

眼瞼痙攣に対する A 型ボツリヌス毒素の有効用量の検討

岩重 博康, 根本 裕次, 高橋 英樹, 丸尾 敏夫

帝京大学医学部眼科学教室

要 約

眼瞼痙攣に対する A 型ボツリヌス毒素 (BOTOX®) の臨床効果を検討した。眼瞼痙攣の重症度評価に広く用いられている Jankovic 分類による評価とともに、今回新たに開発した閉瞼筋力計で閉瞼筋力を測定し、用量反応関係を検討した。その結果、Jankovic 分類による評価では有効用量 0.5 U/筋, 1.25 U/筋, 2.5 U/筋のいずれの患者群においても有意な改善 ($p < 0.00$) を示し、特に著効例 (Jankovic 分類の合計スコア 6 点以上の減少) は用量の増加に伴い増加した。また、閉瞼筋力は有効用量 0.5 U/筋では $33.2 \pm 28.1\%$, 1.25 U/筋では $41.7 \pm$

25.1%, 2.5 U/筋では $69.6 \pm 5.0\%$ の低下を示し、有意な用量反応関係を示した ($p = 0.0254$)。さらに、効果の持続は有効用量 0.5 U/筋の平均 9.6 週間に比較し、1.25 U/筋では 12.9 週間と有意に延長 ($p = 0.0205$) していた。特に問題となる副作用はなく、1.25 U/筋以上の投与により安全で有効な治療が可能であると考えられた。(日眼会誌 99: 663—668, 1995)

キーワード: 眼瞼痙攣, A 型ボツリヌス毒素, Jankovic 分類, 閉瞼筋力, 有効用量

Botulinum Toxin Type A (BOTOX®) for Treatment of Blepharospasm: An Open Label, Dose-response Study

Hiroyasu Iwashige, Yuji Nemoto, Hideki Takahashi
and Toshio Maruo

Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine

Abstract

The clinical effect of Botulinum Toxin Type A (BOTOX®) were studied in patients with blepharospasm. Clinical symptoms were evaluated with Jankovic's rating scale, widely used for blepharospasm. To see dose response, eyelid muscle force of the patients was measured with a device recently developed for measurement of eyelid muscle force. The results showed significant improvement ($p = 0.0000$) on Jankovic's rating scale in all patient groups after effective dose injections of 0.5, 1.25, and 2.5 U/site. Particularly the number of patients with marked improvement (decrease of six points or more in total score on Jankovic's rating scale) increased with higher dose injections. The eyelid muscle force also decreased by $33.2 \pm 28.1\%$, $41.7 \pm 25.1\%$, and $69.6 \pm 5.0\%$ in patient groups after effective dose injections

of 0.5, 1.25, and 2.5 U/site, respectively. The decrease of the eyelid muscle force showed significant dose response ($p = 0.0254$). Mean duration of effect was 12.9 weeks in patients after effective dose injections of 1.25 U/site, which was significantly longer ($p = 0.0205$) than that of 9.6 weeks in patients after effective dose injections of 0.5 U/site. No severe adverse effects were observed. We concluded that BOTOX® injections of 1.25 U/site or more are a safe and effective treatment for blepharospasm. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 663—668, 1995)

Key words: Blepharospasm, Botulinum Toxin Type A (BOTOX®), Jankovic's rating scale, Eyelid muscle force, Dose-response

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 10 月 24 日受付, 平成 7 年 2 月 3 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 October 24, 1994 and accepted in revised form February 3, 1995)

I 緒 言

眼瞼痙攣、特に他の神経症状を合併しない本態性眼瞼痙攣の原因は不明である。この進行かつ持続する痙攣は、開瞼困難による不快感のみならず、眉毛部の下垂、眼瞼皮膚弛緩症、さらには挙筋腱鞘の離断による眼瞼下垂を起し、究極的には機能的失明状態に至る。

A型ボツリヌス毒素は、Scott¹⁾により初めて麻痺性斜視に臨床応用され、Fruehら²⁾により眼瞼顔面痙攣に使用された。本治療の眼瞼痙攣に対する使用は、現在世界36か国で承認されており、さらに、ジストニアなど多くの神経筋疾患に応用されつつある。著者ら³⁾も1984年から斜視、眼瞼痙攣、顔面痙攣にA型ボツリヌス毒素を使用し、その有用性を認めている。

