

# 眼瞼けいれん診療ガイドライン第3版（2025）

## について

### 1. 作成の目的と手順

厚生省に委託された「公益財団法人日本医療機能評価機構 Minds」では、以下のように定義された文書を「診療ガイドライン」と呼び、各領域に作成し、適宜更新することを推奨している。

「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその相対評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」

この定義によるガイドラインは、従来のように医師だけに情報が占有される形ではなく、患者当事者にも生じる疑問を想定して Clinical Question (CQ) を作成し、それに対してエビデンスに基づく回答を行い、かつそのエビデンスレベルを評価して明示する形をとる。

日本神経眼科学会では、眼瞼けいれん診療ガイドライン第1版を2011年に作成、発表したが、これは専ら医師向けへのガイドラインを示した、いわば入門的な内容であった。

それから10年余りの間に本症に対する認識の広がりや、研究の進歩に伴い、多くの内外の成果、科学的エビデンスが生まれている。それを十分参酌し、上記のように時代の流れに伴ってガイドラインの立ち位置や、作成法が提唱されているので、これを参考に前記のように、本学会内に「眼瞼けいれん診療ガイドライン改定委員会」が設置された。Minds 診療ガイドライン自体も改定されているが、本ガイドラインでは主として2014年、一部その後の改訂も踏まえて、ガイドライン作成委員会、それに対してシステマティックレビューを行うレビュー委員が同学会より選出され、執筆、討議を繰り返しながら2022年にガイドライン作成委員会からの最終原稿が脱稿された。システマティック委員会は、CQ がすべて揃ったところ、最終原稿が脱稿されたところで介入し、疑問点について改訂、修正が行われている。

### 2. CQ 回答にあたっての引用文献の抽出基準

本来ガイドライン作成においての引用文献はエビデンスレベルの強いものを中心として選択すべきである。しかしながら、「眼瞼けいれん」の領域においては、ボツリヌス治療に限れば、ランダム化比較試験 (RCT) やシステマティックレビュー (SR) などエビデンスレベルの高い研究が存在するが、CQ のほとんどを占めるその他の質問分野では、そうした研究はないか、ほとんどないのが実情である。

それは眼瞼けいれんという疾患の特性と考えられる。疾患を持つ当事者が、視覚を利用しての生活に著しい不都合を有し、患者数も決して少なくないことが推定されるので、診療ガイドラインを作成すべき要件は十分そろってはいる。しかし、本症は眼科、神経眼科からみれば学問としては小さな領域にすぎず、一方、関連する神経科学分野からみた場合は、視覚障害ではなく運動系の障害と位置づけられる。このことから、本症自体が診療科間の谷間に入り込みやすい。このために、国際的にも専門家が少なく、大規模な研究はしにくく、結果としてRCT やSRがほとんど行われないままとされている。

このように、「眼瞼けいれん」では、臨床的重要度とは別の理由により、十分な量と質の研究が得にくい実情がある。従って、本ガイドラインにおける各CQの回答作成にあたっては引用論文に一定のツールを用いたエビデンスの強さを決める、ないしは引用研究にランク付けをする作業は省略した。代わりに、各 CQ の執筆担当者には、専門家の立場での「抽出基準」で文献を検索、引用することを委任した。各責任執筆者は数少ない過去の研究の中でも、現時点でより高レベルの研究成果を取り上げ、引用しつつ執筆している。なお、その執筆責任を明らかにするために、本ガイドラインに限っては各 CQ ごとに回答者の執筆者名を明示した。

### 3, 各 CQ の回答における推奨の強さ、エビデンスの強さ

本ガイドラインに先行して関連疾患である「ジストニア診療ガイドライン 2018」(南江堂)が日本神経学会により出版されたので、作成された他各 CQ についてこれに準じたレイティングを行った。

なお、CQ によっては、推奨、エビデンスのレイティングが馴染まないものがあるが、できるだけ評価することを目指した。先行研究については、一般的に研究方法によって格付けされているエビデンスレベルを参考にするのはもちろんであるが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアスなども考慮するため、複数の論文、成果をまとめ直して相対評価することを目指し、CQ ごとに以下の要領でレイティングの合意形成を行った(対面会議2回, リモート会議3回)。

- 1) 各 CQ の責任者が回答の内容、それに用いた研究論文の選択について説明。
- 2) 以上について質疑応答が行われる。
- 3) 責任著者が下表に示す**推奨の強さ(2段階)**、**エビデンスの強さ(4段階)**について、レイティングを提案。
- 4) 全委員から再度質疑応答が行われ、原則全員一致でのレイティングとした。
- 5) 全委員が一致しない場合は、推奨の強さ、エビデンスの強さの一方または両方を提案より一段階下げたことを委員長が提案し、合意形成したものがある。
- 6) システマティックレビュー委員会は、レイティングを含めて意見を述べ、差し戻すことができるが、同委員会からのレイティングに関する疑義はなかった。
- 7) なお、レイティング以外に表現に関しても若干の議論があった。特に眼瞼手術の成果に関しては委員によってその評価に比較的大きな差異がみられた。CQ26, 51, 52 の記載がそれにあたる。レイティングはいずれも2C とあるように、評価を決定づける研究は存在しないが、それでも委員の臨床的経験などから隔たりがあった。表現を無理に統一させてしまうことは妥当な科学的姿勢とはいえないことから、責任著者の表現をそのまま掲載することで全委員のコンセンサスを得ている。

#### 推奨の強さ

1. 強く推奨する
2. 弱く推奨する

#### エビデンスの強さ

A(強) 効果(成果)に強く確信が持てる

- B(中) 効果(成果)に中等度の確信が持てる
- C(弱) 効果(成果)に対する確信は限定的である
- D(とても弱い) 効果(成果)にほとんど確信が持てない

令和7年12月1日(改訂)

眼瞼けいれん診療ガイドライン改定委員長

井上眼科病院

若倉雅登

# 眼瞼けいれん診療ガイドライン第3版（2025）

## 眼瞼けいれんガイドライン改定委員会

### 1. ガイドライン作成委員会

委員長 若倉 雅登 井上眼科病院名誉院長

委員 奥 英弘（大阪医科薬科大学 眼科学講座）

木村 亜紀子（やさしい目のクリニック）

後関 利明（国際医療福祉大学熱海病院 眼科）

鈴木 幸久（三島総合病院 眼科）

田川 義晃（北海道大学病院 眼科）

野倉 一也（社会医療法人大雄会総合大雄会病院 脳神経内科）

山上 明子（井上眼科病院）

### 2. システマティックレビュー委員会

石川 均（北里大学医療衛生学部教授、日本神経眼科学会理事長）

清澤 源弘（自由が丘清澤眼科医院院長）

若倉 雅登（兼任）

## 眼瞼けいれんの定義はどのようなものですか

### 回答

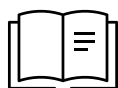
本態性眼瞼けいれん(日本神経学会では眼瞼れん(攣)縮を用語として採用している, 以下, 眼瞼けいれん)とは, 眼瞼周囲の筋, 主として眼輪筋(orbicularis oculi)の間欠性あるいは持続性の過度の収縮により不随意的な閉瞼が生ずる疾患で, 他の神経学的, 眼科学的異常が原因となっていないものと定義される<sup>1-3)</sup>. (1A)

### 解説

眼瞼ミオキミアの様に眼瞼がピクピク痙攣する病態ではなく, 眼瞼けいれんでは眼輪筋の不随意的収縮により, 予期せず開瞼が困難となりしばらく持続する. 瞬目の制御異常がその本態と考えると理解しやすく, 初期には瞬目過多が主症状のことがありドライアイとの鑑別が困難な場合がある. 本症は局所ジストニア(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じれや歪みが生ずるもの)に属し<sup>4)</sup>, 重症なものでは開瞼困難のため, 実質的には盲の状態となるものまである. 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メージュ症候群と呼称することがある.

(木村)

#### 参考文献



- 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: 667-680, 2005.
- 3) 三村治, 河原正明, 清澤源弘, 中馬秀樹, 不二門尚, 山本紘子, 他; 日本神経眼科学会眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会: 眼瞼けいれん診療ガイドライン. 日眼会誌 115: 617-628, 2011.
- 4) Defazio G, Livrea P: Primary blepharospasm: diagnosis and management. Drugs 64: 237-244, 2004.

## 眼瞼けいれんの歴史はどのように変遷していますか

### 回答

眼瞼けいれんを含むメージュ症候群がはじめて記述されたのが 1910 年である。以後、眼瞼けいれんを局所ジストニアとしてのみ扱う歴史と、最近では眼瞼けいれんを独立した固有の性質を有するものとしての新たな歴史が加わってきている。(2B)

### 解説

メージュ症候群<sup>1,2)</sup> は一般に局所ジストニアたる眼瞼—口唇顎ジストニアを指すが、必ずしもすべての部位を含まなくても使用される。医学的記載は Henri Meige が両側の顔面中央に生じる痙攣 (convulsion) として 10 症例を報告したのが最初とされる。Marsden<sup>3)</sup> は同様の 39 例を Brueghel 症候群として報告している。16 世紀の画家、Peter Brughel (父) の「 yawning man (あくびをする男) 」と題した肖像画が本症に似ていたことからである。

一方、Fahn<sup>4)</sup> は眼瞼けいれん (blepharospasm) を「眼輪筋の攣縮による不随意的な閉瞼」と定義した 1980 年代から、独立した病態として用いられ、Scott ら<sup>5)</sup> もボツリヌス毒素の臨床応用の研究の中で本症に用いた。1996 年には日本でも A 型ボツリヌス毒素が眼瞼けいれん治療薬として承認された。

以後、眼瞼けいれんへの関心が高まり、メージュ症候群と眼瞼けいれんの臨床的観察が継続的に行われるようになった。その中に、眼瞼けいれんの今後の歴史に影響を与えるであろう 2 つの問題がある。

ひとつは、メージュ症候群も眼瞼けいれんも、専ら局所ジストニアとして不随意運動を主体とする症候群と理解されてきたが、異なる面も強調されている。Defazio ら<sup>6)</sup> は 40 年間の臨床経験の中で、種々の臨床型があることに気付き、非運動性のさまざまな症状 (精神症状、認知症状、感覚症状) が存在することを挙げた。羞明 (光過敏) は感覚症状の中でも特徴的症狀として取り上げられた<sup>7-9)</sup>。そのメカニズムとして感覚運動系ネットワークの連結機能の低下<sup>10)</sup> が指摘されている。

いま 1 つは、眼瞼けいれんと向精神薬との関連である。メージュ症候群や眼瞼けいれんが向精神薬の特に長期投与や離脱時に生じる遅発性ジスキネジア (またはジストニア) として生じうることを指摘する論文が 1980 年代から相次いだ<sup>11)</sup>。また、ベンゾジアゼピン系および神経薬理学的類似薬との高い関連が記されたのは 2004 年である<sup>12)</sup>。薬剤性は眼瞼けいれん全体の約三分の一を占めるとの報告もあり<sup>7)</sup>、今後の検証が待たれる。

上記以降に明らかにされた関連事項として、Covid-19 感染後に本症が出現した方向が散見された点<sup>13,14)</sup> と、中国人 20 例の眼瞼痙攣患者に対して 151 の運動異常関連遺伝子を検討した報告で、7 例で SYNE1 遺伝子変異を有していた (うち 2 例は家族性) 報告<sup>15)</sup> がある。

(若倉)

## 参考文献



- 1) Tolosa ES, Klawans HL: Meiges disease: a clinical form of facial convulsion, bilateral and medial. *Arch Neurol* 36: 635-637, 1979.
- 2) Paulson GW: Meige's syndrome. Dyskinesia of the eyelids and facial muscles. *Geriatrics* 8: 69-73, 1972.
- 3) Marsden CD: Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39: 1204-1209, 1976.
- 4) Fahn S: Blepharospasm: a form of focal dystonia. *Adv Neurol* 49: 125-133, 1988.
- 5) Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA, et al: Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 103: 347-350, 1985.
- 6) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord* 32: 498-509, 2017.
- 7) Katz GJ, Digre KB: Diagnosis, pathophysiology, and treatment of photophobia. *Surv Ophthalmol* 61: 466-477, 2016.
- 8) Anagnostou E, Vikelis M, Tzavellas E, Ghika A, Kouzi I, Evdokimidis I, et al: Photophobia in primary headache, in essential blepharospasm and in major depression. *Int J Neurosci* 127: 673-679, 2017.
- 9) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 10) Huang XF, Zhu MB, Shan P, Pei CH, Liang ZH, Zhou HL, et al: Multiple neural networks malfunction in primary blepharospasm: An independent components analysis. *Front Hum Neurosci* 11: 235, 2017.
- 11) Mauriello JA Jr, Carbonaro P, Dhillon S, Leone T, Franklin M: Drug-associated facial dyskinesias--a study of 238 patients. *J Neuroophthalmol* 18: 153-157, 1998.
- 12) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J: Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 506-507, 2004.
- 13) Farci R, Fossarello M, Carta A: Blepharospasm as a tardive manifestation of COVID-19 disease: A case report. *Indian J Ophthalmol* 71: 669-670, 2023.
- 14) Girouard E, Levy A: Meige syndrome following COVID infection. *Can J Neurol Sci* 51: 701-702, 2024.
- 15) Dong H, Luo Y, Fan S, Yin B, Weng C, Peng B: Screening Gene Mutations in Chinese Patients With Benign Essential Blepharospasm. *Front Neurol* 10: 1387, 2020.

## 眼瞼けいれんでみられる症状はどのようなものですか

### 回答

眼瞼けいれん患者の自覚症状としては瞬目增多, 羞明感, 眼瞼下垂, 目の乾燥感, 目の不快感・異物感, 眼痛, 流涙, 頭痛や, まれに耳鳴り, 肩こり, 抑うつ, 焦燥感などがある<sup>1,2)</sup>. ジストニアとしての症状を訴えて受診する例は少なく<sup>1,3)</sup>, ドライアイと酷似する自覚症状を訴える場合が多い. 眼瞼けいれんの症例では多くの症例でドライアイを合併しているが, 違和感・異物感や羞明は眼瞼けいれんの特徴である感覚過敏が関連した症状でもある<sup>4,5)</sup>. (1A)

### 解説

眼瞼けいれん患者の訴えを多い順に示す(表 1)<sup>1)</sup>. 最も多い訴えは羞明であるが, 角膜・水晶体・網膜疾患で見られる羞明と異なり, 家の中でサングラスをかけて生活する, テレビがまぶしくて見れない, 部屋を暗くして生活しているなど訴えは強固なものが多い. 「目をつぶっている方が楽」, 「目を開いているのがつらい」という症状や類似の訴えとして「瞼が垂れる」, 「眠くなってしまう」などの訴えや, 「片目をつぶってしまう」という訴えは眼瞼けいれんに特異性が高い訴えである. とくに開瞼しつ続ける(見続ける)と症状が増悪したり, 頭痛, 悪心などの新たな症状が発現しうる. そのほか眼瞼ジストニア調査票(表 2)に記載されている「電柱や立木, 停車中の車にぶつかったことがある」, 「戸外の太陽や風, 階段の昇降が苦手で外出を控えている」, 「危険を感じるので車や自転車を運転しなくなった」, 「手を使って目を開けなければならない時がある」などの訴えも眼瞼けいれんに特徴的であり, 病態が瞬目の制御異常を考えると, この症状を理解しやすい. 眼瞼けいれん症例では軽症例でも瞬目異常に伴う QOL の低下を自覚しており<sup>6)</sup>, 受診の際に訴えが強いのが特徴であり, 半数の症例で目が乾くと訴え, 1/3 の症例で流涙を訴える<sup>1)</sup>. そのほか, 頑固な眼精疲労, 頭痛, 肩こりや気分障害(抑うつ感)や睡眠障害や日中の過度な眠気などを合併していることが多い<sup>4,7)</sup>. 眼部ジストニア症状が目立たない感覚異常が主体の例では眼瞼けいれんの診断がされていないケースもある<sup>4-5)</sup>. (山上)

表 1. 眼瞼けいれん患者の主訴<sup>1)</sup>

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>・光がまぶしい (95%)</li><li>・眼をつぶっていたほうが楽 (92%)</li><li>・眼が乾く (51%)</li><li>・眼を自然に閉じてしまう (49%)</li><li>・眼がごろごろする うっとうしい (41%)</li><li>・瞼が垂れる (29%)</li><li>・まばたきが多い (26%)</li><li>・片目つぶりになってしまう (26%)</li></ul> |
|---|



- ・手指を使わないと開瞼できない（16%）
- ・眉間にしわがよる（12%）
- ・眼の周囲が動く（8%）

表 2. 眼瞼ジストニア調査票<sup>1)</sup>

- ・まばたきが多い
- ・外にでると、または屋内でもまぶしい
- ・眼を開いていられない（眼をつぶっていたい）
- ・眼が乾く、しょぼしょぼする、痛いなどいつも眼のことが気になる
- ・人ごみや人やものにぶつかる、またはぶつかりそうになる
- ・電柱や立木、停車中の車などにぶつかったことがある
- ・戸外の太陽や風、階段の昇降は苦手で外出を控えている
- ・危険を感じるので車や自転車の運転をしなくなった
- ・手を使って眼をあけなければならないときがある
- ・片目をつぶってしまう

1-2 個 眼瞼けいれんの疑い, 3 個以上 眼瞼けいれん

## 参考文献



- 1) 若倉雅登：眼瞼ジストニア（眼瞼けいれん）の概念と診断法. 眼科 50 : 895－901, 2008.
- 2) 三村治, 河原正明, 清澤源弘, 中馬秀樹, 不二門尚, 山本紘子, 他；日本神経眼科学会 眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会：眼瞼けいれん診療ガイドライン. 日眼会誌 115 : 617－628, 2011.
- 3) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. Neuroophthalmology 42: 275-283, 2018.
- 4) 若倉雅登, 井上治郎：眼瞼けいれん患者における 2006 年ドライアイ診断基準の適用. 臨眼 62 : 857－860, 2008.
- 5) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. Mov Disord 32: 498-509, 2017.
- 6) 久保若奈, 原口瞳, 氷室真琴, 本田聖子, 石井裕子, 井上賢治, 他：NEI VFQ-25 を用いた 眼瞼痙攣患者の視機能関連 QOL の評価. 眼臨紀 3 : 901－907, 2010.
- 7) Yang J, Zhang L, Hou Y, Wei Q, Ou R, Lin J, et al: Excessive daytime sleepiness in idiopathic blepharospasm. Parkinsonism Relat Disord 89: 134-138, 2021.

