

6回のA型ボツリヌス毒素投与が脳卒中後重度上肢麻痺に与える効果

兼 目 真 里¹ 村 田 海¹ 田 口 健 介¹
田 中 智 子¹ 佐々木 信 幸² 安 保 雅 博²

¹ 東京慈恵会医科大学附属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

(受付 平成 29 年 7 月 29 日)

THE EFFECT OF 6 TREATMENTS WITH BOTULINUM NEUROTOXIN TYPE A FOR PATIENTS WITH UPPER LIMB HEMIPARESIS AFTER STROKE

Mari KENMOKU¹, Kai MURATA¹, Kensuke TAGUCHI¹, Tomoko TANAKA¹,
Nobuyuki SASAKI², and Masahiro ABO²

¹Department of Rehabilitation, The Jikei University Hospital

²Department of Rehabilitation, The Jikei University School of Medicine

Spasticity, a sequela of stroke, inhibits functional recovery and affects lives in various ways. An agent for treating spasticity — botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) — has been prescribed at The Jikei University Hospital since 2008 and is strongly recommended by the 2015 revision of the Japanese Guidelines for the Management of Stroke. However, repeated, long-term administration of BoNT-A and rehabilitation in the chronic phase, which is 6 months after onset, has rarely been reported. Therefore, in the present study we investigated the recovery of upper limb function in patients with severe hemiplegic who had been treated with BoNT-A 6 times. The subjects were 13 patients (9 men and 4 women; mean age, 56 years) who had had upper limb function of Brunnstrom stage 3 for 6 years or more since the onset of symptoms and had been treated with BoNT-A at our hospital 6 times from November 2010 to the end of December 2016. The conditions diagnosed in these patients were as follows: cerebral infarction, 2 cases; cerebral hemorrhage, 11 cases; right hemiplegia, 3 cases; and left hemiplegia, 10 cases. The mean time since stroke had been 75 months. Upper limb function was evaluated with the Fugl-Meyer Assessment (FMA) scale and the modified Ashworth scale (MAS). The FMA is a comprehensive battery of exercise for patients with hemiplegic after a stroke. The upper extremity items of FMA indicate “Part A: shoulder/elbow/forearm”; “Part B: wrist”; “Part C: finger action”; and “Part D: cooperative movement/speed.” These evaluations were investigated up to Pre 7 as a result of injections from Pre 1 to Pre 6 and 6 times before the first injection. Significant differences were found among the total scores of FMA of the upper extremities at times Pre 1, Pre 2, and Pre 4. Part A of the FMA showed a significant difference in all of Pre 1 and Pre 2 to Pre 7. The MAS confirmed a significant difference in elbow function between Pre 1 and Pre 2. Improvements of FMA aggregate item scores and Part A scores and of the MAS score of the elbow were obtained with a combination of BoNT-A administration and occupational therapy in patients who had had severe hemiplegia of Brunnstrom stage III for 6 years or longer. Therefore, our results suggest that for patients with chronic, severe upper limb paralysis the continuation of long-term BoNT-A administration and occupational therapy will sustain the improvement of upper limb function.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2017;132:161-7)

Key words : botulinum neurotoxin type A, stroke, upper limb hemiparesis, occupational therapy, Fugl-Meyer Assessment