眼瞼痙攣に対するA型ボツリヌス毒素の治療効果の評価についてはJankovic分類⁴⁾に代表される分類尺度によることが多く、定量的な評価がほとんどなされていないのが現状である。今回、新たに閉瞼筋力測定装置を開発し、眼瞼痙攣の症状の変化を定量的に観察した。A型ボツリヌス毒素製剤はBOTOX®(米国アラガン社製)を用い、投与量と眼瞼痙攣に対する臨床効果の関係をJankovic分類による評価とともに、閉瞼筋力による定量的評価により検討した。

II 実験方法

1. 対 象

帝京大学医学部附属病院眼科を受診した本態性眼瞼痙攣患者でJankovic分類(表1)の重篤度スコアと頻度スコアの合計が6点以上の患者のうち、事前に治療参加の同意が得られた患者を対象とした。

なお、過去に手術療法を受けた症例、また、Parkinson病など他の神経筋疾患を伴う症例は除外した。また、過去に針治療、筋弛緩剤や本剤の薬理作用に影響を及ぼす可能性があるかと判断される薬物療法を受けている場合は、BOTOX®投与前6か月にはこれらの治療はすべて中止し、治験中も併用しなかった。

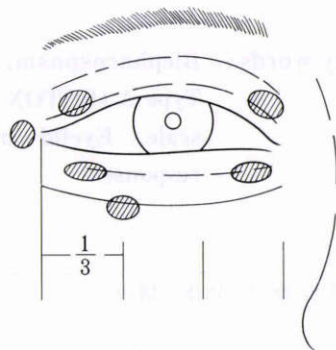


表1 Jankovic分類 ⁴⁾	
重 篤 度 スコア	0: 痙攣を全く認めない(正常).
	1: 光・風・振動などの外部刺激によってのみ痙攣が誘発される.
	2: 軽度な痙攣を認める.
	3: 痙攣を認め他の顔面筋との差異がわかる.
頻 度 スコア	4: 他の顔面筋の痙攣を伴う著明な眼瞼痙攣を認める.
	0: 痙攣を全く認めない(正常).
	1: 通常よりまばたきが多い(20回/分以上の頻度).
	2: まばたきが著しく増加し、1秒程度の持続する軽度な痙攣を認める.
頻 度 スコア	3: 1秒以上の持続する痙攣が認められ、日常生活に支障を来しているが、50%は開瞼している.
	4: 痙攣によってほとんど眼瞼が閉じた状態のため、機能的には失明状態となっていて読書やテレビを見ることが出来ない.

2. 方 法

1) 注射方法

バイアル中に凍結乾燥結晶化されたBOTOX®(A型ボツリヌス毒素)を防腐剤の入っていない生理食塩水で希釈し、目的に応じて注射量0.1mlがそれぞれ0.5, 1.25, 2.50 U/筋(1 U=マウス腹腔内投与LD₅₀値)になるように調整した。注射部位の皮膚を消毒し、audible筋電計で眼輪筋のみに注入されるのを確認しながら無麻酔で注射した。

2) 注射部位

今回の注射部位は、眼瞼部眼輪筋5か所、下眼窩部眼輪筋1か所の計6か所に限定した(図1)。

3) 投与量

初回投与量は、原則として0.5 U/筋(3.0 U/眼)とした。投与4週間後に臨床症状を観察し、十分な臨床効果が認められなかった場合(原則としてJankovic分類のスコアの合計が4点以上の症例)には1.25 U/筋(7.5 U/眼)を投与した。同様に4週間後に臨床症状を観察し、十分な臨床効果が認められなかった場合には、さらに、2.5 U/筋(15.0 U/眼)を投与した。また、いったん臨床効果が発現した後に症状が再燃した場合(原則とし