## 眼瞼けいれんはどのように分類されますか

### 回答

明確な原因のない本態性、パーキンソン病や進行性核上性麻痺などの疾患に伴い発症する症候性、向精神薬、抗不安薬などに起因する薬剤性に分類される<sup>1,2)</sup>。(1A)

### 解説

本態性眼瞼けいれんとは、眼瞼周囲の筋、主として眼輪筋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、眼科的異常が原因となっていないものと定義される<sup>1,2)</sup>。

症候性の場合、ジストニア以外の何らかの神経学的徴候を持っており、その疾患に続発するものをさし、眼瞼けいれんと同様の臨床症状をきたす<sup>3,4)</sup>。向精神薬・睡眠導入剤には抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬の3種類があり、抗精神病薬には副作用として、ドーパミンD2受容体遮断作用に起因する遅発性ジストニア、遅発性ジスキネジア、遅発性アタキシアの記載がされている。しかし、抗うつ薬、抗不安薬には副作用としての記載はないが、ベンゾジアゼピン系では薬剤性眼瞼けいれんを引き起こす危険性が報告されている<sup>5-7)</sup>（薬剤についてはCQ7に詳述される）。

(木村)

#### 参考文献



- 1) 若倉 雅登：眼瞼痙攣の診断と治療。神経眼科 17：497-498, 2000.
- 2) 三村治, 河原正明, 清澤源弘, 中馬秀樹, 不二門尚, 山本紘子, 他；日本神経眼科学会眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会：眼瞼けいれん診療ガイドライン。日眼会誌 115：617-628, 2011.
- 3) Calne DB, Lang AE: Secondary dystonia. Adv Neurol 50: 9-33, 1988.
- 4) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. Mov Disord 32: 498-509, 2017.
- 5) Mauriello JA Jr, Carbonaro P, Dhillon S, Leone T, Franklin M: Drug-associated facial dyskinesias--a study of 238 patients. J Neuroophthalmol 18: 153-157, 1998.
- 6) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J: Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 506-507, 2004.
- 7) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. Neuroophthalmology 42: 275-283, 2018.

## 眼瞼けいれんの頻度，有病率はどうなっていますか

### 回答

2022 年のメタアナリシスによると眼瞼けいれんの有病率は 10 万人あたり 2.82 人<sup>1)</sup>，2012 年のメタアナリシスでは 10 万人あたり 4.2 人で大きな変化はない<sup>2)</sup>。わが国では 10 万人あたり 1.6～6.5 人と報告されている<sup>3)</sup>。世界的には，10 万人あたり 10 人以下は，日本<sup>4-7)</sup>，イギリス<sup>8)</sup>，ユーゴスラビア<sup>9)</sup>，ノルウェー<sup>10)</sup>，ドイツ<sup>11)</sup>，米国<sup>12)</sup>，10 人以上はイタリア<sup>13)</sup>，台湾<sup>14)</sup>の報告がある。(2C)

### 解説

本邦では，1993 年と 2004 年に鳥取県西部での調査があり，1993 年は 10 万人あたり 1.6 人が，2004 年には 6.5 人と増加を認めていた<sup>5,15)</sup>。1997 年にボツリヌス治療が眼瞼けいれんに対し認可され，眼瞼けいれんの診断ができる医師が増えたことによる影響が大きいと考えられている。2003 年京都の報告では 3.4 人<sup>4)</sup>，2005 年の北海道十勝地域では 8.9 人<sup>6)</sup>，2006 年の秋田では 8.6 人<sup>7)</sup>と，若干のばらつきはあるものの，3.4 人～8.9 人という結果であった。男女比はおおよそ 1：2～3 で女性に多く，好発年齢は 50～60 代といえる<sup>4-7,15)</sup>。

ブラジルでは特発性ジストニアが 10 万人あたり 19.8 人で，眼瞼けいれんは局所性ジストニアで最も多くそのうち 25.5%を占めた<sup>16)</sup>。アイルランドでは 17.8 人で眼瞼けいれんはうち 17.2%を占めた<sup>17)</sup>。フェロー諸島では局所性ジストニアが 100 万人中 602 人，しかし眼瞼けいれんはいない<sup>18)</sup>。眼瞼けいれんの有病率は，10 万人中，米国は 1.7 人<sup>12)</sup>，ユーゴスラビアは 1.9 人<sup>9)</sup>，ドイツは 3.1 人<sup>11)</sup>，ノルウェーは 4.7 人<sup>10)</sup>，イギリスは 8.1 人<sup>8)</sup>，台湾は 10 人<sup>14)</sup>，イタリアは 13.3 人<sup>13)</sup>であり，人種や地域により差が認められる。

診断を左右する biomarker のない疾患であるため，医療側の認識度，診療精度で数字は大きく変化する。神経内科と眼科との認識の差もあり，今後数値は大きく変化する可能性がある。(木村)

## 参考文献



- 1) Medina A, Nilles C, Martino D, Pelletier C, Pringsheim T: The Prevalence of Idiopathic or Inherited Isolated Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract* 9: 860-868, 2022.
- 2) Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T: The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 27: 1789-1796, 2012.
- 3) 野村哲志 : 《ジストニアとジスキネジア》 ジストニアの疫学. *Mod Physician* **37** : 542—545, 2017.
- 4) Matsumoto S, Nishimura M, Shibasaki H, Kaji R: Epidemiology of primary dystonias in Japan: comparison with Western countries. *Mov Disord* 18: 1196-1198, 2003.
- 5) Fukuda H, Kusumi M, Nakashima K: Epidemiology of primary focal dystonias in the western area of Tottori prefecture in Japan: Comparison with prevalence evaluated in 1993. *Mov Disord* 21: 1503-1506, 2006.
- 6) 岸本利一郎, 北川まゆみ, 保前英希, 矢部一郎, 菊地誠志, 緒方昭彦, 他 : 北海道におけるジストニア疫学調査. *臨神経* 45 : 456, 2005.
- 7) Sugawara M, Watanabe S, Toyoshima I: Prevalence of dystonia in Akita Prefecture in Northern Japan. *Mov Disord* 21: 1047-1049, 2006.
- 8) Butler AG, Duffey PO, Hawthorne MR, Barnes MP: An epidemiologic survey of dystonia within the entire population of northeast England over the past nine years. *Adv Neurol* 94: 95-99, 2004.
- 9) Pekmezović T, Ivanović N, Svetel M, Nalić D, Smiljković T, Raicević R, et al: Prevalence of primary late-onset focal dystonia in the Belgrade population. *Mov Disord* 18: 1389-1392, 2003.
- 10) Le KD, Nilsen B, Dietrichs E: Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 61: 1294-1296, 2003.
- 11) Castelon Konkiewitz E, Trender-Gerhard I, Kamm C, Warner T, Ben-Shlomo Y, Gasser T, et al: Service-based survey of dystonia in munich. *Neuroepidemiology* 21: 202-206, 2002.
- 12) Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ 3rd: Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 3: 188-194, 1988.
- 13) Defazio G, Livrea P, De Salvia R, Manobianca G, Coviello V, Anacletio D, et al: Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. *Neurology* 56: 1579-1581, 2001.
- 14) Sun Y, Tsai PJ, Chu CL, Huang WC, Bee YS: Epidemiology of benign essential blepharospasm: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *PLoS One* 13: e0209558, 2018.
- 15) Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, Takahashi K: Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan. *Mov Disord* 10: 440-443, 1995.

- 1 6) Bezerra TC, Novaretti N, Cunha ALN, Pereira MAP, Oliveira DS, Brito MCM, et al: Epidemiological and clinical aspects of a sample of Brazilian patients with primary dystonia and the impact of the new classification on their clinical evaluation. *Arq Neuropsiquiatr* 76: 821-826, 2018.
- 1 7) Williams L, McGovern E, Kimmich O, Molloy A, Beiser I, Butler JS, et al: Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. *Eur J Neurol* 24: 73-81, 2017.
- 1 8) Joensen P: High prevalence of primary focal dystonia in the Faroe Islands. *Acta Neurol Scand* 133: 55-60, 2016.

## 本態性眼瞼けいれんの原因は何ですか

### 回答

眼瞼けいれんは環境因子や遺伝因子などの様々な影響を受けて発症し、その病態の根幹は脳内の機能的な異常にあると推測されている。しかしながら、「本態性」とは原因不明の疾患に冠する接頭語であり、文字通り未だに病態メカニズムについては不明な点が多い。(2C)(CQ34,35 も参照)

### 解説

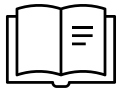
本態性眼瞼けいれんを含めたジストニアは、遺伝性ジストニアであっても浸透率が低く環境因子の影響が大きいと考えられているが、本態性眼瞼けいれんについては近年一塩基多型 (SNPs) に関する遺伝的なリスク因子が明らかになり始めている<sup>1-3)</sup>。環境因子については、以前から眼局所における外傷、ドライアイ、アレルギー性結膜炎などの前眼部疾患<sup>4)</sup>、white-collar 労働者や都会に多いことから VDT 作業との関連<sup>5,6)</sup>、白内障や眼瞼下垂手術による発症<sup>7)</sup>、などの局所的な因子、および強いストレス<sup>5)</sup>、太陽光暴露<sup>8)</sup>などの全身的な因子が挙げられる。末梢神経の変化が中枢のネットワークに変化をもたらすことは以前から知られており<sup>9)</sup>、眼瞼けいれん患者の末梢の角膜知覚神経にも障害があることから<sup>10)</sup>、これら遺伝的、環境的因子は脳内のネットワーク異常を形成するのに関与すると推察される。

本態性眼瞼けいれんの脳内には明らかな解剖学的異常は認められないとされており、機能的な異常が存在すると考えられている。この機能的な異常を捉えようと現在までに functional MRI<sup>11,12)</sup> や PET<sup>13-15)</sup> などの脳機能画像研究が行われている (CQ35, 36 も参照)。従来、ジストニアの原因は脳基底核にあると考えられてきた。実際に脳機能画像研究から脳基底核の異常は検出されるものの、その異常は脳基底核にとどまらず視床、小脳、補足運動野、視覚野など広範な領域のネットワーク異常、代謝異常が検出されている。眼瞼けいれんは瞬目異常のみならず、感覚過敏や精神症状を伴うとされるが<sup>16)</sup>、上記のような広範な脳内の機能的な障害が関与するものと推測される。現在、ジストニアは脳の広範な領域に異常がみられるものの、その病態の起源は小脳から始まるという仮説が提唱されている<sup>17)</sup>。眼瞼けいれんにおいても、脳内機能異常の発端となる脳領域がどこにあるのか？今後の検討が期待される。

本態性眼瞼けいれんの発症機序を解明しようと、動物モデルの作成による研究も以前から行われている<sup>18)</sup>。顔面神経麻痺の発症による末梢の入力異常と中枢のドーパミンシステムの異常を合併させることで眼瞼けいれん様の表現型を獲得することから、2-hit-model が提唱されている<sup>19)</sup>。しかしながら、ヒトの本態性眼瞼けいれんを表現するモデルの作成には至っておらず、更なる研究の進展が望まれる。

(田川)

## 参考文献



- 1 ) Siokas V, Kardaras D, Aloizou AM, Asproudis I, Boboridis KG, Papageorgiou E, et al: BDNF rs6265 (Val66Met) Polymorphism as a Risk Factor for Blepharospasm. *Neuromolecular Med* 21: 68-74, 2019.
- 2 ) Hammer M, Abravanel A, Peckham E, Mahloogi A, Majounie E, Hallett M, et al: Blepharospasm: A genetic screening study in 132 patients. *Parkinsonism Relat Disord* 64: 315-318, 2019.
- 3 ) Tian J, Vemula SR, Xiao J, Valente EM, Defazio G, Petrucci S, et al: Whole-exome sequencing for variant discovery in blepharospasm. *Mol Genet Genomic Med* 6: 601-626, 2018.
- 4 ) Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371-376, 1984.
- 5 ) 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.
- 6 ) Sun Y, Tsai PJ, Chu CL, Huang WC, Bee YS: Epidemiology of benign essential blepharospasm: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *PLoS One* 13: e0209558, 2018.
- 7 ) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 8 ) Molloy A, Williams L, Kimmich O, Butler JS, Beiser I, McGovern E, et al: Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 420-424, 2016.
- 9 ) Jutzeler CR, Curt A, Kramer JL: Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: A systematic review of functional MRI findings. *Neuroimage Clin* 9: 599-606, 2015.
- 1 0 ) Fayers T, Shaw SR, Hau SC, Ezra DG: Changes in corneal aesthesiometry and the sub-basal nerve plexus in benign essential blepharospasm. *Br J Ophthalmol* 99: 1509-1513, 2015.
- 1 1 ) Jochim A, Li Y, Gora-Stahlberg G, Mantel T, Berndt M, Castrop F, et al: Altered functional connectivity in blepharospasm/orofacial dystonia. *Brain Behav* 8: e00894, 2017.
- 1 2 ) Jiang W, Lan Y, Cen C, Liu Y, Feng C, Lei Y, et al: Abnormal spontaneous neural activity of brain regions in patients with primary blepharospasm at rest. *J Neurol Sci* 403: 44-49, 2019.
- 1 3 ) Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, et al: Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J Neurol* 254: 890-896, 2007.
- 1 4 ) 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.

- 1 5) Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Ishii K: Glucose hypometabolism in the visual cortex proportional to disease severity in patients with essential blepharospasm. *Neuroimage Clin* 24: 101995, 2019.
- 1 6) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord* 32: 498-509, 2017.
- 1 7) Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM: Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89: 488-492, 2018.
- 1 8) Evinger C: Benign Essential Blepharospasm is a Disorder of Neuroplasticity: Lessons From Animal Models. *J Neuroophthalmol* 35: 374-379, 2015.
- 1 9) Peterson DA, Sejnowski TJ: A Dynamic Circuit Hypothesis for the Pathogenesis of Blepharospasm. *Front Comput Neurosci* 11: 11, 2017.



