

日本神経治療学会



標準的神経治療：ボツリ又入治療

編集：日本神経治療学会治療指針作成委員会



日本神経治療学会
治療指針作成委員会

緒 言

ボツリヌス毒素は、近年、その作用機序が神経筋接合部の遮断による筋緊張の緩和であると解明され、自然界で最強の毒素から治療薬にドラスティックに進化した。本邦でのボツリヌス治療は、A型ボツリヌス毒素製剤が、1996年に眼瞼攣縮に初めて認可され以来、2000年に片側顔面攣縮、2001年に攣縮性斜頸、2009年に小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、さらに2010年に上肢痙縮・下肢痙縮、2012年に腋窩多汗症へと徐々にその適応症が拡大されてきた。また、B型ボツリヌス毒素製剤も2011年に攣縮性斜頸に対して適応が認められ今年から使用可能になった。

顔面、咽頭・喉頭部における異常運動のボツリヌス治療では、眼瞼攣縮と片側顔面攣縮に対してA型ボツリヌス毒素製剤のみが本邦で認可され、現在ではほとんどの神経内科外来で施行されるに至った。海外では同治療の適応が上記2疾患以外に対しても拡大されている。目崎高広先生には保険適応外の疾患も含め、同治療の海外におけるエビデンスを紹介、推奨グレードを呈示して戴いた。

攣縮性斜頸のボツリヌス治療は、本邦では限られた施設の外来でしか施行されていないのが現状である。その理由として、1) 基本型よりも、症例毎に異なる複合型がほとんどであり、複数存在する原因筋の関与の度合いを正確に評価しなければならず、2) 表在筋のみならず深部筋が原因筋である症例では超音波検査や針筋電図のモニタによる詳細な原因筋の評価を要し、3) 深部筋に近接する動脈への針穿刺を避けることが必須であり、さらに4) 本治療によりモグラ叩き現象が惹起され、治療セッション毎に施注筋・量を微調整しなければならないこと、5) 副作用として胸鎖乳突筋への施注による嚥下障害が生じうること、などが挙げられる。著者は、現在までの約600例での攣縮性斜頸に対するボツリヌス治療の経験に基づき、その治療成績向上の視点から紹介した。

上肢痙縮・下肢痙縮に対するボツリヌス治療が、神経内科とともにリハビリテーション科で急速に拡大してきている。治療手技は、日常臨床上、筋電図検査に精通している上記専門医にとって困難ではなく、さらに電気刺激や超音波検査により原因筋の同定が容易である。痙縮のリハビリテーションにおいて、本治療を中核とする包括的アプローチが推奨されている。宮城 愛先生と梶 龍児先生には痙縮のボツリヌス毒素による標準的治療を、エビデンスを含めて紹介して戴いた。

上記疾患以外にボツリヌス治療が海外で既に認められているが、本邦では保険適応ではない疾患として、局所性上肢ジストニア、本態性振戦、唾液分泌過多、慢性片頭痛、難治性疼痛などが挙げられる。中村雄作先生には、これらの疾患のボツリヌス治療を、エビデンスを含めて紹介して戴いた。

本指針「ボツリヌス治療」により、従来の治療では十分な改善が得られなかった疾患を、ボツリヌス毒素をもって制し、より多くの患者に福音をもたらすことを期待して序にかえたい。

2013年6月

東京女子医科大学 神経内科
大澤 美貴雄

執筆担当者一覧

緒言 大澤美貴雄（東京女子医科大学神経内科）

I 顔面，咽頭・喉頭部における異常運動のボツリヌス治療
目崎 高広（榊原白鳳病院神経内科）

II 攣縮性斜頸のボツリヌス治療
大澤美貴雄（東京女子医科大学神経内科）

III 痙縮のボツリヌス治療
宮城 愛（徳島大学神経内科）
梶 龍児（同 上）

IV その他の神経疾患のボツリヌス治療
中村 雄作（近畿大学堺病院神経内科）

標準的神経治療：ボツリヌス治療

目 次

I 顔面、咽頭・喉頭部における異常運動のボツリヌス治療

はじめに

1. 斜視 (strabismus)
2. 眼瞼攣縮 (blepharospasm)
3. 開瞼失行 (apraxia of lid opening)
4. 片側顔面攣縮 (hemifacial spasm)
5. 下顎ジストニア (mandibular dystonia)
6. 咽頭ジストニア (laryngeal dystonia)
7. その他

II 攣縮性斜頸のボツリヌス治療

はじめに

1. 頭頸部筋の機能解剖学
 2. ボツリヌス治療の実際
 - 1) 調剤の調整
 - 2) 施注に用いる針
 - 3) 投与法・量と間隔
 - 4) 標的筋決定のためのモニタ
 - 5) 一筋当たりの投与量と施注部位数
 - 6) 針刺入深度
 - 7) 合併症への対処
 3. モグラ叩き現象の針筋電図モニタによるボツリヌス治療成績の向上
 4. 特定の方向への頭頸部運動制限の筋電図モニタ
 5. 無効例
 6. 有害事象
 7. A型ボツリヌス毒素とB型ボツリヌス毒素間での治療効果の比較
- おわりに

III 痙縮のボツリヌス治療

はじめに

1. 概念、病因、疫学
 - 1) 病因
 - 2) 疫学
2. 痙縮の病態生理

3. 治療

- 1) エビデンス
- 2) 痙縮のボツリヌス治療の実際
- 3) 注射翌日以降の効果判定と注意事項

IV その他の神経疾患のボツリヌス治療

はじめに

1. 局所性上肢ジストニア
 - 1) 局所性上肢ジストニアとは？
 - 2) 局所性上肢ジストニアにボツリヌスは有効か？
 - 3) いかに局所性上肢ジストニアのボツリヌス治療を行うか？
 - 4) 局所性上肢ジストニアへのボツリヌス治療の推奨度
2. 本態性振戦
 - 1) 本態性振戦とは？
 - 2) 本態性振戦にボツリヌスは有効か？
 - 3) いかに本態性振戦にボツリヌス治療を行うか？
 - 4) 本態性振戦へのボツリヌス治療の推奨度
3. 唾液分泌過多
 - 1) 唾液分泌過多とは？
 - 2) 唾液分泌過多にボツリヌスは有効か？
 - 3) いかに唾液分泌過多にボツリヌス治療を行うか？
 - 4) 唾液分泌過多へのボツリヌス治療の推奨度
4. 慢性片頭痛に対する治療
 - 1) 慢性頭痛とは？
 - 2) 片頭痛にボツリヌスは有効か？
 - 3) 慢性片頭痛にボツリヌスは有効か？
 - 4) いかに慢性片頭痛へのボツリヌス治療を行うか？
 - 5) 慢性片頭痛へのボツリヌス治療の推奨度
 - 6) 慢性緊張型頭痛へのボツリヌスは有効か？
 - 7) 薬物乱用頭痛へのボツリヌス治療は有用か？
5. 難治性疼痛
 - 1) 難治性疼痛とは何か？
 - 2) 末梢神経性疼痛にボツリヌスは有効か？
 - 3) 神経痛へのボツリヌス治療の推奨度

まとめ

I 顔面、咽頭・喉頭部における異常運動のボツリヌス治療

はじめに

顔面、咽頭・喉頭部における異常運動の多くがボツリヌス治療の対象となりうる。しかし、この部位において、わが国でボツリヌス毒素製剤の使用が承認されているのは眼瞼攣縮（適応症名は眼瞼痙攣）・片側顔面攣縮（適応症名は片側顔面痙攣）の2疾患のみであり、使用できる製剤はA型毒素製剤ボトックス®（グラクソ・スミスクライン株式会社、わかもと製薬株式会社：製造はAllergan, Irvine, CA）のみである。このほか美容目的では、65歳未満の成人における眉間の表情皺に対し、ボトックス®と同一のA型毒素製剤であるボトックスビスタ®（アラガン・ジャパン株式会社）が承認されている（薬価基準適用外）。顔面、咽頭・喉頭部における他の病態・状況に対するボツリヌス治療はすべて適応外使用となり、わが国では認められない。

本稿では、斜視・眼瞼攣縮・開瞼失行・片側顔面攣縮・下顎ジストニア・喉頭ジストニアについて、A型毒素製剤を用いたボツリヌス治療に関する既存のエビデンスを紹介し、推奨グレードを提示する。なお執筆に際し、2011年11月末までに出版された文献を参照した。

1. 斜視 (strabismus)

斜視は、両眼の視線が同じ対象物に向かっていない、眼位の異常である。内斜視、外斜視、上斜視、下斜視、回旋斜視に大別される。また、先天性斜視と後天性斜視とがある。斜視は、ボツリヌス毒素の臨床応用が最初に行われた病態であり、米国で最初に（1989年）承認された適応症のひとつである。眼筋麻痺による麻痺性斜視が対象となる。麻痺筋の拮抗筋へ注射する。

偏位角度の減少からみたボツリヌス治療の有効率は29.4～95.5%と大差があるが¹⁻⁴⁾、背景病態が異なるため相互比較はできない⁵⁾。手術との比較では、差がないとする報告〔レベルIb〕と^{3,4)}、手術に比べて劣るとする報告〔レベルIb〕¹⁾とがある。また、急性外転神経麻痺後の斜視予防には効果が確認されなかった〔レベルIb〕²⁾。有害事象の頻度（患者数で計算）は、Dysport®（Ipsen, Slough, Berkshire, UK）で27%²⁾、ボトックス®で52.17～55.54%^{3,4)}とされた。

海外のガイドライン（またはこれに準ずる提言：以下、本稿ではガイドラインと総称する）のうち、米国ではNational Institute of Healthが有効性を認めていた（1991年）⁶⁾。英国でも1993年のガイドラインにおいて、偏位角度の小さい一部の患者で有効であると記載された⁷⁾。米英とも最新のガイドラインでは記載がない^{8,9)}。

多数の症例報告がボツリヌス治療の有用性を示唆している〔レベルIV〕。しかし、ボツリヌス治療の有効性をプラセボと比較した質の高い試験はない。また、上記のランダム化比較試験は、ボツリヌス治療の有益性を一貫して支持する結果ではない。そのため、エビデンスに基づく推奨レベルは設定しがたいが、海外の承認状況や広く使用されている実情を考えると、麻痺性斜視においてはボツリヌス治療を考慮する意義があると考えられる（推奨）。

2. 眼瞼攣縮 (blepharospasm)

眼瞼攣縮は、閉瞼に関与する眼輪筋などが不随意に収縮して自由な開閉瞼を妨げる、眼部の局所性ジストニアである。

米国で最初に適応承認された疾患のひとつであるが、質の高いラ

ンダム化比較試験がなかったために、2008年に出版されたAmerican Academy of Neurologyの結論は“probably effective”であり、推奨レベルは、B（should be considered）であった⁹⁾。カナダ¹⁰⁾、イタリア¹¹⁾、およびEuropean Federation of Neurological Societies/Movement Disorder Society-European Section Task Force（以下EFNS/MDS）^{12,13)}は、ボツリヌス治療を第一選択と考えており、英国のガイドラインでも⁸⁾、ボツリヌス治療は“spectacularly effective”であるとしている。わが国の「眼瞼けいれん診療ガイドライン」（日本神経眼科学会）でも、ボツリヌス治療を第一選択としている¹⁴⁾。

ボツリヌス毒素製剤の高い有用性を考えると、眼瞼攣縮において新たにプラセボ対照比較試験を行うことは、倫理的に許容し難いとする考えがあった¹⁵⁾。しかしその後、Dysport®¹⁶⁾とXeomin®（Merz Pharma, Frankfurt am Main, Germany）¹⁷⁾について、プラセボ対照比較試験の結果が出版され、有効性が明らかにされた〔レベルIb〕。

Dysport®とボトックス®との比較では、用量比4:1で治療成績に明らかな差はなかった〔レベルIb〕^{18,19)}。Xeomin®とボトックス®との比較では、有効性・安全性の差は認められなかったとする報告〔レベルIb〕²⁰⁾と、ボトックス®の方がやや優ることを示唆する報告〔レベルIb〕²¹⁾とがある。

本来、製剤間の単純な比較は困難である。また、従来の評価スケールでは、製剤間の効果の差異を十分に検出できないと指摘されている²²⁾。しかし、Dysport®およびXeomin®の成績をボトックス®に適用することは許容されると考えられる。

以上から、眼瞼攣縮に対してはボツリヌス治療を行うよう強く勧められる（グレードA）。

3. 開瞼失行 (apraxia of lid opening)

開瞼失行（開眼失行）は、上眼瞼挙筋を随意に駆動できないために開瞼困難を来す病態である。上眼瞼挙筋の麻痺ではなく、しばしば眼瞼攣縮に合併することから、開瞼失行は眼部の局所性ジストニアであり、眼瞼攣縮と一連の病態であると考えられる^{23,24)}（反論もある²⁵⁾）。

純粋な開瞼失行では、ボツリヌス治療の効果は期待できない。実際、開瞼失行の程度が強いほどボツリヌス治療の効果が劣るので〔レベルIV〕²⁶⁾、両者の合併例ではボツリヌス治療と手術とを併用すべきであるとする報告がある²⁷⁾。しかし、眼瞼攣縮のうち瞼縁（瞼板前部およびRiolan筋）の収縮を主とする病型では、多くの場合、眼輪筋の不随意収縮を視診で確認できず、開瞼失行との鑑別が困難である。この場合の本態は眼瞼攣縮であるため、ボツリヌス治療の十分な効果が期待できる。そのため、純粋な開瞼失行にみえても、ボツリヌス治療を試みる意義がある〔レベルIV〕^{23,28-30)}。

