

## 斜視のボツリヌス毒素療法における薬用量と眼位変化の検討

木村 久<sup>1)2)</sup>, 新井 紀子<sup>1)</sup>, 岡 真由美<sup>1)</sup>, 酒井 尚子<sup>1)</sup>, 深井小久子<sup>1)2)</sup>, 田淵 昭雄<sup>1)2)</sup><sup>1)</sup>川崎医科大学眼科学教室, <sup>2)</sup>川崎医療福祉大学感覚矯正学科

## 要 約

斜視のボツリヌス毒素治療において、薬用量の違いが内斜視と外斜視の眼位にどのように影響するか、その用量依存性について調べた。内斜視 15 例、外斜視 15 例を対象として、ボツリヌス A 型毒素の投与を初回 0.25 U から開始し、内斜視では 2.5 U/回まで、外斜視では 10 U/回まで増量した。平均投与回数は、それぞれ 3.6 回、5.2 回であった。投与から 7～14 日までに起こった眼位変化を最大眼位変化とした。眼位のもどりは 2～6 か月で止まるので、この時点で残存している眼位変化を持続効果とした。その結果、少量(0.25 U)から常用量～多量(2.5～10 U)まで増量すると各投与における最大効果は大きくなったが、いずれも 10～30 Δ の範囲にあり、薬用量による差は小さかった。1 U 当りに換算した眼位変化は少量投与の場合において大きかった。同じ薬用量では内斜視の方が外斜視よりも効果が大きかった。眼位のもどりは少量投与と常用量～大量ともに 8～21 Δ の範囲にあり差は小さかったが、1 U 当たりのもどりは少量投与の場合において大きかった。内斜視では薬用量が多いほど持続効果は大きくなる傾向にあったが、外斜視では薬用量による持続効果の変化は少なかった。内斜視では薬用量を対数目盛り上におくと眼位変化との間に大まかな直線関係が認められ、増量することにより 1 U 当たりのもどりは少なくなり、効果が持続していた。外斜視では増量しても持続効果の増大はわずかであった。本療法による斜視治療で十分な効果を得るには頻回投与で効果を蓄積させることが有効であると考えられた。(日眼会誌 100: 213-218, 1996)

キーワード：ボツリヌス毒素, 内斜視, 外斜視, 用量依存性

## The Dose-response Relationship in Treatment of Strabismus with Botulinum Toxin

Hisashi Kimura<sup>1)2)</sup>, Noriko Arai<sup>1)</sup>, Mayumi Oka<sup>1)</sup>, Naoko Sakai<sup>1)</sup>, Sakuko Fukai<sup>1)2)</sup> and Akio Tabuchi<sup>1)2)</sup><sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Kawasaki Medical School<sup>2)</sup>Department of Sensory Science, Kawasaki University of Medical Welfare

## Abstract

The dose-response relationship between botulinum toxin and the alteration of ocular alignment of 15 esotropia cases (ET) and 15 exotropia cases (XT) was evaluated. We began with a dose of 0.25 units (U) per injection and stepped it up to 2.5 U per injection in ET and to 10 U per injection in XT. The average number of injections was 3.6 and 5.2, respectively. The maximum effect on ocular alignment developed 7 to 14 days after injection, and following recurrences ceased within 2 to 6 months, indicating a lasting effect. The maximum effect of each injection was within the limits of 10 to 30 prism diopters (Δ). The maximum effect per unit dose of the small dose injection was greater than that of the large dose injection. In each dose, a greater effect was observed in the ET than in the XT. Recurrence was

within the limits of 8 to 21Δ with both small dose injection and large dose injection. The recurrence amount per unit dose was greater with small dose injection than with large dose injection. The larger the dose injected, the more lasting was the effect obtained. This tendency was more prominent in ET than in XT. A roughly linear relationship between the dose and the ocular alignment was obtained on logarithmic graph paper, and the recurrence was reduced when the dose was increased. These findings suggest that repetitive injection effectively accumulates, resulting in a lasting effect. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 213-218, 1996)

Key words: Botulinum toxin, Esotropia, Exotropia, Dose-response relationship

別刷請求先: 701-01 岡山県倉敷市松島 577 川崎医科大学眼科学教室 木村 久  
(平成7年5月22日受付, 平成7年10月24日改訂受理)

