

眼瞼けいれん診療ガイドライン

本態性眼瞼けいれん(以下、眼瞼けいれん)は眼輪筋の過度な収縮により不随意的な閉瞼が生ずる疾患で、放置すれば次第に進行し最終的には機能的失明状態になることもあり、患者の quality of vision, quality of life を大きく損なうものである。眼瞼けいれんに対してはこれまで向精神薬の内服療法や広範囲眼輪筋切除術などさまざまな治療が行われてきたが、近年ボツリヌス A 型毒素の局所への注射療法が開発され、海外では最も有効性の高い治療法であることが明らかにされている。我が国においても 1997 年 4 月に厚生労働省より眼瞼けいれんの治療薬としての適応が認可された。しかしながら、さまざまな診療科の医師がその診療に当たっていることもあ

り、その病態や治療法に関しても医師の十分な理解が得られているとはいえないのが現状である。

眼瞼けいれん患者の治療を有効かつ安全に行うためには、眼瞼けいれん患者を正しく診断し、そのボツリヌス A 型毒素を含むさまざまな治療法の正しい知識をもつことが重要である。そこで、日本神経眼科学会理事長より委嘱を受け、7 名の委員から成る眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会を立ち上げ、眼瞼けいれん診療ガイドライン(2011 年度版)を策定した。本ガイドラインが関係各位の眼瞼けいれんという疾患の理解の一助になり、かつ眼瞼けいれん患者の掘り起こしおよび治療を促進することを切に願うものである。

2011 年 7 月

日本神経眼科学会
眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会
三村 治(委員長)
河原 正明(五十音順)
清澤 源弘
中馬 秀樹
不二門 尚
山本 紘子
若倉 雅登

■医療は本来医師の裁量に基づいて行われるものであり、医師は個々の症例に最も適した診断と治療を行うべきである。日本神経眼科学会は、本ガイドラインを用いて行われた医療行為により生じた法律上のいかなる問題に対しても、その責任義務を負うものではない。

第1章 定義, 病因, 疫学

I 眼瞼けいれんの定義と概念

本態性眼瞼けいれん(以下, 眼瞼けいれん)とは, 眼瞼周囲の筋, 主として眼輪筋(*orbicularis oculi*)の間欠性あるいは持続性の過度の収縮により不随意的な閉瞼が生ずる疾患で, 他の神経学的, 眼科学的異常が原因となっていないものと定義される¹⁾²⁾. 攣縮が他の顔面筋やさらに舌, 咽頭, 頸部筋にまで及ぶものを Meige 症候群と呼ぶ. 本症は神経学的には局所ジストニア(ジストニア = 身体のいくつかの筋肉が不随意に持続収縮し, 捻れや歪みが生ずるもの)に属する³⁾. 瞬目の制御異常がその本態と考えると理解しやすく, 随伴するさまざまな眼およびその周囲の異常感覚がある. ただし, 眼瞼けいれんの中には原因不明の本態性の他に, 薬物性, 症候性もある⁴⁾.

II 本症の病因として推定されるもの

1. 視床, 大脳基底核, 中脳または脳幹の病変

ジストニアの原因病巣として最も有力視されている部位は大脳基底核である. 大脳基底核は大脳皮質や視床と密接な線維連絡をもち, 感覚や情動さらには認知機能に関する情報などさまざまな入力を大量に受けており, 小脳とともに随意運動の発現と制御に重要な役割を担う高次中枢として知られており, この障害によりジストニアがみられると考えられる⁵⁾⁶⁾. また, 眼瞼けいれんに限れば, ジストニア病型と関連した大脳基底核の機能不全⁷⁾, 機能画像診断による視床の過活動⁸⁾⁹⁾の他, 中脳, 脳幹, 小脳さらには下前頭葉や視覚野にその責任病変を求める報告が多い¹⁰⁾¹¹⁾. 脳幹では脳幹反射での瞬目反射

の回復曲線で条件刺激に抑制が少ないという異常がみられることが, 電気刺激および視覚刺激によって確認されている¹²⁾. この所見は, 瞬目反射を抑制する機構が本症では障害されていることを示唆しており, 臨床的に差明がみられることと関連すると考えられている¹³⁾. 本症は現在では視床, 広義の基底核(線条体, 黒質, 淡蒼球, 視床下核), 補足運動野, 視覚野, 前部帯状回を含む神経回路内の多因子による伝達異常が存在するものと考えられている^{14)~17)}.

2. Parkinson 病と同様の機序の関与

Parkinson 病患者に本症がみられることがあり, また本症の約 10% が Parkinson 病に発展するとのデータがある¹⁸⁾. Parkinson 病では, 線条体のドパミン低下とアセチルコリン増加が生じているごとく本症と重なる病因がみられる.

III 疫学

本態性眼瞼けいれんの大半は 40 歳以降に発症し, 男女比は 1:2~2.5 で圧倒的に女性に多い²⁾¹⁹⁾²⁰⁾. したがって 40 歳未満の若年発症者では, 薬物(特に抗不安薬, 睡眠導入薬などの向精神薬⁴⁾²¹⁾)内服歴, 化学物質などの外来因子の曝露歴がみられることが多い. また眼瞼けいれんの有病率は, 米国ミネソタ州 Olmsted 郡の疫学調査で 20 年間に 295 名中 8 名, 年間罹患率換算で 10 万人中 1.2 人であり, イタリア Puglia 地方の調査では人口 100 万人中 133 人の有病率であるが²²⁾, 実際には海外でも国内でも眼瞼けいれんの診断に至らない症例も多く, 実数ははるかに多いと考えられている²⁾.

第 2 章 診 断

I 問 診

1. 自覚症状

1) 瞬目增多, 眼瞼の軽度けいれん

早期から眼の違和感を訴える者が多く, その後瞬目回数が増加する。瞬目增多や眼瞼の軽度のけいれん(攣縮)は, 羞明とならんで初発の自覚症状では多いものである¹⁴⁾。

2) 開瞼困難

患者は不随意的強い眼輪筋の攣縮により持続して開瞼を維持することができない。そのため歩行中に眼を閉じてしまい他人や電柱に衝突したり, 自動車や自転車を運転中に事故を起こすことさえある。さらに進行例ではほとんど自発開瞼不能となり機能的失明状態に陥る。具体的には「目が開かない」, 「目を開けているのがつらい」, 「目が自然に閉じてしまう」, 「目を閉じていたほうが楽」などと訴える²⁾。

3) 羞明感(photophobia)

大部分の患者で明所, 特に屋外での強い羞明感を訴える。そのため外出の際にサングラスを装着している者も多い。特に軽症例では羞明のみが患者の自覚症状である場合がある¹⁾²⁾。

4) 眼瞼下垂(ptosis)

