

Botulinum A 型毒素 (Oculinum) による

眼瞼・顔面痙攣の治療 (図3, 表2)

岩重 博康・丸尾 敏夫 (帝京大学医学部眼科学教室)

Treatment of Blepharospasm and Hemifacial Spasm
with Botulinum A Toxin (Oculinum)

Hiroyasu Iwashige and Toshio Maruo

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Teikyo University

要 約

眼瞼痙攣, 顔面痙攣の患者25例, 33眼に Botulinum A 型毒素 (Oculinum) による筋注射療法を行った。全例, 初回注射後1年以上経過観察している。注射部位は, 上下眼瞼部の眼輪筋, 必要に応じて, 他の顔面筋を選択した。全例, 注射後, 確実に痙攣の消失, 軽減が認められた。治療効果は, 自覚的にも他覚的にも注射後7~10日目で最大となった。効果の持続期間は, 眼輪筋, 眉毛筋に注射した眼瞼痙攣では平均4カ月, 顔面痙攣も認められ鼻根筋, オトガイ筋にも注射した症例では平均3カ月であった。再注射の決定は患者の自覚的評価によってなされる。しかし, 他覚的に閉瞼時の muscle force を測定した結果から, その効果は減弱しながらも4カ月以上持続する。2回目以降の注射時も治療効果の発現時期, 持続時間は, 初回注射時と同様であった。いわゆる耐性はみられなかった。全身的な副作用はなく, 局所的には一過性の眼瞼下垂, 流涙が一例みられた。(日眼 92:1637-1643, 1988)

キーワード: ボツリヌス A 型毒素, 眼瞼痙攣, 顔面痙攣

Abstract

Twenty-five patients (33eyes) with blepharospasm and hemifacial spasm were treated with botulinum type A toxin (Oculinum) by intramuscular injection, and followed up for over 1 year. Oculinum was injected into the orbicularis oculi muscle and other facial muscles when necessary. Blepharo-facial spasm disappeared or decreased after the injection in all patients. Maximam effect was obtained within the first 7 to 10 days following the initial injection. The average duration of improvement in the blepharospasm patients who received injections into the orbicularis oculi and corrugator muscle was 4 months, and in the blepharo-facial spasm patients who also were injected in the mentalis and nasolabialis muscle, it was 3 months.

Reinjection was based on the patient's subjective judgment. Eyelid closure muscle force gradually recovered however, and continued for up to over 4 months. Reinjection for recurrence had effects similar to the first injection. Complications were transient blepharoptosis and tearing in one patient, but no systemic side effects were observed. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:1637-1643, 1988)

Key words: Botulinum A toxin, Blepharospasm, Hemifacial spasm

別刷請求先: 173 東京都板橋区加賀2-11-1 帝京大学医学部眼科学教室 岩重 博康 (昭和63年6月2日受付)

Reprint requests to: Hiroyasu Iwashige, M.D. Dept. of Ophthalmol., Teikyo Univ. School of Med.

2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

(Accepted for publication June 2, 1988)

I 緒 言

眼瞼および顔面筋の異常運動を示す、特発性眼瞼痙攣、Meige 症候群、顔面痙攣、開瞼失行などの発生機序の詳細は不明であり、その治療法も確立されていないのが現状である。これらの疾患では強い開瞼困難を伴うことが多く、患者の苦痛は時に失明状態と同様であり、より安全で有効な治療法を確立していくことは、重要な意義を持つ。

眼輪筋の間欠的な痙攣をきたす疾患のうち最も日常的にみられる特発性眼瞼痙攣と、顔面痙攣(hemifacial spasm)では、その原因となる神経解剖学的局および生化学的な機構が異なると考えられている。いわゆる hemifacial spasm については、頭蓋内で顔面神経が脳血管と接触し圧迫されるための神経障害と考えられている。そこで開頭し顔面神経と責任脳血管との癒着、接触を除去する microvascular decompression¹⁾が根治的治療として盛んに行われている。特発性眼瞼痙攣については、その発生機序を、中枢神経系での dopamine と acetylcholine のバランスの異常によって引き起こされると考え、各種の中枢神経系の薬物療法が行われてきた。その他保存的治療として、ハリ治療(acupuncture)、バイオフィードバック療法、心理療法などが行われてきている。手術的治療として、広範な眼輪筋切除²⁾、あるいは、顔面神経の選択的神経切断術³⁾などがある。しかし、これらの方法のいずれをとってみても治療が決して容易でない割に、治療効果の確実性、持続時間、再発、重篤な副作用といった問題が解決されていない。