## 薬剤性眼瞼けいれんの原因は何ですか

### 回答

向精神薬、特にドパミン受容体阻害薬の長期投与で、眼瞼けいれんを含む局所ジストニアが生じることを示す報告は多数ある(1A)が、詳しい原因はわかっていない。

ベンゾジアゼピン系薬物など GABA 受容体作動薬では主として眼瞼けいれんが生じることが報告されている(1B)が、運動障害より羞明などの感覚障害が優勢となりやすく、ドパミン受容体阻害薬によるものと区別すべきかは今後の課題である。

### 解説

薬剤性（または薬物性）眼瞼けいれんは、遅発性ジストニアのひとつとして考えるのが一般である。この前提で述べれば、遅発性ジストニアの多くがドパミン阻害薬の長期投与多く見られることから考察すべきである。しかしながら、従来から受け入れられていた皮質線条体回路のドパミン受容体増加や感受性増大というジストニアの考え方は、実際にはアセチルコリン、GABA 作動性ニューロンも参加する、より複雑なメカニズムであることが示されている<sup>1)</sup>。遅発性ジストニアにおいてはその一因として酸化ストレスに言及されており<sup>2)</sup>、これによりドパミン作動性を含む皮質—線条体—視床—皮質神経回路の機能不全や遺伝子への影響の可能性がある。

ドパミン阻害薬以外でも、遅発性ジスキネジアが生じるかどうかを文献的に検討した D'Abreu らの研究<sup>3)</sup>では、その可能性は極めて低いとしている一方、Loonen らは<sup>4)</sup>、皮質—線条体—視床—皮質回路の最初の中継点は GABA 作動性の中型有棘ニューロンであることから、その部の障害は考慮に入れるべきだとしている。

GABAA 受容体作動薬である、チエノジアゼピン（エチゾラム）やベンゾジアゼピン系薬物が薬剤性眼瞼けいれんの原因、もしくは誘因になることが示された<sup>5,6)</sup>。また、非ベンゾジアゼピンであるが、GABA 受容体作動薬のゾルピデムも被疑薬となっている<sup>6)</sup>一方、ゾルピデムがメージュ症候群・眼瞼けいれんを含むジストニアの一部の症状を改善させるとの報告もある<sup>7,8)</sup>。ただし、これは運動機能に限った評価であり、以下の感覚症状を含む非運動症状に焦点をあてた効果は検討されていない点は注意しておきたい。

すなわち、Defazio ら<sup>9)</sup>は、眼瞼けいれんは不随意運動など運動系の症状にとどまらず、精神、感覚系の症状に注目しているが、若倉らも薬剤性における自覚症状は運動系よりも感覚過敏が優勢のものが多いことを示唆している<sup>10)</sup>。

GABAA 受容体作動薬による薬剤性眼瞼けいれんが遅発性ジストニアの一部であるという前提は正しいのか、あるいは遅発性ジストニアとどれだけ共通部分と区別すべき部分があるのかは残された問題である。（若倉）

## 参考文献



- 1) Ribot B, Aupy J, Vidailhet M, Mazère J, Pisani A, Bezard E, et al: Dystonia and dopamine: From phenomenology to pathophysiology. *Prog Neurobiol* 182: 101678, 2019.
- 2) Cho CH, Lee HJ: Oxidative stress and tardive dyskinesia: pharmacogenetic evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 46: 207-213, 2013.
- 3) D'Abreu A, Friedman JH: Tardive dyskinesia-like syndrome due to drugs that do not block dopamine receptors: Rare or non-existent: Literature review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 8: 570, 2018.
- 4) Loonen AJ, Ivanova SA: New insight into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr* 18: 15-20, 2013.
- 5) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J: Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 506-507, 2004.
- 6) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 7) Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, Izumi Y, Miki T, Kaji R: Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front Neurol* 3: 58, 2012.
- 8) Horisawa S, Kohara K, Ebise H, Nishitani M, Kawamata T, Taira T: Efficacy and Safety of Zolpidem for Focal Dystonia After Neurosurgical Treatments: A Retrospective Cohort Study. *Front Neurol* 13: 837023, 2022.
- 9) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord* 32: 498-509, 2017.
- 10) 若倉雅登, 山上明子, 岩佐真弓: 眼球使用困難症候群としての眼瞼痙攣. *神経眼科* 34: 421-428, 2017.

## 症候性眼瞼けいれんの原因は何ですか

### 回答

症候性眼瞼けいれんの原因として大脳基底核を含む脳変性疾患では、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症があげられる。DBS（脳深部電極挿入電気刺激）を含むパーキンソン病の治療によって生じる。脳の局所病変や脳梗塞も原因となりうる。遅発性ジストニア/ジスキネジアの部分症状として生じ、薬剤誘発性として生じる。生涯にわたる主要な心因性ストレスは発症要因となるが純粋な心因性眼瞼けいれんの判断は難しい。症候性眼瞼けいれんの定義はやや曖昧である。（1B）

### 解説

眼瞼けいれんはジストニアの一部分症候である。一次性（primary）ジストニアはジストニア以外の症状がないものとされ、DYT 遺伝子異常を伴うものも含まれている<sup>1)</sup>。症候性（secondary）ジストニアに属するものは明らかな外因があるものとジストニア以外のパーキンソン症状などを合併しているものである<sup>1)</sup>。しかし最新のジストニアの分類はこうした一次性/二次性という用語をさけており<sup>2)</sup>、症候性眼瞼けいれんの定義は難しく、ここでは旧来の分類に沿って記述した。外因としてドライアイや Sjögren 症候群含め角膜損傷をきたす眼疾患は全て誘因となるが<sup>3,4)</sup>、詳細は別稿に譲る（CQ18,38,39）。末梢、中枢神経外傷のいずれでもジストニアの誘発因子となることが知られている<sup>5)</sup>。

Wakakura らは 1,113 名の眼瞼けいれん患者のうち 108 例（9.7%）が眼科の手術後に生じ、そのうちの 86 例（7.7%）は白内障手術の直後に始まったと報告している<sup>6)</sup>。こうした外因を誘発因子とみるか症候性とみるかの判断は難しい。

特発性パーキンソン病では 0.9～3.26%、パーキンソン症候群では 7.41～13.5%の眼瞼けいれんの報告があり<sup>7,8)</sup>、後者では特に進行性核上性麻痺での頻度が高い。これらの報告は開瞼失行の合併を含めていると思われる。特発性眼瞼けいれんの最近の大規模な研究でも危険因子の 1 つにパーキンソン症候群が指摘された<sup>9)</sup>。パーキンソン病の治療に用いるエルドパによって生じるピークドーズジストニアにおける眼瞼けいれんも知られている<sup>10)</sup>。

チック症候群は Gilles de la Tourette Syndrome との関連で論じられるが眼瞼けいれんとしても報告されている<sup>11)</sup>。パーキンソン病の治療に用いる STN-DBS（視床下核電極挿入電気刺激）による症候性開瞼失行の報告がある。その場合にはエルドパの投与量との関連が示唆されている<sup>12)</sup>。近年眼瞼けいれんを含むジストニアの治療に GPI-DBS（内側淡蒼球電極挿入電気刺激）が行われているが、まれながら治療による増悪例も報告されている<sup>13)</sup>。先天性の代謝疾患ではセルロプラスミン欠損症<sup>14)</sup>、Wilson 病などの代謝障害に基づく大脳基底核疾患でも生じうる。脊髄小脳変性症では DRPLA や SCA31 について報告がある<sup>15,16)</sup>。

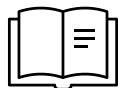
脳の局所病変による眼瞼けいれんは多くは脳梗塞で古くから報告がある<sup>17-20)</sup>。基底核の脳梗塞病変が単独ではなく複数が多岐にわたることで network 障害が起きていることが原因と考察されている<sup>21)</sup>。

薬剤誘発性の眼瞼けいれんは抗精神病薬によるものが多く、全身の遅発性ジストニア/ジスキネジアの部分症状、ないしは部分ジストニアとして生じる<sup>22,23)</sup>。抗ドパミン薬以外にベンゾジアゼピン系によっても生じる<sup>24,25)</sup>。全てのベンゾジアゼピンが誘発するわけではなくクロナゼパムはしばしば眼瞼けいれんの治療にも用いられ、有効性が報告されたことがある<sup>26)</sup>。

眼瞼けいれんの危険因子として生涯にわたる主要なストレス要因があげられる<sup>27-29)</sup>。心因との関連については別稿に譲る (CQ24,37)。また心因や精神疾患に関わるものの中には慢性疼痛の合併や末梢外傷の要因を持つことも多い<sup>30)</sup>。

Geyer らは二次性ジストニアをきたす疾患として先天性代謝障害を含む様々な疾患を列挙している<sup>1)</sup>が、そのうちのいずれが眼瞼けいれんを生じるかは不詳である。Primary (一次性) dystonia の概念が曖昧なため症候性眼瞼けいれんの定義も曖昧になっている<sup>2)</sup>。(野倉)

## 参考文献



- 1) Geyer HL, Bressman SB: The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol* 5: 780-790, 2006.
- 2) Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al: Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 28: 863-873, 2013.
- 3) Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M: Dry eye and Meige's syndrome. *Br J Ophthalmol* 81: 439-442, 1997.
- 4) Lee S, Yen MT: Secondary Blepharospasm Associated With Ocular Surface Disease. *Int Ophthalmol Clin* 58: 71-75, 2018.
- 5) Frei K: Posttraumatic dystonia. *J Neurol Sci* 379: 183-191, 2017.
- 6) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 7) Rana AQ, Kabir A, Dogu O, Patel A, Khondker S: Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor. *Eur Neurol* 68: 318-321, 2012.
- 8) Yoon WT, Chung EJ, Lee SH, Kim BJ, Lee WY: Clinical analysis of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism. *J Clin Neurol* 1: 159-165, 2005.
- 9) Sun Y, Tsai PJ, Chu CL, Huang WC, Bee YS: Epidemiology of benign essential blepharospasm: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *PLoS One* 13: e0209558, 2018.
- 10) Ramírez-Gómez CC, Zúñiga-Ramírez C, Contartese ML, Montilla V, Gramajo J, Micheli F: Blepharospasm as a Manifestation of Peak of Dose Dyskinesia in Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol* 42: 14-16, 2019.
- 11) Versace V, Campostrini S, Sebastianelli L, Soda M, Saltuari L, Lun S, et al: Adult-Onset Gilles de la Tourette Syndrome: Psychogenic or Organic? The Challenge of Abnormal Neurophysiological Findings. *Front Neurol* 10: 461, 2019.
- 12) Umemura A, Toyoda T, Yamamoto K, Oka Y, Ishii F, Yamada K: Apraxia of

- eyelid opening after subthalamic deep brain stimulation may be caused by reduction of levodopa. *Parkinsonism Relat Disord* 14: 655-657, 2008.
- 1 3 ) Vagefi MR, Lin CC, McCann JD, Anderson RL: Exacerbation of blepharospasm associated with craniocervical dystonia after placement of bilateral globus pallidus internus deep brain stimulator. *Mov Disord* 23: 454-456, 2008.
  - 1 4 ) Miyajima H, Hosoi Y: Aceruloplasminemia. Adam MP, Mirzaa GM, et al (eds): *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle, 1993.
  - 1 5 ) Wu YR, Lee-Chen GJ, Lang AE, Chen CM, Lin HY, Chen ST: Dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia type 1. *Mov Disord* 19: 586-587, 2004.
  - 1 6 ) Itaya S, Kobayashi Z, Ozaki K, Sato N, Numasawa Y, Ishikawa K, et al: Spinocerebellar Ataxia Type 31 with Blepharospasm. *Intern Med* 57: 1651-1654, 2018.
  - 1 7 ) Keane JR, Young JA: Blepharospasm with bilateral basal ganglia infarction. *Arch Neurol* 42: 1206-1208, 1985.
  - 1 8 ) Johnston JC, Rosenbaum DM, Picone CM, Grotta JC: Apraxia of eyelid opening secondary to right hemisphere infarction. *Ann Neurol* 25: 622-624, 1989.
  - 1 9 ) Sakajiri K, Matsubara N, Nakajima T, Fukuhara N, Bando M: [A case of "apraxia of eyelid opening" secondary to right hemisphere infarction--assessment of various symptoms of the eye and eyelid]. *Rinsho shinkeigaku* 35: 164-168, 1995.
  - 2 0 ) Waragai M, Shinotoh H, Kaneko M, Hattori T: [Difficulty in eye opening following left hemispheric infarction-- causative lesion and pathophysiology of abnormalities of the eye and eyelids movements]. *Rinsho shinkeigaku* 36: 577-583, 1996.
  - 2 1 ) Khooshnoodi MA, Factor SA, Jinnah HA: Secondary blepharospasm associated with structural lesions of the brain. *J Neurol Sci* 331: 98-101, 2013.
  - 2 2 ) Kiliç A, Erten E, Özdemir A: Tardive Blepharospasm and Meige Syndrome during Treatment with Quetiapine and Olanzapine. *Noro Psikiyatr Ars* 52: 207-209, 2015.
  - 2 3 ) Bassitt DP, de Souza Lobo Garcia L: Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiatry* 33: 155-156, 2000.
  - 2 4 ) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J: Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 506-507, 2004.
  - 2 5 ) Emoto Y, Emoto H, Oishi E, Hikita S, Wakakura M: Twelve cases of drug-induced blepharospasm improved within 2 months of psychotropic cessation. *Drug Healthc Patient Saf* 3: 9-14, 2011.
  - 2 6 ) Yoshimura R, Kakihara S, Soya A, Ueda N, Shinkai K, Nakamura J: Effect of clonazepam treatment on antipsychotic drug-induced Meige syndrome and changes in plasma levels of GABA, HVA, and MHPG during treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 55: 543-546, 2001.
  - 2 7 ) Hall TA, McGwin G Jr, Searcey K, Xie A, Hupp SL, Owsley C, et al: Benign essential blepharospasm: risk factors with reference to hemifacial spasm. *J Neuroophthalmol* 25: 280-285, 2005.
  - 2 8 ) Johnson LN, Lapour RW, Johnson GM, Johnson PJ, Madsen RW, Hackley SA:

Closely spaced stressful life events precede the onset of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. J Neuroophthalmology 27: 275-280, 2007.

- 29) 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.
- 30) Hawley JS, Weiner WJ: Psychogenic dystonia and peripheral trauma. Neurology 77: 496-502, 2011.

## 眼瞼けいれんの自然経過はどうなりますか

### 回答

本態性眼瞼けいれんは、瞬目の増加、羞明、眼周囲の違和感などの初発症状で発症することが多く、悪化していくにしたがって眼瞼の不随意運動や開瞼困難が起こる。治療を行わない場合の自然経過は、大多数が徐々に悪化し、変化しないおよび改善するがそれぞれ1割程度と報告されている(1A)。

稀ではあるが、自然に完治する(1%程度)こともあると報告されている。経過中に眼周囲だけでなく、口周囲などにも症状が拡大することもある。薬剤性眼瞼けいれんにおいては、原因薬の中止により7割の患者で症状の改善がみられ、そのうち数%程度の患者は完治したと報告されている(1B)。

### 解説

眼瞼けいれんのほとんど(86%)は数週間かけて緩徐に発症するが、数日または数時間の間に急性に(14%)発症することもある<sup>1)</sup>。75%は最初から両眼性の発症だが、25%は片眼発症から両眼性へ移行する。Jankovicら<sup>1)</sup>は、眼瞼けいれん患者250例について治療を行わない場合の自然経過について調べたが、75%が徐々に悪化し、12%が変化なく、13%が改善したと報告している。稀ではあるが、自然に完治する(1%)こともある<sup>1)</sup>。Grandasら<sup>2)</sup>は、経過観察中の眼瞼けいれん患者264例の11%で自覚的な完全(5%)または部分的(6%)寛解がみられたが、そのうちのほとんどは再発し、再発を起こさずに寛解したのは完全寛解1例、部分的寛解4例のみだったと報告している。また、ボツリヌス治療を繰り返し施行するにしたがって、徐々に投与間隔の延長が可能になる症例もあるが、眼瞼けいれんが完治しボツリヌス治療が不要となる症例はほとんどない<sup>3)</sup>。ボツリヌス治療無効例に対して眼輪筋切除術、開瞼失行症を伴う眼瞼けいれんに対して前頭筋吊り上げ術が施行されることがある。どちらの術式も症状を改善し、ボツリヌス治療が効きやすくなったり、投与間隔の延長がみられるなどの効果はあるものの、眼瞼けいれん自体が完治することはほとんどないと報告されている<sup>4,5)</sup>。経過中に眼周囲だけでなく、口周囲などにも症状が拡大することもある。他方、Wakakuraら<sup>6)</sup>は、エチゾラム、ゾルピデム、プロチゾラムなどの長期投与中に発症した薬剤性眼瞼けいれんと思われる186例のうち、132例で原因薬の中止に成功し、そのうち93例で眼瞼けいれんの症状の改善がみられたと報告している。さらに、改善した症例のうち5例は眼瞼けいれんが完治し、それ以上の治療が不要になったと報告している。

(鈴木)

## 参考文献



- 1) Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371-376, 1984.
- 2) Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD: Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 767-772, 1988.
- 3) Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J: Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord* 20: 592-597, 2005.
- 4) Chapman KL, Bartley GB, Waller RR, Hodge DO: Follow-up of patients with essential blepharospasm who underwent eyelid protractor myectomy at the Mayo Clinic from 1980 through 1995. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 15: 106-110, 1999.
- 5) Dressler D, Karapantzou C, Rohrbach S, Schneider S, Laskawi R: Frontalis suspension surgery to treat patients with blepharospasm and eyelid opening apraxia: long-term results. *J Neural Transm (Vienna)* 124: 253-257, 2017.
- 6) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.



