

【症例報告】

脳卒中による痙性上肢麻痺に対しA型ボツリヌス毒素施注療法を行い
複合感覚障害が改善した1例
— 脳の可塑性を介した変化に関する考察 —

菅原 匡宏¹ 梶間 剛^{1,2} 塩崎 奈月¹
寶田 深峰^{1,2} 梶原 宗介^{1,3} 安保 雅博²

¹ 医療法人社団敬智会梶原病院リハビリテーション科

² 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

³ 医療法人社団敬智会梶原病院整形外科

(受付 平成26年2月15日)

A CASE OF COMBINED-SENSATION DISTURBANCE ASSOCIATED WITH
LEFT HEMIPARESIS AFTER STROKE IMPROVED BY TREATMENT WITH
BOTULINUM TOXIN TYPE A

Masahiro SUGAWARA¹, Go URUMA^{1,2}, Natsuki SHIOZAKI¹
Miho TAKARADA^{1,2}, Munesuke KAJIWARA^{1,3}, and Masahiro ABO²

¹Division of Rehabilitation Medicine, Kajiwara Hospital

²Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine

³Division of Orthopedics, Kajiwara Hospital

Botulinum toxin type A (BoNT-A) has been reported to be an effective treatment for limb spasticity after stroke, and BoNT-A followed by rehabilitation would reduce spasticity and improve digital motor function. However, whether BoNT-A is effective for restoring sensory function of the fingers, especially combined sensation ("active touch" and i.e.), is unknown. We report here on a 58-year-old man with left hemiparesis after a stroke in the right pons and postcentral gyrus. Although he had no problems of superficial or deep sensation, he had moderate left digital motor dysfunction. Moreover, "active touch" was impaired; in particular, he had difficulty recognizing objects by touch with the left hand. After treatment with BoNT-A, left digital "active touch" improved to the same degree as did motor function. We speculate that BoNT-A indirectly improves the function of combined sensation by improving motor function. This report describes how to evaluate the effects of BoNT-A on combined-sensation dysfunction, using the example of this patient.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2014;129:101-6)

Key words: stroke, upper limb hemiparesis, hemiparesis, botulinum toxin type A, combined sensation disturbance

I. 緒 言

A型ボツリヌス毒素（以下BoNT-A）は、1996年眼瞼痙攣、2000年片側顔面痙攣、2001年痙性斜頸、2009年2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、2010年上下肢痙縮が保

険適応対象の疾患となった¹⁾。近年BoNT-A療法の痙性上肢麻痺に関する効果の報告が相次ぎ、特にリハビリテーションとBoNT-Aを併用することによる運動機能の回復への効果が注目されている²⁾。一方で、BoNT-Aの感覚障害に対する効果はよく知られておらず、特に複合感覚に対する効果

は知られていない。

今回我々は、脳卒中後痙性上肢麻痺に対して BoNT-A 施注を行い、治療前後で、運動障害の改善とともに複合感覚も改善した症例を経験した。近年の報告においては、脳の一部が破壊された場合と同様に、脳への入出力が変化した場合にも、それに伴った可塑的变化が引き起こされる可能性が指摘されており³⁾⁻¹¹⁾、身体の各部位からの固有感覚や皮膚感覚などの感覚入力あるいは運動出力の多少によって脳は可塑的に変化すると考えられる¹¹⁾。今回我々が経験した症例も、BoNT-A 施注による運動機能の改善とともに能動的触知覚（以下；active touch）¹²⁾に関連した感覚入力も改善しており、身体への感覚入力の変化から脳内の機能的再構築が引き起こされた可能性が考えられた。BoNT-A による感覚障害の改善の報告は渉猟した限り見当たらないので、ここに報告する。

II. 症 例

患者：58歳男性、右利き

主訴：左手の動きをよくしたい

既往歴：高血圧，糖尿病，高脂血症

現病歴：20XX年X月23日に構音障害・左片麻痺を発症し、右橋の脳梗塞と診断された。急性期病院で保存的加療が行われた後も左片麻痺が残存したため、第21病日に回復期リハビリテーション（以下リハ）病院に転院した。入院リハが行われた後、activity of daily living (ADL) は自立し、第153病日に在宅復帰に至った。維持期リハ継続希望で、第154病日に梶原病院（以下当院）リハビリテーション科初診となり、週2回の通院による理学療法（以下PT）、作業療法（以下OT）を開始した。通院リハ開始時点での左片麻痺はBrunnstrom Stage（以下BRS）上肢III-手指III-下肢IIIであり、短下肢装具およびT字杖を用いて屋内歩行100 m程度は自立、付き添いがあれば公

