のBoNT-A投与 (投与間隔: 平均136.0 (10.5) 日) を行い, 各投与前後にシート式下肢加重検査を行った慢性期脳卒中患者 (くも膜下出血・再発例を除いた) 8名を対象に診療録を後方視的に観察した。投与前, 初回投与4週後, 2回目投与4週後に麻痺側最大足底接地面積・麻痺側/非麻痺側最大足底接地面積比・Modified Ashworth Scale (MAS) を測定した。

【結果】麻痺側最大足底接地面積は初回投与後と2回目投与後間で有意に増加した。麻痺側/非麻痺側最大足底接地面積比は初回投与前と初回投与後間, 初回投与前と2回目投与後間で有意に増加した。MASは初回投与前と初回投与後間, 初回投与前と2回目投与後間で有意に軽減した。

【結論】内反尖足に対するBoNT-Aの治療効果判定に足底接地面積を用いるのは有用性が高いと示唆された。

キーワード: 痙縮, ボツリヌス療法, 内反尖足, 脳卒中, 足底接地面積

はじめに

痙縮は「腱反射亢進を伴う速度依存性を特徴とする伸張反射の亢進」と定義される上位運動ニューロン障

害の一徴候である [1]。脳卒中発症後3か月で19%, 発症後12か月で38%の患者に痙縮を認めたと報告されている [2, 3]。痙縮の治療として, 日本ではA型ボツリヌス毒素製剤 (BoNT-A) によるボツリヌス治療が行われている。BoNT-Aは骨格筋の神経筋接合部に作用し, 神経終末でアセチルコリンの放出を抑制し, 筋収縮を阻害することで痙縮を軽減する [4]。BoNT-Aの効果は投与後約2-3日から発現し, 約3か月効果が持続した後に減弱する [5]。日本の脳卒中治療ガイドライン2015では「上下肢の痙縮に対しボツリヌス療法が強く勧められる (グレードA)」 [6]。痙縮による内反尖足が歩行や日常生活の妨げとなっているときに, ボツリヌス療法, 5%フェノールでの脛骨神経または下腿筋への筋内神経ブロックを行うことが勧められる (グレードA) と位置付けられている [6]。下肢の痙縮が強い場合, 足関節の内反尖足を伴う伸展共同パターンを示し, 歩行機能に影響を与える [7, 8]。ボツリヌス療法を行うことにより下肢の痙縮を軽減し, 内反尖足の改善, 歩容・歩行能力の改善が期待される [9, 10]。

臨床ではボツリヌス治療は単回投与に留まらず複数回行われることが多い。複数回のBoNT-A投与を行う有用性は示されているものの [11], 下肢に対する反復投与の報告は上肢と比較して少ない [12-14]。また, 複数回のBoNT-A投与が脳卒中片麻痺患者の内反尖足に対してどのような効果を示しているかについては明らかになっていない。一般的に, 痙縮の評価にはModified Ashworth Scale (MAS) [15] が用いられている。しかし, MASは安静時の筋緊張を評価しており, 動作時の筋緊張の評価には適していない。安静時だけでなく立位・歩行時の筋緊張の評価を加えることでより適切に痙縮への治療計画の立案・効果判定が行える。内反尖足に対する治療効果の判定は拇指中足骨部・踵部の接地が得られたことでの足底接地面積の増加で示せる [16]。BoNT-A投与の治療効果をMASと動作時の足底接地面積を組み合わせた評価により内反尖足に対するBoNT-Aの反復投与の有用性を多面的に検討できるのではないかと考えた。

本研究の目的は, 脳卒中片麻痺患者の下肢の痙縮を呈する筋に対して2回BoNT-A投与を行った患者の初回投与前, 初回投与4週後, 2回目投与4週後の内反尖足の変化について麻痺側最大足底接地面積・麻痺

著者連絡先: 和田義敬
昭和大学藤が丘リハビリテーション病院
〒213-0004 神奈川県横浜市青葉区藤が丘2-1-1
E-mail: yoshi1201@med.showa-u.ac.jp
2020年4月26日受理

利益相反: 本研究において一切の利益相反はありません。

側/非麻痺側最大足底接地面積比・MASを用いて比較し、反復投与による定量的な治療効果について明らかにすることである。

対象と方法

1. 対象

本研究は後方視的観察研究である。2011年4月から2013年3月に昭和大学病院リハビリテーション科外来で2回のBoNT-A投与が実施され、各投与前後にシート式下肢加重検査を行った慢性期脳卒中片麻痺患者の中でも膜下出血・再発例を除き、日常生活での移動は歩行で自立しており、内服による抗痙縮薬の使用はなかった8名を対象とした。一連の研究を行うに当たり、昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会での承認(受付番号2974)を得た。

