

ボツリヌス A 型毒素による手術矯正量の予測

—麻痺性内斜視の手術計画への応用—

岩重 博康, 高橋 英樹, 中村 桂三, 根本 裕次, 石田 俊雄, 丸尾 敏夫

帝京大学医学部眼科学教室

要 約

後天性神経原性麻痺性斜視に対して治療用ボツリヌス毒素を用いて最大の眼位の変化量を測定し、術式および量定に応用することを目的に本研究を行った。対象症例は、外転神経麻痺 30 例、対照群として共同性内斜視 33 例について検討した。その結果、初回投与後最大の眼位変化量は 1.25 単位注射した場合 68% 以上の改善率が得られなければ内直筋後転に加えて Jensen 変法が必要になり、100% 以上の改善率が得られれば、水平直筋の短縮で十分な矯正効果が得られる可能性が高くなった。以上の結果から麻痺性内斜視治療において、ボツリヌス毒素注

射による眼位変化量が 68% 以下であれば内直筋拘縮および外直筋伸展による眼位矯正効果の減弱化が推定され、また、外転神経麻痺 100 例の自然寛解例の検討から、麻痺発症後 12 週間以内に眼位の改善傾向が全くなければ手術治療の検討が必要と考えた。(日眼会誌 99: 232—237, 1995)

キーワード: 治療用ボツリヌス A 型毒素, 麻痺性内斜視, Jensen 変法, 水平直筋手術, 用量設定

Preoperative Prediction of the Amount of Surgical Correction by Using Botulinum A Type Toxin for the Treatment of Paralytic Esotropia

Hiroyasu Iwashige, Hideki Takahashi, Keizo Nakamura,
Yuji Nemoto, Toshio Ishida and Toshio Maruo*Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine*

Abstract

The aim of this study was to obtain the correct choice of initial surgical procedure and to predict the amount of surgical correction by using the maximum reduction rate of eye position after Botulinum A-type toxin injection for the treatment of acquired neurogenic paralytic strabismus. The subjects were 30 with sixth nerve palsy and 33 with non-paralytic esotropia with no previous surgery. The results were that if the maximum reduction rate of eye position after the first injection of 1.25 U was less than 68%, the modified Jensen procedure with recession of medial rectus muscle was necessary to achieve 100% recovery. However, if it was more than 100%, then recession-resection of the horizontal rectus muscles alone produced successful ocular alignment. Based on our data of 100 cases of sixth

nerve palsy that showed spontaneous recovery, we conclude that surgical treatment should be planned, if the maximum percentage reduction of preoperative eye position after Botulinum A-type toxin treatment is under 68% (reflecting the inability of the medial rectus muscle to contract and the lengthening of the lateral rectus muscle), and if the patient has no spontaneous improvement at all within 12 weeks after onset. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 232—237, 1995)

Key words: Botulinum A-type toxin, Paralytic esotropia, Modified Jensen procedure, Horizontal rectus muscle resection-recession, Establishing dosage

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
(平成 6 年 6 月 16 日受付, 平成 6 年 9 月 7 日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroyasu Iwashige, M.D. Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

(Received June 16, 1994 and accepted in revised form September 7, 1994)

I 緒 言

両眼視機能が本来良好な後天性麻痺性斜視では、自覚的には複視、頭位異常が問題になり、正面視、下方視での眼位および頭位の改善が治療目標になる。後天性で神経原性の麻痺性斜視の原因およびその発生機転については外転神経麻痺後の内斜視症例で観察できるように、非麻痺筋の拘縮が、神経麻痺の程度、神経支配の回復と同様に重要であることが報告されてきた。特に、後天性神経原性麻痺症例での斜視の形成過程、期間、また、治療効果について検討することは、筋原性、機械的斜視の治療モデルとしても重要と考えている。Schantzによって製造され、Scottら¹⁾²⁾により臨床応用されてきた治療用ボツリヌスA型毒素(以下、BT)を著者ら³⁾は1984年から斜視治療に用いてきた。麻痺性斜視では本療法による治療効果が多く報告され^{4)~6)}、さらに、手術との併用療法⁶⁾⁷⁾、手術計画への応用、の有用性について⁸⁾⁹⁾も述べられてきた。今回、麻痺性斜視、特に後天性外転神経麻痺におけるBTによる治療、および手術計画への応用を考える上での用量設定を検討し、それを基準として術前の眼位変化量と手術術式による矯正効果の違いについて検討した。