I. 緒 言

脳卒中後の後遺症の1つである痙縮は機能回復を阻害するだけでなく様々な生活に影響を及ぼす。これまで脳卒中後遺症である片麻痺の回復は、発症後、軽度片麻痺が約1か月、重度麻痺でも約6か月でプラトーに達する¹⁾と言われてきたため、「維持期・生活期」と言われる時期に片麻痺患者に対する麻痺側の機能向上のリハビリテーションに難渋してきた。しかし、上肢の機能が、Br.stage IV あるいはVの分離動作が出ている軽度麻痺に対しては、2008年より導入したNovEl intervention Using Repetitive TMS and intensive Occupational therapy (以下;NEURO)により良好な成績を残してきた²⁾。中等度・重度片麻痺に関してのNEUROの効果は限定的であるため、2010年10月より、脳卒中後遺症の上肢・下肢に対し、本邦でようやく保険収載となったBotulinum neurotoxin type A (以下;BoNT-A)の施行を試みた。現在、BoNT-Aは日本の総合的な脳卒中の診療ガイドラインである「脳卒中ガイドライン2015」において³⁾、痙縮治療として、「行うよう強く勧められる」ことを意味する推奨グレードAとなっている。しかし、我々はそれ以前に、脳卒中後慢性期の痙縮を対象に外来通院でのBoNT-A投与とリハビリテーションとの併用療法を開始し、その結果として、BoNT-A投与とリハビリテーションを併用することで、維持期・生活期であっても上肢運動機能において受動的機能だけでなく、能動的機能においても発症から6か月以上経過していても改善を示すことを報告した⁴⁻⁷⁾。

脳卒中上肢麻痺症例に対するBoNT-Aの複数回投与の効果については、BoNT-Aの伊東らによる反復投与とリハビリテーション併用における痙縮抑制効果の報告⁸⁾や竹川らによる脳卒中後の上肢痙縮に対する2度のボツリヌス毒素投与が上肢運動機能に与える効果⁹⁾等が散見される。さらに、安保らは、4回のBoNT-A反復投与とリハビリテーションの併用で上肢機能近位部の回復を認めたと報告しており¹⁰⁾、BoNT-Aの複数回投与による段階的な機能改善と長期的な治療効果が報告されている。

当院でBoNT-Aを施行した人数は平成22年11

月1日から平成28年12月30日までで1,017人、そのうち6回以上施行した患者は507人であった。しかし、要介護被保険者の維持期リハビリテーションは介護保険下でのリハビリテーションへ移行が推奨され、当院では介護保険加入者への長期的なBoNT-A投与と併用した訓練および評価が困難となっているのが現状である。よって今回発症後6年以上経過した上肢Brunnstrom Stage (以下:上肢stage) IIIの上肢・手指とも屈曲動作を主とした分離動作の行えない重度片麻痺患者13名を対象に、当院での6回のBoNT-A投与における上肢機能回復について後方視的に検討した。なお、6回以上のBoNT-A投与における上肢機能回復の研究は無い。

II. 対象・方法

本治療および研究の施行については、当院の倫理委員会の許可(番号;24-295(7061))を得ており、「ヘルシンキ宣言」を遵守している。今回の対象者については、全員から文書で同意を得ている。

平成22年11月1日から平成28年12月30日までに慈恵医大附属病院でBoNT-Aを施行した人数は、1,017人で、そのうち6回以上施行した患者は507人であった。要介護被保険者のリハビリテーションは介護保険下のリハビリテーションへ移行することが推奨された理由から、対象はBoNT-A投与を6回施行し、評価項目を追跡できた上肢Stage IIIの13例を対象とした。内訳の詳細はTable 1に示した。男性9例、女性4例、年齢平均は56歳、診断名は脳梗塞が2例、脳出血が11例、右片麻痺が3例、左片麻痺が10例、発症経過月数平均は75か月であった。BoNT-A投与に際しては、作業療法士(以下OT)が事前に評価し、各症例に応じた自主訓練を指導した。BoNT-A投与は1回に最大240単位までとし、OTによる評価をもとに大胸筋、広背筋、上腕二頭筋、円回内筋、橈側・尺側手根屈筋、浅指・深指屈筋などから選択して投与した。各投与の間隔は平均3.94か月であった。評価項目はFMAとPart A, B, C, D, MASの肘, 手, 前腕, 手指関節とした。MASは統計解析のために1 = 「0」, 2 = 「1」, 3 = 「1+」,

4 = 「2」, 5 = 「3」, 6 = 「4」の評価値に変換した。また13例のBoNT-A総投与量に対する各筋の投与量割合を調査した。評価時期は初回投与から6回目投与の各投与前とし、初回投与前であるPre 1からPre 6、6回目の投与結果としてPre 7まで調査した。統計学的検討は、FMAとMASのPre 1とPre 2～7についてWilcoxon検定を用いて比較した。有意水準は5%未満とした。なお、本研究は当院の倫理審査の承認を得ている。

