

# 斜視のボツリヌス毒素療法の基礎的研究

—筋電図周波数成分の変化について—

松林 光太, 木村 久, 田淵 昭雄

川崎医科大学眼科学教室

## 要 約

筋電図周波数分析を用いてヒト外眼筋におけるボツリヌス毒素療法的作用機序を検討した。対象は、内斜視4例(11~16歳)で、内直筋に0.5~3.25 Uのボツリヌス毒素の注入を行った。注入前後の筋電図周波数成分を比較した結果、ボツリヌス毒素注入により筋電図の周波数成分は300 Hz以下の成分が減弱した。著者らのこれまでの研究から、速筋線維は1,000 Hz以下の周波数成分が多く、遅筋線維はより高周波数成分を含むことが明ら

かとなっており、ボツリヌス毒素の注入を繰り返すと、遅筋線維の周波数成分に類似したパターンを呈することが明らかとなった。本療法の効果発現には主として速筋線維の機能減弱が関与し、遅筋線維への作用は少ないことが推察された。(日眼会誌 98:404-407, 1994)

キーワード：外眼筋筋電図、周波数分析、ボツリヌス毒素、速筋線維、遅筋線維

## Spectral Analysis of Electromyograms in the Strabismus Cases —Before and after Botulinum Toxin Injection—

Kohta Matsubayashi, Hisashi Kimura and Akio Tabuchi

Department of Ophthalmology, Kawasaki Medical School

## Abstract

An examination was made on the mechanism of botulinum toxin injection into extraocular muscles with the use of the power spectrum. Four cases of esotropia (11~16 years) were treated with 0.5 to 3.25 units of botulinum toxin injected into the medial rectus muscle. After the injection, power spectral components under 300 Hz were decreased. In the case of repeated injections, the spectrum resembled

the pattern of slow fiber components. It is assumed that a malfunction of fast fibers rather than slow ones is related to the effects of botulinum toxin on extraocular muscles. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:404-407, 1994)

Key words: Electromyogram, Power spectrum, Botulinum toxin, Fast fiber, Slow fiber

## I 緒 言

1978年、Scott<sup>1)</sup>により斜視治療に応用されたボツリヌス療法は、我が国でも試用されているが<sup>2)</sup>、外眼筋への作用機序には不明な点も多く、特に外眼筋の速筋線維、遅筋線維への作用に違いがあるのか大変興味のもたれる問題である。我々は、ネコ外眼筋において筋電図周波数分析を用いて速筋線維、遅筋線維を分離することに成功し、速筋線維は低い周波数成分が主体であるのに対し、遅筋線維は1,000 Hz以上に周波数の中央値( $f_{med}$ )を有する高い周波数成分が主体であることを明らかにした<sup>3)</sup>。今

回、この実験結果を基にヒト外眼筋におけるボツリヌス毒素療法的作用機序を検討したので報告する。

## II 方 法

被検者は年齢11~16歳の内斜視4例である。ボツリヌス毒素注入前に外眼筋筋電図を記録して過剰放電のある内直筋を同定した後、その筋にボツリヌス毒素の注入を行い、眼位の状態を観察しながら追加投与を行った。毒素の内直筋への注入回数は1~4回で、1回の注入量は0.25~2.5 Uとした。筋電図検査は注入後5日目に施行したもののから2年経過後に行った症例も含まれている。

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 松林 光太  
(平成5年4月28日受付、平成5年12月15日改訂受理)

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

(Received April 28, 1993 and accepted in revised form December 15, 1993)