II 方 法

1. 対 象

帝京大学眼科では最近6年間にBT治療を行った後天性外転神経麻痺30例(両側2例)を対象とした。対照群として、共同性斜視33例について比較検討した。年齢は14~75歳までで、男性14例、女性16例である。麻痺性斜視の原因は、頭部外傷10例、脳腫瘍手術後5例、原因不明例が15例(cancer associatedと推定される2症例を含む)である。麻痺発症後、BT治療までの期間は約2か月から5年であり、外眼筋手術を行った症例は7例である。

麻痺筋の運動制限は-3~-5(後述する程度分類)の症例で、-5の症例が10例、-4が15例、-3が5例となっている。

外転神経麻痺症例については、一部帝京大学眼科外来を過去22年間に受診した563例の病歴所見を比較した。

2. 方 法

1) 注射方法

従来³⁾と同様に、バイアル中に凍結乾燥結晶化された毒素を防腐剤の入っていない生理食塩水で希釈し、使用目的に応じて投与注射量0.1mlがそれぞれ0.5, 1.25, 2.50, 5.00単位(units=U)になるように調整した。注射の際には、2%塩酸リドカイン(キシロカイン®)点眼麻酔下に開眼器をかけ、audible筋電計で目標の外眼筋のみに注入されるのを確認した。

2) 注射筋

麻痺性斜視では非麻痺筋である拮抗筋に注射する。外転神経麻痺では内直筋、滑車神経麻痺では上直筋、そして、動眼神経麻痺では外直筋へ投与した。共同性斜視では、内斜視は内直筋、外斜視は外直筋にBT治療を行った症例を対象とした。

3) 眼位 眼球運動の評価方法

眼位については、プリズム遮蔽試験、診断学的9方向むき眼位検査の結果を用いた。末梢性機械因子¹⁰⁾、すなわち、active force(以下、AF)、passive force(以下、PF)については著者ら¹¹⁾が開発した装置を用い、神経支配については外眼筋筋電図(以下、EMG)検査を使用した。運動制限については、肉眼的に5段階評価を行った。正面位までも眼球が動かなければ-5とし、-4~-1までは写真測定により正面から10度ずつの運動制限として評価した。

III 結 果

1. 外転神経麻痺症例の発症から自然寛解、治癒までの期間

外転神経麻痺症例563例中、病歴などから自然寛解、治癒と判定された100例について、発症からの期間を年齢別に検討した結果を図1に示す。原因については不明の場合が多く、次いで外傷が多い。約90%は発症後12週以内に自然寛解、治癒している(図1)。

2. 外転神経麻痺症例の眼球運動制限とEMG検査

病歴、写真判定から運動制限が、また、EMG検査で完全、不完全神経麻痺と判定した42症例について検討した結果を図2に示した。判定時期は、EMG検査時で、麻痺発症後平均13週である。EMGで完全麻痺とした27例中24例(89%)が、不完全麻痺と判定した16例中6例(38%)が-4、-5の高度の運動制限を示した。しかし、EMGで完全麻痺であるにもかかわらず、-1という軽度の運動制限を示した症例が2例みられた(図2)。