すなわち、開瞼失行が疑われる症例に対しては、眼瞼攣縮と同等の病態とみなしてボツリヌス治療を試みてよい（推奨）。眼瞼攣縮を伴わない純粋な開瞼失行では治療効果が不良であると推定できるが、このような病型を抽出することは困難であるため、エビデンスに基づく推奨レベルは設定できない。

4. 片側顔面攣縮 (hemifacial spasm)

狭義の片側顔面攣縮は、顔面神経が動脈に圧迫されることで顔面神経核の興奮性が高まり、支配筋に不随意収縮を来す病態である。広義には、顔面麻痺や顔面神経外傷の後遺症として生じた攣縮（通

常は顔面連合運動 *facial synkinesis* の方がめだつ) を含む。

狭義の片側顔面攣縮に対して、ボツリヌス治療は安全・有効であると考えられる³¹⁾。質の高い試験は少ないが、既報の高い有効率を考えると、新たにプラセボ対照比較試験を行うことは困難であると考えられた³¹⁾。少数例における過去のプラセボ対照比較試験 [レベル Ib]^{32, 33)} に基づいた American Academy of Neurology の結論は “possibly effective” であり、推奨レベルは、C (may be considered) である⁹⁾。一方、カナダ¹⁰⁾ およびイタリア¹¹⁾ のガイドラインでは第一選択と考えられ、英国⁸⁾ でも “spectacularly effective” と記載されている。なお、EFNS/MDS のガイドライン^{12, 13)} はジストニアのみを対象とするため、片側顔面攣縮は対象外である。神経血管減圧術が根治療法であるが、ボツリヌス治療との比較は今後の課題である³¹⁾。ボトックス® と Dysport® との比較では、効果は同等と考えられた [レベル Ib]¹⁹⁾。

広義の片側顔面攣縮に対するボツリヌス治療の成績は、しばしば狭義の片側顔面攣縮と区別せず検討されている。有効であるとする多数の症例報告がある³⁴⁾。また、顔面神経の異所性再生によって連合運動が生じることを抑制するために、ボツリヌス毒素の予防投与が有効である [レベル Ib]³⁵⁾。異所性再生が涙腺に及んだ場合の流涙の治療にも試みられている [レベル IV]。このほか、麻痺の対側 (健側) へボツリヌス治療を行い、顔面の対称性を改善する治療法も報告されている [レベル IV]³⁶⁾。

以上より、本指針の定義に従うならば、狭義の片側顔面攣縮に対して、ボツリヌス治療を行うよう強く勧められる (グレード A)。広義の片側顔面攣縮においては、狭義の片側顔面攣縮における成績を外挿できるか否かで評価が異なる。外挿できると考える場合には、ボツリヌス治療を行うよう強く勧められる (グレード A)。両者を分けて考える場合も、攣縮や連合運動に対する有用な代替の治療法が乏しいことを考えると、広義の片側顔面攣縮に対しても、ボツリヌス治療を行うよう推奨される (推奨)。

5. 下顎ジストニア (mandibular dystonia)

下顎ジストニアは、下顎の運動に関与する筋の不随意収縮により、円滑な開口・閉口に支障を来す局所性ジストニアである。不随意的閉口を生じる *jaw closing dystonia* (咬筋ジストニア)、開口を生じる *jaw opening dystonia*、下顎の片側への偏倚を来す *jaw deviation dystonia*、下顎突出を来す *jaw protrusion dystonia*、下顎後退を来す *jaw retraction dystonia* に大別できる。これらのいくつかが複合する場合があり、また、下顎振戦などの不随意運動を伴うこともある。なお通常、夜間の歯ぎしり (*bruxism*) は睡眠異常に分類されるが、下顎ジストニアにしばしば合併することなどから、ジストニアの一種と考える立場がある。

痙縮による、咬筋肥大を伴う開口障害に対しては、B型毒素製剤を用いたプラセボ対照比較試験で有効性が証明された [レベル Ib]³⁷⁾。しかし、下顎ジストニアに対する質の高い試験成績は報告されていない。英国のガイドラインでは、下顎筋攣縮はボツリヌス治療に “respond very well” としており⁸⁾、カナダ (口・下顎ジストニア)¹⁰⁾、イタリア (*jaw closing dystonia*)¹¹⁾ でも、ボツリヌス治療を第一選択にしてよいとしている。一方、EFNS/MDS は、ボツリヌス治療を第一選択とする疾患から口・下顎ジストニアを除外している^{12, 13)}。米国からは推奨レベルを示されていない⁹⁾。

下顎ジストニアのうち、とくに *jaw closing dystonia* については、

ボツリヌス治療の有効性を示す多数の症例報告がある [レベル IV]。夜間の歯ぎしりについても、有効性を示すランダム化比較試験がある [レベル Ib]³⁸⁾。歯ぎしりに伴う筋膜痛 (安静時・咀嚼時) に対しても効果を認めたが、咀嚼時の痛みをプラセボ群と比較した結果、1週間後および1ヵ月後に有意差はなく、6ヵ月後のみ有意差を認めた³⁹⁾。

他の病型でも有効性を示す報告があり、海外の推奨状況を考慮すると、下顎ジストニアに対して、ボツリヌス治療を行うよう推奨される (推奨)。

6. 喉頭ジストニア (laryngeal dystonia)

喉頭ジストニアは喉頭の局所性ジストニアであり、主として声門の不随意閉鎖によって呼吸困難を来す “*adductor laryngeal breathing dystonia*” *と、発声に支障を来す攣縮性発声障害 (*spasmodic dysphonia*) とに大別できる。攣縮性発声障害は、内転型・外転型・混合型に分類される。内転型では努力性発声、外転型では嗄声、混合型ではその両者を認める。また、ジストニアと近縁の病態として、音声振戦 (*voice tremor*) がある。

内転型攣縮性発声障害では、プラセボ対照比較試験において有効性が確認されている [レベル Ib]⁴⁰⁾。Wattsらは、このほかいくつかの治療成績 [レベル Ib] を加味し、内転型攣縮性発声障害に対するボツリヌス治療の有効性は確立されていると報告したが⁴¹⁾、より厳格に典拠を取捨した再解析においては、症例数が少ないことなどの問題点を指摘し、推奨レベルについて結論しなかった⁴²⁾。なお、外転型についても海外ではボツリヌス治療が汎用されているが、客観的な効果は証明できなかったとの報告がある [レベル IIb]⁴³⁾。他の病型については、音声振戦について有効性を示した報告 [レベル IIa]⁴⁴⁾ などがある。経皮的に注射を行う場合、通常は針筋電図モニタを用いると思われるが、その意義は必ずしも明らかでない [レベル III]⁴⁵⁾。

ボツリヌス毒素の作用機序を考えると、治療直後に意図的に発声を行うことで治療効果が増強すると推測される。しかし実際には、治療効果を高めるとの報告 [レベル Ib]⁴⁶⁾ と、逆に治療効果が減弱したとの報告 [レベル Ib]⁴⁷⁾ があり、成績は一貫していない。一方、治療後にリハビリテーションとして音声治療 (*voice therapy*) を併用することで、治療効果が高まる可能性がある [レベル IIa]⁴⁸⁾。なお、治療効果は音声に関連する生活の質 (*Voice-Related Quality of Life*) に反映されなかったとする報告がある⁴⁹⁾。

American Academy of Neurology の結論は、内転型について “probably effective” であり、推奨レベルを B (should be considered) としたが、外転型についてはデータ不十分とした⁹⁾。また、American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation によるガイドラインでも、内転型へのボツリヌス治療は「推奨」(最高ランク「つよく推奨」に次ぐ) であり、治療を行うか、または、可能な施設に紹介すべきであるとした⁵⁰⁾。なお、英国のガイドラインでは、内転型・外転型ともにボツリヌス治療を

*脚注：Gerhardt症候群は麻痺性の声門閉鎖による呼吸困難を意味することが多いが、この病型に対して用いられることもある。なお、この病型を含み、不随意的声門閉鎖により呼吸困難を生じる病態を総称する用語として、“paradoxical vocal cord movement” がある (他に気道刺激性薬物の影響や心因性の病態などを含む)。

“treatment of choice”としている⁸⁾。カナダ（攣縮性発声障害）、イタリア（喉頭ジストニア）でも、ボツリヌス治療を第一選択としてよい、としている^{10,11)}。EFNS/MDSは、内転型については“probably effective”，外転型および「緊張型発声障害 muscular tension dysphonia」については有効性を支持する十分なエビデンスがないとしている^{12,13)}。

以上より、本指針の定義に従うならば、内転型攣縮性発声障害についてはボツリヌス治療を行うよう強く勧められる（グレードA）。また、音声治療を併用するよう勧められる（グレードB）。音声振戦についてもボツリヌス治療を行うよう勧められる（グレードB）。

7. その他

イタリアのガイドラインでは、口蓋振戦・チック・吃音について、ボツリヌス療法を“accepted therapy”としている¹⁴⁾。

また近年、咽頭～食道上部の筋緊張亢進による嚥下障害に対して、同部へのボツリヌス治療の有効性が報告されつつある〔レベルIV〕。

文 献

- 1) Carruthers JD, Kennedy RA, Bagaric D : Botulinum versus adjustable suture surgery in the treatment of horizontal misalignment in adult patients lacking fusion. *Arch Ophthalmol* 108 : 1432-1435, 1990
- 2) Lee J, Harris S, Cohen J et al : Results of a prospective randomized trial of botulinum toxin therapy in acute unilateral sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 31 : 283-286, 1994
- 3) Tejedor J, Rodriguea JM : Retreatment of children after surgery for acquired estropia : reoperation versus botulinum toxin. *Br J Ophthalmol* 82 : 110-114, 1998
- 4) Tejedor J, Rodriguez JM : Early retreatment of infantile esotropia : comparison of reoperation and botulinum toxin. *Bri J Ophthalmol* 83 : 783-787, 1999
- 5) Rowe FJ, Noonan CP : Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev* 2 : CD006499, 2009
- 6) Clinical use of botulinum toxin. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement, November 12-14, 1990. *Arch Neurol* 48 : 1294-1298, 1991
- 7) Williams A : Consensus statement for the management of focal dystonias. *Br J Hosp Med* 50 : 655-659, 1993
- 8) Lees A : Summary. In: Round Table Series 74-Optimal Patient Management with Botulinum Toxins : Evidence and Experience (ed Lees A), Royal Society of Medicine Press, London, 2002, p77-78
- 9) Simpson DM, Blitzer A, Brashear A et al : Assessment : botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review) : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70 : 1699-1706, 2008
- 10) The Canadian Movement Disorders Group : Consensus statement on physician training for the treatment of dystonia with botulinum toxin. *Can J Neurobiol Sci* 19 : 522, 1992
- 11) Berardelli A, Abbruzzese G, Bertolasi L et al : Guidelines for the therapeutic use of botulinum toxin in movement disorders. *Ital J Neurol Sci* 18 : 261-269, 1997
- 12) Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP et al : A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes : report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 13 : 433-444, 2006
- 13) Albanese A, Asmus F, Bhatia KP et al : EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonia. *Eur J Neurol* 18 : 5-18, 2011
- 14) 日本神経眼科学会 眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会 : 眼瞼けいれん診療ガイドライン. *日眼会誌* 115 : 617-628, 2011
- 15) Costa J, Espirito-Santo C, Borges A et al : Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev* 1 : CD004900, 2005
- 16) Truong D, Comella C, Fernandez HH et al : Dysport Benign Essential Blepharospasm Study Group. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm : a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 14 : 407-414, 2008
- 17) Jankovic J, Comella C, Hanschmann A et al : Efficacy and safety of incobotulinumtoxin A (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm-A randomized trial. *Mov Disord* 26 : 1521-1528, 2011
- 18) Nussgens Z, Roggenkamper P : Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235 : 197-199, 1997
- 19) Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F et al : DYSBOT : a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A — Dysport and Botox — assuming a ratio of 4 : 1. *Mov Disord* 12 : 1013-1018, 1997
- 20) Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K et al : Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 113 : 303-312, 2006
- 21) Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A et al : Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 118 : 233-239, 2011
- 22) Wabbels B, Jost WH, Roggenkämper P : Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. *J Neural Transm* 118 : 925-943, 2011
- 23) Krack P, Marion MH : “Apraxia of lid opening,” a focal eyelid dystonia : clinical study of 32 patients. *Mov Disord* 9 : 610-615, 1994
- 24) Esteban-Garcia A : Blepharospasm and blapharocolysis. Different sides of the same coin. *Revist Neurol* 40 : 298-302, 2005
- 25) Jankovic J : Apraxia of lid opening. *Mov Disord* 10 : 686-687, 1995
- 26) Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Devriese PP : Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm. *Brain* 117 : 27-38, 1994
- 27) Kerty E, Eidal K : Apraxia of eyelid opening : clinical features and therapy. *Eur J Ophthalmol* 16 : 204-208, 2006
- 28) Defazio G, Livrea P, Lamberti P et al : Isolated so-called