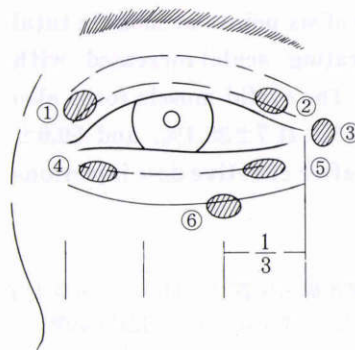


図1 A型ボツリヌス毒素の注射部位。

1眼当たり眼瞼部眼輪筋5か所(図の①～⑤)および下眼窩部眼輪筋1か所(図の⑥)の計6か所に限定した。

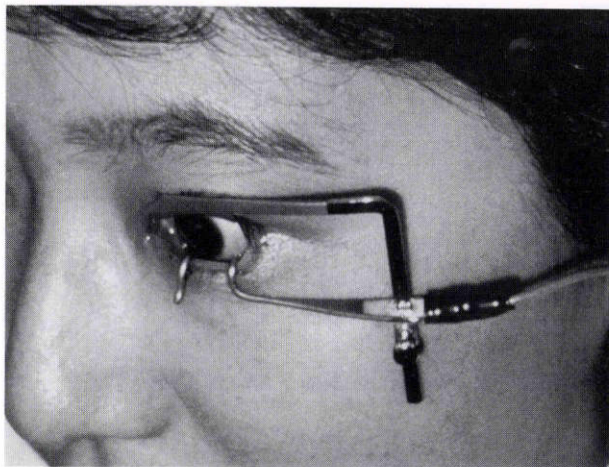


図 2 a 閉瞼筋力計の開瞼器。

ひずみセンサーを貼り付けた開瞼器を眼瞼部に当て、閉瞼筋力を測定する。

て Jankovic 分類のスコアの合計が 4 点以上になった場合) にも再投与を行った。

4) Jankovic 分類による眼瞼痙攣の評価

Jankovic 分類 (表 1) の重篤度スコアと頻度スコアの合計点により評価した。

5) 閉瞼筋力測定装置の開発と測定 (図 2 a~c)

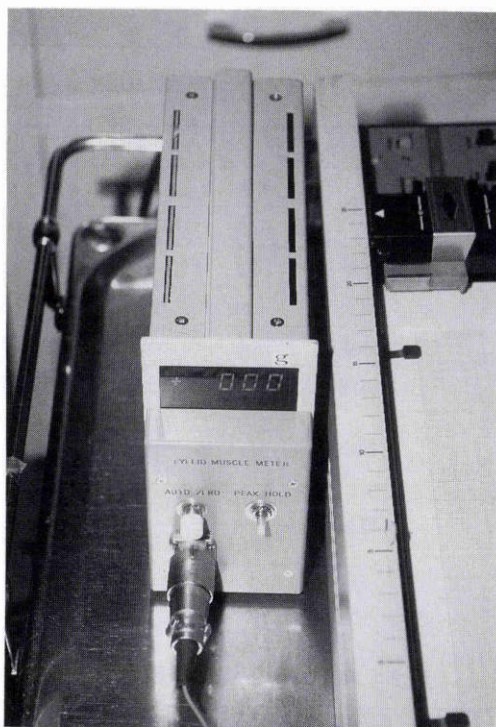


図 2 b 閉瞼筋力計のひずみ増幅器。

開瞼器のひずみセンサーからの電気信号を light emitting diode (LED) 表示器に直接表示する。

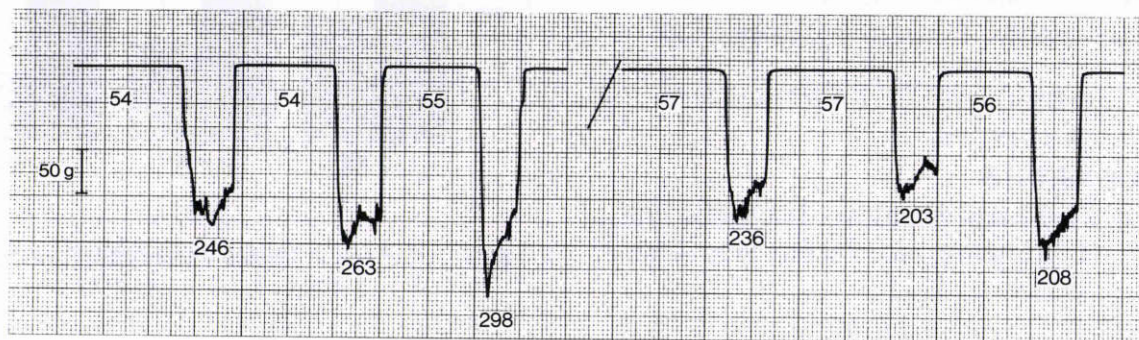


図 2 c 閉瞼筋力の測定記録。

レコーダーによるアナログ波形の記録：閉瞼筋力の左右眼各 3 回の測定結果 (単位は g)。

開瞼器に貼り付けたひずみセンサーで上下の眼瞼が随意的に閉瞼しようとする筋力を電気信号に変換し、専用のひずみ増幅器の light emitting diode (LED) 表示器に直接グラム値で表示する装置である。また、ひずみ増幅器の電圧出力をレコーダーによりアナログ波形またはデータとして記録できる。