実際には眉毛は眼窩上縁より下降しており(Charcot徴候), 真の眼瞼下垂ではないが, 患者はしばしば「瞼が下がる」と訴える。

5) 目の不快感・異物感・眼痛

軽症例, 早期例でしばしば訴える症状である。「目がうっとうしい」, 「目がチクチクする」, 「目がコロコロする」, 「目に何か入っている」などと訴える¹⁴⁾。時には眼痛や眼窩痛を訴えて受診する場合もある。

6) 目の乾燥感

約半数の患者で「目が乾く」と訴える²⁾²³⁾。

7) 流涙(epiphora)

約 1/3 の症例で流涙を訴える²³⁾。

8) 頭痛, 耳鳴, 肩凝り, 抑うつ, 焦燥感

まれではあるが, 頭痛や眼窩痛, 耳鳴を訴えることもある²³⁾。さらに精神神経症状として抑うつ, 焦燥感を自覚することもある。

2. 既往歴

1) ドライアイ(dry eye)

患者の自覚症状で約半数が目の乾燥感を訴えるだけでなく, 実際に前医でドライアイの診断を受けている患者が国内, 海外とも 4 割以上にみられる¹⁴⁾¹⁹⁾²⁴⁾。またドライアイと診断され, 種々のドライアイ治療に抵抗する患者の 57%(ドライアイと診断された患者の 8.6%)が眼瞼

けいれんであったとの報告もある²⁵⁾。

2) 自律神経失調症, うつ病

海外では 30% 以上, 国内でも 20% 近くの患者がこの病名での通院, 加療歴があるとの報告がある¹⁴⁾²⁴⁾。

3) Parkinson 病

Parkinson 病患者に本症がみられることがある¹⁸⁾。

3. 薬物服用歴

1) 向精神薬

抗不安薬であるベンゾジアゼピン系の clonazepam(リボトリール[®]), チエノジアゼピン系の etizolam(デパス[®])などの長期連用, あるいは比較的短期であっても増量や薬剤変更などによって薬剤性に本症が誘発されることがある。本邦では患者の 50% に clonazepam, 38% に trihexyphenidyl(アーテン[®]), 29% に diazepam が投与されているとの報告がある⁴⁾。

2) 睡眠導入薬

習慣性のある睡眠薬, 睡眠導入剤の長期服用歴がある者がみられる。

II 他覚症状

1. 視 診

1) 開瞼困難(閉瞼)

重症例では持続開瞼困難で両眼瞼を強く閉じていることが多い。また, しばしば開瞼の持続は可能であるが開瞼という行為自体ができない開瞼(開眼)失行症(apraxia of lid-opening)を合併している。このような患者の中には開瞼しようとしても自力ではできなかつたり, 手指を利用して開瞼する例もある。

2) 瞬目增多

患者は初期から瞬目回数が増加することが多い。また健常者では会話時のほうが休息時より自発性瞬目の頻度が高いことが多いのに対して, 眼瞼けいれん患者ではむしろ休息時のほうが自発性瞬目頻度が高い²⁶⁾。

3) 顔面皺の多発

鼻根部および眉毛のけいれんを伴うことが多く, 鼻根筋や眉毛皺縮筋の強い収縮により鼻根部に横, 眉間に縦の深い皺襞が形成される²⁷⁾。特に眉間の深い皺は比較的若年者でもみられることがある。

4) 眉毛の下降

眉毛が代償性的前頭筋収縮のために眼窩上縁より上昇している腱膜性(加齢性)眼瞼下垂と鑑別できる重要な徴候で, 眼窩上縁より眉毛が下降する。

5) 他の顔面筋の不随意的攣縮

眼周囲の眼輪筋から始まり, 放置すれば徐々に他の顔面筋に拡がる。また, 初診時に 3 割程度の患者で口部または頬部の不随意運動の合併をみる²³⁾。

2. 知覚トリック(感覚トリック, sensory trick)

患者は眉毛の外側や側頭部、頬部などを強く押さえることにより、開眼が可能となることがある。それら以外にも、舌を押し付ける、鼻歌を歌う、開口する、噛み締める、首を伸ばす、片目を閉じる、マスクをする、ガムを噛むなどのジストニアの際にみられる知覚トリック¹³⁾により開眼を容易にする方法を身につけている患者もみられる。

Ⅲ 誘発試験(瞬目テスト)²⁷⁾²⁸⁾

眼瞼けいれんは随意瞬目をさせた場合に不随意瞬目が不規則に混入したり、開眼動作時に眼輪筋など眼周囲筋や顔面筋に不随意運動が混入する形で認められることがある。重症例では数秒～何分間ものあいだ、発作様の眼瞼周囲筋のけいれん(攣縮)が不定期間持続する。

1. 速瞬テスト

軽くてできるだけ速い瞬目を連続して行うよう促す。最低 10 秒間、可能であれば 30 秒程度持続させる。強い瞬目のみで素早い瞬きができなかったり、瞬きの最中に他の顔面筋の不随意的運動がみられたり、顔面筋の強い攣縮発作がみられれば陽性と判定する。健常者では 10 秒間に 30 回以上の随意瞬目が可能であるとされる。

2. 軽瞬テスト

軽く歯切れのよい随意瞬目を促すと、眉毛部も動く強い開閉眼になったり、けいれん様の瞬目過多が生じたり、瞬目そのものが不能のことがある。これらの結果が得られれば陽性と判定する。

3. 強瞬テスト

眼瞼を強く閉じ、その後開眼させる。この動作を反復させ、閉眼後に瞼を開けることができなくなったり、強い顔面筋の攣縮がみられれば陽性と判定する。

Ⅳ 診断上の注意点

1. 誘 因

日光、ストレス、風、騒音、店舗内の照明や雑多な陳列、開眼、運動、読書などを契機として開眼困難を生じる。特に好ましくないことを想起したり、好ましくない人と接すると悪化することが多い。

2. けいれんの自覚

本症の患者は、発症時は羞明、瞬目過多、開眼持続不能、眼または眼周囲の違和感(乾燥感、疼痛を含む)などを自覚するが、疾患名にある「けいれん」を自覚する場合は非常に少ない。

3. ドライアイとの相関

患者にはドライアイとして治療されている患者が多く含まれるが、その所見は訴えの頑強さに対応しない。また、Schirmer 試験、涙液層破壊時間、角結膜所見からだけでは、ドライアイの診断基準に 64% が確定ま