Botulinum A 型毒素(Oculinum)筋注射療法は、本来、外眼筋疾患、とくに麻痺性斜視の治療薬として、Scott⁴⁾によって開発されたものである。約10年間の動物実験の後、1976年頃よりヒトでの臨床応用が開始された。この薬物を眼輪筋、顔面筋の痙攣に用いることは、Frueh⁵⁾により初めて報告され、その後報告がみられるが、今回治療効果の確実性、安全かつ手技が容易であること、間欠的治療の有用性など、従来の治療方法の欠点改善されることを確認したので、治療結果について報告する。

II 対 象

帝京大学病院眼科外来においては、1984年10月から Oculinum 筋注射療法を行ってきた。Oculinum は、すべて Scott より提供されたものを用いている。

眼瞼・顔面痙攣に対して Oculinum 筋注射療法を行った67例中、1年以上経過観察(13カ月~16カ月)できた25例、33眼を対象とした。

年齢は、44歳から77歳までの成人で、女性18例(72%)、男性7例(28%)、平均年齢、63歳である。

眼瞼痙攣を訴えたもの12例(48%)、顔面痙攣を伴うもの13例(52%)である。過去に何らかの治療を受けた経験のあるものは13例(52%)となっている。その治療内容は、眼輪筋切除術、microvascular decompression、顔面神経ブロック、ハリ、薬物内服療法などである。

関連疾患として、Parkinson 病、顔面神経麻痺後の異常連合運動がそれぞれ1例ずつ含まれている。

III 方 法

1. 注射の方法

Oculinum は、1アンブルに凍結乾燥された毒素を50nanograms、血清アルブミン500micrograms、そして900microgramsの塩化ナトリウムを含んでいる。このアンブルに使用時、防腐剤のついていない無菌の生理食塩水を必要に応じて2~3ml加え、0.1ml溶液における薬用量を決定している。成人では眼輪筋、顔面筋ともに、1カ所につき1.0~2.0ng(2.5~5.0units)注入した。

注射部位の皮膚を消毒後、無麻酔で行う。外眼筋と同様に必ず audible 筋電計にて目標の筋を確認しながら眼輪筋、顔面筋の数カ所へ、それぞれ Oculinum を注射する。

2. 注射部位

上下眼瞼部の眼輪筋の耳側、鼻側端、また外眼角部領域に行う。開瞼がかなり困難な場合は眉毛部の耳側、鼻側端領域に注射する。顔面筋の痙攣を伴うものでは、鼻根筋、オトガイ筋などを選択する(図1)。これらはすべて外来で治療を行っている。

3. 注射前後の痙攣の評価⁶⁾

痙攣の評価は、①部位、②強さ、③頻度、④発症後の期間の4点について検討した。②、③については、強い順に4、3、2、1とした。最も強いものは、持続的に痙攣し、読書やテレビを見ることのできないもので4とし、痙攣が目立ち日常生活に支障をきたすものを3とした。今回は、3と4を対象とした。とくに眼瞼痙攣では、顔面筋の痙攣をどの程度伴っているか⁷⁾を参考とした。閉瞼時の muscle force を測定する

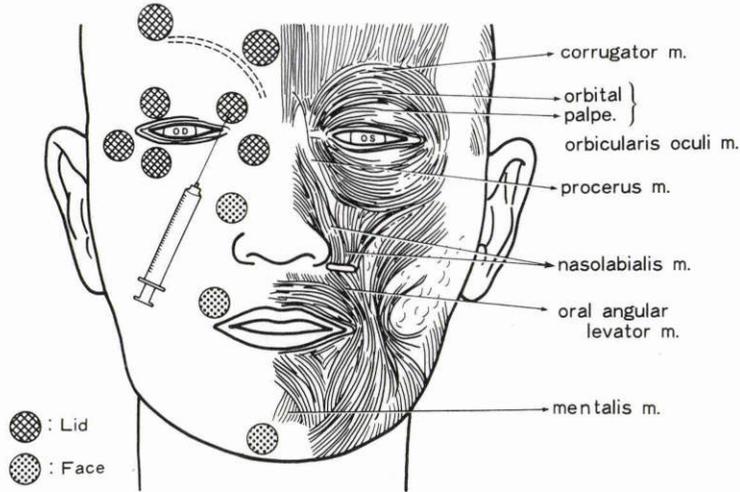


図1 Oculinumの注射部位.