Reprint requests to: Hisashi Kimura, M.D. Department of Ophthalmology, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama-ken 701-01, Japan

(Received May 22, 1995 and accepted in revised form October 24, 1995)

## I 緒 言

ボツリヌス毒素療法は筋の過緊張性疾患の治療に用いられる。現在のところ、斜視<sup>1)2)</sup>、眼瞼・顔面痙攣<sup>3)~6)</sup>、痙性斜頸<sup>7)</sup>、書痙<sup>8)</sup>、痙攣性発声障害<sup>9)</sup>などが適応疾患と考えられ、英国、米国では広く使用されている。我が国でも国産、米国産の臨床治験が行われており、治療効果が確認されている。

ボツリヌス毒素を用いた斜視治療は手術療法と比較して、結膜切開が不要、外眼筋を切断しない、全身麻酔が不要、外来通院で行えるなどの長所がある反面、用量依存性が一定でない、眼位のもどりがあため繰り返し注入が必要、斜視の中でも適応となる型と効果が期待できない型があるなどの短所があるとされる。著者らは一時的な麻痺が日常生活を困難にするため少量投与から開始しているが、同一症例に等量を用いても眼位変化が異なることをしばしば経験したため、薬用量と効果、もどり、持続効果などの関係を検討した。

## II 対象と方法

### 1. 症 例

川崎医科大学附属病院眼科を訪れた未治療の内斜視15例(4~23歳)、外斜視15例(6~36歳)を対象とした。このうち、内斜視はすべて1歳以前の発症が確認された先天内斜視であり、外斜視はすべて間歇性外斜視であるが、2例の二重対応間歇性外斜視を含んでいる。インフォームド・コンセントとして、治験であること、手術療法を選択できること、数回の投与でも十分な効果が得られない場合があること、局所麻酔下で行うこと、一過性の

眼瞼下垂や上下ずれなどの副作用が起こる場合があることなどを説明して同意を得た。

### 2. ボツリヌス毒素の投与

千葉県血清研究所製造のボツリヌスA型毒素(Botulinum type A toxin)を使用した。麻酔には塩酸オキシプロカイン(ベノキシル®)の点眼を4回行った。注射針を外眼筋に確実に刺入するために、注入針を兼ねた電極を用い、サウンドモニター筋電計で筋電音を確認しながらボツリヌス毒素の溶解液を注入した。0.05 mlの生理食塩水に溶解したボツリヌス毒素の量は、0.25 U、0.5 U、1.25 U、2.5 U、5.0 Uである。各症例への投与は0.25 U/回から開始し効果をみながら2~6か月毎に再投与し、内斜視は最高2.5 U/回、外斜視は最高10 U/回まで増量した。内斜視では片眼の内直筋に、外斜視では5.0 U/回以下は片眼の外直筋に投与し、5.0 U/回以上は分割して両眼の外直筋に投与した。投与回数は、内斜視では平均3.6回、外斜視では同5.2回であった。各量の投与回数は1回のみとし、同一量の反復投与は行わなかった。

### 3. 評価方法

ボツリヌス毒素による最大眼位変化が現れるのは投与後7~14日後であり、その後始まる眼位のもどりは2~6か月で止まる。このため、投与後7~14日と2~6か月に測定した眼位から薬用量と最大眼位変化、眼位のもどり、持続効果などの関係を調べた。