たは疑いとなるが、ドライアイに対する治療はほとんど奏功しない²⁷⁾²⁸⁾。

V 疾患の経過

我が国ではボツリヌス毒素療法が急速に広がったため、自然経過をみた報告はない。海外においても最近のものではなく、Jankovic らの患者の 75% は発症後に症状は徐々に悪化し、13.1% は改善し(うち 1.2% では消失)、症状が不変なものは 10.7% であったというもの²⁹⁾、あるいは患者の 2/3 は重度の視機能障害により平均 2.1 年で機能的に失明状態になる一方で、11.4% は少なくとも 1 か月持続する部分的あるいは完全な寛解をするという報告程度である¹⁾。この頻度は Castelbuono らの 11% が 5 年以内に自然寛解するというものに近い³⁰⁾。ただ、Grandas らも完全寛解した 14 例中 13 例は 1 か月～40 年後に再発し、部分寛解した 16 例中 12 例は 1 か月～6 年後に再発するとしており、いずれにしても長期にわたる自然寛解はきわめてまれとみなさざるを得ない¹⁾。長期経過で悪化したものでは労働および運転不能となり社会的引きこもりに至ることがある。さらにこのような患者では最終的にきつく閉眼するため、指でまぶたをこじ開けなければならなくなることもすらある。また他の部位への拡がりに関しては多施設研究で 159 例の眼瞼けいれん初発患者のうち 55 例は平均 1.5 年で主として頭頸部の segmental または multifocal のジストニアとなるとされている³¹⁾。

Ⅵ 特殊検査

1. 筋電図検査(electromyography)

眼輪筋・上眼瞼挙筋の両者の筋電図検査を行うことにより、眼輪筋のみに不随意的放電がみられるタイプ、眼輪筋の不随意的放電と上眼瞼挙筋の抑制が眼輪筋・上眼瞼挙筋の相互神経支配とともにみられるタイプ、眼輪筋の不随意放電はなく上眼瞼挙筋の抑制がみられるタイプに分けられる³²⁾。また、筋電図から眼瞼けいれんが起こっていない時間には眼瞼反射の反射弓の遠心路、求心路ともに正常であることも明らかになっている³³⁾。

2. 画像検査

ボジトロン CT による脳糖代謝測定は診断の参考になる⁶⁾³⁴⁾。その他の通常の脳の画像診断(MRI や CT)は診断にほとんど役立たないが、functional MRI では作業負荷により大脳基底核、視床、尾状核、淡蒼球などの賦活がみられることが知られている³⁵⁾³⁶⁾。

3. ビデオ眼振計

さらに最近ではビデオ眼振計を使って眼瞼けいれん患者の瞬目運動や閉眼時間の解析を行い、その病態解明につなげようとする動きもある²⁶⁾³⁷⁾。

第 3 章 重症度分類

I Jankovic 評価スケール¹⁰⁾(表 1)

最初に重症度を定めたもの。ボツリヌス A 型毒素の治験段階ではこのスケールをもとに治療効果が判定された。眼瞼けいれんの頻度と重症度とでスコア化を行っているが、両者の差が明確ではない。

II 眼瞼ジストニアの程度分類(若倉²⁾:表 2)

瞬目異常に着目し、瞬目負荷試験の結果を加味した分類である。神経眼科医による分類で受け入れられやすい。

III 日常生活機能障害度分類³⁸⁾ (ジストニア研究班:表 3)

痙性斜頸の Toronto Western Spasmodic Torticollis

表 1 Jankovic 評価スケール

重症度スコア
0:けいれんをまったく認めない(正常)
1:光,風,振動などの外部刺激によってのみけいれんが誘発される
2:軽度なけいれんを認める
3:けいれんを認め,他の顔面筋との差異が分かる
4:他の顔面筋のけいれんを伴う著明な眼瞼けいれんを認める
頻度スコア
0:けいれんをまったく認めない(正常)
1:通常より瞬きが多い(20回/分以上の頻度)
2:瞬きが著明に増加し,1秒程度の持続する軽度の攣縮を認める
3:1秒以上の持続する攣縮が認められ,日常生活に支障を来しているが,50%以上は開瞼している
4:攣縮によりほとんど閉瞼状態のため,機能的には失明状態であり読書やテレビを見ることができない

表 2 診察室における眼瞼ジストニアの程度分類(若倉)

I)訴えに対応した他覚的所見が得られない
II)軽瞬,速瞬が不規則または強瞬しかできない 注:I,II)では診察室で特有な表情を見せることはまれ
III A)強瞬時,開瞼に著しい遅れやけいれん(失行型)
III B)瞬目させると途中でけいれんが生じたり閉瞼状態 注:III)では通常室内でも眩しそうな表情や,しかめ面が確認できる
IV)診察室でも大半が閉瞼状態
V)まったく開瞼できない 注:眼瞼けいれんの程度にかかわらず,眼瞼周囲以外の筋にジストニアが確認できる場合はIVまたはVに分類する

Rating Scale(TWSTRS)に準じて考案された程度分類であるが,日常臨床に用いるにはやや煩雑である。

表 3 日常生活機能障害度分類(ジストニア研究班)

1. 仕事・家事
0:無症状
1:眼瞼けいれんはあるが,支障はない
2:多少の支障はあるが,ほとんどこなせる
3:支障があり,平均以下の能率でしかこなせない
4:多大な支障があるが,何とか従事できる
5:非常に困難,あるいは従事不能である
2. 食事
0:無症状
1:眼瞼けいれんはあるが,支障はない
2:時に支障がある
3:支障があるが,一人で食事可能である
4:眼瞼けいれんのため,一人で食事が困難である
3. 車の運転
0:無症状
1:眼瞼けいれんはあるが,支障はない
2:多少の支障はあるが,危険を感じることなく運転可能である
3:運転可能ではあるが,危険を感じることがある
4:実際に事故を起こしたことがあるなど,運転しないほうがいいと感じる,あるいは運転不能である
4. 読書
0:無症状
1:眼瞼けいれんはあるが,支障はない
2:多少の支障はあるが,可能である
3:多大な支障がある
4:非常に困難,もしくは不能である
5. テレビ
0:無症状
1:眼瞼けいれんはあるが,支障なく見られる
2:多少見にくいことがある
3:しばしば閉瞼してしまい,支障が多い
4:テレビを見るのは困難もしくは不能である
6. 外出
0:無症状
1:眼瞼けいれんはあるが,支障なく外出できる
2:明るい日中など多少開瞼しにくいことがある
3:しばしば開瞼しにくく,支障があるが,一人で外出可能である
4:一人では外出困難もしくは不能である
7. 会話(対面して)
0:無症状
1:眼瞼けいれんはあるが,まったく支障はない
2:多少気になり,支障を来すことがある
3:しばしば閉瞼するため,会話に支障を来すことが多い
4:眼瞼けいれんのため,対面しての会話に著しい困難を感じる

第4章 鑑別診断

I 眼瞼にけいれんを来す疾患

1. 眼瞼ミオキミア(眼部ミオキミア, 眼輪筋ミオキミア, eyelid myokymia)