装置を開発し、一部その結果を参考とした。本装置については別報で報告の予定である。

IV 結果

1. 眼瞼痙攣 (表1)

両側の眼瞼痙攣がみられ、注射する時点でとくに患者の訴えの強い側のみ行った結果について表1に示す。症例8を除いてはすべて女性であり、顔面筋の痙攣は訴えていない。平均年齢は63.8歳で、痙攣を自覚し始めてから本療法を行うまでの期間は、1年から長い症例では20年に及ぶが平均5.3年である。

注射後7~10日目より全例痙攣は消失、軽減し、自

覚的にも十分満足した結果が得られた。他覚的な治療効果の評価は全例、閉瞼時の muscle force の低下を検者の指で確認し、一部は著者の作製した装置で測定し経過観察した(図2)。表1、2では、患者の自覚的な評価によるものを示し比較した。

再注射は、患者の希望によって決定される。その観点から再注射までの期間をみると、60~185日で平均119日、約4カ月となる。

再注射時の薬用量は、平均17units と初回とほぼ同量で、同様の効果が得られた。片眼で全投与量30units と眼輪筋に限局した症例の中で最も多かった症例12では、軽度の眼瞼下垂が1カ月間持続した。過去の治療

表1 眼瞼痙攣に対し、眼輪筋のみに Oculinum 筋注射療法を行った結果

Case	Age	Sex	Duration (years)	Target Muscles	Toxin Dose (Units)		Orbicularis Oculi Spasm Intensity		Injection Interval (days)	Comment
					Initial	Repeat	Before Injection	After Injection		
1	56	F	5	ORB	20	20	4	0	60	Acupuncture Orbicularis myectomy
2	70	F	2	ORB	15	20	3	1	68	
3	65	F	2	ORB	10	15	3	0	180	Facial nerve block Medication
4	51	F	1	ORB	20	20	4	1	78	
5	77	F	20	ORB	20	35	4	0	90	
6	65	F	3	ORB	15	10	4	0	124	
7	77	F	1	ORB	15	15	3	0	63	Acupuncture Facial palsy Ptosis
8	55	M	2	ORB	20	10	4	0	182	
9	57	F	5	ORB	15	15	4	0	117	
10	63	F	10	ORB	25	10	4	0	185	Acupuncture Facial palsy Ptosis
11	73	F	7	ORB	25	(-)	4	0	(-)	
12	57	F	6	ORB	30	15	4	0	166	

ORB : Orbicularis Oculi Muscle.

