

脳卒中後遺症の治療： ボツリヌス療法と経頭蓋磁気刺激(TMS)療法

琉球大学病院 リハビリテーション部長 / 科長 特命教授 山田 尚基

【要旨】

脳卒中後遺症の代表格である片麻痺と痙縮は患者の QOL を著しく低下させる。脳卒中患者の 25 ～ 45% に痙縮が発生し、日常生活動作や社会復帰を妨げる主要因となる。

痙縮治療にはリハビリテーション、筋弛緩薬、神経ブロック、ボツリヌス療法、外科的治療がある。ボツリヌス療法は痙縮が発症している筋肉に筋肉内投与し、過剰な筋収縮伝達物質を抑制することで局所的筋弛緩をもたらす。

上下肢麻痺に対し、反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法は非侵襲的に大脳皮質を刺激し、神経可塑性を誘導し、障害側大脳や健常側大脳の活動性を調整し、痙縮改善と運動機能回復を促進する。これらは数週間の短期入院による集中的リハビリテーション治療との組み合わせで相乗効果を発揮する。認知症や神経疾患（パーキンソン病など）および精神疾患などへの臨床研究・治療が盛んに行われており、特に回復に向けた刺激方法と機能回復を目指す複合的戦略が重要である。

はじめに

脳卒中は本邦における要介護の原因疾患の第 2 位であり、その後遺症である片麻痺や痙縮は患者の QOL を著しく低下させる。従来、脳卒中後の運動機能回復には限界があるとされ、軽度麻痺では発症後 3 ～ 6 週、重度麻痺では 6 ～ 11 週でプラトーに達するとされてきた。しかし近年、リハビリテーション医学の進歩により、ボツリヌス療法や反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法といった新たな治療法が開発され、従来の回復の限界を突破する可能性が示されている。本稿では、脳卒中後遺症の二大症状である片麻痺と痙縮に対する治療戦略、特にボツリヌス療法と TMS 治療について概説する。

1. 脳卒中後遺症の病態：片麻痺と痙縮

脳卒中後遺症において運動機能に関わる二大症状は、「片麻痺」と「痙縮」である。片麻痺は片側の上肢・下肢が随意的に動かせなくなる

状態であり、痙縮は麻痺した上肢・下肢の筋肉が異常に緊張して固くなる状態である。Lance による定義では、痙縮とは「速度依存性の伸張反射ならびに腱反射亢進により、筋緊張が高まった運動障害で、上位運動ニューロン症候群の一つ」とされる (図 1)。

痙縮は脳卒中、頭部外傷、無酸素脳症、脊髄損傷、脳性麻痺、多発性硬化症などの中枢神経疾患によって生じる。脳卒中発症後 12 ヶ月の時点では約 38% の患者に痙縮が認められる。上位運動ニューロン症候群では、陽性徴候として痙縮、腱反射亢進、クロウヌス、病的共同運動などが、陰性徴候として筋力低下、巧緻性低下、動作の遅さなどが出現する。典型的には上肢の屈筋優位、下肢の伸筋優位の Wernicke-Mann 肢位を呈する。