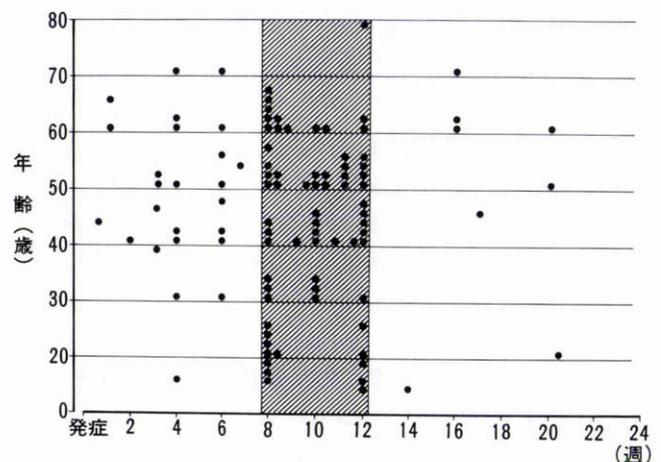


図1 外転神経麻痺の自然寛解症例の発症からの寛解までの期間。

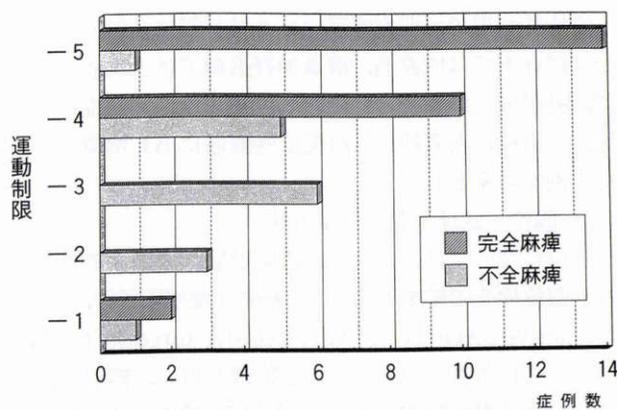


図2 外転神経麻痺における眼球運動制限と外眼筋筋電図 (EMG) 検査.

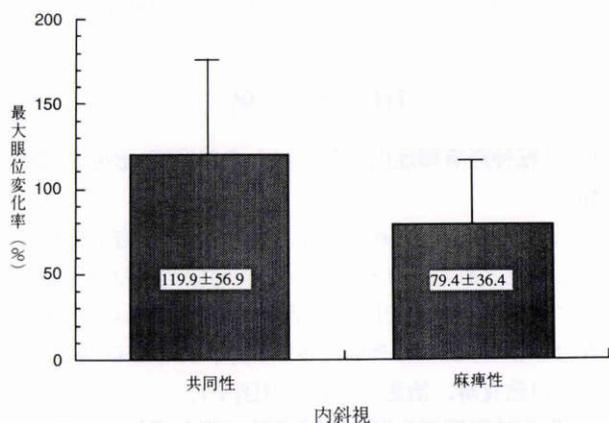


図3 ポツリヌス A 型毒素 (BT) 治療による麻痺性内斜視と共同性内斜視の最大%眼位変化量の比較.

3. 麻痺性斜視と共同性斜視における BT に対する眼位変化量の比較

1.25 単位投与した場合の共同性斜視と麻痺性斜視での最大%眼位変化量(治療後の眼位-治療前眼位/治療前眼位)を比較検討した結果を図3に示す。その結果、麻痺性内斜視では79%, 共同性斜視は120%と有意差が認められた(図3)。

4. BT 初回投与後の眼位変化の持続期間

BT 治療後の眼位変化は経過とともに、その一過性の麻痺効果は減弱していく。そこで、治療前の眼位の約80%に戻るまでの期間を持続期間とした場合の結果を図4a, bに示す。0.5 Uと1.25 Uで、それぞれ共同性と麻痺性斜視での持続時間を比較すると、ともに共同性斜視が13~14週と麻痺性斜視の5~7週に比較し長くなっている。特に1.25 Uでは有意な差が認められた ($p=0.0166$ (図4))。