1. 上肢機能評価

BoNT-A投与前にOTによる上肢機能の評価を実施した。今回はFMAの上肢総計とその下位項目「A.肩／肘／前腕」、「B.手関節の動作」、「C.手指の動作」、「D.協調運動／スピード」、肘関節・

手関節・前腕・手指のMASの評価を行った。FMA, MASの詳細について以下に記す。

(1) FMA

FMAは脳卒中後の片麻痺患者に対する運動の包括的なバッテリーである。臨床的有用性はすでに国際的に確立され、世界的に用いられている評価である。BRSの変化を数量化し、さらに関節可動域、感覚障害などの評価も加わっている。上肢痙縮に対するBoNT-Aの評価にはFMAの上肢項目である「A.肩／肘／前腕」、「B.手関節の動作」、「C.手指の動作」、「D.協調運動／スピード」などの33項目の評価であり最良で66点となる¹¹⁾。

(2) MAS

痙縮の評価であるMASはAshworthが開発し、

Table 1. Clinical characteristics of studied patient (n = 13)

The first time	
Age (years old)	56.5 ± 10.11
Gender (number, %)	male : 9 (69.2) female : 4 (30.7)
Type of Stroke (%)	cerebral infarction : 2 (15.3) intracerebral hemorrhage : 11 (84.6)
Time after stroke (number)	75 ± 74.32
Dominant (%)	Right paralysis : 3 (23.0) Left paralysis : 10 (76.9)
Brunnstrom recovery stage of upper extremity (%)	III : 13 (100)
Brunnstrom recovery stage of finger extremity (%)	III : 10 (76.9), II : 2 (15.3), I : 1 (7.6)

Table 2. Self training program at our hospital

中枢部の促通を目的とした粗大動作	物品操作訓練を目的とした動作
肩と手の前後運動	手指対立運動 (スポンジ)
肩と手の左右運動	板に洗濯ばさみをつける
机に沿って肩の前後運動	物品つまみ
肩と手首の体操 (前後)	対立つまみ (ブロック)
肩と手首の体操 (左右)	物品つまみ (おはじき)
ボール体操 I, II	物品つまみ (色ベグ)
棒の空間保持運動	トランプをめくる
手首のストレッチ	トランプを送る
肩と手首の体操	トランプを扇状に広げる
肩のストレッチ	
バランス体操	
机の上に手をのせる	
手を背中に回す	
手首の体操	
手首のストレッチ	
新聞紙体操 (麻痺側で伸ばす)	
新聞紙体操 (麻痺側で押さえる)	
新聞紙ちぎり (麻痺側で押さえる)	
新聞紙ちぎり (麻痺側で伸ばす)	
輪ゴム体操	

さらにBohannonらが修正を加え0, 1, 1+, 2, 3, 4の6段階評価法として報告しており¹²⁾, 評価者間信頼性・妥当性は示されている。評価点数が高いほど痙縮の程度が強いことを示しており, 詳細には「0」は筋トーンの亢進は無い, 「1」は軽度の筋トーンの亢進があり, 引っ掛かりとその消失, または屈曲・伸展の最終域でわずかな抵抗がある, 「1+」は軽度の筋トーンの亢進がある, 明らかな引っ掛かりがあり, それに続くわずかな抵抗を可動域の1/2以下で認める, 「2」はよりはっきりとした筋トーンの亢進を全可動域で認める, しかし, 運動は容易に可能, 「3」はかなりの筋トーンの亢進があり, 他動運動は困難, 「4」は, 患部は硬直し, 屈曲・伸展は困難という状態を示す。方法は患者を背臥位にし, OTが各関節の抵抗感を評価した。また, 統計解析のために1 = 「0」, 2 = 「1」, 3 = 「1+」, 4 = 「2」, 5 = 「3」, 6 = 「4」の評価値に変換した。