痙縮は疼痛、関節可動域制限、整容・衛生面の問題、ADL 障害など多岐にわたる問題を引き起こす。特に上肢では、手指が開けない、脇

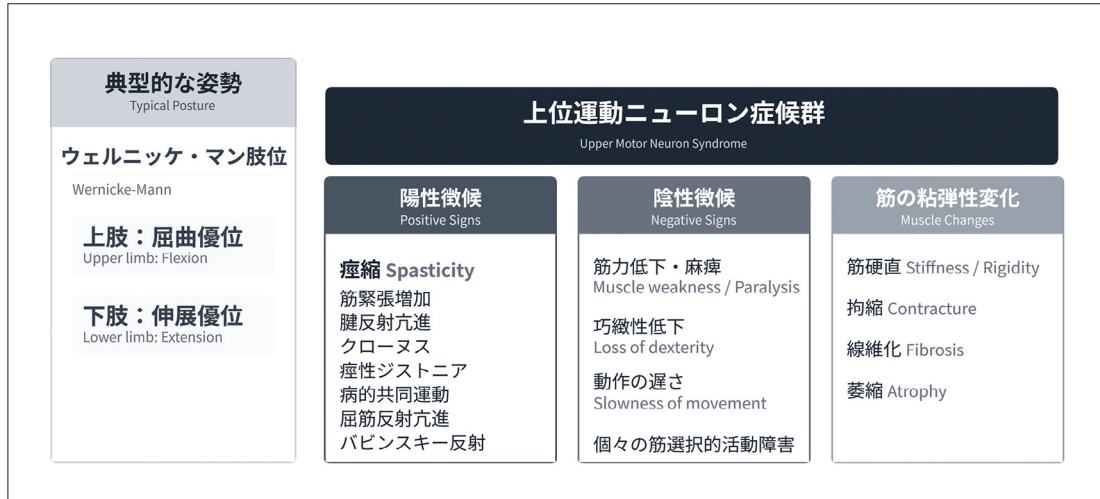


図1：上位運動ニューロン症候群の構造

【表1】痙縮治療の分類と特徴

	全身性治療	局所性治療
可逆性・保存的	経口筋弛緩薬 バクロフェン髄注療法	ボツリヌス療法 神経ブロック
非可逆性・外科的	機能的脊髄後根切断術 後根進入部遮断術	選択的末梢神経縮小術 腱移行術、関節固定術
すべてに併用	リハビリテーション・装具療法	

が開かない、物が掴めない・離せないといった機能障害が生じ、下肢では内反尖足による歩行障害が頻度の高い問題となる。

2. 痙縮治療の全体像

痙縮治療は、その部位（局在性か全身性か）、重症度、患者の治療目標によって選択される。保存的治療として、①リハビリテーション（ストレッチ、関節可動域訓練、装具療法）、②経口筋弛緩薬（バクロフェン、チザニジン、ダントロレンなど）、③神経ブロック（フェノールブロック、エタノールブロック）、④ボツリヌス療法、⑤バクロフェン持続髄注療法が挙げられる。外科的治療として、⑥選択的末梢神経縮小術、⑦機能的脊髄後根切断術、⑧後根進入部遮断術などがある（表1）。

これらの治療法は、可逆性と侵襲性、全身性と局所性という観点から分類できる。経口筋弛緩薬は全身性・可逆的だが、眠気や脱力などの副作用が問題となり、十分な効果を得るのが困難な場合が多い。バクロフェン髄注療法は全身

性・可逆的で強力な効果を持つが、ポンプ埋込術が必要で侵襲的である。神経ブロックは局所性だが、感覚障害のリスクがあり、手技に熟練を要する。外科的治療は非可逆的であり、慎重な適応判断が必要である。

3. ボツリヌス療法

【作用機序と特徴】

A型ボツリヌス毒素（BoNT-A）は、Clostridium botulinumによって産生される分子量約15万の神経毒である。BoNT-Aは神経筋接合部でエンドサイトーシスによって神経終末に取り込まれ、アセチルコリン放出に参与するSNAP-25蛋白を分解する。これにより神経筋接合部におけるアセチルコリン放出が阻害され、筋弛緩作用が発揮される。

本邦では2010年に脳卒中後の上肢痙縮・下肢痙縮に対して保険適応となった。現在では、ボトックス®（オナボツリヌストキシンA）とゼオマイン®（インコボツリヌストキシンA）が使用可能である。臨床効果は投与後3～7日で出現し、約3～4ヶ月持続する（図2）。