## 眼瞼けいれんの症状の 3 要素とは何ですか

### 回答

眼瞼けいれんにおいて生ずる、運動異常、感覚異常、精神異常を本症の症状を構成している3つの要素としている(図1)。実際の症例では、3要素のバランスが症例ごとに異なる。(2B)

### 解説

眼瞼けいれんに生じる自覚、および他覚所見は運動異常、感覚異常、精神異常の3要素からなると考えられる<sup>1)</sup>。本症は歴史的に局所ジストニアの1つとして分類されてきており不随意運動の有無が重要な診断根拠であった。しかし臨床的観察研究において運動症状は「痙攣」から連想される眼周囲不随意運動とは限らず、瞬目過多、瞬目異常、開瞼困難、閉瞼固守など種々の形がある。また運動以外の症状(non-motor symptoms)が存在もしくは前面に出ていることが指摘され<sup>2,3)</sup>これには精神症状や羞明、眼異物感も含まれる<sup>4)</sup>。

感覚異常は、羞明(光過敏、光恐怖を含む)、眼痛、眼異物感、眼部乾燥感、眼部不快感など主として感覚過敏で、「眩しい」、「しょぼしょぼする」、「乾く」、「しみる」、「ごろごろする」など種々の擬態語で表現されることがある。

精神症状は、抑うつ、不安、焦燥、不眠などを含み、また認知障害も含まれる<sup>5)</sup>。

精神症状がすべて本症に原発しているものか、あるいは種々の精神疾患に複合する形や、それらに対する向精神薬に由来するものであるかについては、明確でない。大石ら<sup>6)</sup>の center for epidemiologic depression scale (CES-D) を用いて眼瞼けいれん 153 例を検討した研究によると、向精神薬使用中の 68.1%、非使用者の 33.3% で気分障害域にあった。

(若倉)



図 1

## 参考文献



- 1) 若倉雅登：眼瞼けいれん. 原田誠一, 高木俊介, 他（編）：外来精神科診療シリーズ 統合失調症, 気分障害. 中山書店, 東京, 87–92, 2016.
- 2) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord* 32: 498-509, 2017.
- 3) Ferrazzano G, Barardelli J, Conte A, Baione V, Concolato C, Belvisi D, et al: Motor and non-motor symptoms in blepharospasm: clinical and pathophysiological implications. *J Neurol* 266: 2780-2785, 2019.
- 4) Scorr LM, Cho HJ, Kilic-Berkmen G, McKay JL, Hallett M, Klein C, et al: Clinical Features and Evolution of Blepharospasm: A Multicenter International Cohort and Systematic Literature Review. *Dystonia* 1: 10359, 2022.
- 5) Yang J, Song W, Wei Q, Ou R, Cao B, Liu W, et al: Screening for Cognitive Impairments in Primary Blepharospasm. *PLos One* 11: e0160867, 2016.
- 6) 大石恵理子, 若倉雅登：眼瞼痙攣における CES-D を用いた気分障害の評価. *神経眼科* 27 : 422–428, 2010.

## メージュ症候群と眼瞼けいれんは同じですか

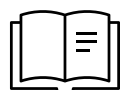
### 回答

メージュ症候群はしばしば、眼瞼けいれんと同義で扱われることもあるが、臨床的にはメージュ症候群と眼瞼けいれんは区別してあつかう。メージュ症候群は、眼瞼けいれんに、その他の顔面頭頸部ジストニアが合併した病態である。(2C)

### 解説

メージュ症候群<sup>1,2)</sup>は、眼瞼けいれんに、その他の顔面頭頸部ジストニアが合併した病態として扱うことが多い、必ずしもすべての部位を含まなくても使用される。メージュ症候群は30-70歳の間に始まり、性差は男性：女性＝1：2。徴候は、眼瞼けいれんのほかに開口困難、歯ぎしり、あごの逸脱、唇のこわばりを呈する。眼輪筋以外の顔面筋、頸部筋、咽喉頭筋、舌のジストニアや、さらに痙性斜頸を来す。メージュ症候群の徴候は話す、噛む、かじることによって増強され、チューインガムをかむ、あごに圧をかける、寝ることで軽減される<sup>2)</sup>。治療は眼瞼けいれんと同様にボツリヌス治療が有効とされる<sup>3)</sup>。メージュ症候群が眼瞼けいれん＋口・下顎ジストニアであると定義する報告があるがそれは誤解であり、眼瞼けいれん＋顔面頭頸部のジストニアであると訂正している報告がある<sup>4-8)</sup>。目崎は、Marsdenの論文<sup>7)</sup>の序文で“the suggested title ‘blepharospasm-omandibular dystonia syndrome’, which may have been described first by Meige (1910)”と記載したことが、誤解を招く原因であったと推測している<sup>5,6)</sup>。(後関)

#### 参考文献



- 1) Meige H: Les convulsion de la face, une forme clinique de convulsion faciale, bilateral et mediane. Rev Neurol (Paris) 10: 437-443, 1910.
- 2) Akiyama K: Algorithms for neuroleptic-associated tardive movement disorders. Psychiatry Clin Neurosci 53 Suppl: S23-29, 1999.
- 3) Czyz CN, Burns JA, Petrie TP, Watkins JR, Cahill KV, Foster JA: Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome. Am J Ophthalmol 156: 173-177, 2013.
- 4) LeDoux MS: Meige syndrome: what's in a name?. Parkinsonism Relat Disord 15: 483-489, 2009.
- 5) 目崎高広：眼瞼痙攣＋口・下顎ジストニー≠Meige 症候群. 神経内科 57: 464, 2002.
- 6) 目崎高広：眼瞼痙攣と Meige 症候群. Clin Neurosci 38: 1114-1117, 2020.
- 7) Marsden CD: Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? J Neurol Neurosurg Psychiatry 39: 1204-1209, 1976.

## 眼瞼けいれんは遺伝しますか

### 回答

浸透率(遺伝のしやすさ)は強くはないが、遺伝する。遺伝的素因に他因子が加わることで発症する頻度が高まる可能性がある。(2C)

### 解説

既報<sup>1-4)</sup>では、眼瞼けいれんの家族歴は9.5～25%である。遺伝の浸透率は強くなく、1親等を超える遺伝はまれである。近年、成人発症のジストニアで G protein subunit alpha L (GNAL)<sup>5)</sup>, anoctamine 3 (ANO3)<sup>6)</sup>, tubulin beta4A (TUBB4a)<sup>7)</sup>, interacting zinc finger protein 1 (CIZ1)<sup>8)</sup>などの遺伝子異常の報告がある。

眼瞼けいれん 21 家系の遺伝子解析では calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A (CACNA1A), receptor expression-enhancing protein 4 (REEP4), torsin 2A (TOR2A), ATPase sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transporting 3 (ATP2A3)の4種の有害は変異が報告<sup>9)</sup>されている。河本ら<sup>10)</sup>は、眼瞼けいれんの4組の親子例から、眼瞼けいれんの遺伝的素因について報告している。遺伝的素因に加え、加齢、環境因子、ベンゾジアゼピン系薬剤の服用が加わると発症する可能性を示唆している。

眼瞼けいれん患者 132 症例を対象に GNAL, CIZ1, TOR2A, REEP4 の遺伝子解析を施行した報告で<sup>11)</sup>は、GNAL, CIZ1, TOR2A 遺伝子は良性であり、REEP4 遺伝子の関与が疑われたが、まだその機序については不明である。

さらに、眼瞼痙攣患者における遺伝子多型の臨床的意義が調査では、TOR1A、Dopamine receptor D2 (DRD2), および DRD5 遺伝子の多型が眼瞼けいれんのリスクおよびボツリヌス療法の反応性に関連していることが示唆されている。例えば、TOR1A rs1801968, DRD2 rs1800497 の劣性モデルおよび過剰優性モデルは、ボツリヌス療法に対する優れた反応と関連していることが報告<sup>12)</sup>されている。

(後関)

## 参考文献



- 1) Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD: Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 767-772, 1988.
- 2) 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.
- 3) Defazio G, Martino D, Aniello MS, Masi G, Abbruzzese G, Lamberti S, et al: A family study on primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 252-254, 2006.
- 4) Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, Richardson SP, Sanku S, Malkani R,: Clinical features of patients with blepharospasm: a report of 240 patients. *Eur J Neurol* 18: 382-386, 2011.
- 5) Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, Luciano MS, Raymond D, Factor S, et al: Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat Genet* 45: 88-92, 2013.
- 6) Charlesworth G, Plagnol V, Holmström KM, Bras J, Sheerin UM, Preza E, et al: Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. *Am J Hum Genet* 91: 1041-1050, 2012.
- 7) Hersheson J, Mencacci NE, Davis M, MacDonald N, Trabzuni D, Ryten M, et al: Mutations in the autoregulatory domain of  $\beta$ -tubulin 4a cause hereditary dystonia. *Ann Neurol* 73: 546-553, 2013.
- 8) Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, Vemula SR, Perlmutter JS, Wszolek ZK, et al: Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann Neurol* 71: 458-469, 2012.
- 9) Tian J, Vemula SR, Xiao J, Valente EM, Defazio G, Petrucci S, et al: Whole-exome sequencing for variant discovery in blepharospasm. *Mol Genet Genomic Med* 6: 601-626, 2018.
- 1 0) 河本ひろ美, 山上明子, 井上賢治, 若倉 雅登 : 4 組の眼瞼痙攣の親子症例. *臨眼* 69 : 715-718, 2015.
- 1 1) Hammer M, Abravanel A, Peckham E, Mahloogi A, Majounie E, Hallett M, et al: Blepharospasm: A genetic screening study in 132 patients. *Parkinsonism Relat Disord* 64: 315-318, 2019.
- 1 2) Jang JK, Kwon MJ, Kim NK, Lew H: Clinical implications of genetic polymorphisms in blepharospasm. *Exp Ther Med* 28: 332, 2024.

## 眼瞼けいれんかもしれないと思った場合、こういった医療機関を受診すれば良いですか

### 回答

日本神経眼科認定相談医もしくは、ジストニアを専門とする神経内科医の診察を勧める。

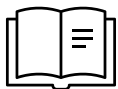
### 解説

眼瞼けいれんは、眼科と神経内科の間の疾患であり、一般眼科医や一般内科医には馴染みが薄い疾患である。そのため、内科では眼科への受診を勧められ、眼科ではドライアイや眼瞼下垂と診断される可能性が多い。

眼瞼けいれんの診療に携わる眼科の専門分野である神経眼科医<sup>1)</sup>の診察を受けるのが望ましい。また、脳神経内科のジストニアを専門とする医師の診察を受けるのも一つの方法である。(後関)

#### 参考文献

1) 神経眼科相談医ホームページ <http://www.shinkeiganka.com/consult/index.html>



## 眼瞼けいれんはどのように診断すればよいですか

### 回答

眼瞼けいれんの診断方法を表 1 に示す。

眼瞼けいれんの診断には眼瞼けいれんジストニア調査票を用いたアンケートと瞬目テストを施行する<sup>1)</sup>。両者を用いると眼瞼けいれんの診断が可能であることが多い。さらに眼瞼ジストニア調査票(CQ3 表 2)を参考にしながら問診を追加し、診察室での患者の表情や瞬目の様子を観察していくと診断が可能になる。(2C)

### 解説

#### 1. 自覚症状から眼瞼けいれんを疑ったら眼瞼ジストニア調査票 (CQ3 表 2) を施行

眼瞼けいれんの自覚症状を CQ3 表 1 に示す。羞明や違和感などドライアイと同様のものが多く、眼瞼けいれんに特有の運動症状を訴えることは多くはない<sup>1)</sup>。ドライアイと重なる症状もしくはドライアイもある患者に眼瞼けいれんがあるかどうか診断するコツはまず眼瞼けいれんを疑い、眼瞼ジストニア調査票を施行するか、調査票を参考に眼瞼けいれんに特有の自覚症状がないか、ドライアイでは説明できない症状がないか問診をすすめる。

#### 2. 診察室での瞬目の様子を観察

患者の問診中、診察室での入室の時の瞬目の様子を観察する。軽症例は症状が出現しなかったり一時的の症状が消失してしまうことも少なくない。しかし、診察室でしばらく瞬目の様子を観察すると瞬目過多や眼瞼けいれんに特徴的な強い瞬目やジストニア様の瞬目が観察されたり、眼を細めてまぶしい表情をしたり、開瞼失行や瞬目時に下眼瞼がくっついて瞬目のタイミングが遅れるなどの瞬目異常が確認できることが多い。

#### 3. 瞬目テストを施行する

表 2 に示すように速い瞬目(速瞬)や軽い瞬目(軽瞬)、強い瞬目(強瞬)をそれぞれ 10 回程度してもらい、眼瞼けいれんに特有の瞬目異常がないか確認する<sup>1)</sup>。なお、運動異常が目立たない例は診断に迷うこともある。その場合は経過をみて判断する(表 1)。

#### 4. その他の参考になる症状

クラッチ眼鏡はジストニアの感覚トリックを利用した方法で、クラッチ眼鏡を装用しただけで眼瞼けいれんに特有の瞬目異常が軽快する場合もあり診断の補助になる。また、眼瞼けいれんは開瞼の維持が困難な状態であるが、片目つぶり(もしくは手で片目を押さえる)を行うと眼瞼けいれんの症状が消失する場合もある。患者によっては開瞼を維持するためにしらすらと片目つぶりをしていて、眼瞼下垂様の症状を訴えて受診する場合もある。

その他、眼瞼けいれんの瞬目異常には左右差がある場合もあり、あたかも片側顔面痙攣様を呈する場合もある。その場合も自覚症状から眼瞼けいれんを疑い、瞬目テストや診察室での症状を観察すると明らかに片側顔面痙攣と異なることがわかる。

5. そのほか診断方法

Defazio の多施設研究の報告<sup>2)</sup>では①眼輪筋の痙攣の存在②効果的な感覚トリックの存在③瞬きの増加④自発的に痙攣を抑えることができない の臨床的項目で判定した場合 ①②③の組み合わせで感度 78%特異度 91%, ①②④の組み合わせで感度 78% 特異度 91% ①②③④の組み合わせで感度 81% 特異度 83%で検出できると報告される。しかし、眼輪筋の収縮を伴わないような我が国の眼瞼けいれんの軽症例はこの方法では診断は困難である。  
(山上)

表 1. 眼瞼けいれんの診断方法

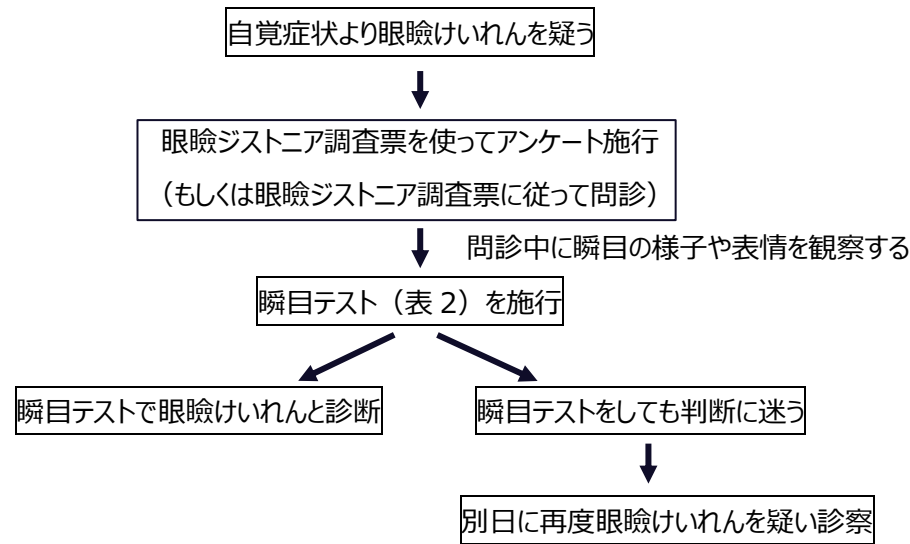


表 2. 瞬目テスト<sup>1)</sup>

・軽瞬（眉毛を動かさずに歯切れのよいまばたきをゆっくりしてみる）	
0 点	できた
1 点	眉毛が動く、強いまばたきしかできない
2 点	ゆっくりしたまばたきができず細かく早くなってしまう
3 点	まばたきそのものができず、目をつぶってしまう
・速瞬（できるだけ早く軽いまばたきを 10 秒間してみる）	
0 点	できた
1 点	途中でつかえたりして 30 回はできないが、大体できた
2 点	リズムが乱れたり、強いまばたきが混入した
3 点	早く軽いまばたきそのものができない
・強瞬（強く目を閉じ、素早く目をあける動作を 10 回してみる）	
0 点	できた
1 点	すばやく開けられないことが 1.2 回あった
2 点	開ける動作がゆっくりしかできなかった、またはできたが後ですぐ閉瞼してしまっ
3 点	開けること自体が著しく困難であるか、10 回連続でできなかった
0 点 正常、1-2 点 軽症眼瞼けいれん、3-5 点 中等度眼瞼けいれん、6-8 点 重症眼瞼けいれん	



## 参考文献



- 1) 若倉雅登：眼瞼ジストニア（眼瞼けいれん）の概念と診断法．眼科 50：895－901，2008.
- 2) Defazio G, Jinnah HA, Berardelli A, Perlmutter JS, Berkmen GK, Berman BD, et al: Diagnostic criteria for blepharospasm: A multicenter international study. Parkinsonism Relat Disord 91: 109-114, 2021.