- apraxia of eyelid opening : report of 10 cases and a review of the literature. *Eur Neurol* 39 : 204-210, 1998
- 29) Inoue K, Rogers JD : Botulinum toxin injection into Riolan's muscle : somatosensory 'trick' . *Eur Neurol* 58 : 138-141, 2007
 - 30) Kanazawa M, Shimohata T, Sato M et al : Botulinum toxin A injections improve apraxia of eyelid opening without overt blepharospasm associated with neurodegenerative diseases. *Mov Disord* 22 : 597-598, 2007
 - 31) Costa J, Espirito-Santo C, Borges A et al : Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev* 1 : CD004899, 2005
 - 32) Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA et al : Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve* 15 : 1045-1049, 1992
 - 33) Park YC, Lim JK, Lee DK et al : Botulinum a toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J Korean Med Sci* 8 : 334-340, 1993
 - 34) Wiener A, Toulouei K, Glick BP : A novel long-term therapy of facial synkinesis with botulinum neurotoxins type A and fillers. *J Clin Aesthet Dermatol* 4 : 45-49, 2011
 - 35) Monini S, De Carto A, Biagini M et al : Combined protocol for treatment of secondary effects from facial nerve palsy. *Acta Oto-Laryngologica* 131 : 882-886, 2011
 - 36) de Maio M, Bento RF : Botulinum toxin in facial palsy : an effective treatment for contralateral hyperkinesis. *Plast Reconstr Surg* 120 : 917-927 (discussion 928), 2007
 - 37) Fietzek UM, Kossmehl P, Barthels A et al : Botulinum toxin B increases mouth opening in patients with spastic trismus. *Eur J Neurol* 16 : 1299-1304, 2009
 - 38) Lee SJ, McCall WD Jr, Kim YK et al : Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism : a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 89 : 16-23, 2010
 - 39) Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M et al : Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers : a controlled placebo pilot study. *Cranio* 26 : 126-135, 2008
 - 40) Truong DD, Rontal M, Rolnick M et al : Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 101 : 630-634, 1991
 - 41) Watts CR, Truong DD, Nye C : Evidence for the effectiveness of botulinum toxin for spasmodic dysphonia from high-quality research designs. *J Neural Transm* 115 : 625-630, 2008
 - 42) Watts C, Whurr R, Nye C : Botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic dysphonia. *Cochrane Database Syst Rev* 3 : CD004327, 2004 (revised in 2010)
 - 43) Bielamowicz S, Squire S, Bidus K et al : Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110 : 406-412, 2001
 - 44) Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG et al : Botulinum toxin type A for treating voice tremor. *Arch Neurol* 61 : 1416-1420, 2004
 - 45) Fulmer SL, Merati AL, Blumin JH : Efficacy of laryngeal botulinum toxin injection : comparison of two techniques. *Laryngoscope* 121 : 1924-1928, 2011
 - 46) Paniello RC, Edgar JD, Perlmutter JS : Vocal exercise versus voice rest following botulinum toxin injections : a randomized crossover trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 118 : 759-763, 2009
 - 47) Wong DL, Adams SG, Irish JC et al : Effect of neuromuscular activity on the response to botulinum toxin injections in spasmodic dysphonia. *J Otolaryngol* 24 : 209-216, 1995
 - 48) Murry T, Woodson GE : Combined-modality treatment of adductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin and voice therapy. *J Voice* 9 : 460-465, 1995
 - 49) Tanner K, Roy N, Merrill RM et al : Spasmodic dysphonia : onset, course, socioemotional effects, and treatment response. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 120 : 465-473, 2011
 - 50) Schwartz SR, Cohen SM, Dailey SH et al : Clinical practice guideline : hoarseness (dysphonia). *Otolaryngol Head Neck Surg* 141 (3 Suppl 2) : S1-S31, 2009

II 攣縮性斜頸のボツリヌス治療

はじめに

攣縮性斜頸（spasmodic torticollis：ST）は、成人に発症する局所性ジストニアの代表で、頭頸部・肩の持続的な異常姿勢を惹起する同部の異常筋活動がその原因である^{1,2)}。因みに、ジストニアは、持続性または反復性、捻転性の定型的な筋収縮により随意運動や姿勢が障害される病態である^{1,2)}。なお、torticollisは、回旋のニュアンスのみを含意するが、STは、回旋のみならず、他の種々の頭位を呈しうることから、欧米では頸部ジストニア（cervical dystonia）がより適切な病名とされ、汎用されている²⁾。

STの基本的異常頭位は、回旋（rotatocollis）、側屈（laterocollis）、と偏倚（lateral, anterior or posterior shift）であり、これらに肩挙上、側弯や体軸捻転を伴いうる。臨床上、これらの基本姿勢の幾つかが併存する複合型がほとんどである。さらに過半数に頭頸部の疼痛や、頭部振戦、緩徐反復性頭部不随意運動、ミオクロームスなどの不随意運動を伴いうる。STは、原因不明の一次（原発）性と二次性とに分類され、後者には脳性麻痺、外傷後、薬剤性（遅発性、tardive）などが挙げられるが、最も多いのは成人発症の孤発性ジストニアとしてのSTである。

STの内科的治療法としてボツリヌス治療は、American Academy of Neurologyによる7つのエビデンスレベルIの研究のreviewから、有効かつ安全であり（グレードA）、さらに内服薬の中枢性抗コリン薬、trihexyphenidylに比しより有効で副作用も少ない（グレードB）と、それぞれ推奨されている³⁾。また、European Federation of Neurological Societiesのreviewでも同治療が第一に選択されるべき治療法として推奨されている（グレードA）⁴⁾。

ボツリヌス治療は、神経筋接合部で過剰な化学的伝導を神経終板で阻害し、筋緊張を正常化する⁵⁾。その結果、異常姿勢を是正し、STに合併する頭頸部痛を著明に低減する⁵⁾。さらに拘縮や、二次的な頸椎変性や神経根症などの合併症を予防することによりSTの自然経過を修飾する⁵⁾。通常、その効果の発現は2～6、多くは3、4日後、ピークは1、2週間後であり、その持続期間は3、4ヵ月間で

ある。ボツリヌス毒素には血清学的にA型からG型まであり、A型とB型が海外では臨床応用されている。本邦でもA型ボツリヌス毒素（botulinum toxin type A：BTA）が2001年に承認され用いられてきたが、2011年1月、B型（botulinum toxin type B：BTB）も認可され、使用薬剤の選択肢が広がるため大いに期待される。

本稿ではSTのボツリヌス治療の実際につき、現在まで使用されているBTAを用いた治療を中心に、文献的考察に当科で著者の経験を交えて概説する。

1. 頭頸部筋の機能解剖学

STに対するボツリヌス治療の効果を向上させるには、頭頸部筋の機能解剖学の熟知が必須である。頭位の維持・運動には複数の頭頸部筋が関与し、また、各筋は通常幾つかの頭頸部の運動に関与している⁶⁾。主な対象筋の起始部と終止部、および頭位に関連した機能をTable 1、2に示す⁷⁾。

ボツリヌス治療の経過中、STの原因筋が変化する、いわゆる「モグラ叩き現象」がしばしばみられる^{6,8)}。これは、主働筋の緊張がボツリヌス治療により低下し正常化する代わりに、協働筋の緊張が高まり、元の異常姿勢が再現される現象である^{6,8)}。例えば、回旋例で胸鎖乳突筋に代わって同側の僧帽筋前縁（同筋上部の一部）が、板状筋に代わって同側の下頭斜筋（obliquus capitis inferior muscle：OCI）が、後屈例で頭半棘筋に代わって上頭斜筋（obliquus capitis superior muscle：OCS）あるいは板状筋が、それぞれ筋緊張亢進を呈しうる。したがって、治療ごとに原因筋を針筋電図^{9,10)}や超音波検査^{9,11)}で正確に評価することが、治療効果を向上させるのに肝要である。なお、実際には治療前と同一の姿勢には戻らず、若干異なる姿勢を呈することが多い。原因筋がOCIなどのように触知困難な深在筋の際にも針筋電図^{9,10)}や超音波検査^{9,11)}で正確に評価する必要がある。

2. ボツリヌス治療の実際

1) 調剤の調整

1バイアル（100単位）を2mlの、同（50単位）を1mlの生理食塩液でそれぞれ溶解する。調整後直ちに使用し、残液は必ず失活、廃棄する。

Table 1 主な頸部筋の起始部と終止部、および推奨されるBTA施注量

	起始部	終止部	BTA施注量(単位)
胸鎖乳突筋	胸骨、鎖骨	乳様突起	15～120
僧帽筋上部（前縁）	後頭骨、頸椎棘突起	鎖骨、肩甲骨、肩峰	20～150
頭板状筋	第7頸椎～上部胸椎棘突起	乳様突起、後頭骨	20～120
上頭斜筋	第1頸椎横突起	後頭骨	10～60
下頭斜筋	第2頸椎棘突起	第1頸椎横突起	10～60
頭半棘筋	第7頸椎～上部胸椎横（関節）突起	後頭骨	10～80
肩甲挙筋	上部頸椎横突起	肩甲骨	10～80
前斜角筋	頸椎横突起	第1肋骨	10～60
広頸筋	大胸筋、三角筋の上部筋膜	下顎骨、顔面下部、口角の皮膚	10～80

（目崎高広ほか：ジストニアとボツリヌス治療改訂第2版，診断と治療社，2005⁶⁾，および林 明人：神経疾患のボツリヌス治療，診断と治療社，2010⁷⁾より引用，一部改変）

Table 2 主な頸部筋の機能

	同側回旋	対側回旋	前屈	後屈	側屈	肩挙上	前方シフト	側方シフト
胸鎖乳突筋		◎	◎		○			○（健側）
僧帽筋上部（前縁）		○		○	○	◎		
頭板状筋	◎			○	○		○	○（健側）
上頭斜筋				○	○		○	○（患側）
下頭斜筋	◎							
頭半棘筋	○	○		◎	○		○	○（健側）
頸半棘筋		○		◎				○（患側）
肩甲挙筋	○			○	◎	◎		
前斜角筋			○		◎		○	○（患側）
広頸筋	○		○					

2) 施注に用いる針

23～27ゲージが用いられるとされる⁶⁾が、太い針では疼痛が強くなり、細い針では注入時間が長くなることから、25ゲージを使用する。

3) 投与法・量と間隔

BTAの添付文書では、治験成績より初回投与は30～60単位に制限している。実際、この量で満足のいく効果が得られる症例はごく一部であり、針筋電図モニタ上高振幅を複数筋で呈する重症例、あるいは複合例では1バイアルの上限、約90単位を施注している。

添付文書では初回投与で効果が不十分な症例には、4週間後に合計180単位を上限にbooster投与しようとしているが、欧米では、booster投与は中和抗体産生の危険性があることから慎むべきとされている^{5, 9, 12)}。効果不十分あるいは再発例に対しては、3ヵ月間以上^{6, 12, 13)}、短くとも2ヵ月間の施注間隔をあけて再投与する^{6, 13)}。この施注間隔は、最終的な結論には至っていない¹⁴⁾が、中和抗体産生が各治療時の投与量とともに施注間隔に依存することから欧米で推奨されている^{13, 15)}。なお、1998年にボトックス注100[®]が旧調剤から新調剤に代わり、タンパク質含有量は25ngから5ngに減少した。その結果、中和抗体の陽性率が9.5%から0%になった^{10, 12, 16)}。

1回の投与量上限は、添付文書では240単位とされているが、その量では不十分なため、300単位近くまでの増量が望ましい症例もみられる。因みにBTAの成人の体重当たりの安全量が4～6単位/kgとされており、300単位はこの基準内である⁹⁾。欧米では、通常200～300単位用いられている⁹⁾。しかし、本邦での保険診療では現在、100単位2バイアルと50単位1バイアルまでしか認められていない点の問題であり、改正が望まれる。

4) 標的筋決定のためのモニタ

a. 針筋電図

現在、STのボツリヌス治療における針筋電図モニタの有用性については未だ一定の見解には至っていない^{3, 6, 17)}。しかし、著者は、ST全例で針筋電図モニタを施行し、約600例での経験からその有用性を認めている。表在筋で、視診・触診により同定が容易な際には針筋電図モニタは一般に不要と考えられている。しかし、筋は収縮のみならず受動的な牽引によっても緊張するが、後者では針筋電

図上、筋放電を伴わない¹⁸⁾。したがって、触診のみでは、受動的牽引により二次的に緊張した表在筋により深部の原因筋を見落とす危険性があることから、筋電図モニタの有用性が強調されている¹⁸⁾。

頭半棘筋は、その主な作用が後屈で、補助的作用が回旋である。しかし、同筋が関与する回旋が回旋側か回旋対側かは未だ一定の見解には至っておらず^{6, 7, 12, 18, 19)}、症例により異なる。針筋電図モニタによる著者の検討では殆どの症例では回旋側の頭半棘筋でより高振幅な筋電位が認められ、少数例ではあるが回旋対側でより高振幅な筋電位がみられた。したがって、頭頸部を随意的に回旋させ、同筋が回旋側か回旋対側のいずれに関与するかを針筋電図モニタにより判定することが必須である。

また、複合型の斜頸では、原因筋、すなわち本治療の標的筋が多数であるので、それらへのBTAの分配を決める際に、針筋電図モニタによる筋放電の振幅を標的筋間で比較検討することが参考になる^{19, 20, 22)}。さらに、標的筋が、肩甲挙筋、OCIなどの深在筋の際には、視診・触診のみでは正確な同定・評価は困難である^{20, 22)}。

針筋電図では主動筋と拮抗筋との区別が困難であるとの批判²¹⁾があるが、STでは異常頭位を呈する筋を機能解剖学的に評価すればその区別は困難ではない。また、標的筋の同定にはその作用に一致した頭位を随意的に再現させた際に筋放電の振幅増高により確認でき、近接する同様の作用を有する筋からの筋放電の影響は、針刺入部位と方向の工夫により、ほぼ解決しうる（Fig. 1）。紙面の関係上、その詳細はほかの優れた総説¹¹⁾を参照されたい。

針筋電図には、モノポーラ・ルーメン針（単極筋電図兼用注射針）の使用が推奨されるが、高額なため一般には実用として適さない。当科ではその代用として、BTAを詰めた2.5～5mlの注射筒に25ゲージの針を装着し、その根本に、針筋電図計に接続された電極リード端の鰐口クリップを噛ませ、もう一方を、第7頸椎付近の体表面に貼付した皿電極に繋いで筋放電を誘導し記録している^{20, 22)}。針筋電図モニタの有用性を立証する頭頸部回旋例として、回旋側の板状筋、回旋対側の胸鎖乳突筋に比し、回旋側のOCIの筋放電がより高振幅であり、回旋側への随意的な回旋でOCIでのみ振幅が増高したことからOCIと同定され、同筋へのBTAの追加施注が極めて有効であった難治性ST例を経験している（Fig. 2）^{20, 22)}。多数例での