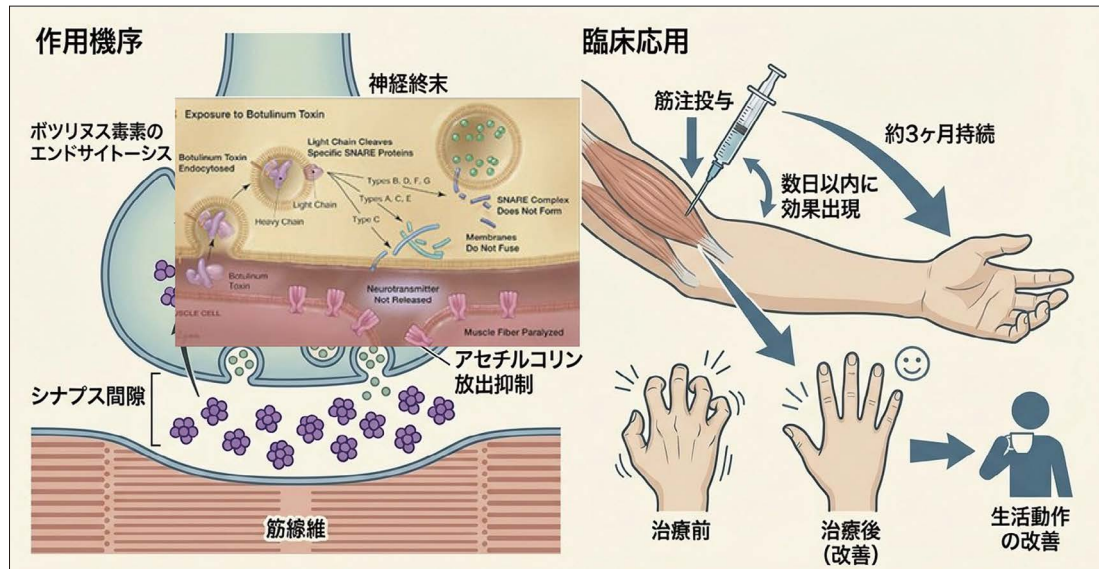


図2 ボツリヌス療法の筋注投与からの作用機序

【投与方法と適応】

痙縮筋に対する投与量は、痙縮の程度や筋の大きさから決定される。上肢では各筋に10～100単位程度、下肢では30～200単位程度を標的筋に筋注投与する。本邦ではボトックス®とゼオマイン®の2つの薬剤が認可されているが、上肢痙縮・下肢痙縮・上下肢痙縮で投与可能な総量の保険適応単位数が異なる。モーターポイントを厳密に探す必要はなく、筋腹に確実に注入されれば十分な効果が期待できる。ただし、超音波ガイド下や筋電図ガイド下での投与により、より正確な投与と必要な単位量減少が可能となる。

適応判断のポイントは、①筋に痙縮が存在する (Modified Ashworth Scale 2以上)、②筋力低下が著明でない、③治療目標が明確である、の3点である。発症後の経過時間は適応に関係しない。ただし、二次的变化 (拘縮、強直) が進行している場合は効果が限定的となる。

【副作用と安全性】

重篤な副作用は極めて稀であるが、投与量が過剰な場合は筋弛緩効果が過度に発現することがある。最も頻度の高い副作用は、薬剤の効きすぎによる脱力である。その他、注射部位の疼痛、感覚鈍麻、筋痛、倦怠感などが報告されているが、いずれも一過性かつ可逆性である。重

大な副作用として、ショック・アナフィラキシー様症状 (0.01%未満)、遠隔筋への影響による呼吸障害・嚥下障害 (0.63%) が挙げられる。

【リハビリテーションとの併用】

ボツリヌス療法の効果を最大化するには、リハビリテーションとの併用が不可欠である。投与後約8週までは集中的なりハビリテーションを行うことが推奨される。ストレッチ、関節可動域訓練、装具療法、能動的運動訓練を組み合わせることで、痙縮軽減だけでなく機能改善も期待できる。

【エビデンス】

脳卒中治療ガイドライン 2021〔改訂 2025〕

脳卒中後の上下肢痙縮を軽減させるため、もしくはその運動機能を改善させるために、ボツリヌス毒素療法を行うことが勧められる (推奨度A、エビデンスレベル高)。本治療は良質な複数のランダム化比較試験による一貫したエビデンスに基づいており、今後の研究により評価が変わることはまずないとされる。ボツリヌス毒素療法は発症後3ヶ月以内の亜急性期に施行された場合でも関節運動を改善させ、痙縮関連疼痛を軽減する。治療はリハビリテーション治療との統合的アプローチが必須であり、物理療法との併用により効果が最大化される。

