

Meige 症候群における大脳基底核ならびに視床の機能障害の関与

酒井 勉, 敷島 敬悟, 河合 一重, 北原 健二

東京慈恵会医科大学眼科学教室

要 約

Meige 症候群と診断した 7 例の画像学的検索および表面筋電図を分析し、その病態について検討した。Magnetic resonance imaging (MRI) および single positron emission computed tomography (SPECT) による画像学的検索においては 7 例中 5 例に大脳基底核ならびに視床に病変が認められた。表面筋電図では、全例に眼輪筋の異常筋放電および随意瞬目時の前頭筋と眼輪筋の筋活動における相反性の障害の所見がみられ、基底核および視床を中心としたニューロン回路における相反性機構および随意運動制御機構の障害の関与が示唆された。薬物療法の有効性、画像学的検索、表面筋電図の検討結果から、基底核および視床の障害による基底核、視床、黒質の

ニューロン回路の異常が考えられた。すなわち、ドーパミン系・アセチルコリン系・ γ -アミノ酪酸 (GABA) 系のアンバランスが興奮性経路および抑制性経路の制御障害を惹起し、眼瞼運動における相反性筋活動および随意的運動制御の統合障害を生じさせ、その統合障害が Meige 症候群発症に関与したと推察された。(日眼会誌 102: 764—770, 1998)

キーワード: Meige 症候群, 大脳基底核, Single positron emission computed tomography (SPECT), 表面筋電図, 相反性機構

Meige's Syndrome Associated with Basal Ganglia and Thalamic Functional Disorders

Tsutomu Sakai, Keigo Shikishima, Kazushige Kawai and Kenji Kitahara

Department of Ophthalmology, Jikei University School of Medicine

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) or single positron emission computed tomography (SPECT) or both were performed and the responses of surface electromyography (EMG) were examined in seven cases of Meige's syndrome. MRI or SPECT or both demonstrated lesions of the basal ganglia, the thalamus, or both in five of the cases. Surface EMG revealed abnormal burst discharges in the orbicularis oculi and a failure of reciprocal muscular activity between the frontalis and orbicularis oculi in all the cases. These findings suggest that voluntary motor control and reciprocal activity in the basal ganglia-thalamocortical circuits are impaired in Meige's syndrome. In addition, good responses were seen to clonazepam, tiapride and trihexyphenidyl in these

cases. Therefore, we conclude that dopaminergic, cholinergic, and γ -aminobutyric acid (GABA) ergic imbalances in the disorders of the basal ganglia and thalamus in Meige's syndrome cause control in the excitatory and inhibitory pathways to be lost, resulting in the failure of integration in reciprocal muscular activity and voluntary motor control. This failure subsequently causes the symptoms of Meige's syndrome. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 764—770, 1998)

Key words: Meige's syndrome, Basal ganglia, Single positron emission computed tomography, Surface electromyography, Reciprocal muscular activity

I 緒 言

Meige 症候群は、1910 年 Henry Meige により、median facial spasm として初めて記載された病態で、両側眼輪

筋周辺の律動的、かつ不随意的な筋収縮を認める疾患である。ときにその症状は眼輪筋に限局せず、顔面下部・頸部筋に広がることもある¹⁾。症状の程度によっては著しい視機能障害を来し、日常生活における活動が制限され、機

別刷請求先: 105-0003 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学眼科学教室 酒井 勉

(平成 10 年 1 月 29 日受付, 平成 10 年 7 月 3 日改訂受理)

Reprint requests to: Tsutomu Sakai, M.D. Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-0003, Japan

(Received January 29, 1998 and accepted in revised form July 3, 1998)

表 1 Meige 症候群自験 7 例の表面筋電図, 画像学的検索, 薬理学的検討のまとめ

症例	性	初発年齢	OMD #	相反性の障害	MRI	SPECT	有効薬
1	男	60	非	+	両視床梗塞 左基底核梗塞	未施行	無
2	女	60	非	+	所見なし	左基底核, 視床領域血流低下	TPR
3	男	59	非	+	右基底核梗塞	右基底核, 視床領域血流低下	THP
4	男	65	同	+	右基底核梗塞	未施行	THP
5	女	65	非	+	両大脳白質多発性梗塞	大脳半球全般血流低下	CNZ
6	男	61	同	+	両視床梗塞 両基底核梗塞	未施行	CNZ
7	男	64	非	+	未施行	所見なし	TPR

OMD : oromandibular dystonia (上司らの分類) …非 : 非同期型, 同 : 同期型
MRI : magnetic resonance imaging, SPECT : single positron emission computed tomography, THP : trihexyphenidyl I, TPR : tiapride, CNZ : clonazepam