Fig. 1 各頭頸部筋への針刺入の部位と方向

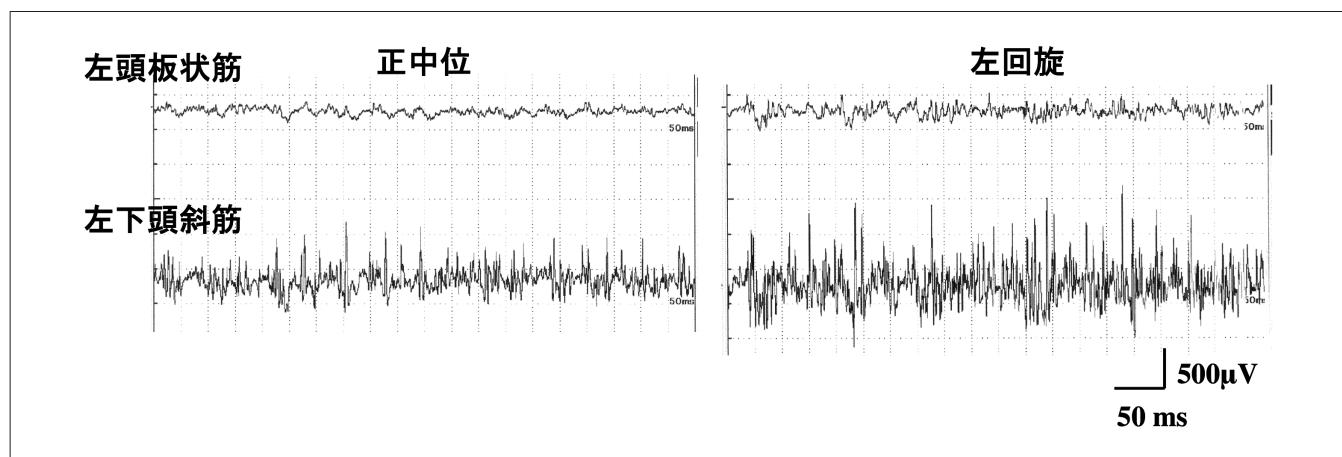


Fig. 2 針筋電図モニタによる頭板状筋と下頭斜筋の鑑別

著者らの検討では、OCIへのBTA（追加）投与以前の症例群に比し、同筋への投与以降の症例群で、著明改善または消失が36%から61%に、改善以上が59%から85%に、それぞれ上昇した。

針筋電図モニタによるOCIやOCSの同定法を以下に示す。すなわち、後頸部正中線上、第1頸椎棘突起部、すなわち後頭部と上部頸椎間の境界部より約3cmの側方の点がOCI（OCS）の第1頸椎横突起への終止部と想定され、そこより半横指下・正中側がOCI、半

横指上がOCSへの施注部位となる^{20, 22)} (Fig. 3)。なお、これらの施注部位は、近接の頭半棘筋の外側に位置し、両者の重なりがごく僅かであり、また筋電図モニタ上、頭半棘筋からの筋放電の重畳も少なく、両者間での筋放電の乖離を示す症例を経験している^{20, 22)}。

針刺入が感覚トリックとなり、その直後にSTの症状が消失する症例が時にみられる。このような症例には、STの症状をジェスチャーで再現させ針筋電図を記録する。因みに感覚トリックとは、特

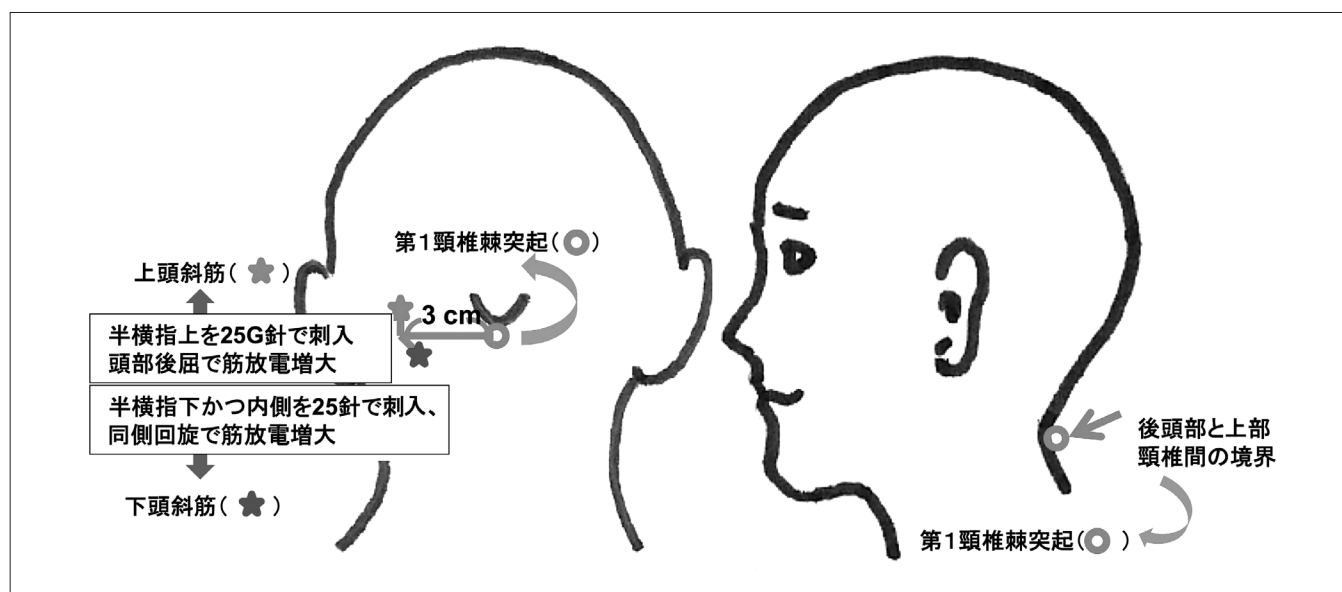


Fig.3 下(上)頭斜筋への針刺入部位の同定法

定の感覚刺激によりジストニアが軽快または増悪する際、その刺激をもたず動作を指す²⁾。

以上より、STのボツリヌス治療に先立ち、頭位により原因筋と想定されるすべての頭頸部筋に針筋電図を施行し、頭頸部筋の視診・触診とともに針筋電図上の筋放電の振幅を被検筋間で比較検討し、各被検筋の機能解剖学とボツリヌス毒素施注による副作用の危険性を総合的に考慮し、標的筋を適切に選択し、ボツリヌス毒素量の配分を決定することが肝要である。

b. 超音波検査

目崎¹¹⁾は、深在筋の同定には、超音波検査が、針先端を確認し易いことから針筋電図よりも有用であるとしている。また、OCIへの施注では同筋への体表面からの距離が3.7cmに達する症例¹⁸⁾があり、針筋電図で用いられる針では到達困難であること¹¹⁾、さらに同筋の近傍に椎骨動脈が位置しており、針穿刺の危険性があるとの指摘がある¹¹⁾。ただし、OCIの表面に存在しうるのは、椎骨動脈ではなく、胎生期における同動脈と内(外)頸動脈間の吻合遺残、すなわち遺残(原始)前環椎動脈persistent (primitive) proatlantal (intersegmental) artery (PPA) といわれている^{23, 24)}。同動脈は、椎骨動脈や外頸動脈の狭窄病変を合併する症例では重要な側副血行路として拡張するので、OCIへの施注時には穿刺しないよう注意を要する。現在まで、著者は、前記したように後頸部の体表面から垂直に穿刺し、約200例全例で針筋電図モニタによりOCIを同定することができ、BTA施注によりOCIと同側への回旋の著明な改善を認め^{20, 22)}、針によるPPAへの穿刺事故は1例も経験していない。しかし、OCIへのBTA施注の際には、同筋の表面にPPAがみられないことを超音波検査で予め確認することによりPPAへの針穿刺のリスクを避けることが最良である。本邦では、欧米人とは異なりよほどの肥満や後頸部筋の大きく発達したスポーツ選手でなければ、著者が用いている3cmを超えない25G針でも後頸部体表面からOCIへの到達は可能と考えられる。また、ボツリヌス毒素は、効果が施注部位から筋膜を超え約2～3cmまでの範囲に到達しうることからも、針がOCIにたと

え直接刺入されなくともその作用を同筋に及ぼしうると考えられる。

通常、標的筋は複数存在するが、超音波検査では個々の標的筋への施注を正確に施行しうが、ボツリヌス毒素の的確な分配には適さない。したがって、標的筋の正確な同定に加えボツリヌス毒素の的確な分配には針筋電図モニタが超音波検査に比しより優れていると考えられる。

c. 頸部画像検査 (PET/CT/MRI)

未治療時には原因筋が異常収縮の持続により肥大していることが多いことから、CT/MRIがその位置関係把握に有用であり⁶⁾、本治療により原因筋が萎縮するため、治療効果を把握しうるとされる⁶⁾。また、PET/CTが深在筋や限局した筋への施注時に有効とされる²⁵⁾。しかし、1) STは臥位で殆どの症例で軽減・消失することから、臥位で施行される画像検査では、肥大筋の検出が困難であること、2) その検査のために余分に時間・場所と治療費を要すること、3) 針筋電図や超音波検査モニタで十分な効果が得られていること、の3点より実際にはあまり施行されていない。

5) 一筋当たりの投与量と施注部位数 (Table 1)

各筋への初回・最高投与量はBTAの添付文書に記載されている。一般に、筋の状態、大きさ、振戦の程度、体格、年齢、性を考慮する¹²⁾。痩せ、小柄、高齢者、あるいは副作用に神経質になっている症例では通常より少量から開始する¹²⁾。

1回の単一筋への施注量は、100単位以上では効果の向上を示さないとされる⁶⁾が、著者は、症例により板状筋や胸鎖乳突筋などに対して100単位を越えて施注し、良好な効果を経験している。

標的筋への施注部位数の検討では、単一よりも複数の方が、疼痛、異常頭位、頭部の運動範囲に対してより優れているとされる⁶⁾。各筋の代表的な施注部位数は文献⁶⁾を参照されたい。

6) 針刺入深度

表在筋への針刺入は容易であるが、後頸部の深在筋であるOCIへの刺入深度が3cmを越えると、前記したように同筋の表面に存在しうる前記のPPAに刺入する危険性があり注意を要する¹¹⁾。胸鎖乳突

筋へは、表皮直下で短軸が皮膚面に垂直であり表皮に垂直に針を刺入すると貫通する危険性があるため、針を同筋の走行に平行に、体表面と約30度以下で刺入する。また、同筋を親指と人差し指で摘むと針の刺入時に同筋を固定しうる。

7) 合併症状への対処

a. 頸部痛

STの43～91%に頸部痛が合併するとされ、ボツリヌス治療は、頸部痛にも32～100%有効とされる⁷⁾。筋弛緩を惹起しない少量のBTAでも有効であることから、同薬の筋弛緩による二次的な作用ではなく、一次的な作用として抗侵害受容作用が示唆されている²⁷⁾。緊張亢進を示す筋のみならず、疼痛を示す筋にもSTの治療に支障がないことを条件に施注対象になる⁷⁾。STの初期に頸部痛のみを呈する症例が少なからず経験され、その時点でも本治療が有効と考えられる。しかし、頸部痛のみでの本治療の適応は、STを越えた適応外使用になる危険性もある。なお、BTAの抗侵害受容作用が期待されるが、斜頸の消失後にも強い頸部痛のみが残存する症例も稀にみられる。

b. 頸部振戦

頸部振戦を合併するSTは持続性筋緊張を呈するSTに比し、ボツリヌス治療の効果が低いとされ、その一因として原因筋がより多いことが挙げられる²⁸⁾。頸部振戦には、頸部を左右に回旋する「no-no」型、前後に振る「yes-yes」型、まれに左右に振る「metronome」型がある²⁸⁾。「no-no」型で胸鎖乳突筋または僧帽筋前縁と、板状筋またはOCIが左右相反性に、「yes-yes」型で胸鎖乳突筋と、頭半棘筋、板状筋またはOCSが前後相反性に、「metronome」型では側屈側の胸鎖乳突筋、板状筋、OCS、肩甲挙筋、斜角筋などが収縮する²⁸⁾。頸部振戦の原因筋は針筋電図上、規則的な群化放電を呈することから、その同定とボツリヌス毒素の配分には針筋電図モニタが有用である²⁸⁾。

c. その他の頭頸部不随意運動

緩徐反復性頭部不随意運動、すなわち振戦よりも緩徐な頭頸部の反復性の動きを呈するSTがみられ、針筋電図モニタ上、頭位に関連する頭頸部筋において間歇的な群化放電が認められることから、持続性STと同様に針筋電図モニタにより原因筋を選択しうる。

頭頸部回旋がごく短く電撃様に繰り返される、頭頸部のミオクローヌスもまれにみられる。針筋電図モニタ上、持続100msec以下の筋放電が拮抗筋間で同期性に不規則に出現する。頸部振戦と同様に針筋電図モニタにより原因筋を同定しうる。

3. モグラ叩き現象の針筋電図モニタによるボツリヌス治療成績の向上

ボツリヌス治療を反復する際に最も考慮すべきジストニアの特徴的症候として、前記したモグラ叩き現象が挙げられる。STでは、ボツリヌス治療により標的筋の筋緊張亢進が改善するも、類似する機能を有するほかの頸部筋の緊張が代わりに亢進し、同治療前の異常頭位に近似した頭位が惹起される現象である。針筋電図モニタを毎回施行することは、ボツリヌス治療によるモグラ叩き現象で微妙に変化する原因筋を的確に選択し、治療を重ねる毎に治療効果をより向上させうる。