2. BoNT-A投与

BoNT-Aは生理食塩水に溶解し投与を行った。投与部位は腓腹筋、ヒラメ筋、後脛骨筋、長趾屈筋から担当医師が判断した。腓腹筋・ヒラメ筋は触診で同定を行い、後脛骨筋・長趾屈筋には電気刺激で同定を行った。BoNT-A (BOTOX®, GlaxoSmithKline) 投与4週後に麻痺側下肢の評価を実施し、投与後12週以上経過した後に再度担当医師が評価をした。診察時に担当医師がBoNT-A再投与の必要性が高いと判断し、患者本人から同意を得られた場合に2回目のBoNT-A投与が行われた。

3. 評価

下肢加重検査にはシート式足圧接地足跡計測装置(アニマ社製、ウォークWay MW-1000)を使用した。杖・下肢装具を用いず、裸足で4.8mのシート上の歩行を1回実施・計測した。最大足底接地面積はシート上での全足跡の最大足底接地面積の平均を求め、麻痺側最大足底接地面積、非麻痺側最大足底接地面積、麻痺側/非麻痺側最大足底接地面積比を計算した。同時点で担当医師が麻痺側足関節のMASを評価した。BoNT-A投与前、初回BoNT-A投与後4週時点、2回目BoNT-A投与後4週時点の計3回で計測・評価を行った。

4. 統計処理

MASの1+は1.5とみなした。正規分布の確認は、Shapiro-Wilkの正規性検定を使用した。麻痺側最大足底接地面積、非麻痺側最大足底接地面積、麻痺側/非麻痺側最大足底接地面積比、MASの比較には反復測定分散分析としてFriedman検定を使用し、多重比較は各群間においてWilcoxonの符号付順位和検定を使用しBonferroniの方法で調整した。有意水準は5%とした。統計ソフトはJMP Pro14を用いた。

結果

対象患者について表1に示す。投与部位・投与量は表2に示す。BoNT-Aの初回から2回目の投与間隔(平均値(標準偏差))は平均136.0(10.5)日だった。初回と2回目の投与で全体の投与量は2例に変化はあり、2回目の投与時に投与部位・投与量を変更した

表1. 対象者情報

性別	男性6名/女性2名
年齢	57.8(10.3)歳
脳卒中の病型	脳出血5名/脳梗塞3名
麻痺側	右2名/左6名
Brunnstrom Recovery Stage(下肢)	III 5名/IV 2名/V 1名
発症から治療までの期間	9.0(7.2)年
平均値(標準偏差)	

表2. A型ボツリヌス毒素製剤の投与量と投与筋

	投与筋	投与例数	投与量(単位)
初回投与	腓腹筋	7	150
	ヒラメ筋	6	58.3(11.8)
	後脛骨筋	8	62.5(12.5)
	長趾屈筋	5	40(12.2)
	総投与量	8	262.5(69.6)
2回目投与	腓腹筋	8	131.3(24.2)
	ヒラメ筋	7	60.7(12.2)
	後脛骨筋	8	59.4(12.4)
	長趾屈筋	3	50(10.8)
	総投与量	8	262.5(72.8)
平均値(標準偏差)			

例が5例あった。

1. 麻痺側最大足底接地面積

麻痺側最大足底接地面積（平均値（標準偏差））は、初回投与前は128.1（29.8） cm^2 、初回投与4週後は137.0（27.8） cm^2 、2回目投与4週後は146.9（21.8） cm^2 であった。Friedman検定では $p=0.044$ であった。初回投与4週後と2回目投与4週後間で有意に増加した（ $p<0.05$ ）（図1）。

2. 非麻痺側最大足底接地面積

非麻痺側最大足底接地面積（平均値（標準偏差））は、初回投与前は165.4（23.3） cm^2 、初回投与4週後は167.8（20.9） cm^2 、2回目投与4週後は164.1（19.9） cm^2 であった。Friedman検定では $p=0.65$ であり、有意差を認めなかった。

3. 麻痺側 / 非麻痺側最大足底接地面積比

麻痺側最大足底接地面積 / 非麻痺側最大足底接地面積比（平均値（標準偏差））は初回投与前は0.78（0.14）、初回投与4週後は0.80（0.1）、2回目投与後は0.89（0.05）であった。Friedman検定では $p=0.00037$ であった。初回投与前と初回投与4週後間、初回投与前と2回目投与4週後間で有意に増加した（ $p<0.05$ ）（図2）。