## III 結 果

各例の薬用量と眼位を表1に示す。ボツリヌス毒素投与後、すべての例において7~14日まで眼位変化は最大値を示し、その後徐々に斜視の再発(もどり)が起こった。

表1A 内斜視例の眼位経過と薬用量

症例	年齢	性	前	0.25 U 直後	安定後	0.5 U 直後	安定後	1.25 U 直後	安定後	2.5 U 直後	安定後
ET 1	7	M	40	25	35	10	30	0	30	10 XT	25
ET 2	12	M	45	20	40	10	25	10	20	20 XT	8
ET 3	6	F	35	25	35	10	30	20	25	6	18
ET 4	8	F	25	16	25	0	18	4 XT	4	—	—
ET 5	15	M	30	25	25	16	25	0	25	4 XT	15
ET 6	7	F	45	20	45	8	40	8 XT	25	10 XT	20
ET 7	23	M	30	15	25	8	20	10	20	4	14
ET 8	16	F	25	10	20	10	20	2 XT	8	—	—
ET 9	14	M	35	25	35	25	30	14	20	8 XT	0
ET 10	9	F	20	10	18	10	14	2 XT	0	—	—
ET 11	11	F	25	14	25	10	18	6	18	8 XT	2
ET 12	4	F	30	18	25	14	15	20 XT	8	8 XT	4
ET 13	10	M	18	10	18	6	12	4 XT	0	—	—
ET 14	8	M	30	14	25	—	—	12	14	20 XT	2
ET 15	12	F	18	8	18	0	16	8 XT	4	—	—

単位はプリズムジオプター。外斜した状態は数値の後にXT(外斜視)をつけた。U:ユニット, ET:内斜視

表 1 B 外斜視例の眼位経過と薬用量

症例	年齢	性	前	0.25 U 直後	安定後	0.5 U 直後	安定後	1.25 U 直後	安定後	2.5 U 直後	安定後	5.0 U 直後	安定後	10 U 直後	安定後
XT 1	24	M	50	30	50	20	45	16	40	8	45	4	50	—	—
XT 2	36	M	65	35	65	35	60	20	55	20	55	6	55	4 ET	50
XT 3	10	F	30	15	25	10	25	6	20	2	12	4	10	—	—
XT 4	16	F	28	28	28	14	28	4	20	0	14	0	8	—	—
XT 5	9	F	30	10	26	6	14	0	0	—	—	—	—	—	—
XT 6	6	M	24	8	20	8	18	0	16	0	4	—	—	—	—
XT 7	12	F	35	30	35	20	28	20	24	6	20	0	16	4 ET	12
XT 8	20	M	30	26	30	20	30	14	28	7	20	4	14	6 ET	10
XT 9	10	F	20	16	18	4	14	2	14	0	12	4 ET	8	—	—
XT 10	9	F	25	20	25	12	20	10	20	0	20	4 ET	16	—	—
XT 11	8	M	25	18	20	10	18	10	16	4	16	0	12	6 ET	4
XT 12	19	F	35	30	32	16	30	10	25	10	20	6	16	—	—
XT 13	25	F	30	22	30	25	26	20	28	10	24	—	—	—	—
XT 14	8	F	35	30	35	26	30	16	26	0	18	0	14	6 ET	8
XT 15	21	M	30	24	30	16	24	16	26	14	22	10	18	4	14

内斜した状態は数値の後に ET (内斜視) をつけた。

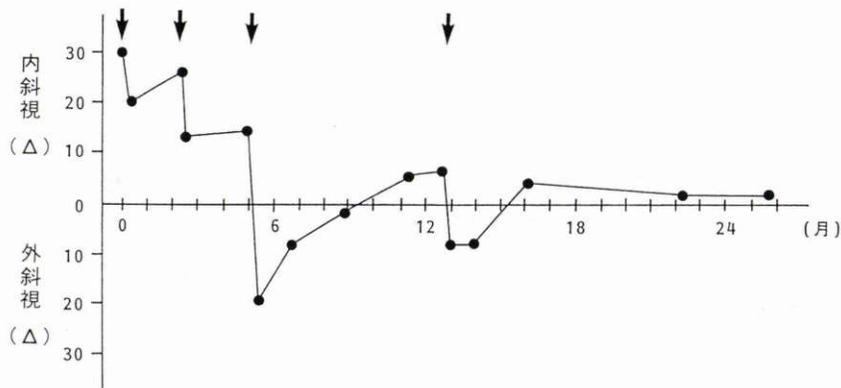


図 1 30 Δ (プリズムジオプター) 内斜視例の眼位経過。  
4 個の矢印はボツリヌス毒素の注入を示す。

図 1 に内斜視例の眼位経過を示す。

1. 最大眼位変化

最大眼位変化は薬用量が増すにつれて増加したが、増量するにつれて最大眼位変化の増加幅は減少した。各型用量を 1 U 当りに換算した最大眼位変化は少量投与時に大きかった。この傾向は内斜視、外斜視ともにみられた。2.5 U 以下での最大眼位変化の平均値を比較すると内斜視の方が大きかったが、有意差はなかった (危険率 5%)。