能的失明状態になると考えられる。Meige 症候群の病態については、一般に基底核を中心にした錐体外路系の機能障害が推定されている^{2)~4)}。しかし, trihexyphenidyl などの薬物療法に反応する症例も存在すること, 開瞼失行の特徴を併せもつ混合型が存在すること⁵⁾, 画像学的検索により基底核以外にも, 視床, 中脳, 橋, 小脳などに器質的な異常が発見される場合があること^{6)~12)}から, 未だその病態や責任病巣に関しては明確な結論には至っていない。

そこで, 今回, Meige 症候群の病態機構を解明するために, 初診時に Meige 症候群と診断された症例に対して画像学的検索および表面筋電図分析を行い, Meige 症候群の責任病巣について検討を加えた。

II 対象および方法

対象は, 当科で過去 5 年間 (1993 年 1 月~1998 年 3 月) に Meige 症候群と診断され, 画像学的検索および表面筋電図検査が施行可能であった 7 例である (表 1)。その内訳は, 男性 5 例, 女性 2 例, 初診時年齢は 59~65 歳 (平均 62 歳) で, 全例, 長期間の抗精神病薬投与の既往はなく, 無動, 筋固縮, 振戦, 平衡障害などのパーキンソン症状はなかった。

Meige 症候群の診断は臨床症状, 表面筋電図所見に基づき行われた。ここで我々は, Meige 症候群を Paulson¹⁾の定義に基づき, 「両眼輪筋の不随意な筋収縮を主体とするもので, 口輪筋や他の顔面筋, 頸部筋にも不随意運動を伴うことがある」とした。表面筋電図法は表面電極と筋電図計 (日本光電, ニューロパック IV) を用い, 前頭筋, 両眼輪筋, 口輪筋の 4 チャンネル記録で感熱紙 (日本光電) に記録した。表面筋電図上, 自然瞬目時の眼輪筋の活発で不規則な運動や随意瞬目の不規則性, 強い随意閉瞼からの開瞼障害をその特徴として捕え¹³⁾, 上司ら¹⁴⁾の分類に基づき, 眼輪筋と他の筋の収縮が同期しているものを同期型, 同期しないものを非同期型とした。また, 相反性とは, 随意的開瞼において, 動作筋である上眼瞼挙筋の活動がみられ, 拮抗筋である眼輪筋の活動が抑制され, 閉瞼では

その反対の活動がみられることをいう¹⁵⁾。前頭筋については開瞼時に補助的に活動することが知られているが, その表面筋電図上の所見は, 針筋電図での上眼瞼挙筋の状態を推測することができる。今回患者に対する侵襲性, 手技上の簡便さの点から, 前頭筋の表面筋電図所見を解析することにより眼瞼運動における相反性を検討した⁵⁾¹⁶⁾。そして, 開瞼開始時, 前頭筋と眼輪筋の筋活動の切り替えの拙劣を認めたもの, 随意運動時には不必要な前頭筋の過度の筋収縮を認めたもの, 眼輪筋が筋痙縮の状態で前頭筋の筋活動がみられなかったものを相反性の障害所見とした⁵⁾¹³⁾¹⁵⁾。画像学的検索は magnetic resonance imaging (MRI) および single positron emission computed tomography (SPECT : SIEMENS, MULTISPECT 3) で行い, 標識脳血流トレーサーとして, 高分解能である 99 mTc-ECD を使用した。さらに治療薬として, 最も効果のあった薬剤を検討した。