4. MAS

初回投与前のMAS（中央値）は4、初回投与4週後のMAS（中央値）は1.75、2回目投与4週後のMAS（中央値）は1であった。Friedman検定では $p=0.00014$ であった。初回投与前と初回投与4週後間、初回投与前と2回目投与4週後間で有意に軽減した（ $p<0.05$ ）。

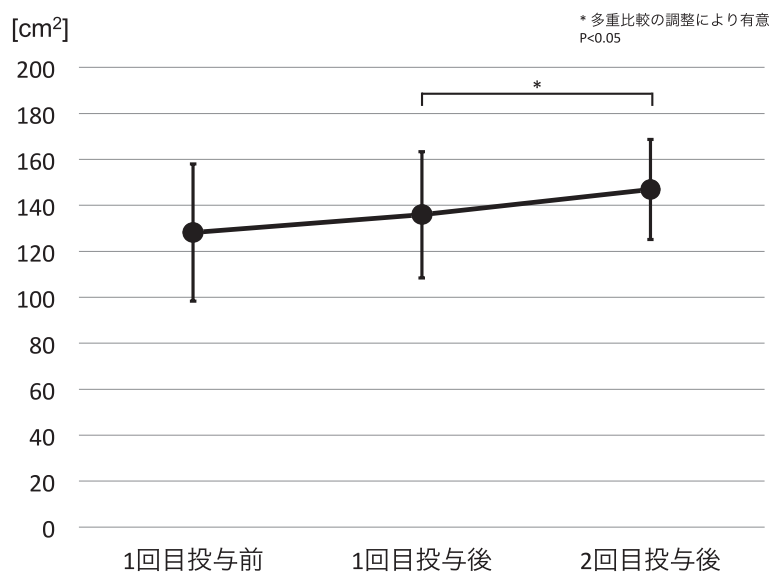


図1. A型ボツリヌス毒素製剤の初回投与前、初回投与4週後、2回目投与4週後の麻痺側最大足底接地面積の変化

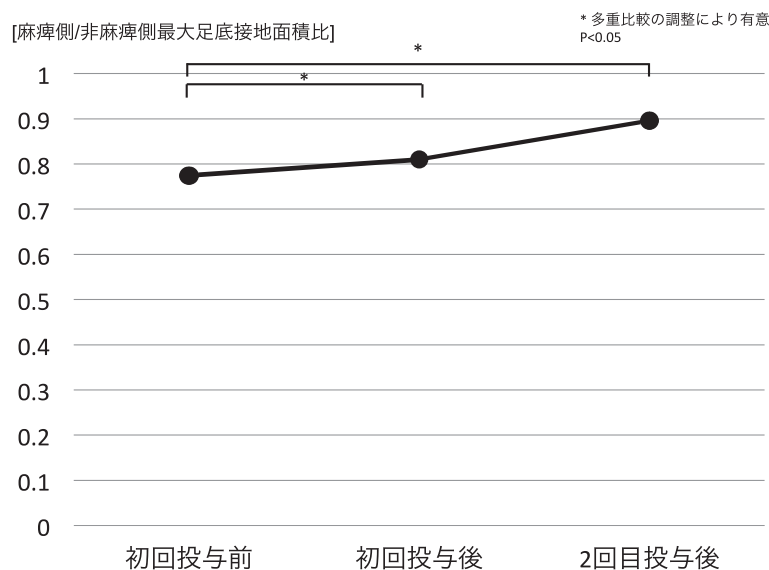


図2. A型ボツリヌス毒素製剤の初回投与前、初回投与4週後、2回目投与4週後の非麻痺側 / 麻痺側最大足底接地面積比の変化

考察

本研究では脳卒中片麻痺患者の内反尖足に対するBoNT-Aの反復投与の治療効果判定に足底接地面積を用いるのは有用性が高いことが示唆された。BoNT-Aの初回投与前と比較して初回投与4週後と2回目投与4週後間でMAS、麻痺側/非麻痺側最大足底接地面積比が有意に増加した。また、初回投与4週後と2回目投与4週後間で麻痺側最大足底接地面積が有意に増加した。ボツリヌス治療後の内反尖足の定量的な評価については、静止立位足底圧分布計を用いた静止立位[17]、シート式足圧接地足跡計測装置を用いた歩行中の最大足底最大面積比[18]、三次元動作分析装置[19]が報告されている。いずれも単回投与前後での比較であり、本研究のように脳卒中片麻痺患者の内反尖足に焦点を当てたBoNT-Aの反復投与の効果判定にシート式足圧接地足跡計測装置を用いた先行研究は存在しなかった。