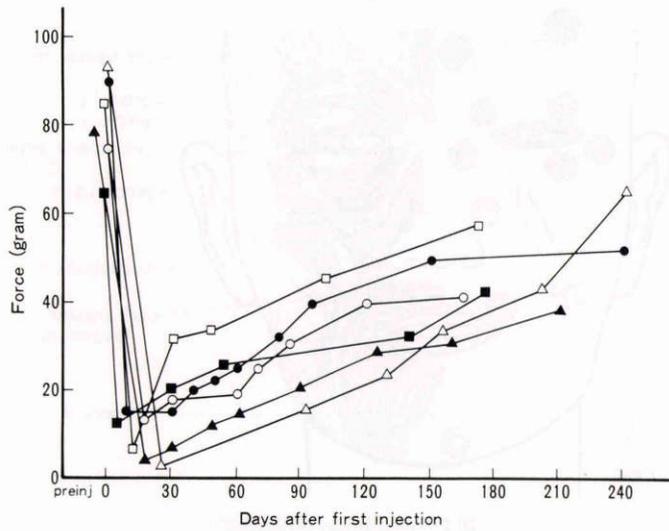


図2 初回注射後の閉瞼時 muscle force (眼輪筋) の経時的変化。

表2 眼瞼痙攣, 顔面痙攣に対する Oculinum 筋注射療法の結果

Case	Age	Sex	Duration (years)	Target Muscles	Toxin Dose (Units)		Orbicularis Oculi Spasm Intensity		Injection Interval (days)	Comment
					Initial	Repeat	Before Injection	After Injection		
13	60	M	4	ORB	20	20	4	0	95	Microvascular decompression
				NL. M.	10	15	3	1		
14	63	M	10	ORB	20	15	4	0	366	Acupuncture
				NL.	10	10	4	1		
15	57	M	5	ORB	20	20	4	0	123	Acupuncture
				NL. M.	10	10	4	2		
16	75	M	2	ORB	13	10	4	0	63	
				NL.	10	10	4	1		
17	44	F	9	ORB	25	15	4	0	142	Medication
				NL. M.	10	15	4	2		
18	65	F	6	ORB(OU)	20	10	4	0	95	Parkinson's disease
				C(OU)	20	20	4	1		
19	71	M	4	ORB(OU)	20	20	4	0	93	Light sensitivity
				C(OU)	20	20	4	1		
20	62	F	6	ORB(OU)	20	(-)	4	0	(-)	Medication
				C(OU)	20	(-)	4	0		
21	67	F	5	ORB(OU)	20	20	4	0	186	
				C(OU)	10	20	4	1		
22	61	M	1	ORB(OU)	30	30	4	0	193	
				C(OU)	12.5	15	4	0		
23	62	F	1	ORB(OU)	15	15	3	0	139	
				C(OU)	15	15	3	0		
24	55	F	2	ORB(OU)	15	15	3	0	126	
				C(OU)	15	15	3	0		
25	76	F	10	ORB(OU)	25	20	3	0	123	Medication
				C(OU)	15	(15)	3	0		

C : Corrugator Muscle. M : Mentalis Muscle. NL : Nasolabialis Muscle.

との関係を見ると、症例2のように眼輪筋切除術後では、他の症例に比較して十分な効果が得られなかった。各症例の1年間(初回注射後)の経過観察中に行った注射の回数は、同一部位で平均3回であった。

2. 眼瞼痙攣・顔面痙攣(表2)

眼輪筋および他の顔面筋へ同時にOculinumを注射した症例の結果を表2に示した。

症例13から17は顔面痙攣で片側の鼻根筋、オトガイ筋に、症例18から25は、眼瞼痙攣で、両側同時に眼輪筋と皺眉筋へ注射した。眼輪筋以外に注射したこのグループは、男性6例、女性7例で、平均年齢は63歳である。発症からOculinum注射までの期間は5年であった。注射後、眼輪筋のみに注射した眼瞼痙攣に比較して顔面筋に注射した症例15、17に代表されるような顔面痙攣での効果は自覚的にはやや減弱していた。

初回のOculinum注射量は眼輪筋、鼻根筋、オトガイ筋へ行った症例13から17、顔面痙攣では片眼で総量23~35unitsで平均29.6unitsであった。症例18から25、眼瞼痙攣のグループでは両眼のため総量30~42.5units、平均36.6unitsと多くなった。

初回注射から再注射までの期間は、63日から366日となっている。1年後も再注射を必要としなかった症例20を除くと、眼輪筋への再注射までの期間は平均145.3日(約4.7カ月)、他の顔面筋では、症例25も除くと、平均108.3日(約3.4カ月)となる。

過去の治療との関係を見ると、症例13のようにmicrovascular decompression術後2カ月で再発した顔面痙攣の症例、Parkinson病で内服治療中でまったく開瞼できなかった症例18でも十分な治療効果が得られた。

2回以上の注射を行った症例の初回注射後1年間の注射回数は、眼輪筋へは平均約3回、他の顔面筋では平均約4回となっている。

3. 副作用

全身的には全例、Oculinum注射による副作用はみられなかった。局所への副作用として一過性の眼瞼下垂、流涙が認められた。いわゆるdry eye、顕著な兎眼はみられなかった。

V 考 按

Botulinum毒素は、神経筋接合部では、前シナプス性にアセチルコリンの放出を阻害するが筋線維の膜電位には影響せず、シナプス後膜のアセチルコリン受容体を遮断しない。また、神経の伝達やアセチルコリン