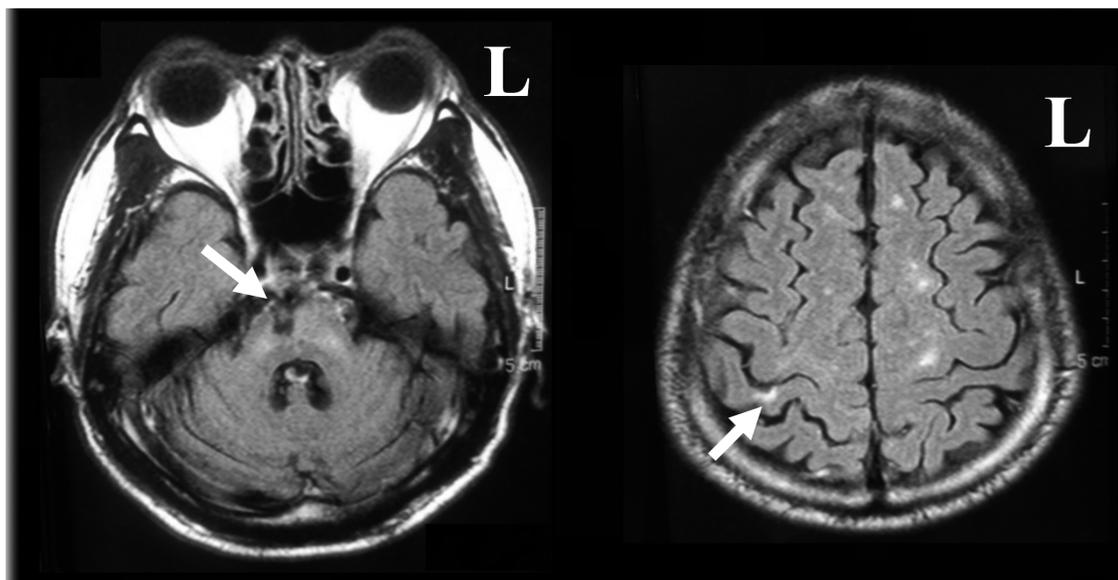


Fig. 1. 脳MRI (FLAIR条件)

第354病日に撮像されたMRI。

右橋部に陳旧性の脳梗塞を認めた（左図中の矢印）。また、大脳全域にラクナ梗塞の散在を認めた（右図中の矢印は右中心後回）。

公共交通機関利用も可能であった。手すりを用いての階段昇降・入浴動作も自立していた。一方で、左上肢はADL参加がほとんど出来ていない状態であった。第354病日に撮像された脳MRIにおいては右橋に陳旧性の脳梗塞を認めた (Fig. 1)。同時に大脳全域にラクナ梗塞の散在を認め、右中心後回にも梗塞巣を認めた (Fig. 1)。通院リハを継続し、第1,106病日時点ではBRS上肢IV-手指IV

と上肢・手指において分離運動が一部出現していたが、左上肢のADL参加状況に変化はみられなかった。患者がさらなる左上肢機能の改善を希望したため、第1,130病日にBoNT-A 施注療法第1回目を施行した。施注時点で筋緊張の最も強かった橈側手根屈筋 (Flexor carpi radialis; 以下FCR)、尺側手根屈筋 (Flexor carpi ulnaris; 以下FCU)、長掌筋 (Palmaris longus; 以下PL) に対して

Table 1. 第3回ボツリヌス毒素A型施注療法前後の評価結果 (第1,501病日施注)

		施注前 (第1488病日)	施注後 (第1509病日)		
運動検査	Brunnstrom Stage	上肢 IV 手指 IV 下肢 IV	IV IV IV		
	Functional Reach Test	9.5 cm	13.5 cm		
	簡易上肢機能検査 (STEF) (左上肢)	4	6		
	一次知覚検査	表在覚検査 (正答数/検査数)	5/5	5/5	
感覚検査	複合知覚検査	痛覚検査 (正答数/検査数)	5/5	5/5	
		振動覚検査 (正答数/検査数)	5/5	5/5	
		二点識別覚検査 (いずれも3 mm 範囲)	静的二点識別覚 (正答数/検査数)	3/5	5/5
			動的二点識別覚 (正答数/検査数)	5/5	5/5
	複合知覚検査	Dellon 物体識別検査	L字工具	4.0 秒	4.6 秒
			文鎮	3.6 秒	4.7 秒
			ネジ	8.1 秒	7.7 秒
			ホチキス芯	20.3 秒	15.2 秒
			釘	×	7.1 秒
			1円玉	×	8.6 秒
クリップ			×	×	
認知機能検査	改訂版長谷川式簡易知能検査	角度計	5.1 秒	×	
		ドライバー	6.1 秒	3.9 秒	
		ナット	8.1 秒	5.3 秒	
	Mini Mental State Examination	28/30	28/30		
		29/30	29/30		