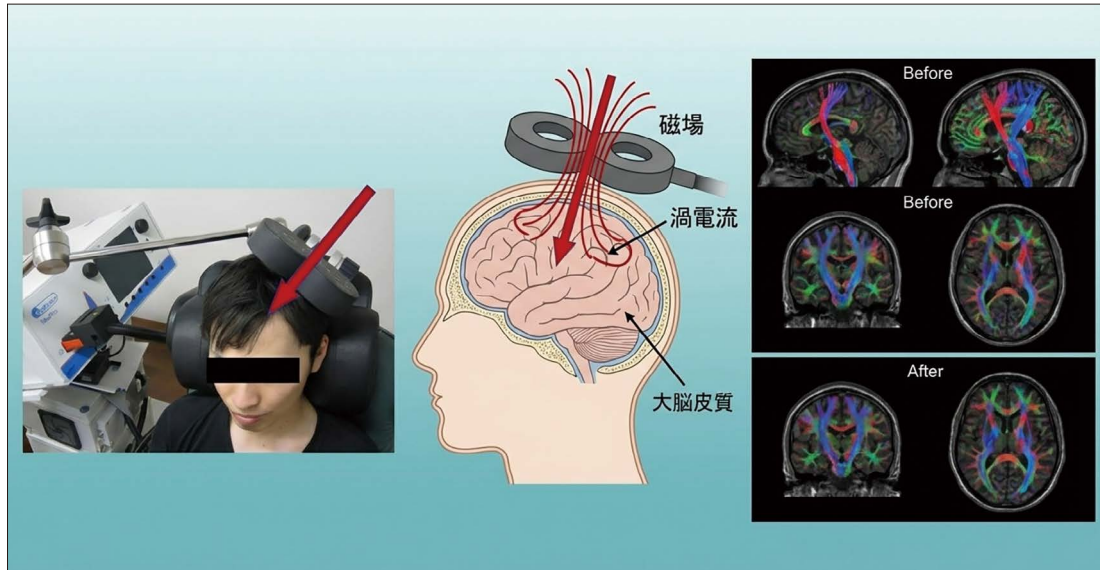


図 3

海外のガイドライン； UK National Clinical Guideline for Stroke 2023

持続的または進行性の焦点性痙縮を有し、治療目標（疼痛緩和、ケアの容易さなど）が特定できる脳卒中後患者に対して、ボツリヌス毒素の筋肉内注射を提供すべきである（強い推奨）。本推奨は複数のランダム化比較試験とシステマティックレビューに基づいている。治療は専門的多職種チーム内で実施され、リハビリテーション治療、副子固定、またはギプス固定を12週間併用することが求められる。目標達成度は注射3～4ヶ月後に評価し、患者の反応に応じて次の治療を計画する。

国際的コンセンサス

脳卒中後の上下肢痙縮に対するボツリヌス療法は、日本および欧米の全ての最新ガイドラインにおいて、強い推奨と高いエビデンスレベルを持つ標準治療として確立されている。複数の高質ランダム化比較試験およびシステマティックレビューにより、痙縮の重症度軽減、関節可動域の改善、疼痛緩和、日常生活動作の改善、介護負担の軽減、拘縮・変形の予防における有効性が実証されている。治療効果を最大化するためには、多職種チームアプローチによる包括的管理、リハビリテーション治療や物理療法との併用、明確な治療目標の設定と標準化された効

果測定が不可欠である。本治療は、受動的機能（ケアの容易さ）と能動的機能（動作改善）の両面において患者とその介護者に利益をもたらす、エビデンスに基づいた有効な治療法である。

4. 反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法【作用機序と原理】

脳卒中後の機能回復は、大脳他部位が機能を代償することで実現される。しかし従来、この回復には限界があるとされてきた。反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法は、この機能代償能力を増強させる治療法である。rTMSにより脳の可塑性が増し、機能的再構築が促進される（図3）。

具体例としては、非損傷側（健側）大脳半球の運動野賦活に抑制方向のrTMSを照射し、健側大脳からの過剰な抑制を減弱させることで、損傷側（患側）大脳の活動を促進する。これにより、患側大脳による運動制御の回復と、機能代償の促進が期待できる。