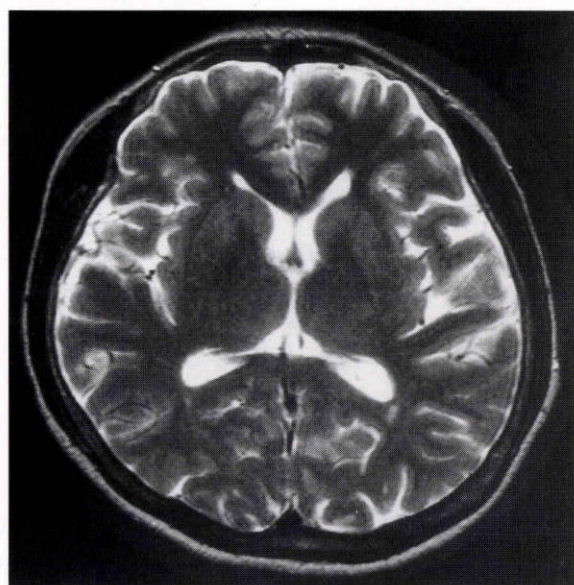
III 結 果

初診時に Meige 症候群と診断された 7 例のうち, 5 例に MRI および SPECT で大脳基底核ならびに視床に病変を認め, 1 例 (症例 4) を除き, 他の 4 例に両病変がみられた (表 1)。画像診断は 1 例 (症例 2) を除き, すべて脳梗塞 (ラクナ梗塞を含む) であった。相反性の障害は全例にみられた。治療薬としては, いずれの薬剤も無効であった 1 例 (症例 1) を除き, アセチルコリン拮抗剤の trihexyphenidyl, γ-アミノ酪酸 (GABA) 補強薬の clonazepam, ドーパミン 2 受容体遮断薬の tiapride が有効であったものがそれぞれ 2 例ずつであった。

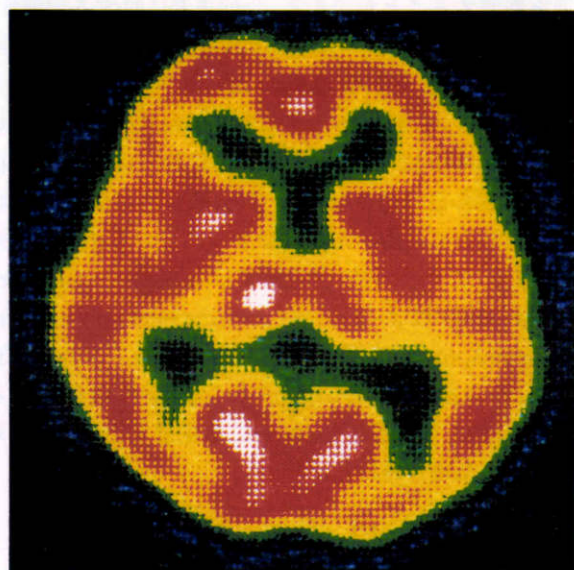
以下に代表例を示す。

症例 2 : 60 歳, 女性。

8 年前から開瞼困難, 瞬目の増加が出現した。近医内科に通院中であったが症状が改善しないため, 1996 年 2 月 7 日に当科を受診した。両眼瞼痙攣, 開瞼困難, 瞬目過多, 両眉毛の挙上, 口角部の筋攣縮などの臨床症状から開瞼失行および Meige 症候群を疑い, trihexyphenidyl の薬物療法を開始した。しかし, 自覚症状に改善はなく, 治療



A



B

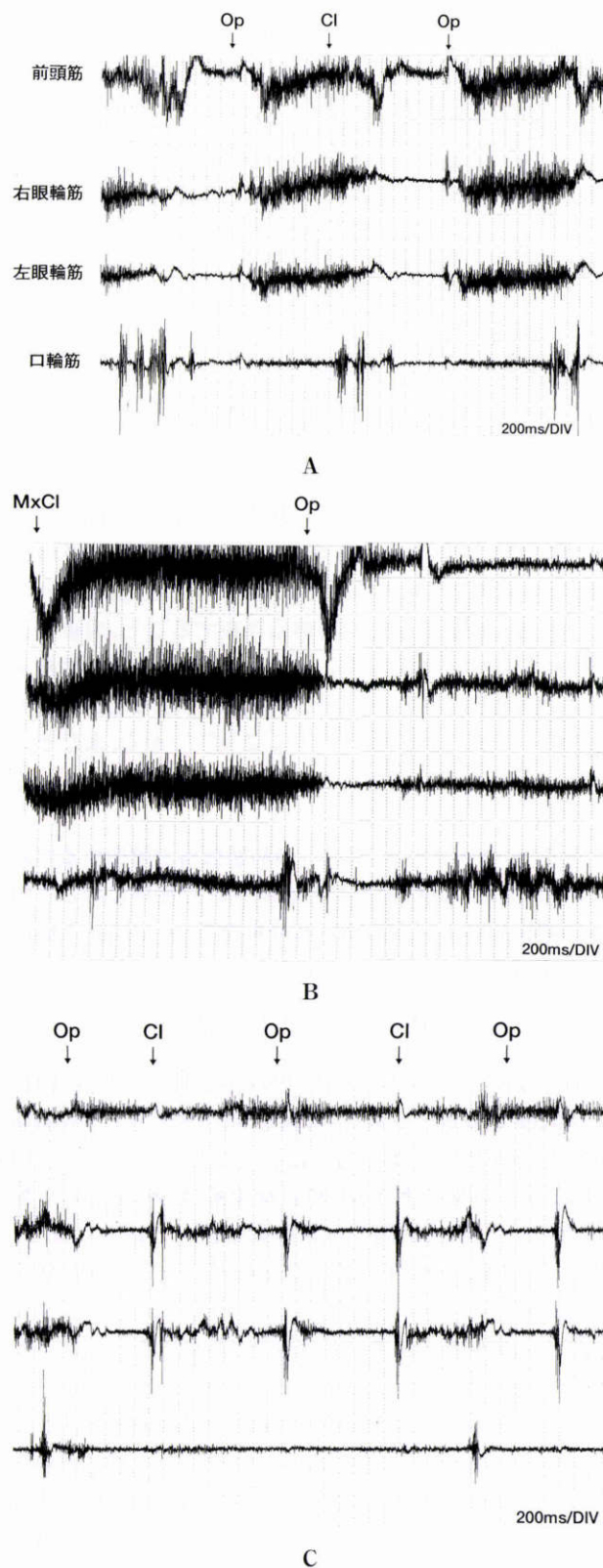
図1 症例2の頭部 magnetic resonance imaging(MRI), single positron emission computed tomography (SPECT).