少量 (0.25 U) のボツリヌス毒素投与では最大眼位変化の平均値 ± 標準偏差は、内斜視は 13.1 プリズムジオプター (以下、Δ) ± 5.51 Δ, 外斜視は 10.0 Δ ± 8.00 Δ であった。一方、常用量 - 多量 (2.5 ~ 10 U) を用いた場合の最大眼位変化の平均値 ± 標準偏差は、内斜視では 28.9 Δ ± 7.94 Δ (2.5 U の場合), 外斜視では 19.8 Δ ± 6.70 Δ

(2.5 U), 21.0 Δ ± 11.5 Δ (5 U), 25.2 Δ ± 15.3 Δ (10 U) であった。薬用量を対数目盛り上におくとほぼ直線的な関係が認められた (図 2)。

最大眼位変化を 1 U 当りに換算すると、平均値 ± 標準偏差は少量投与の場合、内斜視では 52.4 Δ ± 22.0 Δ, 外斜視では 40.0 Δ ± 32.0 Δ であった。一方、常用量 - 多量を用いた場合の平均値 ± 標準偏差は、内斜視では 11.6 Δ ± 3.18 Δ (2.5 U), 外斜視では 7.92 Δ ± 2.68 Δ (2.5 U), 4.20 Δ ± 2.30 Δ (5 U), 2.52 Δ ± 1.53 Δ (10 U) であった。

2. 眼位のもどり

もどりが止まり安定した時点での眼位と最大効果出現時の眼位との差をもどり量とした。もどりの絶対値は薬用量による差は少なかったが、1 U 当たりのもどりは少量投与時に大きかった。この傾向は内斜視、外斜視ともにみられたが、有意差はなかった (危険率 5%)。外斜視の中

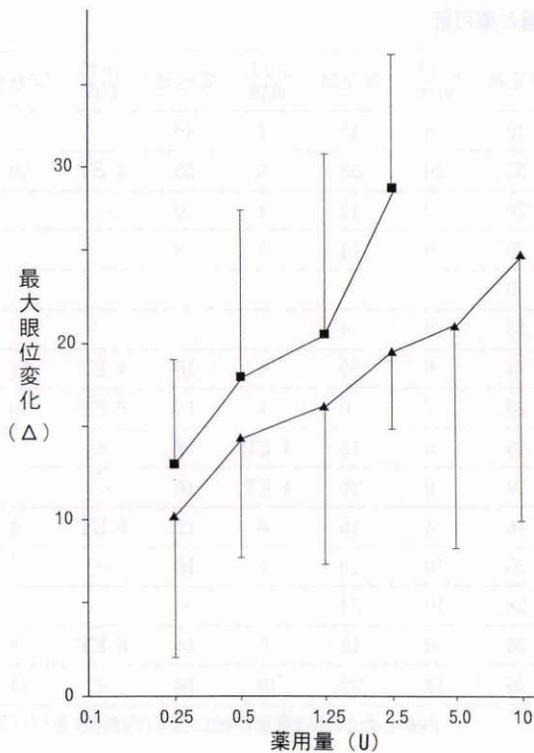


図2 薬用量と最大眼位変化.

■は内斜視, ▲は外斜視, 上下のバーは標準偏差を表す (以下同じ).

では二重対応間歇性外斜視のもどりが大きかった.

少量投与の場合のもどりの平均値±標準偏差は, 内斜視では  $11.3 \Delta \pm 4.77 \Delta$ , 外斜視では  $8.47 \Delta \pm 7.86 \Delta$  であった. 一方, 常用量—多量を用いた場合の平均値±標準偏差は, 内斜視では  $18.6 \Delta \pm 9.20 \Delta$  (2.5 U), 外斜視では  $16.4 \Delta \pm 8.95 \Delta$  (2.5 U),  $18.1 \Delta \pm 13.6 \Delta$  (5 U),  $20.3 \Delta \pm 16.3 \Delta$  (10 U) であった. 薬用量を対数日盛り上におくとほぼ直線的な関係が認められた (図3).