測定時には 0.4% 塩酸オキシプロカイン点眼 (ペノキシル®) 麻酔後に、開瞼器を上下 10 mm に開き固定する。そこで、合図とともに可能な限り強く随意的に閉瞼させる。3 回以上測定を繰り返し、その最大値を測定値とした。

6) ビデオテープレコーダー (VTR) 撮影および筋電図 (EMG)

臨床症状を確認するために VTR 撮影および EMG 検

査を行った。

以上について、投与開始後 4 週間毎に経過観察し記録した。

III 結 果

1. 対 象

Jankovic 分類のスコアの合計が 6 点以上の本態性眼瞼痙攣患者 33 例を対象として本剤を投与したが、6 例が中止・脱落した。これら 6 例のうち、偶発症出現により初回投与以降、来院できなかった 2 例 (胃癌発見および肺炎発症) は解析対象から除外した。また、偶発症 (むちうち) のため初回投与 4 週間後から来院出来なかった 1 例は、有効量が判定できなかったため有効性および有用性の解析から除外し、安全性の解析のみ対象とした。

表2 背景因子

背景因子		全 例	有 効 量			検定結果 (p 値)	検定方法
			0.5 U/筋群	1.25 U/筋群	2.5 U/筋群		
対象例数		30 例	15 例	10 例	5 例	—	—
性別	男性	7 例	4 例	0 例	3 例	0.0145*	χ²検定
	女性	23 例	11 例	10 例	2 例		
年齢	(歳)	61.5±12.5	58.6±14.3	64.8±10.2	63.8±10.5	0.4457	ANOVA
身長	(cm)	153.2±7.4	155.7±7.2	149.3±6.9	153.5±6.7	0.1079	ANOVA
体重	(kg)	53.2±8.1	52.1±5.1	52.2±8.1	58.8±13.9	0.2544	ANOVA
罹病期間	(月)	68.6±56.6	66.5±55.4	56.4±30.0	99.4±94.1	0.3869	ANOVA
前治療例	あり	11 例	7 例	4 例	0 例	0.0727	χ²検定
	なし	19 例	8 例	6 例	5 例		
既往症	あり	15 例	6 例	6 例	3 例	0.5466	χ²検定
	なし	15 例	9 例	4 例	2 例		

平均値±標準偏差，*：p<0.05

表3 Jankovic 分類の合計スコア

有効量	例数	Jankovic 分類の合計スコア		検定結果
		投与前	投与後†	paired t-test
0.5 U/筋群	15	6.9±0.7	2.1±1.4	p=0.000*
1.25 U/筋群	10	6.5±0.5	1.6±1.3	p=0.000*
2.5 U/筋群	5	6.8±0.4	1.2±1.3	p=0.001*

平均値±標準偏差，*：p<0.05 †：有効量投与4週後

したがって、有効性および有用性の解析対象は30例、安全性の解析対象は31例であった。

2. 有効量と患者背景

0.5 U/筋で十分な臨床効果が認められた症例は15例(50%)、1.25 U/筋が有効量であった症例は10例(33%)、2.5 U/筋は5例(17%)であった。

患者背景を表2に示す。各有効量の患者間には、性別を除き、差は認められなかった。性別についても、有効量と男女間の比率に一定の傾向はみられず、偶発的なものと考えられた。

3. Jankovic 分類による評価

投与前のJankovic分類のスコアの分布は、重篤度、頻度および合計スコアのいずれにおいても、各有効量の患者群間で有意差は認められなかった。一方、投与後では各スコアの分布に有意差は認められなかったが、著効例(合計スコアが6点以上改善した症例)は0.5 U/筋で20%(3例/15例)、1.25 U/筋で40%(4例/10例)、2.5 U/筋で60%(3例/5例)と用量に相関して増加していた。