内反尖足は痙縮、拘縮、足関節背屈筋の弱さ、脛骨筋と腓骨筋の不安定さが主な原因である[20, 21]。とくに慢性期では拘縮の影響も反映され、MASのみでの痙縮の評価では不十分である[22]。筋緊張亢進は伸張反射に基づく反射性要素と関節を構成する組織の粘弾性に基づく非反射性要素に分けられる[23]。Bakheitら、竹内らは、MASは主に筋緊張亢進状態の非反射性要素を測定している可能性を示唆していると報告している[22, 24]。本研究の対象者は脳卒中発症からBoNT-A投与までに平均 9.0 ± 7.2 年経過しており、非反射性要素の影響を無視できないと考える。谷川らは歩行中の足関節の内反に対するボツリヌス治療の効果を三次元動作分析装置で評価を行い、BoNT-A投与12週後でMASは投与前の値に戻ったが、遊脚期の最大足内反角度はBoNT-A投与12週後も有意な改善を認め、安静時の痙縮と動作の改善は必ずしも一致しないと報告している[19]。BoNT-Aは時間経過により痙縮に対する効果は減弱するが、効果が発現している間に継続的な麻痺側下肢への荷重が促され、痙縮以外の非反射性要素の改善にも寄与すると考える。本研究においてMASだけでなくシート式下肢加重検査を用いた動作中の定量的な評価を組み合わせることで内反尖足への治療効果の判定をより詳細に検討できた。

下肢へのBoNT-Aの反復投与については先行研究でも有用性が示されている。日本でのBoNT-Aの反復投与時の投与間隔は平均133.2日で「上肢投与から次の上肢投与までの間隔」「下肢投与から次の下肢投与までの間隔」に顕著な違いは認めなかった[25]。本研究でも先行研究と同程度の投与間隔であった。竹川らはBoNT-Aを複数回投与すると回数を追うごとに痙縮が徐々に軽減し、より高い治療効果を得ることが可能であるが、1回の投与で効果が不十分であったとしても繰り返し投与してゆく必要があると報告している[26]。また、Haraらは、4回のBoNT-A投与と入院での集中的なリハビリテーションの併用により4回目の投与後まで足関節のMAS、足関節背屈角度、10 m歩行テスト、Functional Reach Test、Timed Up and Go Testの向上を有意に認めたと報告している[12]。ボツリヌス療法はBoNT-A単回投与のみでの

効果判定に留まらず、複数回のBoNT-A投与による効果判定を通して、治療継続の判断が行われるのが望ましい。本研究は先行研究と同様にBoNT-Aの反復投与による内反尖足の継続的な改善を支持する結果である。BoNT-Aの反復投与の効果判定に足底接地面積を用いることで痙縮のみでなく非反射性要素の改善の推移も含めた定量的な検討が可能になる。本研究においてもBoNT-A2回目投与後も痙縮に対する効果は初回投与時と同等に得られ、痙縮以外の非反射性要素の継続的な改善も認めているものの初回投与後と2回目投与後の比較では全体の変化量が少なかったと考える。そのため、反復投与の効果判定として投与ごとの足底接地面積の比較は順序尺度であるMASよりも治療計画の立案・治療効果判定に変化量を反映できると考えた。ボツリヌス療法にはリハビリテーションの併用が効果的であるが、本研究では外来でのストレッチ指導などは行っているものの実際に期間中にどの程度の運動を行っていたかは把握していない。BoNT-A投与に一定の運動療法を加えた場合の内反尖足の変化をシート式足圧接地足跡計測装置を用いて検討していきたいと考えている。

本研究における課題は、症例数が8例と少数であること、期間中のリハビリテーションの実施量について基準を設けていないこと、歩行速度や最大歩行距離などの歩行能力の推移を比較していないこと、対照群を設けていない診療録を用いた後方視的観察研究であることがあげられる。最大足底接地面積の増加は内反尖足の改善を示しているが、内反尖足の改善がどの程度能力に反映されるかに関してはまだ検証が少ない。今後は期間中のリハビリテーションの併用を含め、BoNT-A投与による中長期的な痙縮の変化および歩行能力・活動範囲への効果を検討したい。

結語

内反尖足に対するBoNT-Aの反復投与の治療効果判定に足底接地面積を用いるのは有用性が高いと示唆された。MASだけでなくシート式足圧接地足跡計測装置を用いた定量的評価を組み合わせることでより詳細に内反尖足に対する治療効果の判定が行えると考えた。本研究は脳卒中片麻痺患者の内反尖足に焦点を当てたBoNT-Aの反復投与の効果判定にシート式足圧接地足跡計測装置を用いた初めての報告である。