5. 後天性外転神経麻痺における BT 治療の用量設定

0.5 U, 1.25 U, 2.5 U, 5.0 Uの四つの群に分けてその%眼位変化量を比較検討した。0.5~5.0 Uまでは無作為に、それぞれ7例, 9例, 3例, 9例に投与した。その結果、1.25 Uで約80%の変化を示した(図5)。

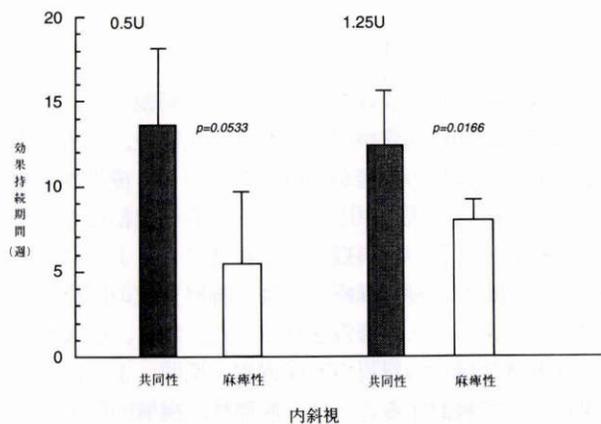


図4 BT 初回注射後の眼位変化の持続期間における麻痺性内斜視と共同性内斜視の比較。左:0.50 投与, 右:1.25 U 投与

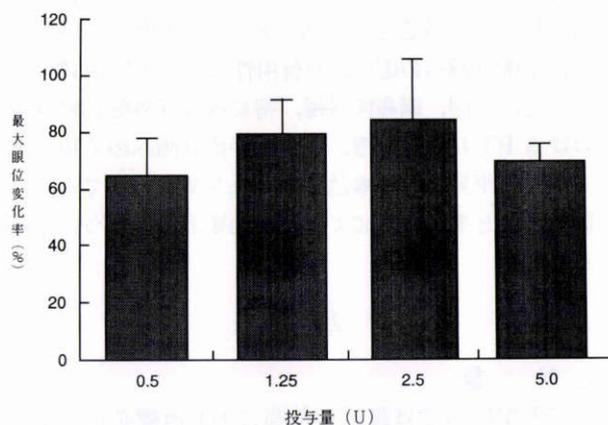


図5 麻痺性内斜視(外転神経麻痺)に対する BT 治療の薬用量設定薬用量と%眼位変化量.

6. BT 投与後の末梢性機械因子の変化

BT 2.5 U 投与前後の麻痺筋の AF, 拮抗筋の PF の変化について検討した結果を図6に示す。測定時期は、最終の BT 投与後12週前後である。対象は外転神経麻痺後の内斜視で、麻痺性発症後12週以内に注射した群(白丸)と、12か月以上に注射した群(黒丸)の、それぞれ注射1年前後の AF と PF の変化について比較した。この間の注射回数は、12か月以上の症例は平均3回、12週以内の症例は平均2回となっている。斜線部分は AF と PF それぞれの当科での正常範囲を示している。対象症例は発症後12か月以上が5例で、12週間以内が7例である。治療前の AF が10 g 以下で、PF が3.75 g/deg 以上の両方の条件を満たした高度の外転神経麻痺後の内斜視は3例で、全例が発症後12か月以上経過していた。

発症後12週以内に注射した群では、注射前の PF の顕著な増加はなく、低下していた外直筋の AF は注射後ほぼ正常範囲に改善されている。一方、発症後12か月以上経過して注射した群では、治療前の PF が増加しており、これは治療によってわずかに改善しているものの、AF の改善はほとんどみられなかった(図6)。