BoNT-A合計50単位をすべて左側に施注した。手指完全伸展は困難であったが、「指が開きやすくなった、物を落とす回数が減った」と、患者自身は自覚的改善を訴えていた。しかしながら、第1,198病日頃では、「治療する前の状態に戻ってしまった」とも述べていた。「もう少し上手に摘まめるようになりたい」との要望から第1,291病日に2回目のBoNT-A療法を施行した。この時も、施注時点で筋緊張のもっとも強かったFCR、FCU、円回内筋 (Pronator teres; 以下PT)、浅指屈筋 (Flexor digitorum superficialis; 以下FDS)、深指屈筋 (Flexor digitorum profundus; 以下FDP) に対して、BoNT-A合計100単位をすべて左側に施注した。施注後で「腕が軽くなった」と発言していた。患者が再度BoNT-A療法を希望したため、第1,501病日3回目のBoNT-A施注を行った。この3回目の施注前後において、以下のごとくの詳細な上肢機能評価を行った (Table 1)。

第3回BoNT-A療法施行前の現症 (第1,488病日) (Table 1): 認知機能検査では、改訂版長谷川式簡易知能評価 (以下HDS-R) 28点、Mini-Mental State Examination (以下MMSE) 29点、と正常範囲内であった。左上肢機能検査では、BRS左上肢IV-左手指IV、簡易上肢機能検査 (Simple Test for Evaluating Hand Function; 以下STEF) 右72点/左4点、Functional Reach Test (以下FRT) 9.5 cmであった。左上肢の感覚検査として一次感覚検査 (触覚検査 (表在覚, 振動覚)、温痛覚検査、深部感覚検査 (位置覚, 運動覚))¹³⁾¹⁴⁾ と複合感覚検査 (二点識別覚検査 (静的, 動的)¹³⁾、Dellon物体識別検査¹⁵⁾) を実施した。一次感覚検査はいずれも上肢に対して5回ずつ施行した。触覚検査として、筆ペンを用いて表在感覚を、128Hzの音叉を用いて振動覚を検査したところ、全問正答であった。痛覚検査には安全ピンを用いて、この結果も全問正答であった。深部感覚検査としては、手指の位置覚を検査し、運動覚として母指探し試験を行い、すべて正答が得られた。複合感覚検査における二点識別覚検査では、静的二点識別覚検査で正答数が5問中3問、動的二点識別覚検査で5問中5問であった。Dellon物体識別検査は患者の易疲労性を考慮し、実施回数を2回から1回へ、物品個数を12個から10個へと変更

して実施し、結果は識別個数7個、識別に要した平均秒数は7.89秒であった。

第3回BoNT-A療法施行内容 (第1,501病日): 施注時点で筋緊張のもっとも強かったFCR、FCU、PL、FDS、FDPに対して、BoNT-A合計100単位をすべて左側に施注した。

第3回BoNT-A療法施行後の現症 (第1,509病日) (Table 1): 第3回BoNT-A施注前の評価と同様の評価を行った。認知機能検査では、HDS-R 28点、MMSE 29点、と変化を認めなかった。左上肢機能検査では、BRS左上肢IV-左手指IVと、stageに変化はみられなかったが、肘関節90°での回内外動作と手指伸展動作に関して、治療前後において円滑さが増した。STEF: 右74点/左6点と、わずかに成績向上が認められ、とくに大きな物品 (大球, 中球) の把持動作がスムーズ[®]になっていた。FRTは13.5 cmと、4 cmの成績向上がみとめられた。左上肢の感覚検査として、一次感覚検査では、触覚検査・痛覚検査・深部感覚検査のいずれにも変化はなく、異常は認められなかった。複合感覚検査における二点識別覚検査では、静的二点識別覚検査で正答数が5問中5問、動的二点識別覚検査で5問中5問と、静的項目において改善が見られた。Dellon物体識別検査は識別個数8個、識別に要した平均秒数7.12秒で、識別個数の増加と平均時間の短縮が見られた。