A: 症例2の頭部MRI. 基底核領域を含め, 有意な所見はない. B: 症例2のSPECT. 左基底核, 視床領域の血流低下を認める.

に抵抗を示した. 現在, tiapride によって経過観察中であるが, 症状に若干の改善を認めている.

画像所見: 頭部MRI所見(図1A)では基底核領域を含め, 有意な所見はなかった. SPECT(図1B)では左基底核および視床領域の血流低下が認められた.

表面筋電図所見(治療前): 自然瞬目時に前頭筋, 両眼輪筋, 口輪筋の活発で不規則な運動, 随意瞬目時(図2A)に前頭筋と両眼輪筋の同時活動, 強い閉瞼から開瞼への指示後(図2B)に開瞼障害を認めた. 以上から, 本症例をMeige症候群の非同期型と診断した.



表面筋電図所見(治療後): 自然瞬目時, 随意瞬目時(図2C)強い閉瞼から開瞼への指示後(図2D)にみられた持続性の筋放電もほぼ消失し, 随意瞬目の反復も治療前よりは可能となった.

症例3: 59歳, 男性.

半年前から開瞼困難, 瞬目の増加が出現し, 症状の改善

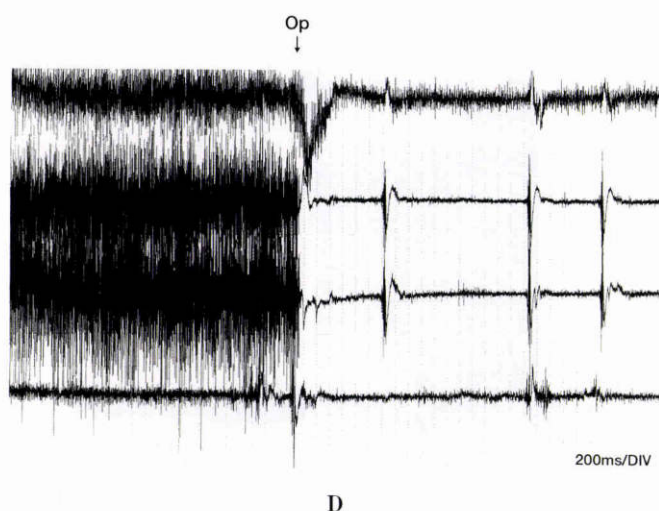


図 2 症例 2 の表面筋電図.

(治療前) A: 随意瞬目時. B: 強い閉瞼から開瞼への指示後, 随意瞬目時, その反復は円滑さを欠き, 前頭筋と両眼輪筋に同時活動がみられている. 強い閉瞼 (Mxcl ↓) から開瞼 (Op ↓) への指示後には開瞼努力時, 前頭筋に持続性放電がみられ, 開瞼後の両眼輪筋と口輪筋には, 同期しない多量の持続性筋放電がみられる. (治療後) C: 随意瞬目時. D: 強い閉瞼から開瞼への指示後, 強い閉瞼 (Mxcl ↓) から開瞼 (Op ↓) への指示後にみられた持続性の放電は消失し, 随意瞬目の反復も円滑となり, 随意瞬目にみられた前頭筋と両眼輪筋の同時活動もほぼ消失している.

がなく 1995 年 6 月 24 日当科受診となった. 両眼瞼痙攣, 瞬目過多などの臨床症状から Meige 症候群を疑い, trihexyphenidyl の薬物療法を開始した. 内服加療 2 週後には, 瞬目は減少し, 開瞼困難も著明に改善した.