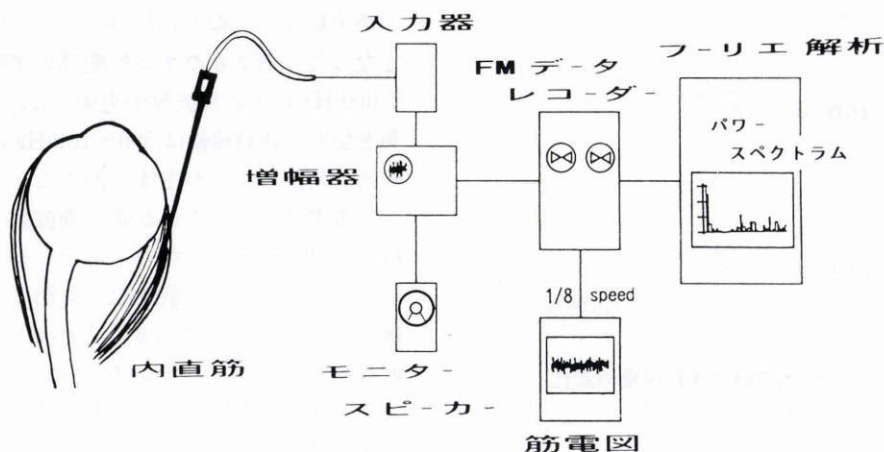


図 1 実験装置の配列, 模式図.

筋電図の記録方法は既報に準ずるが<sup>4)</sup>, 第 1 眼位において振幅の最大になる部位を探り, 得られた電位を日本電気三菱製 180 system を用いて増幅した. Low cut filter は off とし, 注入前後の筋電図は FM データレコーダーに記録した後, フーリエ解析により周波数分析を行った (図 1). 1 例は electrooculogram による眼球運動速度も調べた.

### III 結 果

#### 1. ボツリヌス毒素注入前後の周波数成分の変化

図 2 にボツリヌス毒素注入後の期間が 5 日目の症例 (症例 1) の筋電図, 周波数成分の変化を示す. 注入前の

周波数中央値 ( $f_{med}$ ) は 214 Hz, 筋放電も  $100 \mu V$  以上であったが, 注入後  $f_{med}$  は 356 Hz へ変化し放電も  $100 \mu V$  以下となった. この症例は 300 Hz 以下の成分の減少が著明で, 注入後の周波数分布には明らかな peak を認めなかった. 図 3 は毒素注入回数が 4 回に及んだ症例 (症例 4) であるが, 注入前後での  $f_{med}$  の変化は特に顕著で, 507~903 Hz に移行し, 注入後の周波数分布は遅筋系に類似したパターンを呈した. また, 眼球運動速度も  $350 \sim 300 \text{ deg/s}$  に低下した (図 4). 4 例とも注入前における筋電図の周波数分布は, 1,000 Hz 以下が主体で, 注入後は低い周波数成分の減弱を認め,  $f_{med}$  もそれに伴い高い周波数帯域へ移行した.

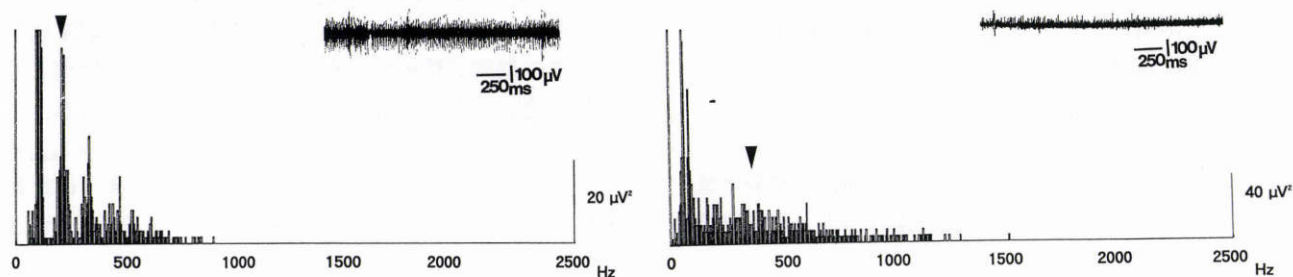


図 2 左に注入前, 右に注入後の周波数分布を示す.  
中央値 ( $f_{med}$  矢尻) は 214~356 Hz へ変化し, 300 Hz 以下の成分の減少が著明.