2. BoNT-A投与について

作業療法士がBoNT-A施注前に上肢筋群の痙縮や動作を評価し, 痙縮が改善した際の動作を分析・

予測した上で, 医師へ投与部位の提案を行った。その後, 医師が施注筋の選定をし, 施注筋は大胸筋, 広背筋, 上腕二頭筋, 円回内筋, 橈側手根屈筋, 尺側手根屈筋, 浅指屈筋, 深指屈筋などから選択して投与した。

BoNT-Aは各々の目的筋に対して, 1筋につき100単位以下, 合計240単位以下とした。

3. リハビリテーション, 自主トレーニング, 生活指導

リハビリテーションの頻度に関しては, 遠方であることや自主トレーニングが定着していること等の理由により, 作業療法士が行う訓練は毎週, 2週間に1回, 3か月に1回と各個人のスケジュールに合わせ40分間以上実施した。作業療法士の評価のもと, Table 2に一覧として示した粗大動作と巧緻動作の2項目からなる自主トレーニングを配布資料として作成し, 機能障害にあった訓練内容を選択し自主練習指導を実施した。自宅ではパンフレットを基に毎日実施するよう指導した。

4. 統計処理

統計学的検討は, FMAとMASのPre 1とPre 2

Table 3. Changes in each number of times after injection

		Pre1	Pre2	Pre3	Pre4	Pre5	Pre6	Pre7
FMA	Total	27.3 ± 9.2	30.8 ± 7.2	30.3 ± 7.1	31.3 ± 7.7	29.1 ± 7	28.3 ± 6.21	27 ± 5.7
	Part A	19.9 ± 5.8	22.4 ± 4.6	23.0 ± 6.5	24.41 ± 4.5	23 ± 4.2	22.9 ± 3.8	22.4 ± 4.1
MAS	Elbow	3.21 ± 1.4	2.2 ± 0.8	2.5 ± 1.0	2.7 ± 1	2.6 ± 1.1	3.1 ± 1.2	3 ± 1.6

Data are mean ± SD

FMA: Fugl-Meyer Assessment; MAS: modified Ashworth scale

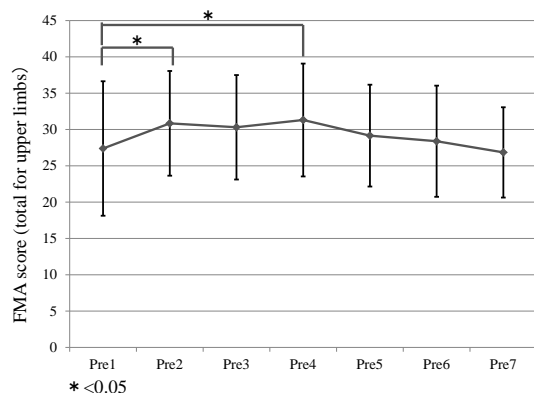


Fig. 1. Changes in FMA (Total of upper limbs)

Changes in FMA total score of upper limbs and sores from the 1st to the 7th pre injection, ※ < 0.05, compared with baseline.

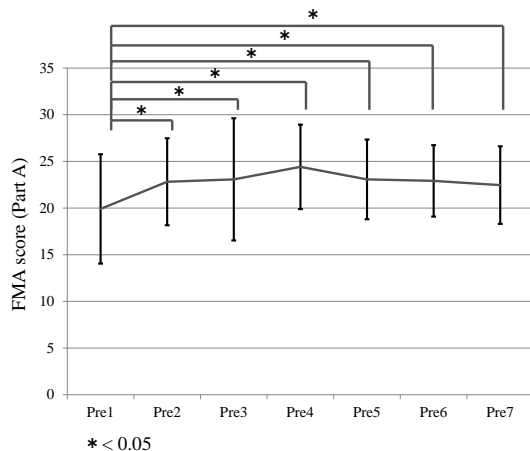


Fig. 2. Changes in FMA (Part A)

Changes in FMA score of Part A and sores from the 1st to the 7th pre injection, ※ < 0.05, compared with baseline.