## 羞明や疼痛が主で、眼部のジストニアが目立たない症例でも眼瞼けいれんですか

### 回答

羞明や眼痛を主訴に受診する患者の中には眼瞼けいれん患者が混在する<sup>1-3)</sup>。眼表面から眼内に羞明や眼痛の原因となるものが見つからない場合は眼瞼けいれんを疑って瞬目テストを施行する必要がある。瞬目テストを施行すると眼部のジストニアが明らかになり、羞明や眼痛の原因が眼瞼けいれんと判明することも少なくない。一方、瞬目テストを施行しても特徴的な眼瞼けいれんの所見がみられず診断に迷う症例もある。眼瞼症例患者では日によって症状が異なることも多いので、一回の診察で眼瞼けいれんの診断に至らない場合も日をかえて診察する(瞬目の様子や診察室での所見)など工夫すると診断できる場合もある。(3C)

### 解説

眼瞼けいれんの症状として羞明の訴えが多く<sup>4)</sup>、また診断にも有用である。眼瞼けいれんでみられる羞明は程度が強いものが多く、白内障など前眼部・中間透光体、眼底疾患で自覚される羞明と症状が異なる。特徴的な羞明としては家の中の蛍光灯がまぶしい、テレビやパソコンがまぶしいなど強い光でなくとも羞明を自覚することもある。また羞明のために帽子や色の濃いサングラスなど光を遮るような工夫をしないと生活できないレベルの強い羞明を訴える症例もある。

疼痛はごろごろしょぼしょぼなどのドライアイと同じような違和感から、沁みるような痛み、目の奥の痛み、激痛など痛みの程度や種類は様々で眼瞼けいれんに特徴的な痛みはない。感覚過敏の症状の原因は視床の機能障害の関与とされている<sup>5-6)</sup>。

眼瞼けいれんにおける多施設国際コホート研究と系統的文献レビューの報告からも眼瞼けいれんの非運動性感覚症状として疼痛(ざらざらちした、砂のようなあるいは灼熱感)、羞明、ドライアイが高い頻度で存在すると認識されている。<sup>7)</sup>

一方、高度な羞明が主体でジストニア症状が目立たない(あるいはない)場合に、眼瞼けいれんとして扱うか別の独立した非眼球性(中枢性)羞明症候群として扱うかは結論がでない<sup>8)</sup>。(山上)

## 参考文献



- 1) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord* 32: 498-509, 2017.
- 2) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 3) Huang XF, Wang KY, Liang ZH, Du RR, Zhou LN: Clinical Analysis of Patients with Primary Blepharospasm: A Report of 100 Cases in China. *Eur Neurol* 73: 337-341, 2015.
- 4) 若倉雅登：眼瞼ジストニア（眼瞼けいれん）の概念と診断法. *眼科* 50 : 895－901, 2008.
- 5) Herz NL, Yen MT: Modulation of sensory photophobia in essential blepharospasm with chromatic lenses. *Ophthalmology* 112: 2208-2211, 2005.
- 6) Digre KB, Brennan KC: Shedding light on photophobia. *J Neuroophthalmol* 32: 68-81, 2012.
- 7) Scorr LM, Cho HJ, Kilic-Berkmen G, McKay JL, Hallett M, Klein C, et al: Clinical Features and Evolution of Blepharospasm: A Multicenter International Cohort and Systematic Literature Review. *Dystonia* 1: 10359, 2022.
- 8) 若倉雅登, 曾我部由香, 原直人, 山上明子, 加茂純子, 福村 美帆, 他：高次脳機能の関与が疑われる羞明・眼痛. *神経眼科* 38 : 7－13, 2021.

## 重症度はどのように判定しますか

### 回答

眼瞼けいれんの重症度の判定には重症度分類を用いる。眼瞼けいれんの重症度の判定分類には眼瞼ジストニア程度分類(表 1)<sup>1)</sup>や眼瞼けいれん重症度分類を用いるとよい。眼瞼ジストニアの程度分類は瞬目異常に着目し瞬目負荷テストの結果を加味した分類であり、診察室における所見から重症度を判定でき受け入れやすい。さらに眼瞼ジストニア分類を改訂した眼瞼けいれん重症度分類(表 2)もあり、眼瞼けいれんジストニア程度分類を瞬目テストごとに分類したもので、評価しやすい<sup>2)</sup>。そのほか Jankovic 評価スケール(表 3)もある<sup>3)</sup>。

### 解説

眼瞼けいれんジストニア分類(表 1)は診察室での瞬目から判定を行う程度分類であり、瞬目負荷テストの結果を加味した分類である。さらに眼瞼けいれんジストニア分類をわかりやすく瞬目テストの結果から grade に分けたものが眼瞼けいれん重症度分類である(表 2)。眼瞼けいれんの症例では集中すると眼瞼けいれんの頻度が低下するなど、症状に変動があるため軽症例では診察室での症状だけでは重症度が分かりにくいこともある。

Jankovic 評価スケール(表 3)はボツリヌス治療の治験効果判定の時に用いられたが、眼瞼けいれんの頻度と重症度に分けてスコア化を行うため、両者の差が明確でなくわかりにくい。Jankovic 評価スケールは眼瞼けいれんのみの重症度分類で、もっとも使用されている重症度尺度であるが、Jankovic 評価スケールと Blepharospasm Severity Rating Scale<sup>4)</sup>の併用が臨床的尺度測定に優れるとする報告される<sup>5)</sup>。

しかし、現在の重症度分類はいずれも運動障害が主体で判定されているため、感覚障害を加味した重症度分類の作成が望まれる。

(山上)

表 1. 診察室における眼瞼ジストニアの程度分類(若倉)<sup>1)</sup>

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
註: I, II では診察室で特有の症状を見せることはまれ
III A) 強瞬時、開瞼に著しい遅れや痙攣(失行型)
III B) 瞬目させると途中で痙攣が生じたり閉瞼状態
註: III では通常室内でもまぶしそうな表情や、しかめ面が確認できる
IV) 診察室でも大半が閉瞼状態
V) 全く開瞼できない
眼瞼けいれんの程度にかかわらず、眼瞼周囲以外に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

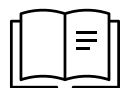
表 2. 眼瞼けいれんの瞬目テストによる重症度分類<sup>2)</sup>

Grade1	他覚的所見が得られない，瞬目テストの軽瞬，速瞬が 0-1 点で強瞬が 0 点
Grade2	瞬目テストの軽瞬と速瞬が 2～3 点で強瞬が 0 点
Grade3	瞬目テストの軽瞬も速瞬も 2 点で強瞬が 1 点
Grade4	瞬目テストの軽瞬も速瞬も 3 点で強瞬が 2～3 点
Grade5	開瞼維持ができず 90%以上が閉瞼で Grade4 を満たす

表 3. Jankovic 評価スケール<sup>3)</sup>

重症度スコア
0：痙攣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痙攣が誘発される
2：軽度の痙攣を認める
3：痙攣を認め，他の顔面筋との差異が分かる
4：他の顔面の痙攣を伴う著明な眼瞼けいれんをみとめる
頻度スコア
0：痙攣を全く認めない（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，日常生活に支障をきたしているが，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みることができない

## 参考文献



- 1) 若倉雅登：眼瞼けいれんと顔面けいれん. 日眼会誌 **109**：667－680, 2005.
- 2) Wakakura M, Yamagami A, et al: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. *Neuroophthalmol* **42**: 275-283, 2018
- 3) Jankovic J, Havins WE, et al: Blinking and Blepharospasm Mechanism, Diagnosis, and Management. *JAMA* **248**: 3160-3164, 1982
- 4) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Stebbins GT, Gigante AF, Ferrazzano G, et al: Development and validation of a clinical scale for rating the severity of blepharospasm. *Mov Disord* 30: 525-530, 2015.
- 5) Defazio G, Hallett M, Berardelli A, Perlmuter JS, Berman BD, Jankovic J, et al: Measurement Properties of Clinical Scales Rating the Severity of Blepharospasm: A Multicenter Observational Study. *Mov Disord Clin Pract* 9: 949-955, 2022.

## 行なうべき検査とその評価はどうしますか

### 回答

検査は、誘発試験(瞬目テスト)にて行う。軽くて速い瞬目は、健常者であれば10秒間に30回以上の随意瞬目が可能とされる。テストは、最低でも10秒間、できれば30秒くらい持続させる。眼瞼けいれんは瞬きの異常であり、リズムカルな早い瞬目を随意的に行うことができず、途中閉瞼にてリズムが崩れたり、開瞼困難が誘発されれば「瞬目テスト陽性」と判断する<sup>1-3)</sup>。(2B)

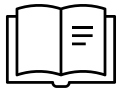
### 解説

診断に必要な検査として瞬目テストが挙げられる。瞬目テストには速瞬テスト(軽くて出来るだけ速い瞬目)、軽瞬テスト(軽く歯切れのよい随意瞬目)、強瞬テスト(眼瞼を強く閉じ、その後開瞼させる)の3種類がある<sup>1-3)</sup>。その評価は、速瞬テストでは、リズムカルな早い瞬目ではなく、強い瞬目のみで素早い瞬きが出来なかったり、瞬きの最中に他の顔面筋の不随意の運動や顔面筋の強い攣縮発作がみられれば陽性と判定する。軽瞬テストでは、軽く歯切れのよい随意瞬目を促すと、眉毛部も動く強い閉瞼と開瞼や痙攣様の瞬目過多あるいは、瞬目そのものが不能になったりすれば陽性。強瞬テストでは、閉瞼後に開瞼が困難になったり、強い顔面筋の攣縮がみられれば陽性と判断する。重症例では数秒～何分間もの間、発作様の眼瞼周囲筋の痙攣(攣縮)が不定期間持続する<sup>1-3)</sup>。

必須ではないが、参考になる検査を以下に述べる。電気生理学的検査としては、筋電図検査(electromyography: EMG)、fMRI(functional magnetic resonance imaging)、ビデオ眼振計などがある<sup>4)</sup>。瞬目の際に閉瞼してしまうことのある33例を対象に、眼輪筋、上眼瞼挙筋の両者のEMGを施行したところ、眼輪筋のみに不随意の放電が見られるタイプ、眼輪筋の不随意の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共にみられるタイプ、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3つのタイプに分類されたが、33例中、眼瞼けいれん患者30例は前者の2つのタイプに属し、眼瞼けいれん以外の3例はタイプ3であった<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。fMRIでは作業負荷(棒を握る)負荷で、大脳基底核の活動性が上がった。他に、視床、尾状核、尾状核被殻、淡蒼球外節の活動性が増加した<sup>7)</sup>。他にも、ポジトロンCT(PET)で脳内グルコース代謝を調べた報告では、視床と錐体で有意な代謝の亢進が認められた報告や<sup>8)</sup>、眼瞼けいれん患者の羞明が視床の異常な亢進と関連している可能性が示唆されている<sup>9)</sup>。眼瞼けいれん患者に特異的に随意瞬目にて線条体の活動性が認められた報告もある<sup>10)</sup>。PETによる脳糖代謝測定は診断の参考になる<sup>11,12)</sup>。通常の脳の画像診断(CTやMRI)は積極的診断には役立たない。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瞼時間の解析を行い、その病態解明につなげようとする動きもある<sup>13)</sup>。

(木村)

## 参考文献



- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 三村治，河原正明，清澤源弘，中馬秀樹，不二門尚，山本紘子，他；日本神経眼科学会眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会：眼瞼けいれん診療ガイドライン。日眼会誌 115：617—628，2011。
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Schmidt KE, Linden DE, Goebel R, Zanella FE, Lanfermann H, Zubcov AA: Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. Neurology 60: 1738-1743, 2003.
- 8) Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, et al: Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. J Neurol 254: 890-896, 2007.
- 9) 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.
- 10) 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。
- 11) Asanuma K, Carbon-Correll M, Eidelberg D: Neuroimaging in human dystonia. J Med Invest 52: 272-279, 2005.
- 12) Bentivoglio AR, Daniele A, Albanese A, Tonali PA, Fasano A: Analysis of blink rate in patients with blepharospasm. Mov Disord 21: 1225-1229, 2006.
- 13) Casse G, Adenis JP, Sauvage JP, Robert PY: Videonystagmography as a tool to assess blepharospasm before and after botulinum toxin injection. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 246: 1307-1314, 2008.

## 鑑別すべき疾患は何ですか

### 回答

瞬目增多や眼瞼下垂をもたらす眼疾患、症候性眼瞼けいれん(CQ8)、他のジストニアや脳性麻痺に伴うジストニア/アテトーゼの部分症状、Huntington 病などの遺伝性疾患、チックないしは Gilles de la Tourette syndrome の部分症状、重症筋無力症、顔面痙攣、顔面ミオキミア、その他の心因性顔面運動障害など様々な疾患が鑑別として挙げられる。(2C)

### 解説

ここでは運動系症状に対する鑑別について述べる。瞬目增多をもたらす眼疾患としてドライアイや Sjögren 症候群が挙げられる。眼瞼下垂をもたらす疾患は、先天、後天ともにあり、ミトコンドリア脳筋症である慢性進行性外眼筋麻痺も挙げられる。偽眼瞼下垂という概念もある<sup>1)</sup>。眼周辺の不随意運動を生じるものには顔面痙攣、チック、薬剤性眼瞼けいれん、基底核疾患にともなう眼瞼けいれん、重症筋無力症、心因性顔面運動障害などがある。眼症状がジストニアの部分症状である可能性があり、良く全身を観察し、発声障害や書痙の合併がないかの確認も必要である。薬剤性の鑑別をするためには患者に精神疾患での服薬歴がないかを注意深く聞き出す必要がある。

眼瞼けいれんにおいて、初期に片側が優勢であることがあり、その場合には顔面痙攣との鑑別が必要である。顔面痙攣では高い率で前頭筋の収縮によって眉毛の挙上が生じている事は鑑別に用いられる<sup>2)</sup>。眼輪筋に同期して広頸筋にも筋収縮が見られれば顔面痙攣である可能性が高い。顔面痙攣には眼瞼けいれんが合併しやすいとされている<sup>3)</sup>。従って顔面痙攣と診断していた患者の対側に開瞼障害があるのに気づき両者の合併と判明する事がある。また両側性の顔面痙攣もあるが眼瞼けいれんとの相違は両側の痙攣が同期しないことである。両側同期性で、手術で寛解した例外的な顔面痙攣の症例報告もある<sup>4)</sup>。

台湾においてボトックス治療を受けていた眼瞼けいれん 111 例の検討では光過敏、睡眠後や休息後の改善効果、日内変動(午前中が良好で午後や夜は不良)が 80%以上でみられ、眼科医師の最初の正診率は 37%であり神経内科では 44%であった。それらの中で重症筋無力症との鑑別が最も困難であったとされる<sup>5)</sup>。

開瞼失行は眼瞼けいれんと類似する概念で、上眼瞼挙筋の運動開始障害として考えられている<sup>6)</sup>。しかしその後バリエーションとして眼輪筋の最内側部の前瞼板部のみに痙攣が生じているという考え方が出現した<sup>7)</sup>。開瞼失行に対してボツリヌス治療は有効であることが多く、広く眼瞼けいれんに含めて検討されていることが多い。厳密な診断には筋電図計測が必要である<sup>8)</sup>。簡便な見分け方は眼瞼けいれんでは前頭筋による眼瞼挙上効果よりも眼輪筋が強く収縮するために眉毛の位置が上眼窩縁より下方になる。一方開瞼失行では眼輪筋は弛緩しており眉毛は眼窩縁より上方に位置する<sup>1)</sup>。基礎疾患にパーキンソン病やパーキンソン症候群がある場合には開瞼失行であることが多いが、眼瞼けいれんと合併する。



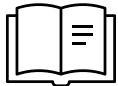
眼瞼ミオキミアは眼輪筋の表層部で起こるピクピクした細かな動きで、特に下眼瞼に多く見られる。通常一過性であるが慢性化することもある。顔面痙攣の初発徴候であることもある<sup>1)</sup>。ミオキミアないしは片側顔面痙攣の一部は同側の橋に生じた多発性硬化症によるという報告があるので、経過に応じて必要な検査を行なう必要がある<sup>9)</sup>。

チックは単なる心因性のものもある一方で Gilles de la Tourette syndrome の部分症状として表れる事もある<sup>10)</sup>。チック症候群は突然の急速で反復性のリズム性を欠く、ステレオタイプな不随意運動または発声と定義される。患者は不随意運動を一定時間随意的に停止できるという特徴がある。精神医学的な重複疾患として人格障害、強迫性障害、自傷行動、注意欠陥障害が知られている。興味深いことにはチックの運動障害にもボトックスは有効である<sup>11)</sup>（保険適応外）。こうした症状は比較的若い人に生じやすいと思われる。

ジストニアに類似する症候を示す疾患として里吉病、神経筋疾患として Isaacs 症候群、攣縮を来しうる低 Ca、低 Mg 血症なども鑑別が必要である<sup>12)</sup>。

(野倉)