ミオキミア自体は、筋線維束攣縮の群発により体表面からさざなみ状の不随意収縮がみられる現象である²⁷⁾。眼瞼では虫が這うように上眼瞼または下眼瞼の一部のみがピクピクと動く状態で、通常片側に起こる。チックよりは細かい動きで、不規則で持続時間が長い眼輪筋の不随意運動である。健常者でも眼精疲労、ストレス、睡眠不足などがきっかけとなる。通常は良性で、開瞼を妨げることもなく数日から数週間で自然に治まる。患者が「眼瞼がけいれんする」と訴える場合の多くは本症である。自覚症状が軽微であること、開閉瞼が障害されないことから容易に鑑別できる³⁹⁾。

2. 片側顔面けいれん(hemifacial spasm)

脳幹で顔面神経根部(root)が脳底血管と接触し、顔面神経の異常興奮が生じることによる。初期には下眼瞼のけいれんが多いため眼瞼けいれんと誤診されやすいが、進行すれば頬、口角、下顎へと徐々にけいれん部位が拡大する。右側より左側の発症が有意に多い。症状が正中を越えて対側に出現することがないこと、大部分の患者ではMRI画像(CISS法)で患側顔面神経への脳底血管の接触がみられることから鑑別する⁴⁰⁾。

II 開瞼困難を来す疾患

1. 開瞼失行症(開眼失行症, apraxia of lid-opening)

上眼瞼が随意的に駆動されないために開瞼(開眼)できない状態をいう。手指などを用いていったん強制的に開瞼すれば、開瞼状態を持続し続けることはできる。その間自発性瞬目は可能であるが、随意的に閉瞼してしまうとまた開瞼できなくなる。閉瞼状態から開瞼しようとする前頭筋の作用により眉毛は眼窩上縁より上昇するが、上眼瞼挙筋が駆動されないため開瞼できない。一方、眼瞼けいれんでは眼輪筋や皺眉筋の強い収縮により眉毛は眼窩上縁より下降しており(Charcot徴候)、これが鑑別点になるが両者の合併も多くみられる⁴¹⁾。

2. 眼瞼下垂(ptosis)

眼瞼下垂には先天性、加齢性(腱膜性)、麻痺性、筋無力性などさまざまなものがある。開瞼失行症と同じくCharcot徴候の有無、瞬目試験で鑑別する。

III 羞明を訴える疾患

1. ドライアイ(dry eye)

2006年にドライアイ研究会によりドライアイの定義が改訂され、「さまざまな要因による涙液および角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う」とものと定義された。ドライアイ患者では「目が乾く」と感じる人は意外に少なく、はじめは「なんとなく目に違和感がある」、「目が疲れる」というような不定愁訴として現れ、ゴロゴロした異物感、ひりひりした刺激、かゆみ、目が重い、ショボショボする、朝目が開かない、午後になると目がかすむ、なんとなく見えにくいなど、眼瞼けいれんの初期にみられるのと同様の多様な症状が出現する。さらに悪化すると、羞明、瞬目過多、目が開けていられないなどから、頭が重い、肩が凝る、気分が悪いなどいわゆるVDT症候群に発展する場合もある。眼瞼けいれんに高率に合併するので、ドライアイと診断しても羞明や瞬目過多が強くドライアイのみでは訴えの強さや行動を説明できない場合、あるいはドライアイ治療に反応しない場合は特に注意が必要である⁴²⁾。

2. 前部ぶどう膜炎(anterior uveitis)

前部ぶどう膜炎(虹彩炎、虹彩毛様体炎)の自覚症状は典型的には三叉神経刺激による痛みや発赤、羞明、流涙と視力低下である。他覚的には縮瞳、角膜に隣接する結膜充血(毛様充血)などがみられる。診断は細隙灯顕微鏡があれば容易(房水内の浮遊細胞とフレア、角膜後面沈着物などを認めれば確実)であるが、なければ視力低下の有無や結膜充血の有無などで鑑別する。

3. 後囊下白内障(posterior subcapsular cataract)

後囊下白内障では混濁の程度と不釣り合いな強い視力障害が起こる。また明るい光の下で光が混濁に乱反射し、まぶしさに異常に敏感になるのが特徴である。細隙灯顕微鏡検査で確認するか、なければ視力低下や疼痛の有無などが参考になる。

4. 眼表面の刺激

角膜には三叉神経第一枝の眼神経が分布しており、刺激を与えると目を閉じる瞬目反射が起こる。この反射は両側性で片眼だけ刺激しても両眼を閉じてしまう。したがって睫毛乱生や角結膜異物などの疾患により、少なくとも片眼の眼表面に刺激があれば瞬目過多となるため眼瞼けいれんとの鑑別が必要である。細隙灯顕微鏡検査による角膜所見あるいは肉眼的に結膜充血などの有無が鑑別点となる。

第5章 治療法

I はじめに

眼瞼けいれんに対するボツリヌス療法の有効性は対照を用いての厳密な比較研究が行われていないため、米国神経内科学会の評価においてはエビデンスレベル B にとどまる⁴³⁾。しかし、国内外を問わず多くの臨床報告や総説において眼瞼けいれん治療の第一選択としてボツリヌス療法は広く認められている^{38)44)~46)}。しかも、我が国では眼瞼けいれんに対する治療法として保険適用として認められているものは、内服薬および外科的手術には存在せず、ボツリヌス毒素製剤の局所注射のみが唯一認められている治療法である。また、従来多く用いられていた内服薬の有効率は低く、その意味でも眼瞼けいれんに対する治療法の第一選択はボツリヌス療法に間違いはない。しかし、施注医師に資格を要すること、あらかじめ患者登録を要することなど承認条件が厳しく、また生体由来の毒素製剤であること、継続的に高額の医療費を要することに対して拒否反応を示す患者も存在することから、本章では遮光眼鏡やクラッチ眼鏡などの対応、さらには内服薬および外科的手術¹⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾についても触れることとする。

II 遮光眼鏡およびクラッチ眼鏡

1. 遮光眼鏡

大部分の眼瞼けいれん患者が羞明を訴えることから、以前から眼科領域では遮光眼鏡がしばしば用いられてきた⁴⁹⁾。最近ではランダム化されたクロスオーバーの2つの研究で、super blue-green algae レンズ⁵⁰⁾、灰色の遮光レンズ⁵¹⁾、FL41 レンズ⁵¹⁾(バラ色のレンズで緑青スペクトラムの可視光をブロックする)などで主観的にも客観的にも眼瞼けいれんが改善することが明らかになっている。

2. クラッチ眼鏡

眼瞼けいれんそのものではないが、眼瞼けいれんと合併しやすい、あるいはその類縁疾患と考えられている開瞼(開眼)失行症では Lundie 眼鏡(通常の眼鏡の内側に眉毛を押し上げるループが付いている)やクラッチ眼鏡(クラッチは松葉杖のことであり、シリコンカバーをつけたワイヤーまたは鼻当てパッドで上眼瞼を押し上げる)が有効で、日常生活では光過敏性(羞明)の閾値を上げることにより 25% から 37.6% まで活動を改善させることができる⁵²⁾。ただし、屋外活動は Lundie 眼鏡を使用しても改善は得られない。