III. 考 察

今回我々は、右橋および右中心後回の脳梗塞によって左片麻痺を呈した58歳男性例を経験した。患者の左上肢に中等度の運動障害を認めたが、表在感覚と深部感覚の異常は認められなかった。しかし、複合感覚障害、とくにactive touchの障害を認め、目視なしで触った物を認識することが困難であった。左上肢に対するBoNT-A療法を施行したところ、治療前後において運動障害のみならず、active touchによる物体識別も改善した。この複合感覚の改善は、運動能力改善を介した、脳への感覚入力の変化による可能性が示唆されたと考えられたため、以下に考察を述べる。

感覚は触覚、圧覚、痛覚、温度覚、さらには振動覚、位置覚、関節覚、深部痛覚のような一次感

覚と、立体覚や二点識別覚に代表される複合感覚に分類される¹⁴⁾。複合感覚検査は、様々な一次感覚情報が脳皮質で統合、認識される感覚を検査している¹⁴⁾。本症例の麻痺側上肢の感覚検査においては、一次感覚検査における異常が認められず、複合感覚検査においてのみ異常が認められた。上肢の一次感覚検査結果が正常であるのに、さわった物体が何であるかわからないなどの場合、視床より上、ことに頭頂葉の障害が疑われる¹³⁾。本症例において、この複合感覚検査においてのみ異常が認められていたことも、脳MRIにおける一次体性感覚野の脳梗塞が原因であると思われる¹⁶⁾。本症例では、BoNT-A 施注後において、脳梗塞後の慢性期であるにもかかわらず、複合感覚検査において改善が認められた。この変化に関連しうる、脳皮質の可塑的な変化について以下に考察する。

脳の可塑性とは、脳が外部および内部環境からのさまざまな刺激に対して、その構造や機能、神経線維結合を再構築して反応する能力と定義される¹⁷⁾。可塑性は、分子レベルから細胞レベル、シナプスや組織レベル、さらに行動などさまざまなレベルで認められ、発達過程や環境に対する反応、学習の補助、疾患や治療に関係して生じると考えられている¹⁷⁾。このように成人脳においても可塑性が働くことが明らかになり、成人脳もある程度柔軟性があると考えられている¹⁸⁾。可塑性においては、脳の一部が破壊された場合にも、脳への入出力が変化した場合と同様、それに伴った可塑的变化が引き起こされる可能性³⁾がある。サルの一次運動野の手の領域を破壊した後、麻痺した手の回復を3ヵ月間にわたって追跡観察すると、運動連合野のうち一次運動野の手の領域に近接し密接な線維連絡をもつ運動前野の手の領域が拡張していることが観察⁴⁾された報告や、サルの一次運動野の手の領域の一部分のみを限局破壊した後、一次運動野内の変化について脳内微小電気刺激法を用いて検索すると、脳梗塞発生3～5ヵ月後には一次運動野内で残存している手指の領域は縮小し、その代わりに肘や肩などの運動を司る領域が拡張する⁵⁾といった報告がある。身体に侵襲的な変化が与えられた場合にも、脳の機能マップに可塑的变化が生じるとされており⁵⁾、サルの特定の

指を切断すると、一次感覚野において切断された指を表現していた場所が、切断した指の隣の指を表現するようになった⁶⁾といった報告もある。可塑性には機能を高めて有益に働くもの (adaptive) と逆に機能を低下させて有害に働くもの (maladaptive) があり、つねに有益に作用するとは限らない¹⁹⁾。いかに maladaptive な可塑性の発現を抑えて、adaptive な可塑性を効果的に誘導するかが重要である¹⁹⁾。Adaptive の例としては、特定の指に多くの刺激が加わることで、その指を表現する部位の面積が広がる事⁷⁾が知られており、サルに手指の運動トレーニングを行うことによって、手指の運動を司る脳領域の拡張⁸⁾や、弦をひくために左指を使うバイオリニストの脳では左指の感覚を司る体性感覚野が拡張する⁹⁾といった報告がある。Maladaptive の例としては足関節に装具を付けて動かないようにすると (平均4ヵ月間)、下肢の筋 (前脛骨筋) の運動を司る脳領域が縮小する¹⁰⁾といった報告がある。このように、脳は身体の各部位からの固有感覚や皮膚感覚などの感覚入力あるいは運動出力の多少によって可塑的に変化するとされている¹¹⁾。