また、Jankovic分類の合計スコアの平均値で比較すると、いずれの有効量においても投与前と比較して有意に減少していた(表3)。

4. 閉瞼筋力による評価

閉瞼筋力の平均値は、いずれの有効量においても投与

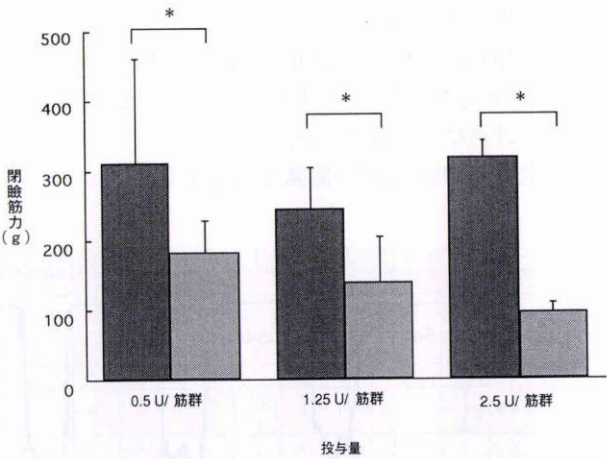


図3 A型ボツリヌス毒素投与前後の閉瞼筋力の比較。投与前後の閉瞼筋力は、0.5 U/筋群では平均310.3±153.0 gから平均181.9±55.3 g、1.25 U/筋群では平均244.5±74.1 gから平均139.8±64.2 g、2.5 U/筋群では平均318.5±23.6 gから平均96.5±15.3 gと、投与後に有意に減少した。濃網：投与前，薄網：投与後

前と比較して有意に減少していた(図3)。

また、投与前後の閉瞼筋力の平均変化率は、0.5 U/筋が33.2%、1.25 U/筋が41.7%、2.5 U/筋で69.6%と各群間に有意な差(p=0.0254)が認められた(図4)。

5. 効果持続期間

効果持続期間を投与後、再投与を要するまで(原則としてJankovic分類のスコアの合計が4点以上になるまで)の期間として、各有効量で比較した。

効果は、有効用量0.5 U/筋に比較して、1.25 U/筋では12.9週間と有意に延長していた(図5)。なお、2.5 U/筋については症例が少なく、推計学的な比較はできなかった。

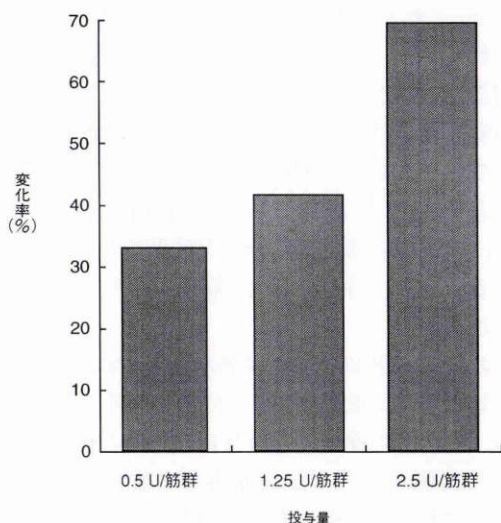


図 4 A 型ボツリヌス毒素投与前後の閉瞼筋力の変化率。

投与前後の閉瞼筋力の平均変化率は、0.5 U/筋群が 33.2%、1.25 U/筋群が 41.7%、2.5 U/筋群が 69.6%であった。

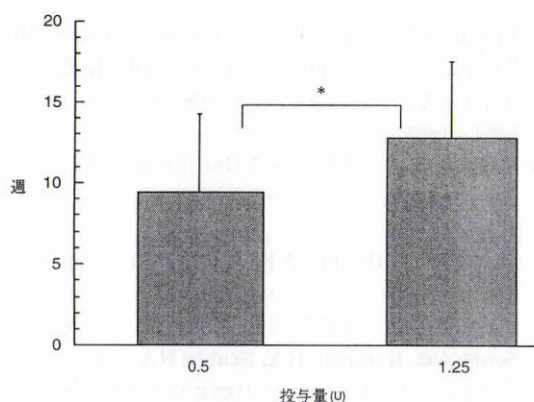


図 5 効果持続期間。

0.5 U/筋投与後の効果持続期間は平均 9.6 ± 5.0 週間 (左側)、1.25 U/筋投与後の効果持続期間は平均 12.9 ± 4.8 週間 (右側) であり、t-test で有意差 ($p = 0.0205$) が認められた。* : $p < 0.05$