もどりの量を1 U当りに換算すると, 平均値±標準偏差は少量投与の場合, 内斜視では  $45.2 \Delta \pm 19.1 \Delta$ , 外斜視では  $33.9 \Delta \pm 31.4 \Delta$  であった. 一方, 常用量—多量を用いた場合の平均値±標準偏差は, 内斜視では  $7.44 \Delta \pm 3.68 \Delta$  (2.5 U), 外斜視では  $6.56 \Delta \pm 3.58 \Delta$  (2.5 U),  $3.62 \Delta \pm 2.72 \Delta$  (5 U),  $2.03 \Delta \pm 1.53 \Delta$  (10 U) であった.

### 3. 持続効果

投与前眼位と2~6か月経過して安定した時点での眼位の差を持続効果とした. 安定するまでの期間は, 内斜視では平均3.2か月, 外斜視では平均3.4か月であった. 内斜視では薬用量が多いほど持続効果は大きかったが, 外斜視では薬用量による差は少なかった. 内斜視と外斜視の2.5 U投与時における持続効果を比較すると内斜視の方が有意に大きかった (危険率1%). 1 U当りに換算すると少量投与時の持続効果が大きかった.

少量投与時の持続効果の平均値±標準偏差は, 内斜視では  $2.47 \Delta \pm 2.41 \Delta$ , 外斜視では  $1.53 \Delta \pm 2.00 \Delta$  で

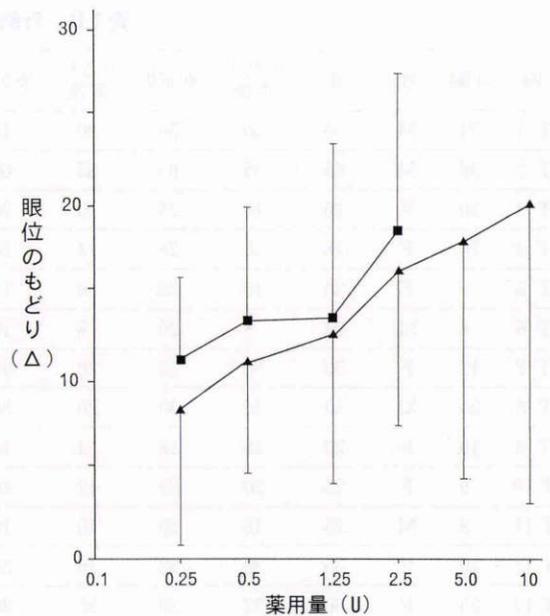


図3 薬用量と眼位のもどり.

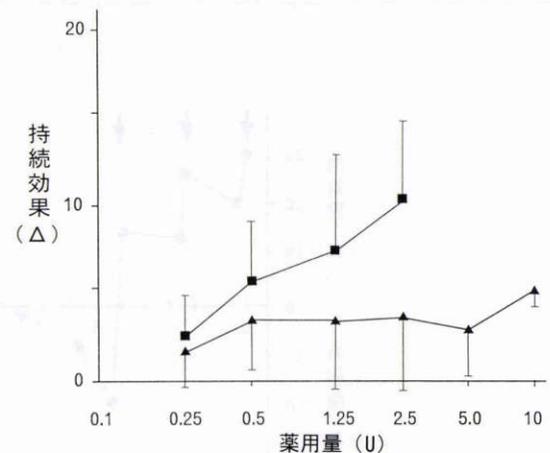


図4 薬用量と持続効果.

あった. 一方, 常用量—多量を用いた場合の平均値±標準偏差は, 内斜視では  $10.3 \Delta \pm 4.67 \Delta$  (2.5 U), 外斜視では  $3.71 \Delta \pm 4.21 \Delta$  (2.5 U),  $2.92 \Delta \pm 2.75 \Delta$  (5 U),  $5.17 \Delta \pm 1.46 \Delta$  (10 U) であった. 薬用量を対数日盛り上におくと, 内斜視ではほぼ直線的な関係が認められたが, 外斜視では薬用量を増しても持続効果の変化は少なかった (図4). 投与終了時の眼位(Δ)と投与開始前の眼位(Δ)の差を投与開始前の眼位(Δ)で除した値を矯正率とすると, 矯正率とその標準偏差は, 内斜視では  $75.3\% \pm 20.7\%$ , 外斜視では  $57.4\% \pm 26.0\%$  であった.