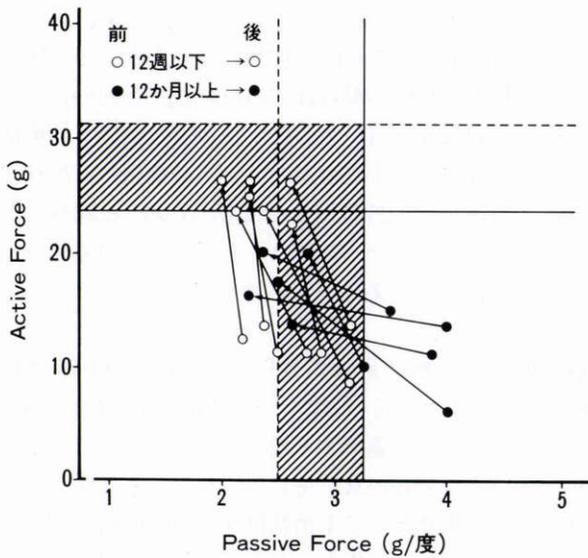


図 6 BT 治療前後の外直筋の active force と passive force の変化。

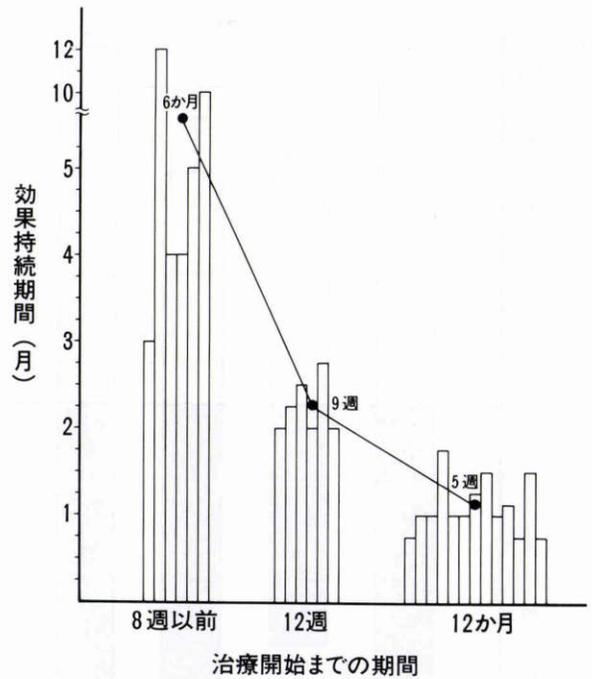


図 8 外転神経麻痺発症後，BT 治療までの期間による効果持続期間（月）の比較。
—BT 初回 2.5 U 投与による比較—

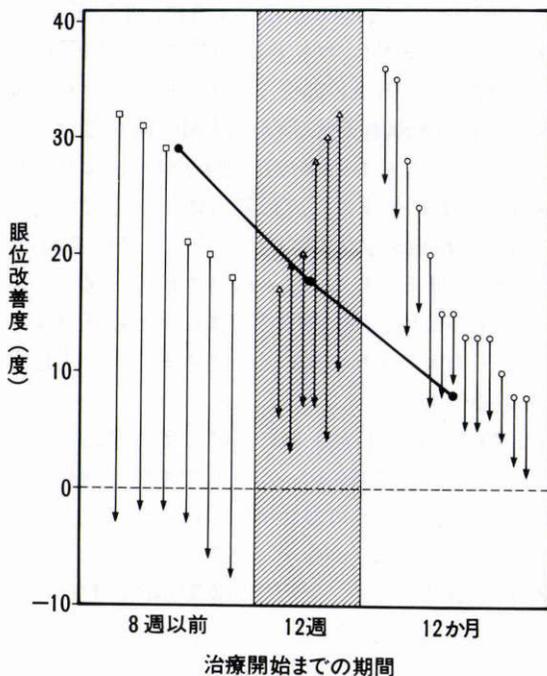


図 7 外転神経麻痺発症後，BT 治療までの期間による眼位変化量（度）の比較。
—BT 初回 2.5 U 投与による比較—

12 か月以上経過している群では正位を超える症例はなかった（図 7）。

8. 7 の症例群における眼位の戻りに要する期間

初回注射後に変化した眼位が，注射前の眼位の 80% まで戻するのに要した期間を比較した結果を図 8 に示す。外転神経麻痺発症後 8 週以内に注射した群では，平均 6 か月以上であるのに比較して 12 週で 9 週，12 か月以上の群では 5 週となった（図 8）。