6. 合併症など

合併症は 2 例に認められ、中等度の「注射部位の一過性のひきつり感」を訴えた 1 例が患者の希望により投与を中止したが、他の 1 例の「閉瞼不全」は軽度で経過観察中に消失した。なお、臨床検査では、特に問題となるような変動はみられなかった。

7. 総合評価

全般改善度は、今回の試験で十分な効果が認められるまで漸増投与することとしたため、全例とも「改善」以上の評価であった。安全度については、0.5 U/筋では合併症が 2 例認められたため、「安全である」と評価された症例の割合は 86.7%であったが、1.25 U/筋および 2.5 U/筋では全例が「安全である」と評価された。有用度はこれらを反映して「有用」以上の評価が 0.5 U/筋で 93.3%、

1.25 U/筋および 2.5 U/筋ではいずれも 100%であった。

IV 考 按

眼瞼痙攣に対する A 型ボツリヌス毒素の有効性は海外で広く認められており、欧米では既に実用化されている。本邦でも研究が進められているが、臨床効果についての報告³⁾は極めて限られている。今回、米国アラガン社製の A 型ボツリヌス毒素 BOTOX® を用いて眼瞼痙攣に対する効果と投与量の関係を検討した結果を報告した。

眼瞼痙攣に対する評価方法としては、従来 Jankovic 分類⁴⁾に代表される分類尺度によることが多く、定量的な評価はほとんどされていない。そこで、眼瞼痙攣の定量的な観察を目的として、新たに閉瞼筋力測定装置を開発した。眼瞼運動の記録方法には、現在までいくつかの報告²⁾⁵⁾⁷⁾があり、特にサーチコイルを用いた方法⁸⁾は有用であり、著者も行っている。しかし、筋力を直接測定することが本治療法では最も重要であると考えた。今回測定装置を簡易化し、安定して連続的に記録できるように開瞼器を改良し、ひずみゲージを貼る方法で記録装置に記録した。

投与量は 0.5 U/筋、1.25 U/筋、2.5 U/筋とし、十分な効果が得られるまで漸増投与した。なお、十分な効果とは、Jankovic 分類、閉瞼筋力および自覚症状を勘案して判断することとしたため、特に Jankovic 分類のみでの判定基準は規定していなかったが、試験の結果、十分な効果が認められたと判断された時期は、ほぼ全例で Jankovic 分類の合計スコアが 4 点未満となっており、評価の妥当性が示された。

投与は、比較を容易にする目的で、いずれの投与においても眼輪筋への注射部位は 6 か所に、また、1 か所当たりの投与液量は 0.1 ml に限定した。なお、海外における本剤の眼瞼痙攣に対する推奨用量は 1.25～2.5 U/筋であるが、特に低用量における用量反応関係は報告されていない。著者は過去 10 年間 A 型ボツリヌス毒素を眼瞼痙攣の治療に使用しているが、経験的には 2.5 U/筋以下でも有効であるとの印象を持っている。今回、最少有効量を改めて検討するために、特に 0.5 U/筋からの漸増投与を設定した。

その結果、0.5 U/筋の用量においても、Jankovic 分類の合計スコアが投与前の平均 6.9 ± 0.7 から投与後には平均 2.1 ± 1.4 と有意 ($p = 0.000$) に改善し、閉瞼筋力も投与前の平均 310.3 ± 153.0 g から投与後には平均 181.9 ± 55.3 g と有意 ($p = 0.002$) に減少することが判明し、著者の経験的な印象が裏付けられる結果となった。ただし、Jankovic 分類の合計スコアが 6 点以上減少した著効例の割合は、0.5 U/筋で 20% (3 例/15 例)、1.25 U/筋で 40% (4 例/10 例)、2.5 U/筋で 60% (3 例/5

例)と用量に相関して増加しており、閉瞼筋力の平均変化率も0.5 U/筋が33.2%, 1.25 U/筋が41.7%, 2.5 U/筋で69.6%と用量に相関して増加を示し、特に後者の差は有意($p=0.0254$)であった。したがって、本剤は0.5 U/筋の用量でも有意な効果を示すが、効力的にはやはり1.25 U/筋以上の方が優ることが確認された。