【治療プロトコル】

rTMS療法は、従来の高頻度・低頻度刺激から、シータバースト刺激（TBS）やバイラテラル刺激など、より効率的で生理学的な刺激法へと進化している（表2）。特にTBSは、わずか数分の刺激時間で従来法と同等の効果が期待

表2 疾患別 rTMS 治療プロトコル

疾患	プロトコル名	刺激部位	刺激頻度	刺激強度
脳卒中後上肢麻痺	患側高頻度刺激	患側 M1	10 Hz	RMT 90%
脳卒中後上肢麻痺	健側低頻度刺激	健側 M1	1 Hz	RMT 90%
脳卒中後下肢麻痺	健側低頻度刺激	健側 M1 下肢領域	1 Hz	RMT 90%
脳卒中後下肢麻痺	患側 iTBS	患側 M1 下肢領域	iTBS	AMT 80%
うつ病	左 DLPFC 高頻度刺激	左 DLPFC	10 Hz	RMT 120%
うつ病	左 DLPFC iTBS	左 DLPFC	iTBS	AMT 120%
パーキンソン病	両側 M1 高頻度刺激	両側 M1	10 Hz	RMT 90%
パーキンソン病	補足運動野 iTBS	SMA	iTBS	AMT 80%
認知症・MCI	左 DLPFC 高頻度刺激	左 DLPFC	20 Hz	RMT 90～100%
認知症・MCI	複数部位刺激	両側 DLPFC+ 楔前部	10～20 Hz	RMT 90～100%
M1= 一次運動野、DLPFC= 背外側前頭前野、SMA= 補足運動野、RMT= 安静時運動閾値、AMT= 活動時運動閾値、iTBS= 間欠的シータバースト刺激、AD= アルツハイマー病、MCI= 軽度認知障害				
全プロトコルでリハビリテーションまたは認知訓練の併用を推奨。初回治療で効果があった症例には3～6ヶ月ごとの維持療法を推奨。				

でき、外来治療への適用可能性が高い。いずれのプロトコルにおいても、刺激直後の集中的リハビリテーションが必須であり、これなくして rTMS の効果は限定的である。今後、大規模臨床試験により TBS の有効性が確立されれば、脳卒中リハビリテーションにおける rTMS 療法は、より普及し、標準治療としての地位を確立するであろう。現時点では、各施設の状況、患者の病期・病態、治療目標に応じて、適切なプロトコルを選択し、個別化された治療計画を立てることが最も重要である。

【適応と効果】

効果がより期待できる条件と適応は以下の通りで、①麻痺側上肢の手指を少しでも伸展できる、②発症後1年以上経過し回復がプラトーに達している、③生活が自立している、④心臓ペースメーカーや頭蓋内金属がない、⑤痙攣の既往がない、などの条件を満たす患者である。本治療は軽度から中等度の上肢麻痺や下肢麻痺

による歩行障害に効果を示す。患者からは「箸が使えるようになった」「両手で靴紐が結べた」「パソコンが打てるようになった」「仕事に復帰できた」などの声が聞かれる。失語症に対しても、言語機能代償部位に rTMS を照射し、その後集中的言語訓練（毎日2～3時間×10～14日間）を行うプロトコルが研究されている。また、下肢麻痺、難治性疼痛、パーキンソン病、認知症、嚥下障害などへの応用も実施している。

【安全性】

rTMS は非侵襲的治療法として、国内外の最新エビデンスにより極めて高い安全性が確認されている。重篤な副作用は極めて稀であり、最も多い副作用である頭皮の不快感や頭痛は一過性である。痙攣誘発のリスクは0.003-0.07%と極めて低く、安全性ガイドラインに従った適切な患者選択と実施体制により、安全に使用できる。脳卒中後痙攣への応用も進んでおり、上肢痙攣への有効性が示されている。