以下に異常頭位毎に代表的な実例を呈示する。

a. 回旋

頭板状筋は、頭頸部の回旋作用が殆どないとされている¹¹⁾。しか

し、著者による頭頸部回旋例の検討では、回旋側の同筋が最大の筋放電を示す例が最も多く、また、同側への随意的回旋で著明な筋放電の増高を示すことから、同筋は頭頸部の同側回旋に少なからず関与すると考えられる。

未治療時の回旋側の頭板状筋で最大を示した筋振幅は、ボツリヌス治療により回旋側のOCI、回旋対側の胸鎖乳突筋、あるいは僧帽筋前縁に変化しうる。なお、未治療時に最大振幅が回旋対側の僧帽筋前縁に、まれではあるがみられうる。

肩甲挙筋は、同側への回旋に対して本来補助的な作用しか示さないが、前記の回旋関連筋へのBTAの施注反復によりモグラ叩き現象が惹起され、筋放電が最大になった肩甲挙筋へのBTA施注が有効であった症例も経験している。

b. 側屈

主な原因筋が同側の肩甲挙筋と斜角筋とされるが、著者の検討では、未治療時での最大の筋放電は肩甲挙筋にみられることがほとんどである。しかし、ボツリヌス治療により同側の斜角筋やその他の補助的な筋、すなわち僧帽筋上部、胸鎖乳突筋、特に鎖骨枝、頭板状筋、頭半棘筋、OCSでの筋放電の振幅増高がみられうる。

c. 後屈

主な原因筋は、頭（頸）半棘筋、頭板状筋、僧帽筋上部、OCSのほか肩甲挙筋が挙げられる。最大振幅は、頭半棘筋にみられることが多いが、ボツリヌス治療によりOCS、頭板状筋、僧帽筋上部などに变化しうる。

d. 前屈

主な原因筋は、両側の胸鎖乳突筋であり、ボツリヌス治療により斜角筋、広頸筋、さらに前頸部の深部筋である頸長筋の筋緊張が代わりに亢進しうる²⁹⁾。頸長筋へのボツリヌス治療には、針筋電図と超音波検査の同時モニタが有用とされる²⁹⁾。しかし、頸椎前面に付着する同筋への針刺入時、近傍の頸（椎骨）動脈、気管、甲状腺などを避けることが肝要であるが、徒手技は、頭頸部の前屈時には容易ではなく、本邦ではその成功例が未だ報告されていない。

4. 特定の方向への頭頸部運動制限の筋電図モニタ

ボツリヌス治療により斜頸が消失するも、未治療時の斜頸の方向とは対側への頭頸部運動制限のみが残存する症例がみられる。針筋電図モニタ上、制限された頭頸部の運動をさせると、それに拮抗する運動に関与する頸部筋に異常筋放電が誘発される。例えばまれではあるが、広頸筋が対側への頭頸部の回旋時にその筋放電が誘発、増大し、その制限とともに同筋のつっぱり感を自覚する症例がみられる。したがって特定の方向への頭頸部運動制限に関与する筋を針筋電図モニタにより同定し、その筋へのボツリヌス毒素施注により、頭頸部運動制限を消失させうる。

5. 無効例

本治療が適切であっても最初から無効な場合を一次耐性（primary failure/non-response）、最初は有効であったが、その後効果が失われた場合は二次耐性（secondary failure/non-response）と称される³⁰⁾。一次耐性では、筋萎縮がみられない場合、①標的筋への毒素不注入、②用量不足、③初回の治療での中和抗体の誘発が、他方、筋萎縮がみられる場合には、①投与筋の選択や位置の誤り、②用量不足、③深部筋の緊張亢進、④モグラ叩き現象、⑤変形性頸椎症の合併、が挙げられている^{6,30)}。二次耐性の原因としては、①モグラ叩き現象、②用量不足、③反復治療による中和抗体の誘

発が挙げられる³⁰⁾。ただし、前記したように新調剤では中和抗体は認められていない^{10,12,16)}。

無効例の具体的な例として前屈や側・前方シフトが挙げられる。

前屈では、前記したように治療困難な深部筋の頸長筋が原因筋である症例が考えられる。近年、STを原因筋が環椎後頭骨関節に作用する-caput、第2～7頸椎に作用する-collis、および両者の併存に細分し、その原因筋をより詳細に評価し、本治療の効果を向上させようと試みられている³¹⁾。すなわち、前方シフトでは、斜角筋により頸部が躯幹上部に対して前屈するanterocollisと頭板状筋、頭半棘筋やOCSにより頸部が頸部に対して後屈するretrocaputの組合せが考えられる (Table 2)。側方シフトでは、斜角筋、頭半棘筋やOCSにより頸部が躯幹上部に対して側方シフト側に側屈し (laterocaput)、胸鎖乳突筋、頭板状筋や頭半棘筋により側方シフト対側に頸部が頸部に対して側屈する (laterocollis) の組合せが考えられる (Table 2)。したがって、側・前方シフトでは、-caputと-collis別に原因筋を選択し、それぞれへのボツリヌス毒素施注によりその難治例に対する治療効果の向上が期待される。

6. 有害事象

STへのボツリヌス治療の主な有害事象として、①嚥下障害、②頸下がり、③開口障害が挙げられる。しかし、いずれも軽症かつ一過性で特別な処置が不要である。嚥下障害がSTの約半数に合併し、うち約35%で自覚されるとされるため、本治療の有害事象かどうかの判定には治療前のチェックを欠かせない⁶⁾。

嚥下障害は、用量依存性に増加し、胸鎖乳突筋、特に両側への施注例に多いとされる⁶⁾が、同筋以外の施注でもまれに経験する。また、頸の周囲径の小さい女性に多いとされる⁶⁾。本邦におけるBTA治療での合併頻度は約12%とされ、5～8日で発現し、10～14日持続するとされる⁶⁾。通常は軽度であり、著者の経験では約600例中、嚥下障害のため外来で経管栄養を要したのは2例のみであり、最近では1例もみられない。本治療による嚥下障害の主な発症機序として、本薬の咽頭筋への直接浸潤が想定されているが、そのほかの機序も否定できない³²⁾。

頸下がり、頭半棘筋、板状筋などの後頸部筋の筋力低下により、本邦ではBTA治療例の約13%とされ、嚥下障害とともに最も発症頻度の高い有害事象である⁶⁾。

開口障害は、文献上検索し得た限りでは見当たらないが、当科では、後頸部の深在筋、特にOCI (OCS) や、頭半棘筋へのBTA施注例の一部で認められている。すなわち、BTA施注量は、OCI (OCS) で一側10～40単位、あるいは左右各20単位、両側合計40単位、頭半棘筋では一側40～60単位、あるいは左右各50単位、両側合計100単位であり、施注3～21日後に発現し、持続が2週間～2ヵ月間であった。しかし、程度は軽度であり、特別の処置を要しなかった。開口は、外側翼突筋による顎関節の前方への引き出しと、補助筋である舌骨筋による下顎の下方への牽引により実現する。開口障害がOCI (OCS) などの後頸部深在筋でみられたことから、BTAの後頸部深在筋からの外側翼突筋への浸潤が開口障害の主因と考えられる。その予防にはBTAを10または20単位より開始し、慎重に漸増すべきと考えられる。

7. A型ボツリヌス毒素とB型ボツリヌス毒素間での治療効果の比較

両者はともに神経終板からのアセチルコリン放出に関与する膜蛋

白質を開裂 (cleave) するが、この標的となる膜蛋白質複合体が異なり、BTAがSNAP25、BTBがsynaptobrevinである³³⁾。未治療例における両者間の二重盲検法での比較検討では、4週間後の効果、持続期間、施注部位の疼痛、嚥下障害に有意差がなく、軽度のdry mouthがBTBに合併頻度がより高かったが、中等度か重度では有意差がなかったとされる³⁴⁾。BTBは、副作用としてdry mouthとともに中和抗体の産生がBTAに比し多いとの報告³⁾がみられるが、BTA有効例のみならず無効例に対しても有効であるとされる³⁵⁾。本邦でも2011年1月にBTBがSTを対象として承認されたことは、ボツリヌス治療の選択肢が広がるため大いに期待される。

おわりに

STに対するボツリヌス治療技術は、科学と芸術との中間に未だとどまっているとされる³⁶⁾。今後、頭頸部筋の機能解剖学とともにSTの病態をより深く理解し、針筋電図や超音波検査、特に前者のモニタを併用することにより、本治療技術の向上が純粋に科学に依拠することを証明しうると考えられる。

文 献

- 1) 梶 龍児, 大澤美貴雄: シンポジウム ジストニー, 座長の言葉. 臨床神経 46: 961, 2006
- 2) 目崎高広: ジストニアの歴史的考察と現在の概念. 医学と薬学 51: 327-334, 2004
- 3) Simpson DM, Blitzer A, Brashear A et al: Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 70: 1699-1706, 2008
- 4) Albanese A, Asmus F, Bhatia KP et al: EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 18: 5-18, 2011
- 5) Jankovic J: Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. Neurotoxicity Res 9: 145-148, 2006
- 6) 目崎高広, 梶 龍児: 攣縮性斜頸 (頸部ジストニア). 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, pp214-261
- 7) 林 明人: 攣縮性斜頸. 神経疾患のボツリヌス治療, 診断と治療社, 東京, 2010, pp54-64
- 8) 目崎高広, 梶 龍児, 木村 淳: Botulinum toxinの治療における筋電図変化. 臨床脳波 34: 359-362, 1992
- 9) Ramachandran TS, Molloy FM: Botulinum toxin (Botox®), dystonia treatment. emedicine, 1-10, 2010
- 10) Jankovic J: Botulinum neurotoxins in the management of cervical dystonia. http://ntiasiapacific.org/chapter/cervical_dystonia_print.htm, 2011, pp1-15
- 11) 目崎高広: IIマニュアル編 3. 攣縮性斜頸. ボツリヌス治療実践マニュアル, 診断と治療社, 東京, 2012, pp46-79
- 12) Swope D, Barbano R: Treatment recommendations of practical applications of botulinum toxin treatment of cervical dystonia. Neurologic Clinics 26 (Suppl) 1: 54-65, 2008
- 13) Lange O, Bigalke H, Dengler R et al: Neutralizing antibodies and secondary failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? Clin Neuropharmacol 32: 213-218, 2009
- 14) Naumann M, Carruthers A, Carruthers J et al: Meta-analy-

- sis of neutralizing antibody conversion with onabotulinum-toxin A (BOTOX®) across multiple indications. *Mov Disord* 25 : 2211-2218, 2010
- 15) Greene P, Fahn S, Diamond B : Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 9 : 213-217, 1994
 - 16) Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J : Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 60 : 1186-1188, 2003
 - 17) Kenney C, Jankovic J : Botulinum neurotoxin treatment of cranial-cervical dystonia. In : Botulinum toxin. Therapeutic clinical practice and science. Ed. by : Jankovic J, Albanese A, Atassi MZ, et al : Saunders, Elsevier, Philadelphia, 2009, pp92-101
 - 18) Walker FO : Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14 : 749-766, 2003
 - 19) Dressler D : Botulinum toxin for treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 17 (Suppl. 1) : 88-96, 2010
 - 20) Osawa M, Aiba S, Yang Y et al : Usefulness of electromyography for botulinum toxin therapy refractory cervical dystonia. *Clin Neurophysiol* 121 (S1) : S242, 2010
 - 21) Childers MK, Stacy M, Cooke DL et al : Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *AM J Phys Med Rehabil* 75 : 462-469, 1996
 - 22) 大澤美貴雄 : 知っておきたいボツリヌス療法 5. 攣縮性斜頸. *Modern Physician* 31 : 822-829, 2011
 - 23) Piske RL : Arteries of the head and neck. In : Atlas of vascular anatomy. an angiographic approach. Ed. by Uflacker R : Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, pp3-80
 - 24) 難波克成, 根本 繁 : 原始血管吻合 : 症例報告とレビュー. Primitive carotid-basilar anastomosis: case report and review. 第3回ニッパ脳神経脈管カンファレンス 2009 http://nnac.umin.jp/nnac/Download_2009html
 - 25) Lee IH, Yoon YC, Sung DH et al : Initial experience with imaging-guided intramuscular botulinum toxin injection in patients with idiopathic cervical dystonia. *AJR* 192 : 996-1001, 2009
 - 26) Borodic GE, Pearce LB, Smith K et al : Botulinum A toxin for spasmodic torticollis : Multiple vs single injection points per muscle. *Head Neck* 14 : 33-37, 1992
 - 27) 大澤美貴雄, 岩田 誠 : 攣縮性斜頸 (ST) における頸部痛 (NP) —特にボツリヌス療法の効果. *神経治療* 21 : 314, 2004
 - 28) 大澤美貴雄, 内山真一郎 : 攣縮性斜頸に合併する頭部振戦に対するA型ボツリヌス (BTA) 治療. 第5回不随意運動ジストニアクリニック研究会抄録, 2010
 - 29) Glass GA, Ku S, Ostrem JL et al : Fluoroscopic, EMG-guided injection of Botulinum toxin into the longus colli for the treatment of anterocollis. *Parkinson Related Disord* 15 : 610-613, 2009
 - 30) 目崎高広, 梶 龍児 : ボツリヌス治療総論. 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, pp52-97
 - 31) Reichel G : Cervical dystonia : A new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. *Basal Ganglia* 1 : 5-12, 2011
 - 32) 大澤美貴雄, 三戸部扶美, 松村美由起ほか : 攣縮性斜頸 (ST) に対するボツリヌス療法の安全性の検討—胸鎖乳突筋 (SCM) と嚥下困難との関連—. *臨神経* 43 : 1055, 2003
 - 33) 大澤美貴雄 : I. ボツリヌス毒素 構造, 作用機序, 種類. *MB Med Reha* 144 : 1-5, 2012
 - 34) Pappert EJ, Germanson T : Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia : randomized, double-blind, noninferiority trial. *Mov Disord* 23 : 510-517, 2008
 - 35) Lew MF, Brasher A, Factor S : The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia : summary of three controlled clinical trials. *Neurology* 55 (Suppl 5) : S29-S35, 2000
 - 36) Brasher A : Botulinum toxin type A in the treatment of patients with cervical dystonia. *Biologic : Targets & Therapy* 3 : 1-7, 2009