～7についてWilcoxon検定を用いて比較した。MASにおける1+は「3」の評価値に変換して行った。有意水準は5%未満 ($p < 0.05$) とした。

III. 結 果

FMA上肢総計において、Pre 1とPre 2, Pre 4で有意差を認めた。Part AはPre 1とPre 2～7のすべてで有意差を認めた。MASは肘のPre 1とPre 2に有意差を認めた。(Table 3, Fig.1～Fig.3参照) BoNT-A投与量総計の割合は、大胸筋13.9%, 広背筋7.6%, 上腕二頭筋22.0%, 円回内筋7.0%, 橈側手根屈筋13%, 尺側手根屈筋5.8%, 浅指屈筋18.8% 深指屈筋2.7%, その他9.1%であった。大胸筋や上腕二頭筋など、より中枢部に近い上肢近位部の筋に多く投与されていたことが分かった。(Table 4)

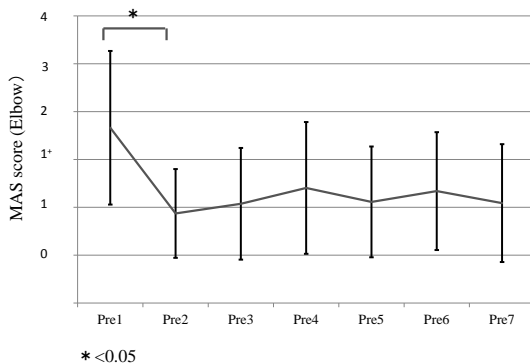


Fig. 3 Changes in MAS AVERAGE (Elbow)
Changes in MAS score of elbow and scores from the 1st to the 7nd pre injection, * $p < 0.05$, compared with baseline.

IV. 考 察

結果より、発症から6年以上経過した上肢Stage IIIの重度片麻痺患者において、BoNT-A投与と作業療法の併用によりFMA総計においてPre 1とPre 2, Pre 4, に有意差を認め、FMAのPart AにおいてPre 1とPre 2～7のすべてに有意差を認めた。また、肘のMASではPre 1とPre 2に有意差を認めた。

着目すべき点としてはFMAのPartAにおいて初回投与前と比べすべての段階で有意差を認めた点である。臨床的に痙縮が強く、上肢の屈曲や肘の伸展などの分離運動が乏しい状態である重度上肢麻痺が補助手レベルに改善していく様子は、まず肩関節が屈曲し、肘の伸展、手関節の背屈が出現し、その後に母指や手指というように片麻痺は中枢部からの回復過程を示すことが多い⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾。当院の重症度麻痺におけるBoNT-Aの投与部位は、保険収載までヨーロッパにおける前腕を中心とした投与方法とは異なり、中枢が機能改善することを世界で初めて多くの症例を通じて示してきた⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁵⁾。今回の結果からも、より中枢部に近い筋への施注が多かったことが特徴的であり、FMAのPartAにおける6回の投与すべての時期で有意な改善を得る結果に寄与したと考えられる。したがって、BoNT-A投与と作業療法併用の長期継続は、慢性期の重度上肢麻痺例の上肢機能改善が期待できると考えられ、上肢機能改善のリハビリテーションは中枢部から改善していくことを認識し、中枢部に重きを置いたリハビリテーション

Table 4. Number of injections of botulinum neurotoxin type A into muscles (Duplicates in muscles injected BoNT-A)