III 内服療法

1. 抗けいれん薬(抗てんかん薬)

1) clonazepam(リボトリール[®])

抗てんかん薬であるが、通常成人には初回量 1 日 0.5~1 mg を 1~3 回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。維持量としては 1 日 2~6 mg を 1~3 回に分けて経口投与する。ただし本剤の使用に反対の意見もある。主な副作用としては、依存性、呼吸抑制、睡眠中の多呼吸発作、刺激興奮、錯乱、肝機能障害、黄疸などがみられる。

2) carbamazepine(テグレトール[®])

てんかんおよび三叉神経痛の治療薬であるが、通常成人には初回量 1 日 200~400 mg を 1~2 回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで(通常 600 mg)徐々に増量する。維持量としては 1 日 2~6 mg を 1~3 回に分けて経口投与する。併用注意薬が多いので留意する。副作用では眠気、めまい、ふらつきや血清 γ -GPT 上昇などがある。

3) バルプロ酸ナトリウム：sodium valproate(デパケン[®])

通常 1 日 400~1,200 mg を分割経口投与するが、治療効果が期待できる濃度域が限定(50~100 μ g/ml)されるため、バルプロ酸の血中濃度をモニターする必要がある。

2. 抗コリン薬

1) trihexyphenidyl(アーテン[®])

主に Parkinson 病の振戦に対して使用されることが多いが、通常成人には第 1 日目 1 mg、第 2 日目 2 mg、以後 1 日につき 2 mg ずつ増量し、1 日量 6~10 mg を維持量として 3~4 回に分割経口投与する。眼瞼けいれんには、これを参考として投与するが、効果のある例では 1 日量 2~4 mg で十分のことが多い。本薬を長期に使用した後に急に中止すると、ジストニアの悪化がみられ、呼吸器症状で危険な状態となった報告もあり、減量には注意する。

3. 抗不安薬

1) diazepam(セルシン[®]、ホリゾン[®])

通常成人に対し抗不安薬として投与する場合には、diazepam として 1 回 2~5 mg を 1 日 2~4 回経口投与する。筋けいれん患者に用いる場合は、1 回 2~10 mg を 1 日 3~4 回経口投与する。副作用として、眠気、ふらつき、めまい、歩行失調などがみられることがある。

2) clonazepam(リーゼ[®])

通常成人には clonazepam として 1 日 15~30 mg を 3 回に分けて経口投与する。

3) etizolam(デパス®)

神経症における不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状・睡眠障害に対して1日3mg, 3回に分服する。

4) brotizolam(レンドルミン®)

不眠症に対して就寝前1回0.25mgを服用させる。

特にclotiazepamやetizolamなどチエノジアゼピン系薬剤は我が国では多用されており、これらは眼瞼けいれんの発症要因としても指摘されているので、その使用および使用継続には注意が必要である⁴⁾。

4. 抗痙縮薬

1) baclofen(ギャバロン®)

通常成人には初回量として1日5~15mgを1~3回に分け食後経口投与し、標準用量(30mg)に達するまで2~3日ごとに1日5~10mgずつ増量する。副作用として、眠気、吐き気、食欲不振、脱力感、ふらつきなどがみられることがある。

5. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)

1) paroxetine(パキシル®)

第三世代の抗うつ薬といわれるものであり、通常成人には1日1回夕食後に20~40mgを経口投与する。肝障害および高度の腎障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあり、特に注意を要する。

2) fluvoxamine maleate(デプロメール®, ルボックス®)

通常成人では1日50mgを初期用量とし、1日150mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。主な副作用として、吐き気、眠気、口渇、便秘、倦怠感、めまいなどがある。

IV ボツリヌス療法(ボツリヌス毒素療法)

1. 作用機序

ボツリヌス毒素はボツリヌス菌(*Clostridium botulinum*)によって産生される神経毒素で、運動神経終末の膜蛋白質SV2と、ガングリオシドのうちGT1bとを受容体とすることが明らかになっている⁵³⁾。SV2はアセチルコリンを放出した後のシナプス小胞膜上にあり、ここに結合したボツリヌス毒素はシナプス小胞のエンドサイトーシスとともに細胞内に入ると考えられている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。

このように細胞質内へボツリヌス毒素の軽鎖が挿入されると、カルシウム依存性のアセチルコリン放出にかかわる可溶性N-エチルマレイミド感受性因子付着蛋白質受容体(soluble NSF attachment protein receptor: SNARE蛋白質)のうち、A型毒素ではシナプトソーム関連蛋白質25(synaptosomal-associated protein 25: SNAP 25)を標的に酵素的に切断・破壊して、シナプス小胞と細胞膜の膜融合が起こらなくなり、神経伝達物質の放出が阻害される⁵⁶⁾。その結果として神経筋伝達が遮断され、筋肉の麻痺が生じる。しかし、この毒素の受容体への結合は永久的ではなく、神経筋接合部の再開通が生じ、時間の

経過(通常3~4か月)とともに筋力の回復がみられる。麻痺と回復を繰り返す治療を長期間行うことで生じる組織変化はほとんど問題にならない程度と考えられている。

2. 眼瞼けいれんへの使用

ボツリヌス毒素は米国の眼科医Alan Scottによりサルでの外眼筋への注射のあと、斜視で初めて臨床応用された⁵⁷⁾。その後、米国で1989年に承認され、世界各国でさまざまな疾患に応用されるようになった。ボツリヌス毒素は現在では欧米のほとんどの国で眼瞼けいれんの治療法の第一選択として広く用いられている。我が国では1996年にボトックス®注100が眼瞼けいれんの治療薬として初めて承認され、1997年4月から薬価基準に記載され治療が可能となった。その後、我が国においても、片側顔面けいれん、痙性斜頸、小児脳性麻痺患者の下肢痙縮に伴う尖足、痙縮と多くの疾患に適応拡大が行われているが、斜視に対しては未だ認可は得られていない。

3. 製 剤

我が国で現在承認されているものはボトックス®注用50単位とボトックス®注用100単位のみであり、ボトックス®以外の製剤(Dysport®, Xeomin®など)は我が国では取り扱うことはできない⁵⁸⁾。ボトックス®注用50単位とボトックス®注用100単位は、それぞれ1バイアル中に有効成分としてA型ボツリヌス毒素50単位または100単位を含んでいる(1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値)。この毒素の製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓)およびヒツジ(血液)由来成分を使用している。また添加物として塩化ナトリウム(100単位では0.9mg, 50単位では0.45mg)およびヒト血清アルブミン(100単位では0.5mg, 50単位では0.25mg)を含有しており、白色の乾燥製剤で生理食塩水に溶解したとき、無色~微黄色澄明の液となる。ボトックス®注は調製まで5℃以下の冷所で保存されており、使用直前に日本薬局方生理食塩液で溶解して使用する⁵⁹⁾。100単位製剤であれば、1.0mlで溶解すれば0.1mlが10単位、2.0mlで溶解では5単位、4.0mlで溶解では2.5単位に相当する。