III 痙縮のボツリヌス治療

はじめに

痙縮は脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、無酸素脳症、脊髄損傷、多発性硬化症、神経変性疾患などを原因とする、上位運動ニューロン症候の1つであり、日常診療で遭遇する機会の非常に多い病態である。ボツリヌス治療が保険診療として認可されるまでの痙縮治療はリハビリテーション以外に内服治療、フェノールブロック、baclofen 注射法などがあったが、効果が不十分であったり、手技的に難しかったり、侵襲的であったりしたため、治療が困難であることが多かった。2010年10月に本邦でようやく上肢痙縮・下肢痙縮に対するボツリヌス治療が認可され、従来の治療法と比較して手技的には比較的容易で、治療効果の高いものと期待される。しかし、標準的治療を示すには最適な開始時期や投与量、投与部位、投与間隔など不明な部分も多い。そのような状況であるので、2009年に発表された英国内科医師会のガイドライン¹⁾や2010年にEuropean Journal of Neurologyが発表したBotulinum toxin assessment^{2,3)}を参考にしながら、本邦での標準的治療を作成した。

本稿では現状での標準的治療を作成したもので、不明な点が解決され、痙縮のボツリヌス治療が発展することを期待したい。

1. 概念、病因、疫学

痙縮とは上位運動ニューロンの障害により運動速度依存性の伸張反射の亢進を呈し、腱反射の亢進を伴う運動障害とLanceにより定義され⁴⁾、その定義は現在も広く使用されている。

1) 病因

痙縮とは上位運動ニューロンの障害やそのために起こる異常な神経可塑性によってもたらされる病態とされている。原因は様々で大脳から脳幹、脊髄までの中枢神経系内の様々なレベルに生じる機械的損傷、血流障害、変性などの障害である。具体的には、脳卒中、脳性麻痺、頭部外傷、無酸素脳症、脊髄損傷、多発性硬化症、神経変性疾患などが挙げられる⁵⁾。一般に、痙縮は上肢の屈筋群、下肢では伸筋群に筋緊張が著しく亢進する。上位運動ニューロン障害の発症後、様々な期間を経て痙縮は出現する。急性発症での血管障害や脊髄損傷ならば、発症直後には筋緊張が低下し、数週間から数ヶ月をかけて筋緊張は亢進し、痙縮が完成する⁶⁾。神経障害発症から痙縮の発生までに時間がかかる理由として、脊髄や大脳のレベルで何らかの神経の再編成、ある種の神経可塑性の出現、求心性軸索の発芽の可能性が示唆されている⁷⁾。

2) 疫学

本邦での正確な有病率はわかっていない。しかし、海外の報告では、脳卒中の35%以上⁸⁾、多発性硬化症の90%⁹⁾、重度の頭部外傷の75%¹⁰⁾の患者が痙縮を呈していると報告されている。

脳卒中患者は2008年の厚生労働省の調査では約134万人と報告されており、脳卒中後の痙縮患者だけでも47万人以上いることとなる。その他、脳卒中後以外の原因に基づく重度痙縮症例が8万人以上¹¹⁾いると推計されている。

2. 痙縮の病態生理

痙縮は前述したように上位運動ニューロン障害による運動速度依存性の伸張反射の亢進状態である。痙縮の病態生理はTable 1^{12,13)}のように筋伸張反射に関連した要素と脊髄より上位の要素に分けて考えられる。

Table 1 痙縮に関連のある神経機構

1. 筋伸張反射回路の制御機構	
A：促進系	B：抑制系
1) γ 運動ニューロンの活動性の亢進	1) Ia群線維終末のシナプス前抑制の減少
2) α 運動ニューロンの過剰興奮性	2) 相反性抑制の低下
・筋紡錘の感受性の上昇	3) 反回抑制の低下
・Ia群線維の発芽現象	4) Ib抑制の低下
・シナプス後膜の感受性の増大	
2. 脊髄より上位からのコントロール経路	
A：促進系	B：抑制系
1) 前庭脊髄路	1) 皮質網様体路・
2) 内側網様体脊髄路	背側網様体脊髄路

その他、痙縮は錐体路の障害とされているが、動物実験などからは、錐体路のみの損傷では痙縮は出現せず、他の経路も含んだ障害によって起こると考えられている^{2,10,11)}。つまり、一次運動野、延髄錐体路、外側皮質脊髄路をそれぞれ単独に障害しても、筋力低下や筋緊張の低下は生じていても痙縮は生じてない^{14,15)}。運動前野や補足運動野の損傷が加わることで痙縮が生じると報告されている^{14,15)}。

3. 治療

前述したように痙縮に伴う神経症状により、activity of daily living (ADL) の妨げになることが多い。例えば、関節の可動域が低下するために、更衣時などの介護量が増大したり、皮膚の衛生の維持が困難になったりする。関節可動域の低下に加え、巧緻性も低下しているため、随意運動の妨げとなる。その他、筋肉の攣縮のために疼痛が出現し、ADLが低下したり、痙縮や異常な筋緊張により体圧の分散を困難にし、褥瘡の発症の危険性が増大したりする。一方で、痙縮が役立つこともあり、下肢の筋緊張の亢進は下肢の支持性を増加のために利用することで、立位や歩行が行えていることがある。痙縮の利点と欠点を理解し、治療を開始する。

痙縮の治療としては薬物療法、物理療法、装具療法、baclofen 注射法、フェノールブロック、ボツリヌス治療などが挙げられる。ボツリヌス治療は2010年10月に上肢・下肢痙縮に保険適用となった。

1) エビデンス

2008年のNeurology¹⁶⁾のreviewで、上肢痙縮に関しては痙縮の軽減の効果、疼痛、介護者の負担軽減や手や肘、脇の衛生の保持、肢位の改善などの受動的運動機能に対するエビデンスレベルはIaであった。

しかし、能動的運動機能に関する上肢痙縮に対するボツリヌス治療のエビデンスはオープンラベル試験で改善がみられた報告¹⁷⁾があるものの、プラセボとのランダム化比較試験では機能改善を示した報告はなかった。

下肢痙縮に対するエビデンスは筋緊張の亢進に対してはレベルIaであり、運動機能に対してRivermead motor assessment scaleで評価した報告¹⁸⁾で優位な改善がみられ、レベルIbであった。歩行速度に関してランダム化プラセボ比較試験では歩行速度の改善を示したものはなかったが、オープンラベル試験で理学療法単独とボツ

リヌス治療を加えた治療ではボツリヌス治療を加えた方が歩行速度の改善を認めた¹⁹⁾ (レベルIIa)。

2) 痙縮のボツリヌス治療の実¹⁻³⁾

英国内科医師会によるガイドライン¹⁾やEuropean Journal of Neurologyが2010年に報告した“Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement”²⁾，“Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement”³⁾では痙縮治療の進め方が説明されており、参照した。

a. ボツリヌス毒素の注射前

まずは、痙縮を増悪させる要因、例えば、疼痛や不快感、感染、窮屈な衣服やバルーンカテーテル留置、不良肢位などの有無を確認し、それを改善させる必要がある。ストレッチやポジショニング、理学療法による筋や関節周囲の軟部組織の拘縮予防や活動的な動作コントロールに対する促通を引き出すようにする。個々の患者の痙縮の重症度と分布、麻痺の程度、共収縮の程度などを見て治療を開始するかどうかが判断する。また、痙縮が患者にとって有害なものか、そうではないかを判断し治療の適応を決める。治療の前には治療前評価、例えば、筋緊張や可動域、疼痛、受動的運動機能と能動的運動機能評価などを行い、治療前評価に応じたゴールの設定を行う。ゴールとして具体的には、疼痛改善や関節の変形の予防やその改善、筋痙縮の予防、介護量の軽減、能動的機能の改善（腕を伸ばしやすくする、セルフケアしやすくする、飲食しやすくする、歩行パターンの改善）をする。また、ボツリヌス療法後のリハビリテーションの計画や、効果の評価方法などを検討する。患者家族へ適切な情報を説明し、治療目標を決定し、インフォームドコンセントを得る。

b. ボツリヌス毒素の注射

治療開始時期や投与部位、投与濃度、投与量、投与間隔、投与方法で最適な方法を示したエビデンスはない。本邦では1回に使用できる上肢痙縮に対する最大量は240単位、下肢痙縮は300単位である。

痙縮のパターンによって対象となる筋は異なる。Table 2, 3¹⁶⁾を参考にし、視診や触診で実際の筋緊張を確認しながら施注筋を決定する。対象筋が深部であったり、前腕部の作用の異なる筋が隣り合うような部位では超音波や筋電図、神経筋電気刺激などを使用し同定する^{20, 21)}。

投与濃度に関するエビデンスはないが、ボツリヌス毒素の特性から同じ単位数を使うなら、大きな筋肉で広い範囲に効果を期待するなら濃度を薄め、狭い範囲に効果を留めるなら濃度を濃くした方がよい²²⁾。そのため、我々の施設では筋量や痙縮の程度に応じて100単位を1～8mL程度に溶解し、使用している。

投与量は上肢の小さな筋、虫様筋などであれば1筋あたり10単位程度、大きな筋であれば100単位を目安にしている。下肢の筋は上肢よりも容量が大きいので、小さな筋でも50単位、大きな筋であれば200単位を目安にしている。しかし、個々の体重や筋量、痙縮の程度により投与量を調整する必要がある。

注射当日の注意事項として、ボツリヌス毒素は12時間以内に神経筋接合部に取り込まれるので²³⁾、血流増加による毒素の分散を防ぐため、局所のマッサージや入浴、過度の運動は避けたほうがよい。

Table 2 上肢痙縮のパターンとボツリヌス治療により期待される改善点

上肢痙縮のパターン	関与する筋	改善点
肩関節内転内旋	大胸筋・広背筋・円筋群・肩甲下筋・菱形筋・肩甲骨の筋	座位姿勢 更衣・腋窩衛生 歩行のバランス時に肘や手の痙縮
肘の屈曲	上腕二頭筋・上腕筋・腕橈骨筋	屈曲改善・リーチ
前腕の回内	円回内筋・方形回内筋	手の機能
手関節屈曲 Clenched hand	尺側・橈側手根屈筋・浅指屈筋・深指屈筋・長母指屈筋	手掌の衛生 離握手・把持
母指屈曲・手内筋の拘縮	母指対立筋・内転筋・短母指屈筋・虫様筋・骨間筋	把持

Table 3 下肢痙縮のパターンとボツリヌス治療による期待される改善点

下肢痙縮のパターン	関与する筋	改善点
股関節内転筋の痙縮とスパズム	大内転筋・長内転筋・短内転筋	はさみ様歩行の改善 会陰部の衛生 カテーテル操作
股関節と膝関節の屈曲変形とスパズム	大腰筋・腸骨筋・ハムストリング・大腿二頭筋	体重の負荷 歩行パターン 座位姿勢
膝関節の伸展スパズム	大腿四頭筋	座位姿勢
尖足・内反	腓腹筋・ヒラメ筋・後脛骨筋	尖足変形 内反
Toe clawing	長母趾屈筋・長趾屈筋	靴の装着 快適さ
母指過伸展	長母趾伸筋	靴の装着 快適さ

3) 注射翌日以降の効果判定と注意事項

臨床効果は4～7日、もしくはそれ以降に発現し、12～16週間ほど神経筋接合部で作用する²⁴⁾。ボツリヌス毒素注射の7～14日後スプリントや装具の必要性を検討し、注射後4～6週間には効果や患者の状況についての評価を行う。抗毒素抗体の産生を避けるために最低3ヵ月以上投与間隔をあける必要がある。注射後3～4ヵ月においては効果の状況や次のボツリヌス治療の必要性を検討する。

文 献

- 1) Spasticity in adults: management using botulinum toxin. London: National Guideline Royal College of Physicians, 2009
- 2) Sheehan G, Lannin NA, Turner-Stokes L et al: Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hy-