持続効果を1 U当りに換算すると, 平均値±標準偏差は少量投与の場合, 内斜視では  $9.88 \Delta \pm 9.64 \Delta$ , 外斜視では  $6.12 \Delta \pm 8.00 \Delta$  であった. 一方, 常用量—多量を用いた場合の平均値±標準偏差は, 内斜視では  $4.12 \Delta \pm 1.87 \Delta$  (2.5 U), 外斜視では  $1.48 \Delta \pm 1.68 \Delta$  (2.5 U),  $0.584 \Delta \pm 0.550 \Delta$  (5 U),  $0.517 \Delta \pm 0.146 \Delta$  (10 U) であった.

## IV 考 按

ボツリヌス毒素の薬用量と最大眼位変化, 効果発現後の眼位のもどり, 持続効果の関係について調べた。増量するほど最大眼位変化は大きくなったが, 比例関係にはなく, 増量につれて最大眼位変化の増加率は少なくなった。薬用量を対数目盛り上にとると, ほぼ直線的関係にあることが示された。内斜視において最大眼位変化ともどりはともに大きかったが, 最大眼位変化の方がより大きかった。外斜視よりも残存する持続効果が大きい結果となった。眼位のもどりは薬用量を増すほど多くなった。しかし, 1U 当たりには換算してみると, 投与量を増した場合は少量投与の場合と比較して, もどりは減少し, 持続効果は増していた。

2.5 U 投与時の最大眼位変化は 0.25 U 投与時のそれの 2.2 倍(内斜視), 2.0 倍(外斜視)であった。このように少量投与と常用量投与における眼位変化の差が小さいことについて, 今回は少量から開始して増量する投与方法をとったので, 2.5 U 投与に至るまでに持続効果の蓄積があったことが考えられる。実際, 0.25 U, 0.5 U, 1.25 U の計 3 回の投与で 20 Δ 内斜視の治癒した例があることを考慮すると<sup>10)</sup>, 少量投与の効果は無視できない。したがって, もし初回から 2.5 U 以上を用いたならば最大眼位変化は少量から開始した後に 2.5 U を用いた場合よりも大きい値を示したかも知れない。

眼位のもどりについてみると, 内斜視の方が外斜視よりも絶対値, 1U 当たりともに大きかった。少量投与時にこの傾向が強く, 常用量では差は小さかった。効果持続期間<sup>9)</sup>, 治癒率の高さ<sup>11)</sup>では内斜視が勝る報告があり, この結果は一見矛盾するように見える。しかし, 1U 当たりの最大眼位変化は内斜視の方が大きいこと, 両眼視機能その他の条件で症例毎に結果が異なること<sup>12)</sup>, 二重対間歇性外斜視のもどりが特に大きかったこと, 理由は明らかでないが治癒しやすい例があること, などが影響したことが考えられる。本療法において治癒率に影響する因子として, 両眼視機能の有無, 治療開始時年齢, 治療前眼位が重要であるとの結果を得ているので<sup>13)</sup>, 今後さらにこれらの因果関係を分析する必要があると思われる。

斜視の治療としてみると, もどりが止まった後に残存している持続効果は, 最大眼位変化やもどりの大きさと比較してより重要である。この持続効果は薬用量を増すにつれて増加する傾向にあったが, 0.25 U 投与時の値と 2.5 U (内斜視)あるいは 10 U (外斜視)投与時の値の差は小さく, その比は 4 倍以内であった。この結果をみると, 大角度の斜視でも少量投与を繰り返すことで目的の眼位が得られるように見える。しかし, これまでにそのような例は経験していない。0.25 U 投与は初回に行うので眼位矯正効果が大きいことが考えられる。これに対して 2.5~10 U 投与では, ここに至るまでに先に述べた持続

表2 水平筋への初回注入量 (Scott<sup>14)</sup>)

体重 (Kg)	斜視角	注入量 (U)
12.5 以上	20 Δ 以上	2.5 ~5.0
	20 Δ 未満	1.25~2.5
12		2.4
10		2.0
8		1.6
6		1.2