4. 治療の実際

患者を仰臥位とし、皮膚消毒の際の消毒用アルコールによる眼刺激を抑えるため点眼麻酔を行い、両眼瞼周囲に27ゲージ以上の細い注射針で皮下の眼輪筋、皺眉筋などに注射を行う。通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回には1.25~2.5単位/部位を、1眼あたり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。効果は通常3~4か月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2か月以内の再投与は避けるべきである。また、再投与の際には初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果とみられる閉瞼不全、眼瞼下垂な

どの副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量する⁵⁹⁾。

5. 副作用

1) 主な副作用の頻度

治療の副作用は局所性のものがほとんどで、全身性の副作用は非常にまれである。米国食品医薬品局(FDA)によると、局所性の副作用は、注射部位の疼痛、浮腫、発赤、皮下出血、頭痛、一過性の知覚過敏などである。本邦での眼瞼けいれんを対象とした使用成績調査では、6,445 例中 652 例(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、眼瞼下垂 141 例(2.19%)、兎眼・閉瞼不全 138 例(2.14%)、流涙 67 例(1.04%)、複視(頻度不明)であるが、いずれも可逆的である⁵⁹⁾。眼瞼下垂は、ボツリヌス毒素が投与部近位の上眼瞼挙筋に拡散して生じることがあり、眼窩部眼輪筋を避け、瞼板前部に投与すると、眼瞼下垂のリスクが減り、かつ治療効果が上がる。

2) 重大な副作用とその対策

① 眼(0.44%)：重篤な角膜露出、持続性角膜上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔

兎眼、閉瞼不全などが現れた場合には、人工涙液などの点眼剤を投与するなど適切な保湿を行う。

② 呼吸障害(0.08%)

本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下が現れることがあるので、特に初回および 2 回目の投与後 1、2 週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難などの発現に留意するとともに、発現が認められた場合には適切な処置を行う。

③ その他、血清病、けいれん発作

頻度は不明であるが、これらの症状が認められた場合には適切な処置を行う。けいれん発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意が必要である。

3) 投与上の注意点

① 呼吸困難、脱力感などの体調の変化

きわめてまれであるが、ボツリヌス毒素製剤投与後 3~4 か月の間に、遠隔筋への作用として呼吸困難、脱力感などの体調の変化が現れる可能性がある。この場合は直ちに受診するよう指導する。

② 抗体産生

ボツリヌス毒素製剤を主として痙攣性斜頸などで高用量で繰り返し投与した後に、抗体が産生され耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合には追加投与することができる。抗体が産生された場合には投与を中止する。ただし、我が国での眼瞼けいれんへの使用では抗体産生の報告はない。

③ 眼球の保護

眼球を傷めないように十分注意する。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常が現れた場合には直ちに精

密検査を受けさせる。

④ 複視

ボツリヌス毒素製剤を眼瞼深部へ投与すると、外眼筋に作用し一時的に複視が現れることがあるので、特に下眼瞼耳側部などの投与部位では十分注意し、慎重に投与する。

⑤ 閉瞼不全

低用量でも軽度の閉瞼不全が、一時的にはほぼ全例でみられるので、保湿など対応に注意する。

⑥ 投与筋以外の遠隔筋に対する影響

主として痙攣性斜頸など高用量の投与で、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用の報告がある。ごくまれであるが、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱などに伴う死亡例も報告されている。Meige 症候群では嚥下困難を示す例もあり、嚥下困難などの神経学的症候を有する患者では、この副作用のリスクが増加する可能性があるため特に注意する。

⑦ 脱力感、筋力低下、めまい、視力低下

同じく高用量の投与では、ボツリヌス毒素製剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下、焦点調節不全が現れることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械を操作する際には注意させる。

⑧ 投与開始量

ボツリヌス毒素製剤はできるだけ少量(通常、眼瞼けいれんでは 1.25~2.5 単位/部位)から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高い用量を投与しても、効果が期待できない場合がある。

6. 禁忌

1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、Lambert-Eaton 症候群、筋萎縮性側索硬化症など)

ボツリヌス毒素製剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある

2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦

妊婦および授乳婦に対する安全性は確立していない。

3) 本剤への過敏症・アレルギーの既往歴がある患者

7. 慎重投与

1) 筋弛緩剤および筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者

筋弛緩作用が増強されること、あるいは嚥下障害の発現が高まるおそれがある。

2) 慢性の呼吸器障害のある患者

ボツリヌス毒素製剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。

3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者

ボツリヌス毒素製剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。

4) 閉塞隅角緑内障のある患者またはその素因(狭隅角など)のある患者

ボツリヌス毒素製剤はアセチルコリン放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。

5) 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、少量(眼瞼けいれんは1.25単位/部位、片側顔面けいれんは合計10単位、痙攣性斜頸は合計30単位)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

8. 併用注意薬剤

筋弛緩剤(ダントロレンナトリウムなど)および筋弛緩作用を有する薬剤(抗けいれん薬、抗コリン薬、ベンゾジアゼピン系薬、一部の抗菌薬など)。

9. 長期投与

1) メタアナリシス

投与開始後18年を経ても、比較的安全である。長期間ボツリヌス療法を行った37の無作為化比較試験(randomized controlled trial)の2,361人に対するメタアナリシスでは、副作用の頻度は、ボツリヌス毒素投与群25%(1,447人中365人)、対照群15%(914人中136人)で、すべて軽—中等度の副作用で重篤なものはなかった⁶⁰⁾。

2) 長期投与による変化

12年間以上(平均15年間)、ボツリヌス毒素を投与した45人の患者を検討した報告では、初回投与時と長期投与後の投与時とを比較すると、投与単位が増加(154単位が221単位)し、最大効果の持続期間が延長(9週が13週)した⁶¹⁾。我が国での5年以上経過をみた報告でも同様であり、注射部位が増加したものが36%、注射濃度を濃くしたものが17%にみられている⁴⁶⁾。副作用に関しては、投与量が増加したにもかかわらず、むしろ減少した(36%が22%)⁶¹⁾。

3) 長期投与上の問題点

長期投与における問題としては、投与部位、近接部位の筋の化学的除神経(chemodenervation)と、中和抗体出現による耐性が予想されていたが、現在ではあまり影響がないと考えられている。