文献

1. Lance JW. Symposium synopsis. in Spasticity: disordered motor control (ed. by Feldman RG, Young RR, Koella WP). Year Book Medical Publishers, Chicago 1980; 485-94.
2. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2004; 35: 134-9.
3. Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil 2002; 16: 515-22.
4. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. Muscle Nerve Suppl 1997; 6:

- 146–68.
5. Boyd RN, Pliatsios V, Starr R, Wolfe R, Graham HK. Biomechanical transformation of the gastroc-soleus muscle with botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 32–41.
6. The Japan Stroke Society. Japanese Guidelines for the Management of Stroke. 2015.
7. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 265–9.
8. Lamontagne A, Malouin F, Richards CL. Locomotor-specific measure of spasticity of plantarflexor muscles after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1696–704.
9. Kimura A, Abo M, Kawate N, Osako Y, Suyama K, Maeda T, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in treating lower limb spasticity in post-stroke patients: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label trial. *Jpn J Rehabil Med* 2010; 47: 626–36.
10. Foley N, Murie-Fernandez M, Speechley M, Salter K, Sequeira K, Teasell R. Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin increase gait velocity ? a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1419–27.
11. Gordon MF, Brashear A, Elovic E, Kassicheh D, Marciniak C, Liu J, et al. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 2004; 63: 1971–3.
12. Hara T, Abo M, Hara H, Sasaki N, Yamada N, Niimi M, et al. The effect of repeated botulinum toxin A therapy combined with intensive rehabilitation on lower limb spasticity in post-stroke patients. *Toxins* 2018; 10: 349.
13. Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, Banach M, Kocer S, Jech R, et al. Efficacy and safety of abobotulinum toxin A in spastic lower limb: randomized trial and extension. *Neurology* 2017; 89: 2245–53.
14. Ro T, Ota T, Saito T, Oikawa O. Spasticity and range of motion over time in stroke patients who received multiple-dose botulinum toxin therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104481.
15. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67: 206–7.
16. Unai K, Honaga K, Fujiwara T, Kawakami M, Tsuji T, Liu M. Effects on spasticity and gait using a 5% phenol motor point block in patients with chronic hemiparesis. *Jpn J Rehabil Med* 2014; 51: 271–6.
17. Fujita K, Hori H, Kobayashi Y. Changes in standing and gait parameters of hemiparetic stroke patients after BoNT-A injection. *Rigakuryoho Kagaku* 2015; 30: 439–43.
18. Kawate N, Mizuma M, Iijima S. Comparison of plantar pressure and plantar contact area before and after botulinum toxin type A(BoNT-A) therapy in stroke patients with lower limb spasticity. *Showa Univ J Med Sci* 2017; 29: 193–200.
19. Tanikawa H, Kagaya H, Saitoh E, Ozaki K, Hirano S, Itoh N, et al. Efficacy of botulinum toxin A treatment for pes varus during gait. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 2416–22.
20. Ward AB. Managing spastic foot drop after stroke. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1053–4.
21. Fuller DA, Keenan MA, Esquenazi A, Whyte J, Mayer NH, Fidler-Sheppard R. The impact of instrumented gait analysis on surgical planning: treatment of spastic equinovarus deformity of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2002; 23: 738–43.
22. Bakheit AM, Maynard VA, Curnow J, Hudson N, Kodapala S. The relation between Ashworth scale scores and the excitability of the alpha motor neurones in patients with post-stroke muscle spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 646–8.
23. Dietz V, Trippel M, Berger W. Reflex activity and muscle tone during elbow movements in patients with spastic paresis. *Ann Neurol* 1991; 30: 767–79.
24. Takeuchi N, Tanaka E, Kuwabara T, Usuda S. Clinical usefulness of the modified tardieu scale for assessment of plantarflexors in hemiplegic patients. *Sougou Reha* 2006; 34: 169–73.
25. Kimura A, Abo M, Masakado Y, Yamashita Y, Maeda T. An Investigation into the clinical use of botulinum toxin type A to treat post-stroke hemiplegic patients with upper and/or lower limb spasticity. *Jpn J Rehabil Med* 2015; 52: 421–30.
26. Takekawa T, Hara T, Kakuda W, Kobayashi K, Sase Y, Abo M. Clinical efficacy of a double injection protocol of botulinum toxin type A for upper limb hemiparesis after stroke. *Jpn J Rehabil Med* 2014; 51: 38–46.