## 参考文献



- 1) 三村 治：神経眼科学を学ぶ人のために。医学書院，東京，2014。
- 2) Varanda S, Rocha S, Rodrigues M, Machado Á, Carneiro G: Role of the “other Babinski sign” in hyperkinetic facial disorders. J Neurol Sci 378: 36-37, 2017.
- 3) Tan EK, Chan LL, Koh KK: Coexistent blepharospasm and hemifacial spasm: overlapping pathophysiologic mechanism?. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 494-496, 2004.
- 4) Huang T, Xiong NX, Fu P, Abdelmaksoud A, Wang L, Zhao HY: Synchronous bilateral hemifacial spasm: case-report and literature review. Acta Neurochir (Wien) 161: 509-515, 2019.
- 5) Hwang WJ: Demographic and clinical features of patients with blepharospasm in southern Taiwan: a university hospital-based study. Acta Neurol Taiwan 21: 108-114, 2012.
- 6) Lepore FE, Duvoisin RC: “Apraxia” of eyelid opening: an involuntary levator inhibition. Neurology 35: 423-427, 1985
- 7) Elston JS: A new variant of blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55: 369-371, 1992
- 8) Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Devriese PP, Bour LJ, Speelman JD: Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm. Brain 117 ( Pt 1): 27-38, 1994.
- 9) Marin Collazo IV, Tobin WO: Facial Myokymia and Hemifacial Spasm in Multiple Sclerosis: A Descriptive Study on Clinical Features and Treatment Outcomes. Neurologist 23: 1-6, 2018.
- 10) Kompolti K, Goetz CG: Hyperkinetic movement disorders misdiagnosed as tics in Gilles de la Tourette syndrome. Mov Disord 13: 477-480, 1998.
- 11) Czapliński A, Steck AJ, Fuhr P: [Tic syndrome]. Neurol Neurochir Pol 36: 493-504, 2002.
- 12) Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al:

## Clinical Question 19

## B診断・検査・鑑別・合併症

### 眼瞼けいれんと重症筋無力症の関係を教えてください

#### 回答

重症筋無力症の中に眼瞼けいれんと鑑別が困難な症例が存在し、両者が共存することもある。重症筋無力症ではボツリヌス毒素に対する過敏反応があるので診断を誤って注射すると長期間の閉瞼をもたらすので要注意である。鑑別のためにエドロホニウム試験を行うと眼瞼けいれんではジストニアの増悪をもたらす、重症筋無力症が存在してもマスクされることがある。従ってアイステスト、血清学的な診断や神経筋接合部疾患を診断するその他の検査を加える。合併例では重症筋無力症の治療を充分施してから少量のボツリヌス毒素を用いる<sup>(注)</sup>。重症筋無力症の治療で薬剤誘発性眼瞼けいれんを生じることがある。(2C)

#### 解説

重症筋無力症による眼瞼下垂は上眼瞼挙筋の筋力低下によって生じる。一方、眼瞼けいれんは眼輪筋の過剰な収縮によるものでいずれも結果は瞼裂の狭小化を来す。両病態の類似性から鑑別ないしどちらが優勢なのか判断を要することがある。眼瞼下垂において患者の示した症状が眼瞼けいれんのように見えたにもかかわらず最終診断が重症筋無力症であったという報告があり、両者の鑑別が困難である事がある<sup>1)</sup>。

眼筋型重症筋無力症ではしばしば眼瞼けいれんや顔面痙攣を合併するとされる<sup>1-5)</sup>。重症筋無力症を始めとして他の自己免疫疾患も眼瞼けいれんに合併すると記載されている<sup>6)</sup>。両者の密接な関連を Kurlan らは眼筋の筋力低下が異常な中枢神経への感覚入力 (feedback) をもたらし、持続的な眼瞼下垂や頻回の瞬目が運動遂行プログラムを損なう、また易疲労性を有する眼筋の動きを瞬目が補正しようとして眼瞼けいれんが誘発されると考察している<sup>3)</sup>。

エドロホニウムはコリン作動薬であり重症筋無力症では症状の改善をもたらすことで診断に用いられる。一方、抗コリン薬はしばしばジストニアの治療に使用される<sup>7)</sup>。裏返すとコリン作動薬はジストニアを増悪させる。Matsumoto らは眼瞼けいれんと顔面痙攣を比較してエドロホニウムを点滴投与して症状の増悪を検討した。その結果自覚的にも客観的にも眼瞼けいれんにおいて有意に増悪が見られたと報告している<sup>8)</sup>。エドロホニウム投与でジストニアが増悪することを診断に用いる可能性は痙性斜頸においても報告された<sup>9)</sup>。重症筋無力症と眼瞼けいれんが合併している際にエドロホニウム試験を行うと前者に対しては改善を、後者に対しては増悪の作用を生じるので判断不能な結果が出る。重症筋無力症の治療にはエドロホニウムなどのコリンエステラーゼ阻害薬を用いるため、眼瞼けいれんを有する患者が重症筋無力症に罹患し、この投薬によって眼瞼けいれんが顕在化することがあり、実際このタイプの薬剤誘発性眼瞼けいれんの報告がある<sup>10)</sup>。重症筋無力症に対するボツリヌス毒素の使用は極端に症状を増悪させることがあり supersensitive という言葉で表現されるため<sup>1,3)</sup> 合併例では重症筋無力症の治療を充分施してから少量のボツリヌス毒素を用いる。

(注) ボトックスの添付文書には禁忌として以下の記述がある: 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者 (重症筋無力症, ランバート・イートン症候群, 筋萎縮性側索硬化症等) [本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。] (野倉)

#### 参考文献



- 1) Roberts ME, Steiger MJ, Hart IK: Presentation of myasthenia gravis mimicking blepharospasm. *Neurology* 58: 150-151, 2002.
- 2) Jankovic J, Ford J: Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 13: 402-411, 1983.
- 3) Kurlan R, Jankovic J, Rubin A, Patten B, Griggs R, Shoulson I: Coexistent Meige's syndrome and myasthenia gravis. A relationship between blinking and extraocular muscle fatigue?. *Arch Neurol* 44: 1057-1060, 1987.
- 4) 津田浩昌, 亀井聡, 水谷智彦, 齋藤紀子, 石川弘, 大森一光: 胸腺腫と抗アセチルコリン受容体抗体陽性がみられた眼瞼痙攣の1例. *臨神経* 43: 500-502, 2003.
- 5) 鎌田正紀, 福武敏夫, 広吉祐子, 佐藤進, 柴山秀博, 西野 洋: 眼瞼痙攣様の眼瞼下垂を認めた重症筋無力症の1例. *臨神経* 44: 54, 2004.
- 6) Jankovic J, Patten BM: Blepharospasm and autoimmune diseases. *Mov Disord* 2: 159-163, 1987.
- 7) Balash Y, Giladi N: Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur J Neurol* 11: 361-370, 2004.
- 8) Matsumoto S, Murakami N, Koizumi H, Takahashi M, Izumi Y, Kaji R: Edrophonium Challenge Test for Blepharospasm. *Front Neurosci* 10: 226, 2016.
- 9) Matsumoto S, Murakami N, Koizumi H, Takahashi M, Izumi Y, Kaji R: Evaluation of the Edrophonium Challenge Test for Cervical Dystonia. *Intern Med* 56: 2415-2421, 2017.
- 10) Voon YC, Yahya WN, Hasan S, Ibrahim NM: Pyridostigmine-induced dystonic blepharospasm in a patient with ocular myasthenia gravis. *Mov Disord* 25: 1299-1300, 2010.

## 眼瞼けいれんに合併しやすいまたは、眼瞼けいれんを合併しやすい疾患にはどのようなものがありますか

### 回答

眼瞼けいれんはジストニアの部分症状であることが多く、体の他の部位のジストニアを合併しうる。パーキンソン病やパーキンソン症候群では合併することが多い(1B)。ほかにも様々な疾患で合併する。ジストニアで様々な非運動症状が検討されており、多くの精神症状(睡眠障害を含む)が生涯にわたって関連を持ちうるため合併しやすい(1B) (CQ24 も参照)。

### 解説

眼瞼けいれんは部分ジストニアまたは節性ジストニアとして見られるため、他のジストニアないしは全身ジストニアを合併しうる。159 例の眼瞼けいれんのうち 104 例が局所ジストニアとして、55 例が節性または多局所性ジストニアの一部であった<sup>1)</sup>。眼瞼けいれんの報告では、特発性パーキンソン病では 0.9～3.26%、非定型パーキンソン病(パーキンソン症候群)では 7.41～13.5%の報告があり、後者では特に進行性核上性麻痺での頻度が高い。これらの報告は開瞼失行の合併を含めていると思われる。Yoon らは全体で 3.1%、パーキンソン病で 0.9%、非定型パーキンソン症候群は 13.5% (進行性核上性麻痺; 70%, MSA-P; 11.2%, MSA-C; 8.9%) と報告されている<sup>2)</sup>。Rana らは眼瞼けいれんと開瞼失行を含めた場合全体で特発性パーキンソン病では 3.26%、非定型パーキンソン症候群は 7.41% にみられたと報告した<sup>3)</sup>。重症筋無力症は合併しやすく、しかも鑑別に苦慮すること多いため別項目で記載した (CQ19)。眼瞼けいれんと顔面痙攣患者で皮膚疾患である rosacea (酒さ) の合併が有意に多くみられたという報告がある<sup>4)</sup>。これは患者が目の周辺を常時触る結果生じる皮膚色調変化を皮膚科医師が誤解しているだけかもしれない。ジストニアと類似の疾患であるチック症候群でジストニアとの鑑別を要するないしは合併する可能性があるが、発症基盤に類似性があるかもしれない<sup>5,6)</sup>。健康者よりも顔面痙攣患者で眼瞼けいれんの合併が多いとする報告があり別項で述べた (CQ58)。そのほかの合併しうる疾患群は症候性眼瞼けいれんの項目で述べた (CQ8 参照)。ジストニアで様々な非運動症状が検討されており、多くの精神症状(睡眠障害を含む)が生涯にわたって関連を持ちうるため合併しやすい (1B) (CQ24)。眼瞼けいれんに何らかの疾患が合併しているときに症候性と捉えるべきか副次的なものと捉えるべきか因果関係の強さは様々と考えられる。

(野倉)

## 参考文献



- 1) 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.
- 2) Yoon WT, Chung EJ, Lee SH, Kim BJ, Lee WY: Clinical analysis of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism. J Clin Neurol 1: 159-165, 2005.
- 3) Rana AQ, Kabir A, Dogu O, Patel A, Khondker S: Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor. Eur Neurol 68: 318-321, 2012.
- 4) Khan TT, Donaldson J, Hesse RJ: Facial dystonias and rosacea: is there an association? Orbit 33: 276-279, 2014.
- 5) Németh AH, Mills KR, Elston JS, Williams A, Dunne E, Hyman NM: Do the same genes predispose to Gilles de la Tourette syndrome and dystonia? Report of a new family and review of the literature. Mov Disord 14: 826-831, 1999.
- 6) Stone LA, Jankovic J: The coexistence of tics and dystonia. Arch Neurol 48: 862-865, 1991.

## 眼瞼けいれんにおける瞬目異常とはどういうものですか

### 回答

瞬目増多や不随意的瞬目が生じることによる開瞼持続困難、開瞼の持続には問題はないが開瞼するという行為ができない開瞼失行などがみられる。開瞼失行が重度なものでは自力での開瞼が不能で自らの指で眼瞼を挙上することで開瞼を行うしかなくなる。最重症例では、他動的な開瞼に対しても抵抗を示し、無理に開瞼しても眼球が上転してしまうような閉瞼固守に至る場合もある。(1B)

### 解説

眼瞼けいれんは瞬目の制御異常であり、不随意的瞬目が生じてしまう局所ジストニアであると定義される。したがって、羞明や眼痛などの感覚過敏症状などにより不随意的瞬目や持続開瞼困難が生じることこそが眼瞼けいれんである。瞬目増多は、最も早期から出現する瞬目異常である<sup>1)</sup>。開瞼失行は開瞼という動作自体を開始することが困難になることを指す<sup>2)</sup>。眼瞼けいれんは眼瞼のジストニアとして定義されているため、開瞼失行は厳密な意味では不随意的閉瞼とは異なるため眼瞼けいれんとは区別されるが、ほとんどの場合は眼瞼けいれんを合併しており、純粋な開瞼失行と考えられる例でもボトックス治療が奏効することなどから現在では開瞼失行は眼瞼けいれんと同じスペクトラムをもつ疾患と考えられている<sup>3)</sup>。このように、開瞼失行も眼瞼部のジストニアの一型であるとする立場もあり、ジストニアの定義を運動の制御異常として捉えなおすべきだという見解もある<sup>4)</sup>。最重症例である閉瞼固守の場合は、他動的な開瞼に対しても抵抗し、常に開瞼ができない状態が持続してしまう。

なお、瞬目は随意性瞬目、反射性瞬目、自発性瞬目に分類されるが<sup>5)</sup>、眼瞼けいれんでは病期の進行に伴っていずれのタイプの瞬目についても異常を呈すると考えられている。随意性瞬目については瞬目テストにみられるように開瞼時に上眼瞼挙筋の拮抗筋である眼輪筋が収縮（共収縮）することから、眼瞼けいれんの随意性瞬目に異常が生じることは臨床的に広く知られている。反射性瞬目については、三叉神経-顔面神経を中心とした反射性回路の亢進が認められる<sup>6)</sup>。自発性瞬目についても安静時の瞬目増多が見られることから<sup>7)</sup>、自発性瞬目の generator が脳内のどこにあるかは十分には同定されていないものの<sup>8)</sup>、その部位の興奮性増大や抑制系の減弱による自発性瞬目回数の上昇が推定される。

(田川)

## 参考文献



- 1) Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR: Blepharospasm: past, present, and future. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 14: 305-317, 1998.
- 2) Lepore FE, Duvoisin RC: "Apraxia" of eyelid opening: an involuntary levator inhibition. *Neurology* 35: 423-427, 1985.
- 3) Elston JS: A new variant of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 369-371, 1992.
- 4) Mezaki T: Dystonia as a patterned motor malflow. *Med Hypotheses* 105: 32-33, 2017.
- 5) Nakano T, Yamamoto Y, Kitajo K, Takahashi T, Kitazawa S: Synchronization of spontaneous eyeblinks while viewing video stories. *Proc Biol Sci* 276: 3635-3644, 2009.
- 6) Valls-Sole J: Spontaneous, Voluntary, and Reflex Blinking in Clinical Practice. *J Clin Neurophysiol* 36: 415-421, 2019.
- 7) Ferrazzano G, Conte A, Belvisi D, Fabbrini A, Baione V, Berardelli A, et al: Writing, reading, and speaking in blepharospasm. *J Neurol* 266: 1136-1140, 2019.
- 8) Nakano T, Kato M, Morito Y, Itoi S, Kitazawa S: Blink-related momentary activation of the default mode network while viewing videos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 702-706, 2013.

## 眼瞼けいれんと羞明，光過敏との関係はありますか

### 回答

眼瞼けいれんの症状として羞明は非常に多い。日照時間や強い光刺激が眼瞼けいれんの発症や症状増悪にも関与しており、眼瞼けいれんが光過敏を有するが、そのメカニズムは未だ明らかになっていない。中枢の機能的検討などから瞬目異常に付随して生じる感覚運動連関の異常が羞明に関与する可能性が推定される。(1B)

### 解説

眼瞼けいれんは、瞬目に関する運動異常、眼部の感覚過敏、精神症状の三要素から成るとされるが<sup>1)</sup>、羞明や光過敏はそのうちの感覚過敏症状に分類される。眼瞼けいれんの症状として、開瞼困難と並んで羞明は最も多くみられるものである<sup>2)</sup>。報告によっては94%にものぼるとされており感覚過敏症状の中では最も多く認められ、眼瞼けいれんに特徴的な症状と考えられる<sup>3)</sup>。発症原因としても、眼瞼けいれん患者の国別の発症頻度の検討から、緯度すなわち日照時間の関与が指摘されており太陽光への暴露が一因と考えられている<sup>4)</sup>。また、疫学的な調査からも症状の増悪因子として強い光刺激が関与していることが知られている<sup>5,6)</sup>。

そもそも羞明が生じるメカニズムについても明らかになっていないわけではないが、現在、羞明は視覚と痛覚（体性感覚）の両者が関与する感覚であると考えられている。片頭痛の研究や<sup>3,7)</sup>、脳梗塞後に全く羞明を感じなくなった症例の検討<sup>8)</sup>などから羞明には後頭葉、後頭葉底部、視床、視床枕、三叉神経脊髄路核など中枢の視覚系および三叉神経由来の痛覚系に関与する脳部位が関与するとされている。眼瞼けいれん患者のPETを用いた検討からは視床の代謝亢進<sup>9)</sup>、後頭葉の代謝低下<sup>10)</sup>が示されている。Functional MRIを用いた脳機能解析からも、感覚野/運動野、大脳基底核、運動前野、小脳などの運動ループを形成すると考えられる脳部位と視覚野、頭頂連合野など視覚・体性感覚に関与する脳部位との機能的結合に異常が生じており<sup>11)</sup>、脳の広い範囲におよぶ運動系と感覚系のネットワーク異常が推察される。

感覚と運動が密接に関連していることは日常でもよく経験されるが、健常人であってもまぶしい環境では開瞼していることができず、眼瞼けいれんでみられるような瞬目状態になってしまう。このように感覚と運動が互いに連関することを感覚運動連関と呼ぶが、眼瞼けいれん患者では瞬目異常に付随して感覚運動連関の異常が生じ、羞明をはじめとした感覚過敏を示すことが推定される<sup>12)</sup>。しかしながら、感覚運動連関の観点からの感覚過敏の解析は未だ十分とはいえ今後検討が待たれる。なお若倉ら<sup>13)</sup>は眼瞼けいれんとは診断できない羞明等を主体とした非眼球性の高次脳機能障害視覚関連の症例を集め検討している。

(田川)



## 参考文献



- 1) 若倉雅登：眼瞼けいれん. 原田誠一, 高木俊介（編）：外来精神科診療シリーズ 統合失調症, 気分障害. 中山書店, 東京, 87-92, 2016.
- 2) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 3) Digre KB, Brennan KC: Shedding light on photophobia. *J Neuroophthalmol* 32: 68-81, 2012.
- 4) Molloy A, Williams L, Kimmich O, Butler JS, Beiser I, McGovern E, et al: Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 420-424, 2016.
- 5) Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371-376, 1984.
- 6) Lee JM, Baek JS, Choi HS, Kim SJ, Jang JW: Clinical Features of Benign Essential Blepharospasm in Korean Patients. *Korean J Ophthalmol* 32: 339-343, 2018.
- 7) Burstein R, Nosedá R, Fulton AB: Neurobiology of Photophobia. *J Neuroophthalmol* 39: 94-102, 2019.
- 8) Horiguchi H, Kubo H, Nakadomari: Lack of photophobia associated with bilateral ventral occipital lesion. *Jpn J Ophthalmol* 55: 301-303, 2011.
- 9) Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, et al: Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J Neurol* 254: 890-896, 2007.
- 10) Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Ishii K: Glucose hypometabolism in the visual cortex proportional to disease severity in patients with essential blepharospasm. *Neuroimage Clin* 24: 101995, 2019.
- 11) Jochim A, Li Y, Gora-Stahlberg G, Mantel T, Berndt M, Castrop F, et al: Altered functional connectivity in blepharospasm/orofacial dystonia. *Brain Behav* 8: e00894, 2017.
- 12) 田川義晃：眼瞼痙攣とドライアイ. *眼科* 62: 113-120, 2020.
- 13) 若倉雅登, 曾我部由香, 原直人, 山上明子, 加茂純子, 福村美帆, 他：高次脳機能の関与が疑われる羞明・眼痛. *神経眼科* 38: 7-13, 2021.