9. BT 治療と手術方法の選択

外転神経麻痺症例で，過去に手術の既往がなく，術前に BT 治療を行い，その後，① 内直筋後転と外直筋短縮による水平直筋手術を行った（A で表す）2 症例と，② 内直筋後転法と Jensen 変法を行った（J で表す）5 例について，以下の検討を行った。① BT 治療に対する最大の眼位変化量と，② 各手術方法による術後 6 か月の手術矯正量を % 眼位変化量で表した。A 群では BT 治療で平均 100% を超える眼位変化が得られ，手術でも水平直筋手術で 103% と十分な矯正効果が得られた。J 群では毒素治療で 67% と眼位変化量が少なかったために内直筋後転と Jensen 変法を選択し，96% と良好な矯正効果が得られた。③ BT 治療で 100% 以下を示したにもかかわらず水平直筋手術を行った 2 症例では，平均 70% と十分な矯正効果は得られなかった。これとは逆に，BT 治療で 105% の眼位変化が得られた 1 症例に内直筋後転と Jensen 変法を行った結果 120% の眼位変化が得られ過矯正となった（図中，* 印）（図 9）。

7. 外転神経麻痺症例における BT 初回注射後の眼位変化量

ボツリヌス毒素を初回に 2.5 U 注射した症例で，発症後 8 週，発症後 12 週，発症後 12 か月以上の三つの群に分けて，治療による眼位の最大変化量を比較した結果を図 7 に示す。原因は，B は脳腫瘍および脳血管障害，T は頭部外傷，U は原因不明に分類した。発症後 8 週に治療した群では平均 29 度，12 週では平均 18 度，12 か月以上の群では 8 度改善している。発症後 8 週以内に注射した群では，正位を超えて外方へ偏位している。12 週および

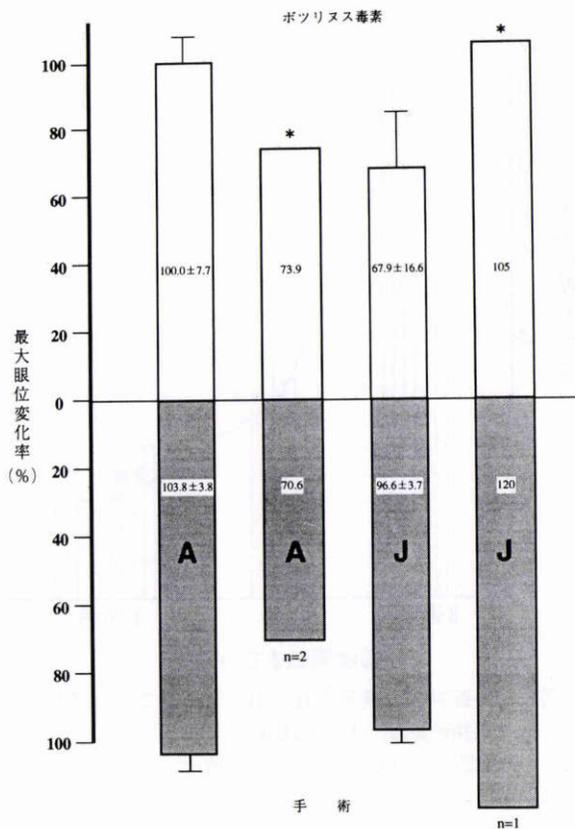


図9 BT治療による最大%眼位変化量と手術方法による眼位矯正量の比較。

A: 水平直筋短縮後転, J: Jensen変法と内直筋後転

IV 考 按

麻痺性斜視の手術方法を決定する因子として、運動面では麻痺の原因とその程度、拮抗筋拘縮の程度、麻痺筋伸展の程度、それに加えて感覚面では共同性への変化、麻痺眼優先固視、抑制といったことを考えている。今回問題とした後天性神経原性麻痺性斜視では感覚面の問題はなく、運動面からBT治療に対する反応量と手術方法について検討した。