Muscle	First injection	Second injection	Third injection	Fourth Injection	Fifth injection	Sixth injection	Total
Latissimus dorsi	13.8 ± 21.3 (7.30%)	10 ± 18.8 (4.80%)	7.6 ± 18.0 (3.90%)	12.5 ± 21.0 (5.30%)	26.9 ± 22.6 (12.90%)	24.6 ± 23.4 (10.90%)	7.60%
Pectoralis major	28.4 ± 23.8 (14.50%)	10 ± 18.8 (4.80%)	30.7 ± 24.3 (15.60%)	33.3 ± 24.3 (14.10%)	37.6 ± 20.8 (7%)	36.1 ± 18.6 (16%)	13.90%
Biceps brachii	23.3 ± 32.6 (16.40%)	43.8 ± 27.6 (21.20%)	42.3 ± 16.7 (21.40%)	54.1 ± 23.7 (24.70%)	43.0 ± 24.6 (20.60%)	60.0 ± 18.8 (26.70%)	22%
Pronator teres	13.0 ± 20.8 (18.40%)	20.7 ± 23.6 (10%)	10.7 ± 15.4 (5.40%)	14.1 ± 18.2 (6.70%)	14.6 ± 22.0 (7%)	13.8 ± 21.3 (6.10%)	7%
Flexor carpi ulnaris	17.6 ± 22.5 (9%)	21.9 ± 29.4 (10.60%)	7.6 ± 18.0 (3.90%)	4.1 ± 18.0 (3.50%)	7.6 ± 18.0 (3.60%)	10.3 ± 24.3 (4.60%)	5.80%
Flexor carpi radialis	30.7 ± 24.3 (15%)	28.4 ± 23.8 (13.80%)	28.4 ± 23.8 (14.40%)	33.3 ± 22.6 (15.20%)	18.4 ± 23.4 (8.80%)	23.4 ± 22.9 (5.10%)	13%
Flexor digitorum profundus	6.9 ± 13.2 (3.50%)	16.9 ± 21.9 (8.20%)	3.8 ± 9.2 (1.80%)	4.1 ± 13.3 (1.70%)	0 (0%)	2.3 ± 7.9 (1%)	2.70%
Flexor digitorum superficialis	41.5 ± 11.6 (21.10%)	40 ± 17.9 (19.40%)	43.8 ± 13.8 (22.20%)	40.8 ± 14.5 (19.10%)	36.9 ± 17.7 (17.70%)	31.5 ± 22.4 (14%)	18.80%
Flexor pollicis longus	4.2 ± 7.8 (2.10%)	30.7 ± 7.21 (1.40%)	6.1 ± 9.2 (3.10%)	2.0 ± 6.6 (0.80%)	5.3 ± 10.0 (2.60%)	6.1 ± 14.9 (2.70%)	2.20%
Adductor pollicis	7.3 ± 9.3 (3.70%)	11.1 ± 10.4 (5.40%)	15.3 ± 8.4 (7.80%)	16.6 ± 18.5 (7.70%)	17.6 ± 16.7 (8.40%)	16.1 ± 13.3 (7.10%)	6.80%
Flexor pollicis brevis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1.5 ± 5.3 (0.70%)	0 (0%)	0 (0%)	0.10%

プログラムの作成が必要である。

上肢末梢部の改善に関しては、今回の結果からは有意差は得られなかった。重度片麻痺患者は痙性を利用してつまみ等の補助動作を行っている例も少なくないため、長母指屈筋、短母指屈筋、母指内転筋等へのBoNT-A投与はADL状況を考慮したことが要因と推察する。特に母指の機能に関しては痙性を利用し、薬袋等の小袋の開封や上衣チャックの開閉等の補助動作を行っている場合がある。その為、今回の結果では末梢へのBoNT-A投与量が少なかったことや、中枢部から改善していくことが言われていることから有意差が得られなかったことが考えられる。手指のBoNT-A投与はADL低下を防ぐ為、ストレッチに加え振動刺激などを取り入れ、一時的に痙性を抑制した状態でADLを評価し医師に伝えろといった工夫をすることも有効であると考えられる。

以上の事から、発症より長期間経過していても、BoNT-A投与とりハビリテーションの併用により中枢部が緩やかに回復していくことが示唆された。慢性期における重度片麻痺の上肢機能は中枢部から回復することを念頭に置き、注射部位の検討、BoNT-A投与の時期や投与回数、作業療法の内容、障害の重症度に合わせた自主練習の指導についてさらに検討が必要である。また、末梢に対するBoNT-A投与はADLでの使用状況等を評価し、ADLを阻害しないよう医師に伝達できる視点が重要であると考えられる。