## 眼瞼けいれんでは痛みがありますか

### 回答

眼瞼けいれんにはしばしば痛みが伴う(1C)。疼痛の原因として、ジストニアに付随する筋肉の攣縮やドライアイによる疼痛のほかに、羞明の関与が考えられている。またジストニアが目立たず、羞明や痛みなどの感覚障害が中心でジストニアが目立たない症例も存在し、注意が必要である。(1C)

### 解説

本態性眼瞼けいれんは、眼輪筋の過度な収縮により不随意的閉瞼が生じる疾患で、視床や大脳基底核に病変があると考えられている<sup>1,2)</sup>。ドライアイ治療で軽快しない49症例中28症例(57%)が、メージュ症候群であると診断されたという報告があり<sup>3)</sup>、眼瞼痙攣ではドライアイが合併しやすいことが示されている<sup>4)</sup>。疼痛の原因としては、涙液層の乱れや、強い瞬目による摩擦の関与が考えられている。

一方で、眼瞼けいれんでは、角膜の他覚的所見に比べ、疼痛の自覚症状は強いとされる<sup>5)</sup>。その機序として、角膜の神経障害性疼痛と光過敏の関与が考えられている<sup>6)</sup>。神経障害性疼痛は、体性感覚神経系の病変により引き起こされ、侵害受容器の興奮なしに、自発的に痛みが生じる病態とされている。大脳基底核は、運動、認知、感情などの機能制御に重要な働きをしているが、疼痛の処理過程でも、視床や大脳皮質と密接に機能連絡している。網膜、視神経を経由した視覚入力、視床へ情報を提供するが<sup>7)</sup>、疼痛を支配する三叉神経核とも連絡している。眼瞼けいれんの症例では、視床や大脳基底核の機能異常から、適度な明るさでも光過敏を生じ<sup>7)</sup>、疼痛を増強させる機序が考案されている<sup>6)</sup>。

(奥)

## 参考文献



- 1) Hallett M, Daroff RB: Blepharospasm: report of a workshop. *Neurology* 46: 1213-1218, 1996.
- 2) Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, et al: Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J Neurol* 254: 890-896, 2007.
- 3) Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M: Dry eye and Meige's syndrome. *Br J Ophthalmol* 81: 439-442, 1997.
- 4) Hosotani Y, Yokoi N, Okamoto M, Ishikawa H, Komuro A, Kato H, et al: Characteristics of tear abnormalities associated with benign essential blepharospasm and amelioration by means of botulinum toxin type A treatment. *Jpn J Ophthalmol* 64: 45-53, 2020.
- 5) 細谷友雅. ドライアイの背景因子 眼瞼痙攣とドライアイ. *あたらしい眼科* 35 : 885－890, 2018.
- 6) Borsook D, Rosenthal P: Chronic (neuropathic) corneal pain and blepharospasm: five case reports. *Pain* 152: 2427-2431, 2011.
- 7) 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.

## 眼瞼けいれんにおいて精神症状のかかわりがありますか

### 回答

精神心理要因は眼瞼けいれんのリスク因子として考えられる。眼瞼けいれんの生涯発症リスクとしてうつ、強迫性障害、不安との関連があるとされる(1B)。生涯ストレスが発症を促進する可能性があり、発症者には気分変調や QOL 低下が見られる(1B)。ジストニアで様々な非運動症状が検討されており、多くの精神症状(睡眠障害を含む)が生涯にわたって関連を持ちうる。

### 解説

ジストニア全体と比較して眼瞼けいれんに限定した精神心理学的、認知的、非運動症状に関する研究は少ない。うつ症状を評価した 3 件の対照研究の 1 件は痙性斜頸および眼瞼けいれん患者の生涯うつ病のリスクが罹患対照および健常者よりも高かった<sup>1)</sup>。残る 2 つの研究ではそのような結論は導かれなかった<sup>2,3)</sup>。6 つの対照研究のうち 3 つは様々な尺度を使用し、眼瞼けいれんの患者の方が疾患対照および健康対照よりも強迫症状のリスクが高かった<sup>2,4,5)</sup>。これらから、うつ病および強迫症状はおそらく眼瞼けいれんに固有の特徴を表しているが、不安との関係はそれほど強くなく、さらなる評価が必要である<sup>6)</sup>。台湾における研究では眼瞼けいれん患者のリスク要因は都会生活、管理職、高脂血症、睡眠障害、精神障害、眼疾患(ドライアイ、Sjogren 症候群)、パーキンソン病、酒さにおいて有意であり、精神障害ではうつ、不安障害、強迫性障害を挙げている<sup>7)</sup>。不安については民族差があるかも知れない。

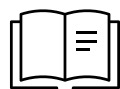
眼瞼けいれんは生涯にわたる主要なストレス要因によって促進される可能性がある<sup>8-12)</sup>。Hall らは片側顔面痙攣と比較して眼瞼けいれんでは不安要因が 2 倍高かったとしている<sup>10)</sup>。また眼瞼けいれんが罹患患者の QOL を有意に低下させることも報告した<sup>13)</sup>。Wakakura ら<sup>14)</sup>は本態性並びに薬剤誘発性の眼瞼けいれん 1,055 名のうち高度な QOL 低下を 355 名(33.6%)で認め、重症度に比例していた。同様に 1,033 名の患者のうち 622 名(60.2%)に気分変調を認め、重症者には気分変調を持った患者が有意に多かった。また軽症者においても気分および QOL の変調を来すことが示された<sup>14)</sup>。Kako らは眼瞼けいれんと痙性斜頸の患者では顔面痙攣の患者よりもうつ病の有病率が高く、これはジストニアの根本的なメカニズムと関係があるとした<sup>15)</sup>。眼瞼けいれん患者は精神症状を伴う事を十分理解する必要がある。患者の有しているうつや不安はボツリヌス治療によって有意に改善する<sup>16)</sup>。

Hwang らによるレビューでは局所性頭頸部ジストニア(眼瞼けいれんおよび頸部ジストニア)を有する患者の 40～70%に睡眠障害があった<sup>17)</sup>。Sun らは睡眠障害と眼瞼けいれんとの関連性を確認<sup>7)</sup>、一説には睡眠障害が運動障害と同じ大脳基底核の機能不全に由来する<sup>17)</sup>、他には心理的負荷が睡眠障害を媒介して、眼瞼けいれんを発症させるという説もある。睡眠障害を改善しようとベンゾジアゼピンを服薬し、その一部では悪循環を形成する可能性もある。認知機能面では 14 論文のレビューでジストニア患者では遂行、注意力、視空間認知などで低下するという報告がある

<sup>18)</sup> . 治療に用いた薬剤が影響している可能性もある<sup>19,20)</sup> . DYT1 遺伝子の研究では保因者（症状の有無にかかわらず）が非保因者対照よりも有意に高い率および早い大うつ病性障害の発症を示した<sup>21)</sup> . 彼らはジストニアの根底にある病態生理学が患者を気分障害に罹りやすくするかもしれないことを指摘している.

329 人のジストニア患者について, 中等度から重度のうつ病が 30%に見られ, 罹患者の大多数において外観からもたらされる自尊心の低下がうつ症状の大きな要素であるとし, ジストニアの程度, 影響を受ける身体の部分および配偶者の有無が影響していた<sup>22)</sup> . 非運動症状が一次的な神経的なプロセスや神経生化学基盤に基づくのか, 運動障害や薬物治療に由来するのかという疑問が残る<sup>18)</sup> . 眼瞼けいれん患者と同数の健康者と比較した検討で前者には軽度な認知機能の低下があり QOL スコアと相関していた<sup>23)</sup> . (野倉)

## 参考文献



- 1) Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, et al: Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord* 25: 459-465, 2010.
- 2) Brooks A, Thiel A, Angerstein D, Dressler D: Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry* 155: 555-557, 1998.
- 3) Fontenelle LF, Pacheco PG, Nascimento PM, de Freitas AR, Rosso AL, Teixeira AL, et al: Obsessive-compulsive symptoms among patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Gen Hosp Psychiatry* 33: 476-481, 2011.
- 4) Bihari K, Pigott TA, Hill JL, Murphy DL: Blepharospasm and obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 180: 130-132, 1992.
- 5) Barahona-Corrêa B, Bugalho P, Guimarães J, Xavier M: Obsessive-compulsive symptoms in primary focal dystonia: a controlled study. *Mov Disord* 26: 2274-2278, 2011.
- 6) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord* 32: 498-509, 2017.
- 7) Sun Y, Tsai PJ, Chu CL, Huang WC, Bee Ys: Epidemiology of benign essential blepharospasm: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *PloS One* 13: e0209558, 2018.
- 8) Diamond EL, Trobe JD, Belar CD: Psychological aspects of essential blepharospasm. *J Nerv Ment Dis* 172: 749-756, 1984.
- 9) Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371-376, 1984.
- 10) Hall TA, McGwin G Jr, Searcey K, Xie A, Hupp SL, Owsley C, et al: Benign essential blepharospasm: risk factors with reference to hemifacial spasm. *J Neuroophthalmol* 25: 280-285, 2005.
- 11) Johnson LN, Lapour RW, Johnson GM, Johnson PJ, Madsen RW, Hackley SA: Closely spaced stressful life events precede the onset of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neuroophthalmol* 27: 275-280, 2007.
- 12) 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.

- 1 3 ) Hall TA, McGwin G Jr, Searcey K, Xie A, Hupp SL, Owsley C, et al: Health-related quality of life and psychosocial characteristics of patients with benign essential blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 124: 116-119, 2006.
- 1 4 ) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 1 5 ) Kako T, Nokura K, Kaneko H, Izawa H: Subjective assessment of effectiveness, quality of life, and psychological status of patients receiving botulinum toxin therapy for hemifacial spasm, blepharospasm, or cervical dystonia. *Fujita Med J* 7: 12-17, 2021.
- 1 6 ) Dong H, Fan S, Luo Y, Peng B: Botulinum toxin relieves anxiety and depression in patients with hemifacial spasm and blepharospasm. *Neuropsychiatr Dis Treat* 15: 33-36, 2018.
- 1 7 ) Hwang WJ: Demographic and clinical features of patients with blepharospasm in southern Taiwan: a university hospital-based study. *Acta Neurol Taiwan* 21: 108-114, 2012.
- 1 8 ) Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM: Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord* 26: 1206-1217, 2011.
- 1 9 ) Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R: Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol* 14: 62-77, 1991.
- 2 0 ) Fahn S, Burke R, Stern Y: Antimuscarinic drugs in the treatment of movement disorders. *Prog Brain Res* 84: 389-397, 1990.
- 2 1 ) Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB: Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. *Neurology* 63: 631-637, 2004.
- 2 2 ) Lewis L, Butler A, Jahanshahi M: Depression in focal, segmental and generalized dystonia. *J Neurol* 255: 1750-1755, 2008.
- 2 3 ) Yang J, Song W, Wei Q, Ou R, Cao B, Liu W, et al: Screening for Cognitive Impairments in Primary Blepharospasm. *PLoS One* 11: e0160867, 2016.

## 眼瞼けいれんが眼科手術やその他の身体手術を契機に発症すること はありますか

### 回答

眼科手術，ことに白内障手術後の不応症の中に，しばしば眼瞼けいれんがみられることから，白内障手術は本症を発見する契機になることは経験的に知られている．同様の事象は，白内障手術以外の眼手術，身体手術でも生じる可能性があるが，手術が発症の誘因となっているのか，増悪もしくは顕性化の契機として重要なのか，また，なぜそのようなことが生じるのかは十分解明されていない．(2C)

### 解説

一般にストレス，疲労，光への曝露などの環境因子を契機にして発症することは，臨床経験的に知られている<sup>1)</sup>．101例の眼瞼けいれんを調査した韓国からの報告によると<sup>2)</sup>，症状の増悪因子として疲労やストレスが高頻度で挙げられている一方，症状発現前のイベントの中で4%において，眼球の疾患や手術（白内障，眼瞼下垂）を挙げている．日本の1,113例を検討した調査では，108例が発症前に何らかの手術を受けていた<sup>3)</sup>．うち，86例は白内障手術，9例が眼瞼下垂の手術，8例が眼科以外の手術であった．眼瞼下垂の手術を受けている例では結果に不満の場合がほとんどで，正確な診断前に手術を受けたことが一因となっている可能性が高い．

眼瞼けいれんが白内障手術を契機に前面に出てきたり，症状の悪化を見る可能性を示したのは，田中らの白内障手術後に眼瞼けいれんと診断された35例を検討した研究である<sup>4)</sup>．35例のうち，22例は術前から羞明や眼痛を自覚していたが，その原因の一つとして白内障が関わっていると考えて手術したものであった．残りは術前にはそうした自覚がなく，手術を契機に症状が発現したと述べた．手術というイベントのストレスが発症，増悪となったほか，その手術で自覚的改善がなかったことや，視覚環境に変化が起こったこと，また23例では手術時に向精神薬を連用しており，こうしたさまざまな因子が関わっていると考察している．

脳深部刺激療法（DBS）はパーキンソン病の運動症状を有する患者に対して効果的な治療法である．Tingらは，5例の患者に視床下核へのDBS後に眼瞼けいれんと眼瞼失効の症状が発現したと報告している<sup>5)</sup>．（若倉）

## 参考文献



- 1) Coscarelli JM: Essential blepharospasm. Semin Ophthalmol 25: 104-108, 2010.
- 2) Lee JM, Baek JS, Choi HS, Kim SJ, Jang JW: Clinical features of benign essential blepharospasm in Korean patients. Korean J Ophthalmol 32: 339-343, 2018.
- 3) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. Neuroophthalmology 42: 275-283, 2018.
- 4) 田中あゆみ, 山上明子, 井上賢治, 若倉 雅登: 白内障術後不適応症候群としての眼瞼痙攣. 神経眼科 30 : 393 – 398, 2013.
- 5) Ting MA, Manta AI, Samia-Aly E, Lai M, de Carvalho ER, BATTERY P, et al: Blepharospasm Secondary to Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson Disease: Clinical Characteristics and Management Outcomes. J Neuroophthalmol 44: 517-522, 2024.