BTによる治療は、麻痺性斜視に対して第一選択と考えてきた。その理由として、第一にBTは化学的徐神経による一過性の筋収縮の抑制を引き起こすが、永続的な麻痺を期待するものではないことである。第二は、斜視の原因が、基本的には非麻痺筋である拮抗筋の拘縮による比重が大きいためである。第三は、BT治療によって複数回以上の治療が行われても早期に治癒しない場合、その治療経過を観察することによって、手術術式の選択に応用できることである。

BT注射療法の用量設定に関しては二つの問題がある。一つは手術計画への応用という意味で考えると、BTの効果持続時間が短く、さらに上下偏位、眼瞼下垂などの合併症の程度、可能性が少なく、しかも、一過性であっても最大の拘縮解除を可能とするより少ない用量設定が必要となる。一方、手術療法との併用という意味では効

果持続期間がより長いことが必要である。従来、外転神経麻痺では内直筋へ5.0Uを使用していたが、2.5Uでも十分な最大変化量が得られていたので、今回の用量設定には、0.5U、1.25U、2.50U、5.0Uについて治療前後の%眼位変化量として比較した。その結果、持続期間を無視した場合、1.25Uでも2.5U、5.0Uと同様の%眼位変化量が得られた。これは、手術治療への応用として考えると、前述の条件を満たすのは1.25Uであることが推定された。

麻痺性斜視治療においてBTによる薬物療法を選択しそれを継続していくべきか、あるいは手術療法を選択すべきか、手術を選択する場合その手術術式はどうするか、といった問題が常に生じる。そこでも外眼筋の平衡状態を知る方法として末梢性機械因子の検討は重要である。検査の性質から患者の苦痛を伴うため再現性のある正確な測定を常に行いにくい。そこで、苦痛のない毒素注射による眼位変化と、それに伴うAF、PFの変化について比較検討した。図6に示すように、発症後12か月以上経過している場合、拮抗筋の拘縮によるPF増加と、麻痺筋の伸展によるAFの低下が生じているためと推定される。特に外転神経麻痺症例で、EMG検査ではほぼ正常に改善しているにもかかわらず眼球が正位より外転しない場合、AFの低下は、麻痺筋自体の変化だけではなく、拮抗筋の拘縮がかなり強いことを示している。BT注射後にPFが低下してもAFが改善されない場合、麻痺筋の非薄化が予想され、通常の手術による矯正効果の少ないこと、術後の戻りの早いことを考えて手術方法を決定する必要がある。

BT治療は、前述したように単独の薬物療法としても有用であるが、検査方法の一つとして末梢性機械因子の測定より正確に、より容易に外眼筋の平衡状態を知ることができ、手術計画への確実な応用が可能になる。そこで外転神経麻痺症例で、発症後の期間がほぼ類似し、全例同じ2.5Uを注射した三つの群で、最大の眼位変化量と効果持続期間比較した結果を図8に示した。これより発症後の経過が長い症例では、BT治療による眼位変化量はより少なく、効果持続期間も短くなっていることがわかる。この原因もまた麻痺筋の伸展、非薄化と、非麻痺筋である拮抗筋の拘縮によるものと考えられる。

麻痺性斜視についてBT治療と手術療法の併用、手術療法への応用について著者らも述べてきた。今回の図9に示した結果は改めてそれを確認したことになる。麻痺性斜視の手術治療において、Jensen変法に代表される筋移動法は手術侵襲が強く、できるだけ避けたい術式である。現在まで手術術式の選択は、末梢性機械因子の検討、眼球運動検査(EOG:衝動性眼球運動速度)、EMGによって主に決定された。外眼筋の神経支配をEMGで確認し、外眼筋およびその周囲組織の変化を主にPF、AFで推定してきた。これらの測定結果とBT治療からみた