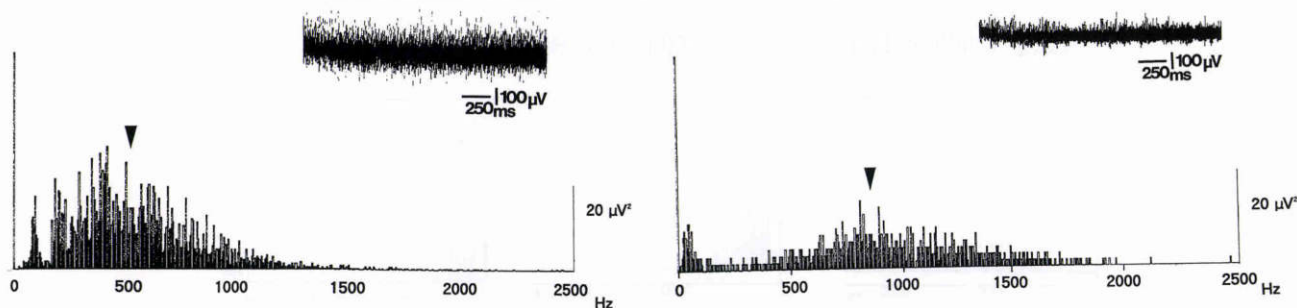


図 3 ボツリヌス毒素注入回数が 4 回に及んだ症例の周波数成分の変化.  
注入前後での中央値 ( $f_{med}$  矢尻) は 507~903 Hz に移行し, 注入後の周波数分布 (右) は遅筋線維に類似したパターンを呈した.

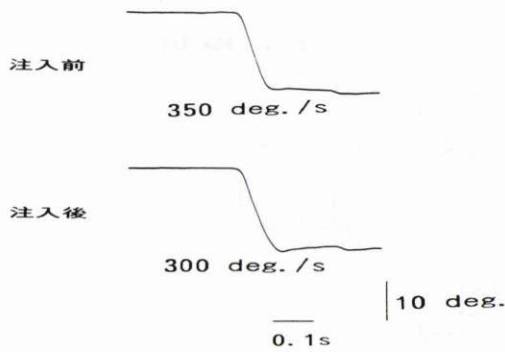


図4 図3で示した症例の眼球運動速度の変化。注入後の速度は低下傾向を示す。

表1 ボツリヌス毒素注入量と周波数中央値の変化率

症 例	1	2	3	4
注入量(U)	0.5	0.5	1.75	3.25
注入回数	1	1	2	4
最終注入日から測定までの期間	5日	7か月	1年6か月	3か月
Post-Pre(Hz)	142	44	24	396
Pre(Hz)	214	468	376	507
変化率	0.66	0.09	0.06	0.78

2. ボツリヌス毒素注入量と  $f_{med}$  の変化率の関係

分子にボツリヌス毒素注入前後の  $f_{med}$  の差をとり、注入前の  $f_{med}$  で除すると中央値の変化率が表現できる。0.5 U の注入量の場合、症例1（投与後5日目）の変化率は0.66、症例2（投与後7か月）の場合0.09であり、同じ注入量でも筋電図検査の時期により  $f_{med}$  の変化率に差が生じることが明らかとなった。総注入量が3.25 U に及んだ症例4は0.78と最大の変化率を呈した（表1）。

IV 考 按

ボツリヌス毒素により外眼筋筋電図の周波数成分は低い周波数成分が減弱し、注入回数を重ねると、遅筋線維

の周波数成分に類似したパターンを呈することが明らかとなった。著者らのネコ外眼筋の実験から、遅筋線維は1,000 Hz以上に周波数中央値 ( $f_{med}$ ) を有する周波数分布を呈し、速筋線維は500~700 Hzにかけて  $f_{med}$  を有する低い周波数成分が主体であることから(図5)、ボツリヌス毒素注入後に生じる低い周波数成分の減弱は速筋線維の活動が減弱したためと考えられた。眼球運動速度の低下に関しても、衝動性眼球運動には眼球側の大径筋線維が大きく関与していることが見出され<sup>9)</sup>、眼球側に速筋線維が多く含まれている点<sup>6)</sup>から、ボツリヌス毒素による速筋線維の機能低下が推測された。

注入量が同一でも、注入直後と注入後数か月経過した場合では  $f_{med}$  の変化率が異なっていた。これらの違いが生じた理由として、神経筋接合部と神経終末における神経発芽の関与が考えられる。