合成を抑えないといわれている。しかし、毒素がアセチルコリンの遊離阻害を来たすsubcellularな機序はまだ不明である。一方、Scottによって開発された治療用Botulinum A型毒素(Oculinum)は動物実験から約20年を経過した現在、多くの施設で臨床応用されてきている。

今回の眼瞼痙攣、顔面痙攣に対するOculinum筋注射療法の結果は、現在行われている観血的あるいは手術療法に比較し、治療の確実性、安全性、手技が容易である点、全身への副作用がないといった点で、従来の報告と同様に^{5)~19)}、より有用な治療法であることを示している。原疾患が何であれ、筋肉が存在しそれが痙攣を引き起こす場合Oculinumの麻痺効果そのものを利用することで痙攣部位に局限した治療が可能となる。

対象とした症例は、特発性眼瞼痙攣が中心で一部hemifacial spasm、あるいは鑑別の困難だった数例が含まれる。hemifacial spasmに対する唯一の根治療法とされるmicrovascular decompressionであっても再発する症例も少なくない。また、一見hemifacial spasmのように思われても、経過をみていくと両側であることも認められる。また手術後の副作用としては、完全な顔面神経麻痺、聴力障害の可能性、顔面神経を圧迫していた脳の責任血管の数、種類によっても、いくつかの障害の可能性を否定することはできない。仮りに発生機序が明らかであったとしても術後再発の可能性、再発した場合の治療方針をどのようにすべきかといった問題がでてくる。そこでOculinum筋注射療法の幅広い臨床応用が考えられる。

Oculinumによる眼瞼、顔面痙攣への治療効果の確実性は結果に示したように全例で消失、軽快していることでわかる。このことは、患者の自覚的な評価、例えば、「戸外へ出て一人で歩けるようになった」、「本やテレビを見れるようになった」など、端的に表われる(図3)。他覚的にも図2に示すように閉瞼時のmuscle forceの顕著な低下を確認することができる。注射後1~2週間以内に最大の効果が得られるのは、外眼筋の場合と同様であった¹⁸⁾。その麻痺効果は徐々に減弱していく。すなわち眼瞼痙攣の再発は緩徐で、能動的な閉瞼は長期間減弱している。

本療法は、基本的に、間欠的投与による対症療法である。再注射の決定は、患者の自覚的な評価、希望によることが多く、様々である。最近の症例を含めて考えても、眼瞼痙攣では初回注射後の1年間は平均3回、

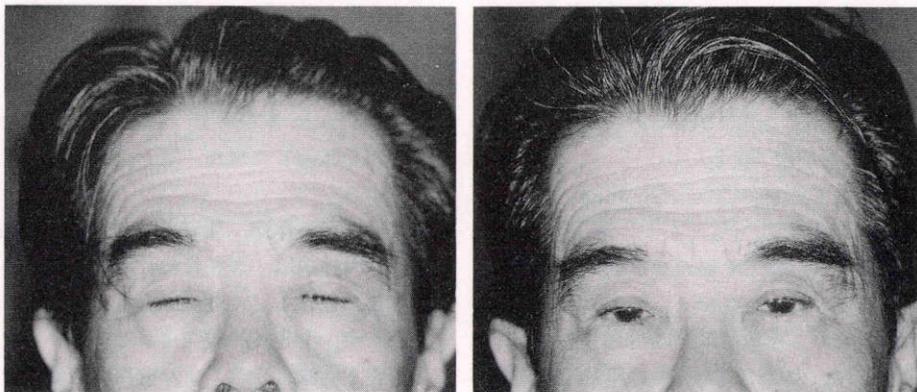


図3 Oculinum 注射前後の比較(特発性眼瞼痙攣), 注射前(左), 後(右).