画像所見: 頭部 MRI (図 3 A) では右基底核に T1 強調画像で低信号領域, T2 強調画像で高信号領域の病巣を認め, ラクナ梗塞と診断された. また, SPECT (図 3 B) で右基底核および視床領域の血流低下が認められ, MRI の所見に対応していると考えられた.

表面筋電図所見 (治療前): 自然瞬目時には, 活発で不規則な運動が前頭筋, 両眼輪筋にみられた. 随意瞬目時 (図 4 A) には, 開瞼開始時に前頭筋の過剰活動がみられ, 強い閉瞼から開瞼への指示後 (図 4 B) には, 両眼輪筋に異常放電である短いバースト放電および口輪筋に持続性の異常放電が認められた. 以上から, 本症例を Meige 症候群の非同期型と診断した.

表面筋電図所見 (治療後): 自然瞬目時にみられた前頭筋, 両眼輪筋の異常活動や強い閉瞼から開瞼への指示後にみられた両眼輪筋の異常放電もほぼ消失し (図 4 D), 随意瞬目の反復も円滑なものとなった (図 4 C).

IV 考 按

Meige 症候群の病態生理については, 電気生理学的^{17) 18)}, 薬理学的検討^{2) 17) 19)}において大脳基底核を中心

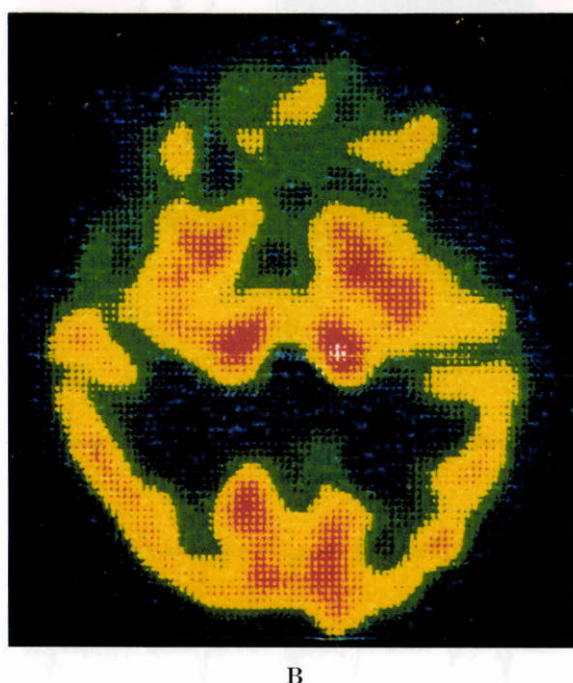
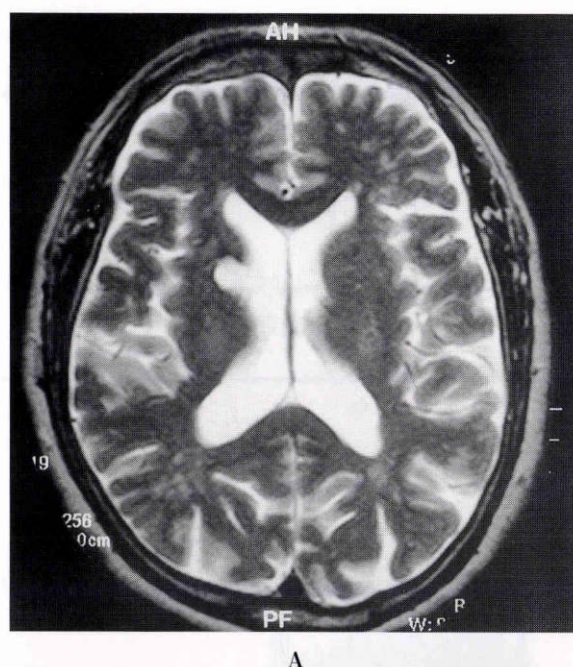


図 3 症例 3 の頭部 MRI, SPECT.

A: 症例 3 の頭部 MRI. 右基底核に T2 強調画像で高信号領域の病巣を認める.

B: 症例 3 の SPECT. 右基底核, 視床領域の血流低下を認める.