最後に、現在の介護保険制度では、要介護被保険者は介護保険下のリハビリテーションに移行することが推奨されている。脳卒中後遺症による介護保険利用者は重度片麻痺である場合が多く、“機能回復”を重要視している場合も少なくない。よって今回の結果からも、慢性期・生活期と言われる時期を担う脳卒中後遺症のリハビリテーションは、とくに中枢部からの上肢機能回復を意識し、障害度合いに合った適切な自主トレーニングに重きを置いたりリハビリテーションの視点が必要であると考えられる。

V. 結 語

今回、脳卒中後の重度片麻痺に対する6回の

BoNT-A投与とりハビリテーションの併用を行った。維持期の重度麻痺においてもBoNT-A投与とりハビリテーションを併用することで改善が得られる可能性があることが示された。今後は作業療法士が介入するリハビリの頻度の統一や目標設定などを明確にし、BoNT-A投与の時期や回数、訓練内容、重症度に合った自主トレーニングをより追究する必要がある。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Devine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke*. 1992 ; 23 : 1084-9.
- 2) 角田 亘, 安保雅博, 清水正人, 笹沼仁一, 岡本隆嗣, 原寛美, 木村知行, 武居光雄. 脳卒中後上肢片麻痺に対する低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中作業療法の併用療法 : 1,000人超の患者に対する治療経験. *脳卒中*. 2013 ; 35 : 274-80.
- 3) 痙縮に対するリハビリテーション. 日本脳卒中学界脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中資料ガイドライン2015. 東京 : 協和企画 ; 2015. P295-7.
- 4) Woodbury ML, Vellozo CA, Richards LG, Duncan PW. Rasch analysis staging methodology to classify upper extremity movement impairment after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Aug;94(8):1527-33.
- 5) Lagalla G, Danni M, Reiter F, Ceravolo MG, Provinciali L. Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000 ;79:377-84; quiz 391-4.
- 6) Bakheit AM, Fedorova NV, Skoromets AA, Timerbaeva SL, Bhakta BB, Coxon L. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 ;75:1558-61.
- 7) 小澤弘幸, 吉澤いづみ, 佐瀬洋介, 田口健介, 亀田有美, 小林健太郎 ほか. 脳卒中後の痙性上肢麻痺に対するA型ボツリヌス毒素投与と自主トレーニングを主体とした作業療法の併用療法 : 手指機能への治療効果について. *慈恵医大誌*. 2014;129:49-57.
- 8) 伊東寛史, 池谷正人, 竹川徹, 安保雅博. A型ボツリヌス毒素の複数回投与と作業療法の併用により上肢機能の改善を認めた1症例. *慈恵医大誌*. 2016;131:41-7.

- 9) 竹川徹, 原貴敏, 角田亘, 小林一成, 佐瀬洋介, 安保雅博. 脳卒中後の上肢痙縮への2度のA型ボツリヌス毒素投与が上肢運動機能へ与える効果. *Jpn J Rehabil Med.* 2014;51:38-46.
- 10) Abo M. How many times should we have BoNT-A treatments to improve the severe upper limb paralysis due to the stroke? *J Rehabil Med.* 2015;47(suppl. 54):137.
- 11) Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7:13-31.
- 12) Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67:206-7.
- 13) 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 Dec;113(4):469-75.
- 14) Takekawa T, Kakuda W, Taguchi K, Ishikawa A, Sase Y, Abo M. Botulinum toxin type A injection, followed by home-based functional training for upper limb hemiparesis after stroke. *Int J Rehabil Res.* 2012 Jun;35(2):146-52.
- 15) 安保雅博, 竹川徹. リハビリテーション外来診療のあるべきすがた: 脳卒中ボツリヌス毒素を用いた上肢機能のリハビリテーション. *Jpn J Rehabil Med.* 2014 ; 51:179-82 .