- per tonic in adults : international consensus statement. *Eur J Neurol* 17 (Suppl 2) : 74-93, 2010
- 3) Olver J, Esquenazi A, Fung VS et al : Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults : international consensus statement. *Eur J Neurol* 17 (Suppl 2) : 57-73, 2010
 - 4) Lance JW : Symposium Synopsis, in : Spasticity : disordered motor Control (ed by Feldman RG, Young RR, Koella WP), Year Book Medical Publishers, Chicago, 1980, pp485-494
 - 5) 田中勲作 : 痙縮の神経機構—再訪. *リハ医学* 32 : 97-105, 1995
 - 6) Little JW et al : Chapter 40. Spasticity and associated abnormalities of muscle tone In : Rehabilitation Medicine Principles and Practice Third edition, eds by Delisa JA, Gans BM, Lip-pincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998, pp997-1013
 - 7) Bareyre FM, Kerschensteiner M, Raineteau O et al : The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nat Neurosci* 7 : 269-277, 2004
 - 8) Watkins C, Leathley M, Gregson JM et al : Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil* 16 : 515-522, 2002
 - 9) Paty DW, Ebers GC : Clinical features. In : Paty DW, Ebers GC, editors. Multiple sclerosis. Philadelphia, F.A., Davis Company, 1998
 - 10) Verplancke D, Snape S, Salisbury CF et al : A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehabil* 19 : 117-125, 2005
 - 11) 平 孝臣, 赤川浩之, 岡田芳和ほか : 本邦における痙縮の疫学的調査. *リハ医* 37 : 863, 2000
 - 12) Mukherjee A, Chakravarty A : Spasticity mechanisms — for the clinician. *Front Neurol* 1 : 149, 2010
 - 13) Sheehan G : The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol* 9 (suppl.1) : 3-9, 2002
 - 14) Sheehan G : Neurophysiology of spasticity. In Upper Motor Neuron Syndrome and spasticity (ed Barnes MP, Johnson GR), 2nd ed, Cambridge, University press UK, 2008, pp9-63
 - 15) Brown P : Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 : 773-777, 1994
 - 16) Simpson D M, Gracies JM, Graham HK 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
 - 17) Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D : Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke : an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci* 26 : 32-39, 2005
 - 18) Richardson D, Sheehan G, Werring D et al : Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69 : 499-506, 2000
 - 19) Johnson CA, Burridge JH, Strike PW et al : The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke : a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 85 : 902-909, 2004
 - 20) Haig AJ, Goodmurphy CW, Harris AR et al : The accuracy of needle placement in lower-limb muscles : a blinded study. *Arch Phys Med Rehabil* 84 : 877-882, 2003
 - 21) Wissel J, Ward AB, Erztgaard P et al : European consensus table on the use of botulinum type A in adult spasticity. *J Rehabil M* 41 : 13-25, 2009
 - 22) Shaari CM, George E, Wu BL et al : Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. *Laryngoscope* 101 : 960-964, 1991
 - 23) Schiavo G, Benfenati F, Poulain B et al : Tetanus and botulinum toxin B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 359 : 832-835, 1992
 - 24) Aoki KR : Pre-clinical update on BOTOX®(BT-A) purified neurotoxin complex relative to other botulinum neurotoxin preparations. *Eur J Neurol* 6 : S3-S10, 1999

IV その他の神経疾患のボツリヌス治療

はじめに

本稿では、ボツリヌス毒素 (botulinum toxin: BTX) 治療が適応となる疾患で、本邦では保険適応がないが、海外ではすでに治療が認められているか、あるいは治療が試みられている疾患群について標準的治療について報告する。

BTX療法は、種々の病態に広く治療が試みられているが、その基本的作用は、BTXが持つアセチルコリン放出阻害による神経筋伝達障害や腺分泌阻害である。また機序は不明であるが、substance P, calcitonin gene-related peptide (CGRP) などの神経伝達物質放出阻害による鎮痛作用などの応用にある。BTXは、従来の治療薬より効果的であることに加えて、従来用いられていた経口抗コリン薬やGABA系作動薬に比して選択的に局所投与が可能で全身への効果が少なく、副作用が少ない利点から広い応用が試みられている。作用機序から、1) 神経筋阻害作用により、筋攣縮、ジストニア、痙縮が治療対象となる。2) 腺分泌阻害では、唾液腺、前立腺肥大症、発汗過多、神経因性膀胱などへの治療が試みられている。3) 鎮痛については、末梢性機序として筋弛緩作用や中枢性機序としてsubstance P, CGRPなどの神経伝達物質放出阻害による鎮痛効果が期待され、片頭痛、三叉神経痛などの神経因性疼痛や慢性頭痛、腰痛への治療効果が期待されている。本稿では、①運動異常症の中で、局所性上肢ジストニアおよび本態性振戦（上肢、頭部）、②自律神経系では、唾液分泌過剰症、③鎮痛作用を期待するものでは、片頭痛、緊張型頭痛、慢性連日頭痛、筋膜痛症候群および末梢神経痛について検討する。

1. 局所性上肢ジストニア

1) 局所性上肢ジストニアとは？

局所性上肢ジストニアは、書痙や職業性ジストニアがあり、もっとも多いものは書痙である。書痙は、書字を試みた際に前腕、手指や上腕などの攣縮のために書字が困難になるものである。症状の始まりは書字動作時の硬さや不快感で始まり、数ヵ月から数年で異常姿勢が出現する。臨床的分類として、書痙は単純型と複合型に分けられる。単純型では書字以外の着衣や箸などの動作は障害されない。複合型では書字以外の動作も障害される。診断は、書字動作時の異常姿勢に加えて、過剰筋活動、筋電図による共同筋のco-contractionや筋活動時間の延長などがメルクマールになる。特に、非動作筋へのoverflowが認められる。

2) 局所性上肢ジストニアにボツリヌスは有効か？

局所性上肢ジストニアあるいは書痙を対象にした治療研究では、三つのレベルIbの研究¹⁻³⁾と二つのレベルIIbの研究^{4,5)}がある。Kruisdijkら¹⁾、Tsui²⁾では、有意な改善が報告された。Kruisdijkら¹⁾は、40名の書痙患者を対象に、プラセボとBTXの二重盲検試験で、BTX治療群では70%に有効性を認め、プラセボ群では32%のみ有効性を認め、BTXは有意な有効性を示した。1年の経過観察で、20例（39例中）に有効であった。副作用は一過性の脱力であった。一つのレベルIbの報告³⁾では、筋電図を用いず臨床的に責任筋を同定し治療を行い、プラセボに対して有意な改善を認めなかった。書痙治療では、効果は用量依存性ではなく治療筋の選択にあると考えられ、筋電図を用いない場合に50%以上で目的の筋への施注に失敗しており⁶⁾、特に深部筋には強く筋電図を使用することが進

められている。American Academy of Neurology (AAN) による運動異常症へのBTX治療ガイドライン⁷⁾では、書痙にはBTX治療が有効（レベルB）と推奨され、筋電図ガイド下での治療が推奨されている。

3) 局所性上肢ジストニアのボツリヌス治療を行うか？

治療の第一段階は治療対象となる責任筋の選択にある。症状より責任筋を決定しBTX治療を行う。検査は安静時とジストニアが起きる動作時の両方で行う。治療手技は上肢筋の解剖と機能を習熟する必要がある。各筋肉の機能と解剖に即して筋電図ガイド下に施注する。主な治療対象筋は、浅指屈筋、深指屈筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋や長母指屈筋などである。初回投与量は、小筋群にはボトックス®2.5単位などの少量で開始する。

4) 局所性上肢ジストニアへのボツリヌス治療の推奨度

二つのレベルIbの研究^{1,2)}で有効性が確認されており、AANによる運動異常症へのBTX治療ガイドライン⁷⁾からも、薬剤治療不応性の場合、行うように勧められる（グレードB）。筋脱力の副作用に注意を要する。

2. 本態性振戦

1) 本態性振戦とは？

振戦はもっとも多い不随意運動の一つで、姿勢時にリズムに起きる不随意運動で、本態性振戦では通常、腕、頭部や発声時に認められる。

2) 本態性振戦にボツリヌスは有効か？

二つのレベルIbの研究^{1,2)}で有意な有効性が報告されている。Jankovicら⁸⁾は、25名の上肢本態性振戦を対象に、前腕屈筋および伸筋群に50単位のボトックス®とプラセボによる二重盲検試験では、ボトックス®治療群でプラセボ群に比して4週間後に振戦の程度、加速度検査、振戦の改善度評価および機能的評価は有意に改善した。また、133例を対象に、50単位、100単位およびプラセボの二重盲検試験でも振戦の改善とともに、臨床的な日常生活動作の軽度改善を認めた報告⁹⁾がある。AANによる運動異常症へのBTX治療ガイドライン⁷⁾やヨーロッパ神経学会BTX治療ガイドライン¹⁰⁾では、薬物治療不応性の振戦には、BTX治療が有効（グレードB）と推奨されている。

3) 局所性上肢ジストニアにボツリヌス治療を行うか？

手指振戦の主な前腕対象筋は橈側手根屈筋および尺側手根屈筋である。手指振戦の治療では、伸筋へのBTX治療により筋脱力が生じやすいため主に屈筋群を中心に治療を行う。橈側手根屈筋および尺側手根屈筋にボトックス®15単位以下で治療を行う。効果が不十分であれば、橈側手根伸筋および尺側手根伸筋にも追加する。頭部振戦の治療では、No-No型振戦では胸鎖乳突筋および頭板状筋へ施注する。

4) 本態性振戦へのボツリヌス治療の推奨度

本態性振戦のBTXの治療適応は、薬物療法に抵抗性の場合で、治療適応の部位は、手指振戦と頭部振戦である（グレードB）。筋脱力の副作用に注意を要する。

3. 唾液分泌過多

1) 唾液分泌過多とは？

唾液分泌過多やよだれは、Parkinson病 (PD)、脳性麻痺 (cerebral palsy: CP) や筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) などの患者で、衛生面や日常生活や社会生活を阻害す

る。また、重症のPDやALSなどでは、唾液過多は嚥下性肺炎などを引き起こし生命予後に影響を与えることもあるため、その対策は重要である。BTXにより、唾液腺内への投与により、Ach放出を抑制し過剰な唾液分泌減少が可能であり有効性が高い。A型BTX (BTX-A) およびB型BTX (BTX-B) とともに用いられている。

2) 唾液分泌過多にボツリヌスは有効か？

主に、CP、PDおよびALSに関する応用がなされている。脳性麻痺には、1つのクラスIa¹¹⁾と3つのIb¹²⁻¹⁴⁾の治療報告があり、有意な唾液の減少が報告されており、CPでは有用性が高い。ALSおよびPDを対象としては、1つのクラスIa論文¹⁵⁾と7つのIb論文¹⁶⁻²²⁾がある。Jackson CEら¹⁶⁾は、ALS患者の唾液分泌過剰を対象にBTX-Bを用いた二重盲検試験で、両側顎下腺および耳下腺に合計5,000単位施注し、2および4週間後の82%の有意な唾液分泌減少効果が得られた。12週間後の有効率は、プラセボ群14%に対してBTX-B治療群の50%であり、特に大きな副作用はなかった。Guidubaldiら¹⁷⁾は、ALSとPDを対象に、BTX-AとBTX-Bの比較試験を行い、両者の有意な効果を認めているが、BTX-Bの方がより有効であるとしている。ALSでは、AANのALSのケアガイドライン²³⁾で唾液分泌過剰への対策としてBTXが有効である(レベルB)。PDでも有意な効果がある²⁰⁻²²⁾。

3) いかにか唾液分泌過多にボツリヌス治療を行うか？

治療の対象は、嚥下障害などの危険性があるものや社会的に日常的に唾液分泌過多のため制限されている場合で、患者本人あるいは介護者の希望がある場合である。BTX治療は、1cc注射器にボトックス®(濃度100単位/2cc)で注射針30ゲージを用いる。投与量はボトックス®で顎下腺には、10から25単位、耳下腺には15から50単位を投与する²⁴⁾。投与方法については、エコーガイド下での投与が効果的であり、投与量は、用量依存性である。触診での施注を行うには解剖学的知識に熟知する必要がある。効果は一般的に3から4ヵ月持続する。副作用は、施注部位の軽度の痛み、施注後の唾液腺の腫脹、血腫がみられることがある。CP、PDおよびALSへの治療では、嚥下障害の悪化などの副作用はみられていない。

4) 唾液分泌過多へのボツリヌス治療の推奨度

脳性麻痺、ALSやPDの唾液分泌過多に有用であるとする多数の論文¹¹⁻²²⁾がある。唾液分泌過多には、薬物療法の効果は十分でなく、侵襲的手術療法よりBTX治療は安全性が高い。本邦では保険適応はないが、エコーガイド下での唾液腺へのBTX治療は推奨される²⁴⁾(グレードB)。

4. 慢性片頭痛に対する治療

1) 慢性頭痛とは？

慢性頭痛は、薬物乱用がみられないのに、頭痛が月に15日以上頻度で3ヵ月以上続く頭痛である。慢性頭痛には、主に片頭痛と緊張型頭痛がある。片頭痛は、通常、片側の痛み、拍動性、中等度から高度の頭痛で、しばしば日常生活や社会生活を妨げるものである。また、頭痛に伴って、吐き気、嘔吐、閃輝性暗点などを伴う。一方緊張型頭痛は、両側に筋圧痛を伴うことが多く、痛みの程度は軽度から中等度である。吐き気、嘔吐、閃輝性暗点などを伴うことは少ない。国際頭痛分類第2版では、一次性頭痛は、1.片頭痛、2.緊張型頭痛、3.群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛に分類される。片頭痛の合併症として、慢性片頭痛がある。

2) 片頭痛にボツリヌスは有効か？

片頭痛に対するBTX治療は、9つのクラス1の治療研究²⁵⁻³⁴⁾がある。Auroraら³⁰⁾、Saperら²⁹⁾により、BTX-Aを200単位前後まで使用した大規模研究が行われたが有意な結果は得られなかった。Petriら²⁸⁾、Chankrachangら²⁵⁾は、Dysport®を用いた片頭痛への大規模試験を行ったが、プラセボに対して有意な効果は得られなかった。2009年AANによるBTX治療指針³⁵⁾では、片頭痛予防の効果は認めていない。