にした機能的異常が考えられている. 我々が先に報告した 1 例 (症例 4)¹²⁾ を含め, Meige 症候群と脳の局在性病変に関する報告^{6)~12)} も散見され, Meige 症候群発症に大脳基底核を中心とした器質的異常が関与する可能性も推察されている. 今回, 我々は先の報告例に加えて, 新たに基底核および視床に病変を認めた Meige 症候群の 4 例を経験した. 自験 7 例中 5 例に画像上基底核および視床領域の異常を認めたことから, Meige 症候群における大

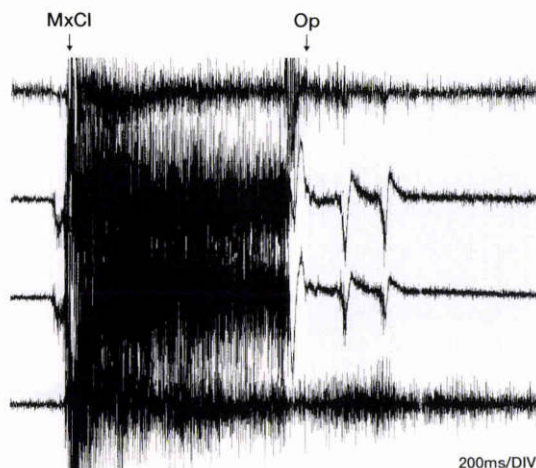
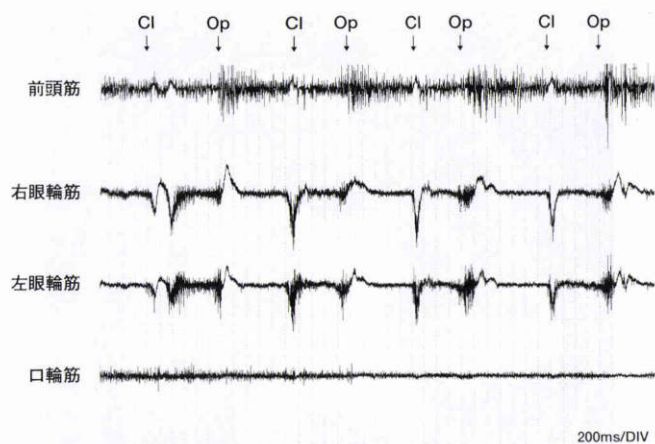
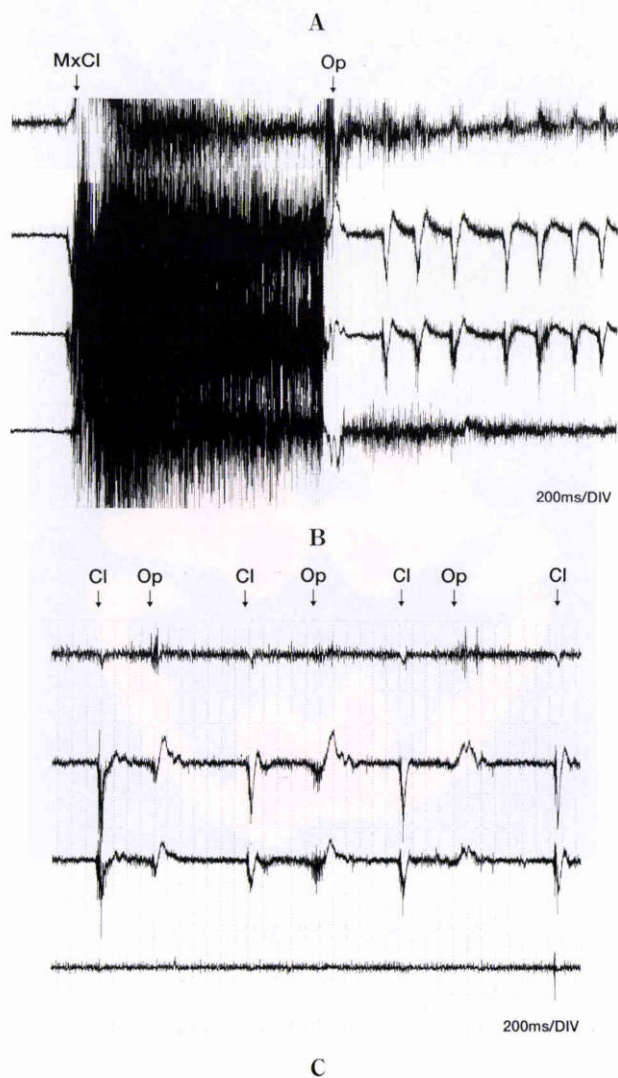


図4 症例3の表面筋電図.