V 外科的治療

1. 術式

眼瞼皮膚切除、眼輪筋切除術(広範囲切除術および部分切除術)、Müller筋縫縮術、前頭筋吊上げ術(frontal sling/suspension)、皺眉筋切除術、顔面神経切断術およびこれらの併用などさまざまな手技がある¹⁴⁾⁶²⁾。いずれの手術の術後でも一時的には改善することが多いが、多くの例で長期的には眼瞼けいれんの再燃がみられ、ボツリヌス療法を併用せざるを得ない⁶³⁾。現在までに報告されている中で最も奏効率が高いのは広範囲眼輪筋切除術であり、顔面神経切断術は眼瞼けいれんの再発や他の表情筋麻痺などの合併症が多いため、超選択的顔面神経

切断術⁶⁴⁾以外は現在ではほとんど行われていない⁶⁵⁾。

2. 合併症

1) 眼輪筋切除術

術後の腫脹、血腫や、前額部の疼痛、前額部の知覚鈍磨、閉瞼機能低下、慢性的な眼窩周囲のリンパ浮腫、兔眼性角膜炎、眼瞼外反症などで、部分的切除術では重篤な合併症は生じない⁶²⁾。ただし術後に整容上の理由で、眼瞼形成術が必要となったケースもある。また全切除術を行っても術後に38~66%などかなりの頻度で術後にボツリヌス毒素注射を施行されている¹⁴⁾⁴⁶⁾。また瘢痕収縮のためか、術後のボツリヌス毒素注射では、疼痛を訴えることがある。

2) 前頭筋吊上げ術

出血、感染、兔眼性角膜炎、縫合部の肉芽腫形成などである。手術成績は一部には73%~92%と良好とするものもあるが、5%ほどのケースで、術後に吊り上げ効果が減弱し、調整が必要であったという報告もある。また逆に、術後にほとんどのケースでボツリヌス毒素注射を施行しているという報告もある。

3) 皺眉筋切除術

眼窩上神経麻痺を生じることがある⁶²⁾。

文 献

- 1) Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD : Blepharospasm : a review of 264 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51 : 767—772, 1988.
- 2) 若倉雅登 : 眼瞼けいれんと顔面けいれん. 日眼会誌 109 : 667—684, 2005.
- 3) Defazio G, Livrea P : Primary blepharospasm : diagnosis and management. Drugs 64 : 237—244, 2004.
- 4) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J : Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 : 506—507, 2004.
- 5) Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L, Frasson E, Mauguire F, Fiaschi A : Abnormal sensory integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. Brain 123 : 42—50, 2000.
- 6) Asanuma K, Carbon-Correll M, Eidelberg D : Neuroimaging in human dystonia. J Med Invest 52 : 272—279, 2005.
- 7) Marsden CD : Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome) : A variant of adult-onset torsion dystonia? J Neurol Neurosurg Psychiatry 59 : 1204—1209, 1976.
- 8) Kerrison JB, Lancaster JL, Zamarrripa FE, Richardson LA, Morrison JC, Holck DE, et al : Positron emission tomography scanning in essential blepharospasm. Am J Ophthalmol 136 : 846—852, 2003.
- 9) Suzuki Y, Mochizuki S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata M, Wakakura M, et al : Glucose

- hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J Neurol* 254 : 890—896, 2007.
- 10) **Jankovic J, Havins WE, Wilkins RB** : Blinking and blepharospasm. Mechanism, diagnosis, and management. *JAMA* 248 : 3160—3164, 1982.
- 11) **Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, Lachenmayer ML, Buhl AR, Tumczak F, et al** : Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord* 22 : 1117—1123, 2007.
- 12) **Katayama M, Kohara N, Kaji R, Kojima Y, Shibasaki H, Kimura J** : Effect of photic conditioning on blink reflex recovery function in blepharospasm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101 : 446—452, 1996.
- 13) 目崎高広, 梶 龍児 : ジストニア. ジストニアとボツリヌス治療 (改訂第 2 版). 診断と治療社, 東京, 98—168, 2005.
- 14) **Anderson RL, Patel BCK, Holds JB, Jordan DR** : Blepharospasm : past, present, and future. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 14 : 305—317, 1998.
- 15) **Etgen T, Mühlau M, Gaser C, Sander D** : Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 : 1017—1020, 2006.
- 16) **Emoto H, Suzuki Y, Wakakura M, Horie C, Kiyosawa M, Mochizuki M, et al** : Photophobia in essential blepharospasm—a positron emission tomographic study. *Mov Disord* 25 : 433—439, 2010.
- 17) **Hallett M, Evinger C, Jankovic J, Stacy M ; BEBRF International Workshop** : Update on blepharospasm. Report from the BEBRF International Workshop. *Neurology* 71 : 1275—1282, 2008.
- 18) **Micheli F, Scorticati MC, Folgar S, Gatto E** : Development of Parkinson's disease in patients with blepharospasm. *Mov Disord* 19 : 1069—1072, 2004.
- 19) 三村 治, 鈴木 温, 木村亜紀子 : 本態性眼瞼痙攣の臨床. *神経眼科* 20 : 15—21, 2003.
- 20) **Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, Richardson SP, Sanku S, Malkani R, et al** : Clinical features of patients with blepharospasm : a report of 240 patients. *Eur J Neurol* 18 : 382—386, 2011.
- 21) 山本紘子 : 薬物性ジストニーと眼瞼痙攣. *神経眼科* 20 : 43—48, 2003.
- 22) **Defazio G, Livrea P, De Salvia R, Manobianca G, Coviello V, Anaclerio D, et al** : Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. *Neurology* 56 : 1579—1581, 2001.
- 23) 根本裕次, 金子博行, 芹澤留見, 増子真理, 石葉泰嗣, 高橋英樹 : 眼瞼痙攣患者の自覚症状調査. *臨眼* 53 : 361—364, 1999.
- 24) 若倉雅登 : 誤診だらけの眼瞼痙攣. *眼科* 45 : 1975—1981, 2003.
- 25) **Tsubota K, Fujiwara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M** : Dry eye and Meige's syndrome. *Br J Ophthalmol* 81 : 439—442, 1997.
- 26) **Bentivoglio AR, Daniele A, Albanese A, Tonali PA, Fasano A** : Analysis of blink rate in patients with blepharospasm. *Mov Disord* 21 : 1225—1229, 2006.
- 27) 若倉雅登 : 眼瞼痙攣の診断法 (ドライアイとの関連も含めて). 三村 治 (編) : 眼科疾患のボツリヌス治療. 診断と治療社, 東京, 15—32, 2009.
- 28) 三村 治 : 眼科からみた眼瞼痙攣, 片側顔面痙攣. 三村 治 (編) : 眼科疾患のボツリヌス治療. 診断と治療社, 東京, 2—14, 2009.
- 29) **Jankovic J, Orman J** : Blepharospasm : demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16 : 371—376, 1984.
- 30) **Castelbuono A, Miller NR** : Spontaneous remission in patients with essential blepharospasm and Meige syndrome. *Am J Ophthalmol* 126 : 432—435, 1998.
- 31) **Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, Coviello V, Carella F, De Berardinis MT, et al** : Risk factors for spread of primary adult onset blepharospasm : a multicentre investigation of the Italian movement disorders study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 : 613—619, 1999.
- 32) **Aramideh M, Eekhof JL, Bour LJ, Koelman JH, Speelman JD, Ongerboer de Visser BW** : Electromyography and recovery of the blink reflex in involuntary eyelid closure : a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58 : 692—698, 1995.
- 33) **Eekhof JL, Aramideh M, Speelman JD, Ongerboer de Visser BW** : Orbicularis oculi and orbicularis oris reflexes in blepharospasm and torticollis spasmodica during spasm-free intervals. *Eur Neurol* 46 : 75—78, 2001.
- 34) 清澤源弘, 鈴木幸久, 石井賢二 : 眼瞼痙攣の誘因と原因. *神経眼科* 20 : 22—29, 2003.
- 35) **Dresel C, Haslinger B, Castrop F, Wohlschlaeger AM, Ceballos-Baumann AO** : Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain* 129 : 36—46, 2006.
- 36) **Obermann M, Yaldizli O, de Greiff A, Konczak J, Lachenmayer ML, Tumczak F, et al** : Increased basal-ganglia activation performing a non-dystonia-related task in focal dystonia. *Eur J Neurol* 15 : 831—838, 2008.
- 37) **Casse G, Adenis J-P, Sauvage J-P, Robert P-Y** : Videonystagmography as a tool to assess blepharospasm before and after botulinum toxin injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246 : 1307—1314, 2008.
- 38) 目崎高広, 梶 龍児 : 眼瞼痙攣, Meige 症候群. ジストニアとボツリヌス治療 (改訂第 2 版). 診断と治療社, 東京, 169—187, 2005.
- 39) **Banik R, Miller NR** : Chronic myokymia limited to the eyelid is a benign condition. *J Neuroophthalmol* 24 : 290—292, 2004.
- 40) **Port JD** : Advanced magnetic resonance imaging