手術術式には強い相関がみられることがわかった。しかし、図2に示すように神経麻痺発症後時間が経過し麻痺筋のEMG検査が正常であるにもかかわらず、高度の眼球運動制限がみられる症例や、逆にEMG検査が完全神経麻痺を示しているも、眼位の変化が少ない症例もある。そこで、手術治療を前提にする場合、安全な薬物療法によって外眼筋の平衡状態を最大に変化させることが可能な本療法は、いままで述べてきた結果からも有効な治療、検査方法である。すなわち、図9に示したが、1.25 Uを使用するBT治療によって麻痺眼の眼位が100%以上矯正されれば、麻痺筋の強化手術と拮抗筋の弱化学術で矯正可能であり、67%以下であれば拮抗筋の大量の弱化学術に加えて筋移動法が必要であるといえる。麻痺眼の眼位が100%以下にしか矯正されない場合、BT治療に対する最大の眼位変化量=拮抗筋(非麻痺筋)の最大後転の矯正効果量という図式がほぼ成立するものと考えている。

麻痺性斜視の原因別に、図7、8に示すように脳腫瘍、脳血管障害など明らかな脳内病変の場合、頭部外傷による場合、そしてcancer associated、感染症などが推定された場合を含めて原因不明の三つの群に分けてみた。しかし、脳腫瘍手術症例では、麻痺発症後眼科外来を受診するまでに少なくとも数か月経過することが多く、BTによる“初期治療”は稀である。そのため、この三群での比較はできなかった。脳腫瘍術後での問題は、毒素治療による眼位変化量が少ない傾向にあることで、考えられる原因としては、脳腫瘍手術症例では、発症後、BT治療を受けるまでの期間が長くなり、結果的に拘縮が強くなっている、あるいは神経組織自体への障害が強くなり完全麻痺が持続していることが考えられる。これから推定すると原疾患によってEMGで完全神経麻痺が確認され、BTによる%眼位変化量が70%以下で、改善傾向が全くなければ、図1の結果から自然治癒の可能性が少ない

発症後3か月以内に手術を行った方がより侵襲の少ない手術で良好な結果が期待できる可能性がある。

文 献

- 1) **Scott AB**: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87: 1044—1049, 1980.
- 2) **Scott AB, Kraft SP**: Botulinum toxin injection in the management of lateral rectus paresis. *Ophthalmology* 92: 676—683, 1985.
- 3) **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.
- 4) **Metz HS, Mazow ML**: Botulinum toxin treatment of acute VI and III nerve palsy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226: 141—144, 1988.
- 5) **Wagner RS, Frohman LP**: Long-term results: Botulinum for VI nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabism* 26: 106—108, 1989.
- 6) **Fitzsimons R, Lee JP, Elston J**: Treatment of VI nerve palsy in adults with combined botulinum toxin, chemodenerivation, and surgery. *Ophthalmology* 95: 1535—1542, 1988.
- 7) **Rosenbaum AL, Kushner BJ, Kirschen DL**: Vertical rectus muscle transposition and botulinum toxin (Oculinum) to the medial rectus for abducens palsy. *Arch Ophthalmol* 107: 820—823, 1989.
- 8) **岩重博康**: 斜視の薬物療法. *あたらしい眼科* 8: 1885—1891, 1991.
- 9) **Riordan-Eva P, Lee JP**: Management of VI th nerve palsy avoiding unnecessary surgery. *Eye* 6: 386—390, 1992.
- 10) **Scott AB, Collins CC, O'Meara DM**: A forceps to measure strabismus forces. *Arch Ophthalmol* 88: 330—333, 1972.
- 11) **Iwashige H, Ishida T, Toike N, Kubota N**: Measurements of active and passive force of horizontal muscles in strabismus. *Jpn J Ophthalmol* 32: 223—235, 1988.