(治療前)A: 随意瞬目時. B: 強い閉眼から開眼への指示後, 随意瞬目の反復はやや円滑さを欠き, 開眼(Op↓)開始時に前頭筋の過剰活動がみられる. 強い閉眼(Mxcl↓)から開眼(Op↓)への指示後には開眼努力時, 前頭筋に持続性放電がみられ, 開眼後の前頭筋, 両眼輪筋には異常放電である短いバースト放電がみられ, 口輪筋にも持続性放電がみられる. (治療後)C: 随意瞬目時. D: 強い閉眼から開眼への指示後, 随意瞬目の反復は円滑となり, 開眼(Op↓)開始時の前頭筋の過剰活動も消失している. 強い閉眼(Mxcl↓)から開眼(Op↓)への指示後にみられた前頭筋, 両眼輪筋の異常放電もほぼ消失している.



脳基底核および視床の病変の関与が考えられる.

過去の報告の画像学的所見について検討すると, Meige 症候群において様々な病変局在が報告されており, 病変局在としては, 基底核, 視床の病変が多く, 眼瞼痙攣単独例を含めれば, 中脳, 橋, 小脳の病変なども複数報告^{6)~12)}されている. しかし, 吻側の脳幹の病変に伴った眼瞼痙攣については Meige 症候群とは異なるという報告²⁰⁾もある. Jankovic ら⁴⁾, Cramer ら²¹⁾の多数例の検討

では, 画像学的に明らかな異常が検出される症例は少ないと報告されている. しかしながら, 電気生理学的検査による検討がなく確定診断自体が不明瞭であること, 画像診断が computed tomography (CT) 検査であったこと, パーキンソン病などの変性疾患も多数含まれていたこともあり, 画像所見と Meige 症候群の関与を考察するには多くの問題点があったと考える.

今回, 我々は画像学的検索にあたり, CT 検査よりも優れている MRI と機能局在検査として局所脳循環, 代謝の検索に有用な SPECT を用いることにより, 正確な画像学的情報を得ることができた. A workshop on blepharospasm の報告では, 良性眼瞼痙攣群は, 薬剤性遅発性運動障害群と同様に, 両側感覚運動皮質と基底核(被殻と淡蒼球)に, Meige 症候群では視床に糖代謝の亢進が認められたことが positron emission tomography (PET) で示された²²⁾. 本研究班においても PET, SPECT による本症の脳血流の解析は報告されていないため, 今回我々が報告できた2例(症例2, 3)は, Meige 症候群の病態と基底核, 視床病変との関連を考察するうえで貴重な症例と考えられる. PET や SPECT の検討に関しては母集団自体が少なく, 施設間で検討法が異なるため, 未だ決定的な見解は得られていないが, 今後, 本邦においても症例を蓄積し, 追加検討が必要である.

従来から眼瞼痙攣および Meige 症候群の補助診断法

として、筋電図法の有用性が指摘されており、眼瞼の異常運動を詳細に分析することにより、治療方針に対する有用な情報が得ることができると考えられている¹⁶⁾²³⁾。病態生理学的には眼輪筋の持続性放電や開瞼過程における相反性支配、または抑制の欠如の所見が重要であると推察されている¹³⁾。今回、表面筋電図による検討において、全例に眼輪筋の異常放電や相反性の障害の所見が認められ、補助診断としての表面筋電図の有用性が従来の報告通り示された。

Hallett²⁴⁾も表面筋電図の詳細な検討から、Meige 症候群を含むジストニアにおける相反性抑制の欠如を証明し、同様の所見がパーキンソン病にみられることから両疾患の病態の類似性を推察している。また、Hallett²⁴⁾は Alexander と Crutcher の大脳基底核のニューロン回路模式図²⁵⁾を参考に、基底核には随意運動遂行に参与する動作筋を選択する直接経路と拮抗筋を抑制する間接経路が存在し、基底核の出力系である視床が大脳皮質へ興奮性影響を及ぼして随意的運動を制御するという仮定を設けて、基底核障害による臨床症候の発現機序について、直接経路、間接経路それぞれの障害様式により 4 通りの相反性の障害の可能性を指摘した。そして、その結果、パーキンソン病やジストニアに異常運動がみられる可能性を述べた。

以上のことから、パーキンソン病との合併がみられ、局所性ジストニアの一型と考えられている Meige 症候群において、その相反性障害に基底核および視床の機能異常が関与している可能性が示唆される²⁴⁾。

Meige 症候群においては、従来の薬理学的検討から、基底核を中心としたドーパミン系・アセチルコリン系・GABA 系のアンバランスが発症に関与していることが推察されている²⁾¹⁵⁾¹⁵⁾²⁰⁾。今回の症例でも抗コリン剤である trihexyphenidyl やドーパミン受容体遮断薬である tiapride、GABA 補強薬である clonazepam で著効したものがあ、過去の検討結果を指示するものであった。つまり、画像学的検索、表面筋電図、薬理学的検討をふまえて考察すると、本 7 症例の場合、基底核および視床の障害により同部のニューロン回路におけるドーパミン系・アセチルコリン系・GABA 系のアンバランスが生じ、興奮性経路および抑制性経路の制御障害を惹起し、眼瞼運動における相反性筋活動と随意的運動制御が統合できないという機能障害が Meige 症候群発症に関与したと推察された。