効果の蓄積があるので眼位矯正効果は低くである。大角度の斜視では結果的に総薬用量が 2.5 U 以上に達するとが多いので, 最初から 2.5 U を注入した例と比較することが必要である。効果の蓄積があると, 同一投与量でも投与毎に効果は異なると考えられる。しかし, 今回の投与方法ではこの点を明らかにすることはできなかった。

本法の創始者である Scott<sup>14)</sup>は 1 筋当たりのボツリヌス毒素投与量の目安として, 体重と斜視角で分類した値を示した(表 2)。これによると, 体重 12.5 kg 以上では幅を持たせてはいるものの, 20 Δ を境に薬用量を大きく 2 分しているのみである。我が国で最初に本法を行った岩重<sup>2)</sup>も効果のばらつきを述べており, 現在でも明確な基準はない。用量依存性をあいまいにする原因の 1 つとして, 外眼筋内の作用部位の不確かさがある。サウンドモニター筋電計で筋電音が最大となる部位を選んで注入しているが, 0.05 ml の溶液が毎回同じ部位に拡散している確証はない。同じ量でも眼瞼下垂や上下偏位などの副作用の出現が投与時に, 症例毎に異なるのはこのためと考えられる。この対策として注入液の量が少なくなる方法がある。ただし, 濃度を上げることになるので浸透圧が高くなる。直視下で注入する方法も考えられるが, 結膜を切開するので本法の利点が減少する。

他の原因として, 先に述べた両眼視機能などの有無の影響があるが, これについては分析を進める予定である。

十分な効果を得るためには, 0.5~1.25 U 程度の少量を頻回に投与して持続効果の蓄積を図るか, 一度に 2.5~5.0 U 以上の投与が必要であると考えられた。ただ, 一度に多量を投与すると強い麻痺が 1~2 か月続くので, 成人では特に仕事や運転上の注意が必要である。

本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費(No. 6-711)の援助によって行われたものであることを付記して感謝の意を表す。

## 文 献

- 1) Scott AB: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 17: 15-21, 1980.
- 2) 岩重博康, 丸尾敏夫: ボツリヌス A 型毒素 (Oculinum) による斜視治療. 日眼会誌 90: 1366-1374, 1986.

- 3) **Scott AB, Kennedy RA, Stubb HA**: Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 103: 347-350, 1985.
- 4) **岩重博康**: ボツリヌストキシンの治療への応用. 三島濟一, 塚原 勇, 植村恭夫(編): *眼科 Mook*, 35, 神経眼科最新の進歩. 金原出版, 東京, 126-136, 1987.
- 5) **大庭正裕, 木井利明, 五十嵐保男, 沢 正博, 中川 喬**: ボツリヌストキシンのによる眼瞼痙攣の治療. *眼科手術* 4: 549-554, 1991.
- 6) **Elston JS**: Management of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 239: 5-8, 1992.
- 7) **Tsui JKC, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB**: Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 2: 245-247, 1986.
- 8) **Cohen LG, Hallett M, Geller BD, Hochberg F**: Treatment of focal dystonia of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 355-363, 1989.
- 9) **Miller RH, Woodson GE, Jankovic J**: Botulinum toxin injection of the vocal fold for spasmodic dysphonia. *Arch Otolaryngol* 113: 603-605, 1987.
- 10) **木村 久, 筒井 純, 深井小久子, 早川友恵**: ボツリヌストキシン療法と斜視手術—ボツリヌストキシンの注入量の検討—. *眼臨* 83: 2298-2300, 1989.
- 11) **木村 久**: 斜視のボツリヌス毒素療法の適応と禁忌. *あたらしい眼科* 12: 415-422, 1995.
- 12) **深井小久子, 新井紀子, 早川友恵, 木村 久**: 内斜視のボツリヌム療法による網膜対応の改善. *日眼会誌* 97: 757-762, 1993.
- 13) **木村 久, 新井紀子, 岡真由美, 深井小久子, 田淵昭雄, 有田清三郎, 他**: 斜視のボツリヌス毒素療法における予後予測のための多変量解析の応用. *日眼会誌* 97 (臨増): 234, 1993.
- 14) **Scott AB**: *Botulinum Toxin-Investigator's Manual*. The Smith-Kettlewell Institute of Visual Science. 4-B, 1987.