本症例においても、BoNT-A 施注によって、手指および上肢の痙縮が改善した結果として、active touch¹²⁾ を介した脳への感覚入力情報が変化していることは自明である。複合感覚検査、とくに物体識別検査においては active touch が非常に重要であり¹²⁾、これに関連した脳皮質感覚が改善することにつながったのではないかと考えられる。換言すれば、この変化は、感覚入力の変化によって脳が可塑的に変化したこと由来していると考えることが出来ると思われる。可塑性を介した脳機能変化を実際に確認するためには、Single Photon Emission Computed tomography (SPECT) や functional MRI などの脳機能画像検査を用いた評価²⁰⁾⁻²²⁾ が本来必要である。しかしながら、当院施設ではこれら脳機能画像検査による評価は困難であったため、本症例に関しては、実際にどのような脳機能変化が起こったのか、画像検査による確認が出来ていない。今後症例数を増やし、本報告と同様の臨床評価に加えて、これら脳機能画像検査を併用して、より詳細な評価を行って行きたい。

著者の利益相反 (conflict of interest:COI) 開示:
安保雅博:講演料・原稿料・指導料等 (グラクソ・
スミスクライン株式会社)

文 献

- 1) 宮城愛, 梶龍兒. 痙縮のボツリヌス療法とリハビリテーション. *MED REHABIL.* 2012; 141: 21-5.
- 2) Takekawa T, Abo M, Ebihara K, Taguchi K, Sase Y, Kakuda W. 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: 469-75.
- 3) 大須理英子. 上肢機能回復と脳の可塑性. *MED REHABIL.* 2010; 118: 19-23.
- 4) Frost SB, Barbay S, Friel KM, Plautz EJ, Nudo RJ. Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential substrate for stroke recovery. *J Neurophysiol.* 2003; 89: 3205-14.
- 5) Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol.* 1996; 75: 2144-9.
- 6) Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol.* 1984; 224: 591-605.
- 7) Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol.* 1990; 63: 82-104.
- 8) Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci.* 1996; 16: 785-807.
- 9) Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science.* 1995; 270: 305-7.
- 10) Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP. Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995; 97: 382-6.
- 11) 三谷章. 運動機能回復における脳領域の変化. *体育の科学.* 2012; 62: 188-93.
- 12) 岩村吉晃. 能動的触知覚 (アクティブタッチ) の生理学. *バイオメカニズム会誌.* 2007; 31: 171-7.
- 13) 平井俊策. 感覚の診かたと所見の解釈. 種類と診かた. 平井俊策 編. 目でみる神経学的診察法. 東京: 医歯薬出版株式会社; 1993. p. 117-23.
- 14) 田崎義昭, 斎藤佳雄. 感覚の診かた. 田崎義昭, 斎藤佳雄. ベットサイドの神経の診かた. 改訂17版. 東京: 南山堂; 2010. p. 95-105.
- 15) 中田眞由美. ハンドセラピーの評価. 機能障害の評価. 鎌倉矩子, 山根寛, 二木淑子 編. 作業療法士のためのハンドセラピー入門. 東京: 三輪書店; 2006. p. 31-49.
- 16) 久徳弓子, 萩原宏毅, 市川弥生子, 武田克彦, 砂田芳秀. Brodmann1, 2野に限局した脳梗塞巣により手指の複合感覚障害と巧緻性障害を呈した1例. *臨神経.* 2007; 47: 151-5.
- 17) Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain.* 2011; 134: 1591-609.
- 18) RJ. Plasticity. *NeuroRx.* 2006; 3: 420-7.
- 19) 井上雄吉. 機能回復と脳の可塑性. *総合リハ.* 2012; 40: 1095-102.
- 20) Uruma G, Kakuda W, Abo M. Changes in regional cerebral blood flow in the right cortex homologous to left language areas are directly affected by left hemispheric damage in aphasic stroke patients: evaluation by Tc-ECD SPECT and novel analytic software. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 4619.
- 21) Takekawa T, Kakuda W, Uchiyama M, Ikegaya M, Abo M. Brain perfusion and upper limb motor function: A pilot study on the correlation between evolution of asymmetry in cerebral blood flow and improvement in Fugl-Meyer Assessment score after rTMS in chronic post-stroke patients. *J Neuroradiol.* 2013 Jul 22. pii: S0150-9861 (13) 00072-2. Epub ahead of print.
- 22) Yamada N, Kakuda W, Senoo A, Kondo T, Mitani S, Shimizu M, et al. Functional cortical reorganization after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation plus intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis: evaluation by functional magnetic resonance imaging in poststroke patients. *Int J Stroke.* 2013; 8: 422-9.