今後は、Meige 症候群の発症機序の解明のためには、症例数の蓄積と表面筋電図検査の改良、SPECT、PET、functional MRI などの機能局在検査のさらなる検討が重要であると考えられた。

SPECT の評価に関してご教示を頂いた本学放射線医学講座福光延吉先生に深謝いたします。本稿の要旨は、第 34 回日本神経眼科学会総会で報告した。

文 献

- 1) Paulson GW : Meige's syndrome, dyskinesia of the eyelids and facial muscles. *Geriatrics* 27 : 69—73, 1972.
- 2) Tolosa ES, Lai C : Meige's disease : Striatal dopaminergic preponderance. *Neurology* 29 : 1126—1130, 1979.
- 3) Casey DE : Pharmacology of blepharospasm - oromandibular dystonia syndrome. *Neurology* 30 : 690—695, 1980.
- 4) Jankovic J, Ford J : Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia : Clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 13 : 402—411, 1983.
- 5) 本間啓蔵, 向野和雄, 新井田孝裕, 石川 哲 : 眼瞼痙攣と開瞼失行症の共存および移行. *日眼会誌* 92 : 1309—1315, 1988.
- 6) Jankovic J, Patel SC : Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Neurology* 33 : 1237—1240, 1983.
- 7) Keane JR, Young JA : Blepharospasm with bilateral basal ganglia infarction. *Arch Neurol* 42 : 1206—1208, 1985.
- 8) Jankovic J : Blepharospasm with basal ganglia lesions. *Arch Neurol* 43 : 866—868, 1986.
- 9) Piazza P, Betoni L, Bortone E, Cusmano F : MR findings in Meige syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 13 : 116—118, 1989.
- 10) Khara JS, Calabrese VP : Cerebellar degeneration and Meige's syndrome. *South Med J* 84 : 387—389, 1991.
- 11) Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Holstege G, Majoie CBLM, Speelman JD : Blepharospasm in association with a lower pontine lesion. *Neurology* 46 : 476—478, 1996.
- 12) 酒井 勉, 戸田和重, 敷島敬悟, 河合一重 : 大脳基底核病変を認めた Meige 症候群の 1 症例. *神眼* 13 : 318—321, 1996.
- 13) 広瀬和彦 : Meige 症候群. *神経進歩* 29 : 253—264, 1985.
- 14) 上司郁男, 山田達夫, 得丸幸夫, 平山恵造 : Meige 症候群の病状変遷とその因子分析. *臨床神経* 35 : 231—236, 1995.
- 15) 平岡満里 : 眼瞼の神経眼科. 筒井 純(編) : 眼科 Mook 35 神経眼科最新の進歩. 金原出版, 東京, 258—266, 1987.
- 16) 広瀬和彦, 金久禎秀, 及川皓伸, 庄司紘史, 宇尾野公義 : 開眼失行と眼瞼痙攣の筋電図学的鑑別. *臨床神経* 18 : 192—198, 1978.
- 17) Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD : Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 108 : 593—608, 1985.
- 18) Rossi B, Vignocchi G, Siciliano G, Risaliti R : Effects of anticholinergic agents on the excitability of the blink reflex in Meige syndrome. *Eur Neurol*

- 29: 281—283, 1989.
- 19) 鎌田芳夫, 中山和彦, 高橋現一朗, 河合一重, 松崎浩: Meige 症候群の薬理学的特性. 眼科 32: 1419—1426, 1990.
- 20) 東儀英夫: 図説神経症候診断マニュアル, 医学書院, 東京, 250—251, 1997.
- 21) Cramer H, Otto K: Meige's syndrome. Clinical findings and therapeutic results in 50 patients. Neuro-ophthalmol 6: 3—15, 1986.
- 22) Hallett M, Daroff RB: Blepharospasm: Report of a workshop. Neurology 46, 1213—1218, 1996.
- 23) 向野和雄: 眼瞼. 増田寛次郎(編): 眼科学体系 7 神経眼科. 中山書店, 東京, 632—635, 1994.
- 24) Hallett M: Physiology of basal ganglia disorders: An overview. Can J Neurol Sci 20: 177—183, 1993.
- 25) Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 13: 266—271, 1990.
-