5. 複合的治療戦略と今後の展望

脳卒中後遺症に対する最適な治療は、これらの治療法を適切に組み合わせることである。痙縮に対してはボツリヌス療法で筋緊張を軽減し、その効果が発現している期間に rTMS と集中的リハビリテーションを併用することで、機能回復を最大化できる。ボツリヌス療法により痙縮が軽減された状態では、リハビリテーションの効果が向上し、rTMS による可塑性促進効果もより発揮されやすくなる。

重度痙縮や全身性痙縮に対しては、バクロフェン髄注療法とボツリヌス療法の併用も有効である。バクロフェン髄注で全体的な痙縮を軽減し、残存する局所の痙縮にボツリヌス療法を追加することで、より良好な結果が得られる。

今後の展望として、再生医療の応用が期待されている。iPS 細胞由来の細胞移植による機能再建や、ロボット療法、拡張現実 (VR) 技術との組み合わせなど、新たな治療法の開発が進められている。rTMS の応用範囲も、下肢麻痺、失語症、難治性疼痛、パーキンソン病、嚥下障害などへ拡大する研究が進行中である。

おわりに

脳卒中後遺症の治療は、従来の「回復の限界」という概念を超え、新たな段階に入っている。ボツリヌス療法は局所性痙縮に対する第一選択として確立され、日本脳卒中治療ガイドラインでも高いエビデンスレベルで推奨されている。rTMS 療法は、発症後慢性期であっても機能改善が期待できる画期的な治療法である。

これらの治療法の成功には、適切な適応判断と、リハビリテーションとの綿密な連携が不可欠である。ボツリヌス療法も rTMS 療法も、単独では効果が限定的であり、集中的なリハビリテーションとの併用により真価を発揮する。

今後は、これらの治療法に加え、再生医療、ロボット療法、VR 技術などを組み合わせた複合的アプローチにより、さらなる機能回復が期待される。脳卒中後遺症に苦しむ患者の QOL 向上のため、多職種連携による包括的治療戦略の構築が重要である。



問題

次の設問 1 ～ 5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 脳卒中患者の 25 ～ 45 % に痙縮が発生し、日常生活動作や社会復帰を妨げる主要因となる。
- 問 2. ボツリヌス療法は、痙縮が発症している筋肉に筋肉内投与し、過剰な筋収縮伝達物質（アセチルコリン）を抑制することで局所的筋弛緩をもたらす治療法である。
- 問 3. 従来、脳卒中後の運動機能回復は、軽度麻痺では発症後 3 ～ 6 週、重度麻痺では 6 ～ 11 週でプラトーに達するとされてきたが、近年の新しい治療法により回復の限界を突破する可能性が示されている。
- 問 4. 反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法は、侵襲的に大脳皮質を直接刺激し、神経可塑性を誘導する治療法である。
- 問 5. ボツリヌス療法や rTMS 療法は、数週間の短期入院による集中的リハビリテーション治療との組み合わせで相乗効果を発揮する。



7月号 (Vol.62)
の正解

新しいBLS ガイドライン 2025：押さえておきたい一次救命処置のポイント

問題

次の設問 1 ～ 5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. JRC 蘇生ガイドライン 2025 における成人 BLS の基本戦略として、最も重要とされるものは「早期認識・質の高い胸骨圧迫・早期 AED 使用」である。
- 問 2. JRC 蘇生ガイドライン 2025 の成人 BLS について、2020 版からアルゴリズムが大きく変更され、胸骨圧迫は推奨されず AED による除細動のみが推奨される。
- 問 3. 診療所における BLS 体制整備に関して、JRC 蘇生ガイドライン 2025 の流れに合致した取り組みとしてスタッフ全員を対象とした定期的な BLS 訓練と、短時間のショートトレーニングを組み合わせるのが良い学習方法である。
- 問 4. 胸骨圧迫と人工呼吸の「質」に関する 2025 版の記載として、胸骨圧迫の深さや速さは、患者ごとに自由に決めてよい。
- 問 5. JRC 蘇生ガイドライン 2025 の趣旨に沿うと、地域における BLS 普及に関する開業医の役割として、自治体や消防が行う AED 講習会に協力し、地域住民や学校・企業への啓発活動にも関与することが求められている。

正解 1.○ 2.× 3.○ 4.× 5.○