ボツリヌス毒素の作用機序は、神経筋接合部におけるアセチルコリンの放出阻害である<sup>7)</sup>。マウス骨格筋では毒素注入後に障害部位周囲の神経軸索から神経発芽が生じ、新たな運動終板が形成され、筋の作用が改善することが報告されている<sup>8)</sup>。また、向野ら<sup>9)</sup>はサル内直筋の組織検索を行い、ボツリヌス毒素注入後45日目の筋肉所見は神経筋接合部に有髄神経線維の菲薄化および発芽を認めると報告している。これらの事実から、注入5日目の症例は、神経筋接合部でのアセチルコリンの放出抑制が速やかに起こり、速筋線維の活動が強く抑制された状態であり、投与7か月の症例の場合は、神経の発芽による速筋線維の活動がある程度改善した状態と推測される。症例3は注入量が比較的多いにもかかわらず、変化率が4例中最小であるが、ボツリヌス毒素注入から筋電図測定までの期間が最長で、多くの神経が発芽し、症例2と同様に速筋線維の活動が改善したことが考えられる。計4回、総注入量が3.25 U に及んだ症例が最大の  $f_{med}$  変化率を呈した原因は、ボツリヌス毒素により多くの速筋線維が伝達障害、器質的障害を受けたためと推測された。

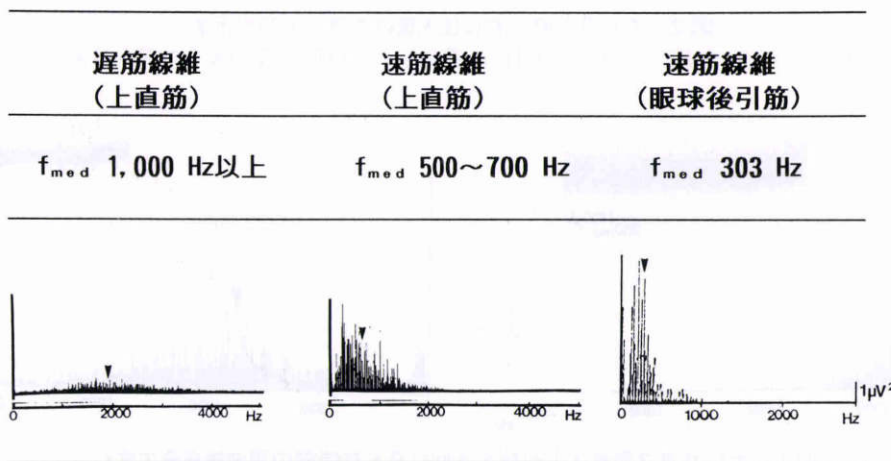


図5 ネコ外眼筋の各筋線維型と中央値 ( $f_{med}$  矢尻)、周波数分布の関係。(文献3から改変)

ボツリヌス毒素の長期作用として眼窩側単一神経支配筋線維の形態変化も示されており<sup>10)</sup>、本療法の効果発現には主として速筋線維の機能減弱、器質的变化が関与し、遅筋線維への作用は少ないことが推察された。

#### 文 献

- 1) **Scott AB**: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87:1044—1049, 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) 松林光太: ネコ外眼筋における速筋線維および遅筋線維の筋電図周波数分析. *日眼会誌* 96: 572—579, 1992.
- 4) 木村 久: 斜視の外眼筋筋電図とボツリヌス毒素療法. *あたらしい眼科* 6: 1133—1143, 1989.
- 5) **Collins CC**: The human oculomotor control system. In: *Lennerstrand G, et al (Eds): Basic Mechanism of Ocular Motility and Their Clinical*

*Implications*. Pergamon Press, Oxford, 145, 1975.

- 6) **Cheng-Minoda K, Sato Y**: Distribution of twitch and slow fibers in extraocular muscles. *Jpn J Ophthalmol* 17: 2—10, 1973.
- 7) 久保周一郎: ボツリヌス神経毒素の構造と作用機序. *化学と生物* 24: 372—379, 1986.
- 8) **Tonge DA**: Chronic effects of botulinum toxin on neuromuscular transmission and sensitivity to acetylcholine in slow and fast skeletal muscle of the mouse. *J Physiol* 241: 127—139, 1974.
- 9) **Mukuno K, Scott AB, Ishikawa S**: Histopathological study on the monkey extraocular muscles under botulinum toxin injection. In: *Reinecke RD (Ed): Strabismus II*. Grune & Stratton, Asilomar, 707—710, 1984.
- 10) **Spencer RF, McNeer KW**: Botulinum toxin paralysis of adult monkey extraocular muscle. Structural alterations in orbital, singly innervated muscle fibers. *Arch Ophthalmol* 105: 1703—1711, 1987.