- techniques for patients with hemifacial spasm. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 18 : 72—74, 2002.
- 41) **Kerty E, Eidal K** : Apraxia of eyelid opening : clinical features and therapy. *Eur J Ophthalmol* 16 : 204—208, 2006.
 - 42) **Horwath-Winter J, Bergloeff J, Floegel I, Haller-Schober EM, Schmut O** : Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *Br J Ophthalmol* 87 : 54—56, 2003.
 - 43) **Simpson DM, Blitzler A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al** : Assessment : Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70 : 1699—1706, 2008.
 - 44) **Bates AK, Halliday BL, Basiley CS, Collin JRO, Bird AC** : Surgical management of essential blepharospasm. *Br J Ophthalmol* 75 : 487—490, 1991.
 - 45) **Bihari K** : Safety, effectiveness, and duration of effect of BOTOX after switching from Dysport for blepharospasm, cervical dystonia, and hemifacial spasm dystonia, and hemifacial spasm. *Curr Med Res Opin* 21 : 433—438, 2005.
 - 46) **木村亜紀子, 三村 治** : BTX 治療の長期予後. 三村 治(編) : 眼科疾患のボツリヌス治療. 診断と治療社, 東京, 79—93, 2009.
 - 47) **Arthurs B, Flanders M, Coderère F, Gauthier S, Dresner S, Stone L** : Treatment of blepharospasm with medicine, surgery and type A botulinum toxin. *Can J Ophthalmol* 22 : 24—28, 1987.
 - 48) **Silveira-Moriyama L, Gonçalves LR, Chien HF, Barbosa ER** : Botulinum toxin A in the treatment of blepharospasm : a 10-year experience. *Arq Neuropsiquiatr* 63 : 221—224, 2005.
 - 49) **Herz NL, Yen MT** : Modulation of sensory photophobia in essential blepharospasm with chromatic lenses. *Ophthalmology* 112 : 2208—2211, 2005.
 - 50) **Vitale S, Miller NR, Mejico LJ, Perry JD, Medura M, Freitag SK, et al** : A randomized, placebo-controlled, crossover trial of super blue-green algae in patients with essential blepharospasm or Meige syndrome. *Am J Ophthalmol* 138 : 18—32, 2004.
 - 51) **Blackburn MK, Lamb RD, Digre KB, Gordon Smith A, Warner JEA, McClane RW, et al** : FL-41 tint improved blink frequency, light sensitivity, and functional limitations in patients with benign essential blepharospasm. *Ophthalmology* 116 : 997—1001, 2009.
 - 52) **Ramasamy B, Rowe F, Freeman G, Owen M, Noonan C** : Modified Lundie loops improve apraxia of eyelid opening. *J Neuroophthalmol* 27 : 32—35, 2007.
 - 53) **Yowler BC, Schengrund CL** : Botulinum neurotoxin A changes conformation upon binding to ganglioside GT1b. *Biochemistry* 43 : 9725—9731, 2004.
 - 54) **Dong M, Yeh F, Tepp WH, Dean C, Johnson EA, Janz R, Chapman ER** : SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 312 : 592—596, 2006.
 - 55) **目崎高広** : ボツリヌス治療の現状と展望. *総合臨床* 56 : 2541—2542, 2007.
 - 56) **Breidenbach MA, Brunger AT** : New insights into clostridial neurotoxin-SNARE interactions. *Trends Mol Med* 11 : 377—381, 2005.
 - 57) **Scott AB** : Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87 : 1044—1049, 1980.
 - 58) **Frevert J** : Xeomin : an innovative new botulinum toxin type A. *Eur J Neurol* 16 (Suppl. 2) : 11—13, 2009.
 - 59) **日本医薬品フォーラム(監)** : A 型ボツリヌス毒素. 日本医薬品集, 医療薬(2008 年版). じほう, 東京, 2310—2312, 2007.
 - 60) **Naumann M, Jankovic J** : Safety of botulinum toxin type A : a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 20 : 981—990, 2004.
 - 61) **Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J** : Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord* 20 : 592—597, 2005.
 - 62) **Gillium WN, Anderson RL** : Blepharospasm surgery. An anatomical approach. *Arch Ophthalmol* 99 : 1056—1062, 1981.
 - 63) **Georgescu D, Vagefi MR, McMullan TF, McCann JD, Anderson RL** : Upper eyelid myectomy in blepharospasm with associated apraxia of lid opening. *Am J Ophthalmol* 145 : 541—547, 2008.
 - 64) **Nemoto Y, Kaneko H, Serizawa R** : Superselective neurectomy with periorbital primary reconstruction for blepharospasm. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 34 : 265—268, 2000.
 - 65) **根本裕次** : 眼瞼痙攣の手術治療. 三村 治(編) : 眼科疾患のボツリヌス治療. 診断と治療社, 東京, 66—78, 2009.