なお、本治験は漸増投与法を採用したため、1.25 U/筋や2.5 U/筋のような用量では前投与の持ち越し効果により、効果が増強されている可能性も考えられる。しかし、著者らの別の検討では、1.25 U/筋または2.5 U/筋のいずれかを単回投与して観察を行ったが、初回投与4週後の閉瞼筋力の平均変化率は、1.25 U/筋投与で57.5%, 2.5 U/筋投与で82.6%と、今回の漸増投与と同様に明らかな用量反応性が認められており、今回の成績が持ち越し効果によるものではないことが示唆された。

Jankovic 分類は、眼瞼痙攣の重篤度と痙攣の頻度という二つの点からその評価がなされるが、閉瞼筋力は痙攣の頻度には直接関連しない。しかしながら、上述のように Jankovic 分類による評価と閉瞼筋力の推移は全般的にはよく一致しており、感度の点では定量データである閉瞼筋力の方が鋭敏であるといえる。ただし、個々には一致しない場合もあり、このような症例は他の随伴症状を合併している場合が多い。特に心因性の要素が強く疑われたりする場合だけでなく、治療前に眼瞼皮膚弛緩症や軽度の眼瞼下垂を伴っている場合に生じやすい。開瞼失行を合併している症例では特にそれが顕著であり、今回の治験対象からは除外している。

A型ボツリヌス毒素療法では、通常、数か月毎の再投与が必要である。本剤の作用は、神経末端と筋との接合部を本剤がブロックすることによるといわれており、効果発現後、ブロックされた神経の軸索側部から神経枝が新生(sprouting)することにより、数か月後に神経筋伝達が再開通するため⁹⁾、再投与が必要となると考えられている。このような可逆性は本療法の安全性に寄与している面もあるが、出来る限り効果が持続することが望ましい。今回の検討では1.25 U/筋の投与で平均 12.9 ± 4.8 週間の効果の持続が認められており、0.5 U/筋投与の平均 9.6 ± 5.0 週間に比較して有意に持続していた($p=0.0205$)。海外における検討では、2.5~5 U/筋の用量で眼瞼痙攣に対して延べ558回の投与した本剤の効果持続期間は平均 13.1 ± 10.1 週間と報告¹⁰⁾されており、1.25 U/筋の用量でもほぼ同等の効果持続が期待できることが今回の成績から示唆された。

合併症は、閉瞼不全および注射部位のひきつり感が各1例に認められたが、いずれも軽度または一過性のもの

であった。これらの副作用はいずれも0.5 U/筋投与後に観察されており、今回検討した範囲では投与量による影響は明らかではなかった。

有用度評価では、副作用が発現した有効量0.5 U/筋の患者群でも有用以上が93.3%であり、有効量が1.25および2.5 U/筋の患者群では全例が有用以上であったことから、いずれの用量でも十分な効果および安全性が期待できるものの、特に1.25 U/筋以上の投与が優ることが示唆された。

以上の検討結果からは、本剤の眼瞼痙攣に対する投与量として1.25 U/筋以上が適当であると考えられた。

なお、長期間の繰り返し投与においても有効性および安全性に問題がないことが海外では報告¹⁰⁾されているが、国内においても確認する必要がある。現在、経過観察中である。

文 献

- 1) Scott AB: Botulinum toxin injection of the muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol* 79: 734—770, 1981.
- 2) Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC: Treatment of blepharospasm with botulinum toxin: A preliminary report. *Ophthalmology* 102: 1464—1468, 1984.
- 3) 岩重博美, 丸尾敏夫: Botulinum A型毒素(Oculinum)による眼瞼・顔面痙攣の治療. *日眼会誌* 92: 1637—1643, 1988.
- 4) Jankovic J, Havins WE, Wilkins RB: Blinking and blepharospasm, mechanism, diagnosis, and management. *JAMA* 248: 31600—3164, 1982.
- 5) Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA: Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 103: 347—350, 1985.
- 6) Shorr N, Seiff SR, Kopelman J: The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 99: 542—546, 1985.
- 7) Evinger C, Manning KA, Sibony PA: Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 387—400, 1991.
- 8) Guittton D, Simard R, Codere F: Upper eyelid movements measured with a search coil during blinks and vertical saccades. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 3298—3305, 1991.
- 9) Holds JB, Alderson K, Fogg SG, Anderson RL: Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 964—967, 1990.
- 10) Dutton JJ, Buckley EG: Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmol* 95: 1529—1534, 1988.