顔面筋の痙攣を伴っているものでは平均4回の注射を行っている。すなわち、今回の使用量を基準にすると、3~4カ月毎に1回の注射をする必要がある。しかし、現在使用している量(5~7.5units)からも、明らかにdose related responseを確認しているので、症例によって、再注射あるいは再々注射までの間隔を延長することは可能である。注射量と再注射の期間についてScott⁸⁾は効果が3カ月持続しない場合、50%増量してもよいとしている。再注射時ではOculinumの効果が弱まるとして、その理由を抗体の産生によるとする説⁵⁾と、early injectionによる神経終末での毒素の吸着阻害によるとする説⁸⁾がある。抗体の検出された症例は1例のみで²⁾¹⁹⁾、臨床的には1カ月前後で再注射を要求される場合その効果が初回より少ないことからearly injectionの際に重要な問題と考える。すなわち再注射の間隔を3~4カ月おくことによって、初回注射時と同様の効果が得られると考える。

注射部位、筋について、今回の症例では同一部位、および筋を選択している。症例12のように比較的多量のOculinumを上下眼瞼の中央部付近まで注射すると、上眼瞼挙筋、瞼板筋に作用して上下眼瞼下垂を、まれには、上下斜視を一過性に生ずる。眼瞼痙攣に対する注射部位は、現在の方法が最良と考える。顔面痙攣については、どの顔面筋の、どの部位を選択するかは症例の特徴、程度、また経過により異なってくる。

局所での副作用として、一過性の流涙、眼瞼下垂、兎眼、外反症、上下複視が報告されているが⁶⁾、まれであり、しかも4週間前後で消失し、特に問題にはならない。全身への副作用はなく、現時点では、眼瞼、顔面痙攣の治療に最も有用な方法と考える。

なお、本論文の要旨は一部、昭和62年10月4日、第41回日

本臨床眼科学会で講演した。

文 献

- 1) **Janetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, et al:** Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. *J Neurosurg* 47: 321-328, 1977.
- 2) **Gillum WN, Anderson RL:** Blepharospasm surgery an anatomical approach. *Arch Ophthalmol* 99: 1056-1062, 1981.
- 3) **Reynolds DH, Smith JL, Walsh TJ:** Differential section of the facial nerve for blepharospasm. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 71: 656-664, 1967.
- 4) **Scott AB:** Botulinum toxin injection of the muscle to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol* 79: 734-770, 1981.
- 5) **Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, et al:** Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 102: 1464-1468, 1984.
- 6) **Scott AB:** Oculinum users manual. San Francisco: Smith Kettlewell Institute, 1986.
- 7) **Jankovic J, Havins WE, Wilkins RB:** Blinking and blepharospasm, mechanism, diagnosis, and management. *JAMA* 248: 3160-3164, 1982.
- 8) **Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA:** Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 103: 347-350, 1985.
- 9) **Tsoy EA, Buckley EG, Dutton JJ:** Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 99: 176-179, 1985.
- 10) **Shorr N, Seiff SR, Kopelman J:** The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 99: 542-546, 1985.
- 11) **Mauriello JA Jr:** Blepharospasm, Meige syn-

- drome, and hemifacial spasm: Treatment with botulinum toxin. *Neurology* 35: 1499-1500, 1985.
- 12) **Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, et al:** Hemifacial spasm treated with botulinum A toxin injection. *Arch Ophthalmol* 103: 1305-1306, 1985.
 - 13) **Dutton JJ, Buckley EG:** Botulinum toxin in the management of blepharospasm. *Arch Neurol* 43: 380-382, 1986.
 - 14) **Truoh BR, Musch DC:** Treatment of facial spasm with botulinum toxin. A interim report. *Ophthalmology* 93: 917-923, 1986.
 - 15) **Shore JW, Leone CR, O'Connor PS, et al:** Botulinum toxin for the treatment of essential blepharospasm. *Ophthalmic Surgery* 17: 747-753, 1986.
 - 16) **Perman KI, Baylis HI, Rosenbaum AL, et al:** The use of botulinum toxin in the medical management of benign essential blepharospasm. *Ophthalmology* 93: 1-3, 1986.
 - 17) **Biglan AW, May M:** Treatment of facial spasm with oculinum (C. botulinum toxin). *J Pediat Ophthalmol and Strabismus* 23: 216-221, 1986.
 - 18) 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* 90: 1366-1374, 1986.
 - 19) **Biglan AW, Gonnering R, Lockhart LB, et al:** Absence of antibody production in patients treated with (botulinum A toxin). *Am J Ophthalmol* 101: 232-235, 1986.
-