3) 慢性片頭痛にボツリヌスは有効か？

頭痛発作が15日以上慢性片頭痛を対象に、Dodick, AuroraおよびDienerら³⁶⁻³⁸⁾により、慢性片頭痛への研究報告(レベルIb)がある。慢性片頭痛へのBTX-Aの試験は、4週間の二重盲検試験に続く32週間の実薬試験で、二つの同内容の試験と両者を合わせた試験成績が報告された。対象患者は、慢性片頭痛の診断基準を満たし、1日当たり4時間以上続く頭痛発作があり、そのうち50%以上が片頭痛発作であるものを対象とした。試験デザインは、28日間の無治療の頭痛発作評価期間と、2回の注射薬による治療期間(24週間)およびそれに続く32週間の実薬による治療期間(3回の注射)であった。治療薬の投与方法は、BTX-Aを155単位あるいは偽薬を、31ヵ所に一定の投与量を施注するfixed methodで行った。また、症状に合わせて、40単位を側頭筋、後頭筋や僧帽筋に追加投与した(follow-the pain method)。投与総量の上限は、39ヵ所に195単位であった。治療の評価は、primary endpointは、1ヵ月間の頭痛発作日数の減少(治療期間24週目)とした。Secondary endpointは、頭痛発作および片頭痛発作の回数の減少、中等度から高度の頭痛日の減少、蓄積頭痛時間、日常生活への影響(headache impact test (HIT)-6スコア、片頭痛発作の改善および頭痛薬の服用回数とした。PREEMPT 1では679人対象となった。同じ試験スタイルのPREEMPT 2では、705人が対象になった。PREEMPT 1とPREEMPT 2を合わせた報告が、Dodickら³⁸⁾により報告された。対象総数は1,384人で、BTX-A群688人、プラセボ群696人であった。Primary endpointの1ヵ月間の頭痛発作日数は、治療開始前BTX-A群で19.9±0.1回、プラセボ群19.8±0.1回で有意差はなかった。24週目では、頭痛発作日数の減少は、BTX-A群で8.4日、プラセボ群6.6日で、有意な改善が認められた。24週目で、BTX-A群ではプラセボ群に対して、頭痛回数、蓄積頭痛時間、HIT-6など、頭痛および片頭痛様発作ともに、有意の改善を認めた。50%以上の頭痛発作回数の減少および頭痛日数の減少は、すべての観察日で、BTX-A群ではプラセボ群より減少しており、24週目では、頭痛発作日の減少対患者数の割合で有意であった。副作用では治療中止に至ったものは、BTX-A治療群の3.8%とプラセボ群の1.2%であった。主なものは、頸部痛0.6%、筋脱力0.4%、頭痛0.4%、片頭痛0.4%であり死亡例はなかった。

この報告に基づき、英国およびアメリカで発売認可された。適応は、1日に4時間以上続く頭痛が1ヵ月に15日以上ある成人の慢性片頭痛で、1ヵ月に14日以下の片頭痛には適応はない。投与方法は、頭頸部の7ヵ所に、1ヵ所あたり5単位、合計31ヵ所に総計155単位の施注を行う。

Cadyら³⁹⁾により、慢性片頭痛の治療にBTX-Aとtopiramateの比較対象試験が報告された(レベルIb)。Topiramateは、FDAにより片頭痛への治療薬として承認され広く用いられている。BTX治

療と topiramate は、頭痛日の減少、ADLの改善、頭痛程度の改善などが得られ、両者は有意に改善効果を示し同等の有用性を示した。

4) いかに慢性片頭痛へのボツリヌス治療を行うか？

慢性片頭痛へのBTX治療法の手技は、① 特定部位に一定量を左右対称に皮下注射で行う場合（眉、前頭部、側頭筋、後頭筋や頸部傍正中筋など）、② 患者の訴えた部位や診察などにより圧痛部位に沿って施注を行う方法がある。治療薬の投与方法は、頭頸部の7カ所に、1カ所あたり5単位、合計31カ所に総計155単位の施注を行う。また、症状に合わせて、40単位を側頭筋、後頭筋や僧帽筋に追加投与した（follow-the pain method）。投与総量の上限は、39カ所に195単位である。

5) 慢性片頭痛へのボツリヌス治療の推奨度

片頭痛に対するBTX治療では、多数の治験で有用性は示されておらず、片頭痛にはBTX治療は推奨できない（グレードC2）。月に15日以上頭痛を示す慢性片頭痛は、有効性が評価されており治療方法として推奨される（グレードA）。

6) 慢性緊張型頭痛へのボツリヌスは有効か？

6つのクラス1に該当する研究^{40~45)}があるが、多くの研究ではプラセボに対して有意な治療効果は見出されていない。月に15日以上頭痛を示す慢性緊張型頭痛を対象に、Hardenら⁴⁰⁾およびHamdyら⁴¹⁾の二つの治療研究では、BTX治療により頭痛日の有意な減少を認めている。しかしながら、対象患者数が少ないため、さらに多数例での治験が必要と考えられる。頭痛日数が15日以下の緊張型頭痛では、推奨レベルはグレードC2であり、慢性緊張型頭痛へのBTX治療の推奨レベルとしては、グレードC1と考えられる。

7) 薬物乱用性頭痛へのボツリヌス治療は有用か？

薬物乱用性頭痛へのBTX治療の二重盲検試験の報告はなく、一つの非ランダム化試験による報告（Christieら⁴⁶⁾、レベルIIa）のみがある。薬物乱用性慢性頭痛では、頭痛日の減少とトリプタン使用量が有意に減少した。

十分な報告がないため、現状では、薬物乱用性頭痛へのBTX治療はグレードC2である。

5. 難治性疼痛

1) 難治性疼痛とは何か？

神経内科領域での主な難治性疼痛には、異型顔面痛、complex regional pain syndrome、末梢神経痛などがある。末梢神経性疼痛には、主に三叉神経痛、糖尿病性末梢神経障害と帯状疱疹後神経痛がある。末梢神経自体の障害による痛みであり、異痛症や痛覚過敏などへの治療は困難であることが多い。

2) 末梢神経性疼痛にボツリヌスは有効か？

末梢神経性疼痛へのBTX治療の報告は多くない。Ranouxら⁴⁷⁾は、BTXとプラセボによる二重盲検試験（レベルIb）を報告している。29名の局所性疼痛性末梢神経障害を対象に、痛みのある部位にボトックス® 20から190単位を皮内投与した。第2週より14週まで有意な自発痛の軽減とともに、痛覚閾値と異痛症の改善も得られた。帯状疱疹後神経痛には、Xiaoらの報告⁴⁸⁾（レベルIa）があり、60名を対象に、BTX-A、リドカインとプラセボの3群間比較試験を行った。BTX-Aは、痛みの部位に皮内注射された。BTX-Aでは、治療後7日目と3ヵ月目でプラセボおよびリドカインよりも有意に痛みが减弱し、睡眠時間が増加した。糖尿病性疼痛性末梢神経障害には、Yuanら⁴⁹⁾が、18名を対象に二重盲検クロスオーバー試験を行った

（レベルIb）。ボトックス® 50単位を下肢遠位部12カ所に皮内注射を行い、反対側下肢には生理食塩水をプラセボとして投与を行い、BTX治療のみに痛みの改善を認めた。三叉神経痛には、二つのレベルIIaの試験しかなく、検討は不十分である。Piovesanら⁵⁰⁾は、13例の三叉神経痛にopen-label試験を行い、痛みの改善効果を認めている。

3) 神経痛へのボツリヌス治療の推奨度

十分な治療成績の報告はなく、局所性疼痛性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛や三叉神経痛への治療は推奨できない（グレードC2）。

まとめ

ボツリヌス治療は、薬物治療不応性の局所性上肢ジストニアや本態性振戦には、考慮されるべきである（グレードB）。しかしながら、筋脱力など副作用があり、治療対象筋の選択や手技には技術を要する。唾液分泌過多のボツリヌス治療は有用性が示されている（グレードB）。唾液分泌過多には有用な薬剤がないため、考慮されるべき治療である。片頭痛には効果は示されていない（グレードC2）が、慢性片頭痛では有意な効果が示された（グレードA）。慢性緊張型頭痛では有意な効果が認められたが、更なる検討が必要である（グレードC1）。難治性疼痛には未だ十分な成績がない（グレードC2）。

文 献

- 1) Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW et al : Botulinum toxin for writer's cramp : a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 : 264-270, 2007
- 2) Tsui JK, Bhatt M, Calne S et al : Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp : a double-blind study. *Neurology* 43 : 183-185, 1993
- 3) Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK : Botulinum toxin therapy for limb dystonias. *Neurology* 42 (3 Pt 1) : 627-630, 1992
- 4) Cole R, Hallett M, Cohen LG : Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 10 : 466-471, 1995
- 5) Wissel J, Kabus C, Wenzel R et al : Botulinum toxin in writer's cramp : objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 : 264-270, 2007
- 6) Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A et al : Accuracy of muscle localization without EMG : implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 58 : 805-807, 2002
- 7) Simpson DM, Blitzler A, Brashear A et al : Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment : Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review) : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70 : 1699-1706, 2008
- 8) Jankovic J, Schwartz K, Clemence W et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 11 : 250-256, 1996

- 9) Brin MF, Lyons KE, Doucette J et al : A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 56 : 1523-1528, 2001
- 10) Rawicki B, Sheean G, Fung VS et al : Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult niche indications including pain : international consensus statement. *Eur J Neurol* 17 Suppl 2 : 122-134, 2010
- 11) Basciani M, Di Rienzo F, Fontana A et al : Botulinum toxin type B for sialorrhoea in children with cerebral palsy : a randomized trial comparing three doses. *Dev Med Child Neurol* 53 : 559-564, 2011
- 12) Wu KP, Ke JY, Chen CY, Chen CL et al : Botulinum toxin type A on oral health in treating sialorrhea in children with cerebral palsy : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Child Neurol* 26 : 838-843, 2011
- 13) Reid SM, Johnstone BR, Westbury C et al : Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders. *Dev Med Child Neurol* 50 : 123-128, 2008
- 14) Alrefai AH, Aburahma SK, Khader YS : Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy : a double-blind placebo controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg* 111 : 79-82, 2009
- 15) Lipp A, Trottenberg T, Schink T et al : A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology* 61 : 1279-1281, 2003
- 16) Jackson CE, Gronseth G, Rosenfeld J et al : Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. *Muscle Nerve* 39 : 137-143, 2009
- 17) Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T et al : Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord* 26 : 313-319, 2011
- 18) Mancini F, Zangaglia R, Cristina S et al : Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 18 : 685-688, 2003
- 19) Steinlechner S, Klein C, Moser A et al : Botulinum toxin B as an effective and safe treatment for neuroleptic-induced sialorrhea. *Psychopharmacology (Berl)* 207 : 593-597, 2010
- 20) Lagalla G, Millevolte M, Capecci M et al : Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. *J Neurol* 256 : 563-567, 2009
- 21) Lagalla G, Millevolte M, Capecci M et al : Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 21 : 704-707, 2006
- 22) Ondo WG, Hunter C, Moore W : A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 62 : 37-40, 2004
- 23) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ et al : Practice parameter update : The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis : multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73 : 1227-1233, 2009
- 24) Rawicki B, Sheean G, Fung VS et al : Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult niche indications including pain : international consensus statement. *Eur J Neurol* 17 Suppl 2 : 122-134, 2010
- 25) Chankrachang S, Arayawichanon A, Pongvarin N et al : Prophylactic botulinum type A toxin complex (Dysport®) for migraine without aura. *Headache* 51 : 52-63, 2011
- 26) Petri S, Tölle T, Straube A et al : Botulinum toxin as preventive treatment for migraine : a randomized double-blind study. *Eur Neurol* 62 : 204-211, 2009
- 27) Shuhendler AJ, Lee S, Siu M et al : Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches : a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy* 29 : 784-791, 2009
- 28) Petri S, Tölle T, Straube A et al : Botulinum toxin as preventive treatment for migraine : a randomized double-blind study. *Eur Neurol* 62 : 204-211, 2009
- 29) Saper JR, Mathew NT, Loder EW et al : A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type a injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. *Pain Med* 8 : 478-485, 2007
- 30) Aurora SK, Gawel M, Brandes JL et al : Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache* 47 : 486-499, 2007
- 31) Relja M, Poole AC, Schoenen J et al : A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia* 27 : 492-503, 2007
- 32) Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A et al : A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain* 7 : 688-696, 2006
- 33) Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S et al : Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine — a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 24 : 838-843, 2004
- 34) Silberstein S, Mathew N, Saper J et al : Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 40 : 445-450, 2000
- 35) Naumann M, So Y, Argoff CE et al : Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment : Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review) : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70 : 1707-1714, 2008
- 36) Diener HC, Dodick DW, Aurora SK et al : Onabotulinumtoxin A for treatment of Chronic migraine : Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PRE-EMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30 : 804-814, 2010
- 37) Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC et al : Onabotulinumtoxin A for treatment of Chronic migraine : Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 30 : 793-803, 2010

- 38) Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al : Onabotulinumtoxin A for treatment of Chronic migraine : Pooled Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache* 50 : 921-936, 2010
- 39) Cady RK, Schreiber CP, Porter JA et al : A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 51 : 21-32, 2011
- 40) Harden RN, Cottrell J, Gagnon CM et al : Botulinum toxin a in the treatment of chronic tension-type headache with cervical myofascial trigger points : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Headache* 49 : 732-743, 2009
- 41) Hamdy SM, Samir H, El-Sayed M et al : Botulinum toxin : could it be an effective treatment for chronic tension-type headache? *J Headache Pain* 10 : 27-34, 2009
- 42) Silberstein SD, Göbel H, Jensen R et al : Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache : a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 26 : 790-800, 2006
- 43) Schulte-Mattler WJ, Krack P : Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin A : a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Pain* 109 : 110-114, 2004
- 44) Padberg M, de Bruijn SF, de Haan RJ et al : Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin : a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 24 : 675-680, 2004
- 45) Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N et al : Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache : a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 41 : 658-664, 2001
- 46) Christie SN, Giammarco R, Gawel M et al : Botulinum toxin type A and acute drug costs in migraine with triptan overuse. *Can J Neurol Sci* 37 : 588-594, 2010
- 47) Ranoux D, Attal N, Morain F et al : Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 64 : 274-283, 2008
- 48) Xiao L, Mackey S, Hui H et al : Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 11 : 1827-1833, 2010
- 49) Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM et al : Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain : a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 72 : 1473-1478, 2009
- 50) Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA et al : An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 65 : 1306-1308, 2005