## 眼瞼けいれんに眼瞼下垂手術したらどうなりますか

### 回答

眼瞼下垂に対する手術には、皮膚切除術、挙筋前転術、挙筋短縮術、前頭筋吊り上げ術などの種類があるが、このうち前頭筋吊り上げ術は、ボツリヌス治療無効例や開瞼失行合併例に対して有効である場合がある(2C)。眼瞼けいれんであることを知らずに、皮膚切除術、挙筋前転法を施行された場合には、無効である可能性が高いと考えられるが、前頭筋吊り上げ術を施行された場合には、ある程度有効である可能性がある(2C)。

### 解説

眼瞼下垂に対する手術には、皮膚切除術、挙筋前転術、挙筋短縮術、前頭筋吊り上げ術などの種類がある<sup>1-3)</sup>。皮膚切除術は余剰な上眼瞼皮膚を切除する手術法である。上眼瞼皮膚が弛緩しているために視野が遮られている症例に対して有効である。挙筋前転術および挙筋短縮術は挙筋腱膜を瞼板に縫合する手術法であり、上眼瞼挙筋の機能は残存しているが、挙筋腱膜が瞼板からはずれている症例に対して有効である。前頭筋吊り上げ術は前腕の腱や大腿の筋膜を前頭筋と上眼瞼の間に移植することで、前頭筋の機能を利用して開瞼できるようにする手術法であり、眼瞼挙筋の機能があまりない症例に対して用いられる。このうち、前頭筋吊り上げ術については、ボツリヌス治療無効例や開瞼失行合併例に対して有効である場合があり、眼瞼けいれんと診断が確定した上で施行されることがある<sup>4)</sup>。Dresslerら<sup>5)</sup>は、前頭筋吊り上げ術を施行した眼瞼けいれん患者に対して、手術前後に生活の質に関して調べた。術前にサングラスが必要だった全例でサングラスが不要になったことをはじめ、素早い開瞼が可能になった(87%)、十分な視界が得られるようになった(83%)、テレビ鑑賞が可能になった(80%)など、多くの症例で改善がみられたと報告されている。しかし、ほとんどの症例で、引き続きボツリヌス治療が必要である。他方、眼瞼けいれんは高齢者に発症することも多いため、軽度の加齢性眼瞼下垂が合併するなどして、眼瞼けいれんによる開瞼困難が眼瞼下垂によるものと診断されることもあり、眼瞼けいれん患者に対し眼瞼下垂手術が施行されることもありうる。眼瞼けいれんでは、眼輪筋における過度の不随意収縮が原因で開瞼困難が起こっているため、上眼瞼皮膚のみ切除する皮膚切除術や、挙筋腱膜を瞼板に縫合する挙筋前転術は、眼瞼けいれん患者に対しては無効な場合が多い。それに対し、前頭筋吊り上げ術は前頭筋機能を利用して開瞼を補助するため、眼瞼けいれん患者にとって自発開瞼しやすくなる可能性がある。前頭筋吊り上げ術直後には、70%以上の患者において自覚的改善がみられ<sup>5-7)</sup>、数年後にも効果が維持された報告<sup>6)</sup>とやや効果の減弱がみられた報告がある<sup>5,7)</sup>。また、多くの症例で、手術後数か月後にはボツリヌス治療が再び必要になったと報告されている<sup>5,7)</sup>。(鈴木)

## 参考文献



- 1) Finsterer J: Ptosis: causes, presentation, and management. *Aesthetic Plast Surg* 27: 193-204, 2003.
- 2) Lee YG, Son BJ, Lee KH, Lee SY, Kim CY: Clinical and Demographic Characteristics of Blepharoptosis in Korea: A 24-year Experience including 2,328 Patients. *Korean J Ophthalmol* 32: 249-256, 2018.
- 3) Cruz AAV, Akaishi APMS: Frontalis-Orbicularis Muscle Advancement for Correction of Upper Eyelid Ptosis: A Systematic Literature Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 34: 510-515, 2018.
- 4) Roggenkämper P, Nüssgens Z: Frontalis suspension for essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. First results. *Ger J Ophthalmol* 2: 426-428, 1993.
- 5) Dressler D, Karapantzou C, Rohrbach S, Schneider S, Laskawi R: Frontalis suspension surgery to treat patients with blepharospasm and eyelid opening apraxia: long-term results. *J Neural Transm (Vienna)* 124: 253-257, 2017.
- 6) Roggenkämper P, Nüssgens Z: Frontalis suspension in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum-toxin therapy: long-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235: 486-489, 1997.
- 7) Webbels B, Roggenkämper P: Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 45-50, 2007.

## 眼瞼けいれんとベンゾジアゼピン系睡眠薬は関係ありますか

### 回答

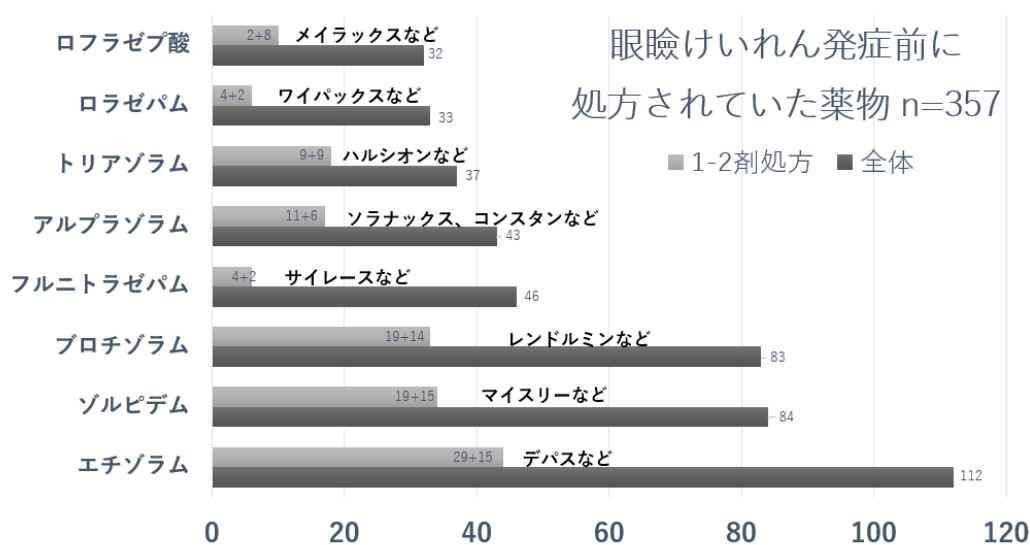
薬剤性眼瞼けいれんの多くが、チエノジアゼピンやベンゾジアゼピン系睡眠導入剤や安定剤によって惹起される可能性がある(1B)。

### 解説

ベンゾジアゼピン系薬物と眼瞼けいれんとの関連が指摘されたのは 2004 年である<sup>1)</sup>。以後、いくつかの追加報告が出た<sup>2-5)</sup>。

ロナゼパムを含むベンゾジアゼピンはメージュ症候群、遅発性ジストニアに対する薬物療法として、確たる証拠がないまま以前から試みられ、効果の評価はまちまちであった<sup>6)</sup>。構造式は非ベンゾジアゼピン系薬物だが、同じ GABA 受容体に作動するゾルピデムも眼瞼けいれん、メージュ症候群に対してトリヘキシフェニジルと同等の効果が得られたとする報告もある<sup>7)</sup>。このように、ベンゾジアゼピン及びその薬理学的類似薬は、局所ジストニアに対し一時的な効果をもたらす可能性は否定できないが、連用により依存が形成されると、長期連用で眼瞼けいれんの発症の頻度が高まること<sup>6)</sup>から、その使用、使用法は十分注意すべきである。

(若倉)



## 参考文献



- 1) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J: Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 506-507, 2004.
- 2) 清澤源弘, 鈴木幸久: 眼瞼けいれん. 臨精医 36 増: 251-254, 2007.
- 3) 高木美昭, 小谷博和, 黒住浩一, 峯克彰, 園真, 国本善昌, 他: 向精神薬内服中の患者における眼瞼けいれんの検討. 臨眼 64: 297-301, 2010.
- 4) Emoto Y, Emoto H, Oishi E, Hikita S, Wakakura M: Twelve cases of drug-induced blepharospasm improved within 2 months of psychotropic cessation. Drug Healthc Patient Saf 3: 9-14, 2011.
- 5) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. Neuroophthalmology 42: 275-283, 2018.
- 6) Bergman H, Bhoopathi PS, Soares-Weiser K: Benzodiazepines for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev 1: CD000205, 2018.
- 7) Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, Izumi Y, Miki T, Kaji R: Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. Front Neurol 3: 58, 2012.

## 眼瞼けいれんの発症や増悪、完解に関与する因子はありますか

### 回答

眼瞼けいれんの発症に精神的ストレスの関与を示す報告が多数認められる(1B)。また、うつの症状を中心に多彩な精神症状を示す症例も存在し、これらの治療で用いられる抗不安薬の内服により症状が増悪する症例も存在する(1B)。生活環境や嗜好品では、明るい光が症状を増悪させ、コーヒー摂取が発症予防に有効である可能性が指摘されている(1B)。

### 解説

眼瞼けいれんの発症にストレスの関与を示唆する報告は多く存在する。Peckmamらは240例の眼瞼けいれん症例を解析し、72%の症例で強いストレスの関与を示唆している<sup>1)</sup>。具体的には、親の死(15%)、転居(14%)、仕事上の問題(11%)、離婚(8%)などが挙げられている<sup>1)</sup>。Johnsonらもストレスの関与を指摘し、特に短期間で連続して生じるストレスが、発症に関与している可能性を示唆している<sup>2)</sup>。Diamondらは症状の増悪とストレスの関与を指摘し、離婚や配偶者との死別を契機に症状が増悪する傾向があると報告している<sup>3)</sup>。

患者の性格や精神的な要因として、うつ、不安神経症や強迫神経症の合併が報告されている<sup>1,4,5)</sup>。これらの神経精神症状の治療で用いられるベンゾジアゼピン系、チエノジアゼピン系の抗不安薬は、薬剤性眼瞼けいれんを惹起することが知られている<sup>6)</sup>。

嗜好品と眼瞼けいれんの発症に関して、Defazioらは166例の眼瞼けいれん症例の検討で、コーヒーに発症抑制効果を認めている<sup>7)</sup>。

症状の増悪、改善に関する申告調査では、強い光刺激、疲労、精神的ストレス、運転、読書、睡眠不足などが増悪因子として挙げられている<sup>8)</sup>。逆に休息や、会話、歌唱、歩行時などに症状が改善し、さらに眉毛の外側や側頭部、頬部などを強く押さえる、ガムを噛むなどの感覚トリックにより、開瞼が容易になる症例が存在する<sup>8)</sup>。しかし、症状を完解に導く因子は特定されていない。

外傷や外科手術、創傷などがジストニアの発症原因になる可能性が指摘されているが、ドライアイ症例では眼瞼けいれんの発症率が高く<sup>9, 10)</sup>、また眼瞼炎や角結膜炎などの前眼部疾患の既往も眼瞼けいれん発症の契機となる<sup>11,12)</sup>。

(奥)

## 参考文献



- 1 ) 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.
- 2 ) Johnson LN, Lapour RW, Johnson GM, Johnson PJ, Madsen RW, Hackley SA: Closely spaced stressful life events precede the onset of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neuroophthalmol* 27: 275-280, 2007.
- 3 ) Diamond EL, Trobe JD, Belar CD: Psychological aspects of essential blepharospasm. *J Nerv Ment Dis* 172: 749-756, 1984.
- 4 ) Wenzel T, Schnider P, Griengl H, Birner P, Nepp J, Auff E : Psychiatric disorders in patients with blepharospasm – a reactive pattern? *J Psychosom Res* 48: 589-591, 2000.
- 5 ) Munhoz RP, Teive HAG, Della Coletta MV, Germiniani FM, Iwamoto FM, Camargo CH, et al: Frequency of obsessive and compulsive symptoms in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Arq Neuropsiquiatr* 63: 213-216, 2005.
- 6 ) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J: Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 506-507, 2004.
- 7 ) Defazio G, Martino D, Abbruzzese G, Girlanda P, Tinazzi M, Fabbrini G, et al: Influence of coffee drinking and cigarette smoking on the risk of primary late onset blepharospasm: evidence from a multicentre case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 877-879, 2007.
- 8 ) Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371-376, 1984.
- 9 ) Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M: Dry eye and Meige's syndrome. *Br J Ophthalmol* 81: 439-442, 1997.
- 1 0 ) Hosotani Y, Yokoi N, Okamoto M, Ishikawa H, Komuro A, Kato H, et al: Characteristics of tear abnormalities associated with benign essential blepharospasm and amelioration by means of botulinum toxin type A treatment. *Jpn J Ophthalmol* 64: 45-53, 2020.
- 1 1 ) Defazio G, Abbruzzese G, Aniello MS, Bloise M, Crisci C, Eleopra R, et al: Environmental risk factors and clinical phenotype in familial and sporadic primary blepharospasm. *Neurology* 77: 631-637, 2011.
- 1 2 ) Martino D, Defazio G, Alessio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Tinazzi M, et al: Relationship between eye symptoms and blepharospasm: a multicenter case-control study. *Mov Disord* 20: 1564-1570, 2005.

## 原因となる疾患が悪化すると症候性眼瞼けいれんは悪化するのでしょうか

### 回答

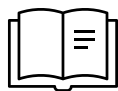
症候性眼瞼けいれんの原因である、パーキンソン病が悪化すると眼瞼けいれんは悪化する可能性がある。(2C)

### 解説

症候性眼瞼けいれんとは、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、本態性振戦に合併する眼瞼けいれんである。眼瞼けいれんの有病率はパーキンソン病の0.9～3.26%である<sup>1-3)</sup>。パーキンソン病の初期に眼瞼けいれんがみられることは稀である。症状の進行につれて無動・寡動の一症候として瞬目減少が著明となり、この時期に眼瞼けいれんが散見され、瞬目過多が多い本態性との症候的差異が存在する。パーキンソン病患者における眼瞼けいれんは、抗パーキンソン病薬誘発性ジスキネジアとしてオン時に出現する場合と、抗パーキンソン病薬の効果が低下したオフ時に出現する場合がある。

進行性核上性麻痺と本態性振戦の進行と眼瞼けいれんの関係は報告がない。臨床的には、パーキンソン病患者と同様で、進行性核上性麻痺、本態性振戦の患者も病状の進行とともに、眼瞼けいれんが悪化する印象がある。なお進行性核上性麻痺と開瞼失行の関連は CQ32 を参照。(後関)

#### 参考文献



- 1) Rana AQ, Kabir A, Dogu O, Patel A, Khondker S: Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor. Eur Neurol 68: 318-321, 2012.
- 2) Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J: Movement disorders induced by deep brain stimulation. Parkinsonism Relat Disord 25: 1-9, 2016.
- 3) Tommasi G, Krack P, Fraix V, Pollak P: Effects of varying subthalamic nucleus stimulation on apraxia of lid opening in Parkinson's disease. J Neurol 259: 1944-1950, 2012.

## 眼瞼けいれんはどのような人に発症しやすいですか

### 回答

眼瞼けいれんは 50～60 歳代の女性に主に発症する(1A)。また white-collar の労働者に多く、生活環境が関与し(1B)、さらに精神神経学的な素因、遺伝的素因も発症に関与している(1B)。

### 解説

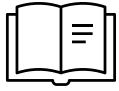
眼瞼けいれんの発症には、明かな性差が認められ(男女比はおよそ 1:3)、40 歳以上、特に 50～60 歳代で発症しやすいことが複数の報告で明らかにされている<sup>1-3)</sup>。職業との関連で、Peckham らは、事務職員(28%)、教員(21%)、医療従事者(15%)と、いわゆる white-collar の労働者に多いことを報告している<sup>2)</sup>。台湾でおこなわれた 1,325 症例の疫学調査では、生活環境と眼瞼けいれんの関連が指摘され、コンピュータ画面の使用頻度が多い環境で発症しやすいとされている<sup>3)</sup>。

音楽家や書家のジストニア(書痙など)は、ある動作を通じて生じるジストニアである。これらは生活習慣により大脳運動野、淡蒼球、視床などに複雑な回路が形成され、動作特異性をもったもので、当該動作を行わないときは症状がみられない。眼瞼けいれんでも視床を中心とした機能異常が指摘されているが<sup>4)</sup>、書痙とは発症機序は異なると考えられている<sup>5)</sup>。

眼瞼けいれんは心因性疾患ではないのは明らかであるが、睡眠障害、うつ、不安神経症など、精神神経学的に繊細なヒトに発症しやすい傾向が疫学的に認められている<sup>3)</sup>。また他の局所ジストニアやパーキンソン病の家族歴もつ症例が存在する<sup>1, 6)</sup>。また眼瞼けいれんには、たとえば SYNE1 および Cdkn1A 相互作用亜鉛フィンガータンパク質 1(CIZ1)の変異が認められたという報告があり<sup>7)</sup>、遺伝的素因もその発症に関与すると考えられる。(奥)



## 参考文献



- 1) Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371-376, 1984.
- 2) 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.
- 3) Sun Y, Tsai PJ, Chu CL, Huang WC, Bee YS: Epidemiology of benign essential blepharospasm: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *PloS One* 13: e0209558, 2018.
- 4) Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, et al: Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J Neurol* 254: 890-896, 2007.
- 5) Ramdhani RA, Kumar V, Velickovic M, Frucht SJ, Tagliati M, Simonyan K: What's special about task in dystonia? A voxel-based morphometry and diffusion weighted imaging study. *Mov Disord* 29: 1141-1150, 2014.
- 6) 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.
- 7) Dong H, Luo Y, Fan S, Yin B, Weng C, Peng B: Screening Gene Mutations in Chinese Patients With Benign Essential Blepharospasm. *Front Neurol* 10: 1387, 2020.

## 本態性眼瞼けいれんの発症を予防することはできますか

### 回答

本態性眼瞼けいれんについては病態メカニズムの解明が不十分であるため、発症を明確に予防する方法は確立されていない。しかしながら、田舎での生活（事務作業やコンピューター使用頻度の軽減）、カフェイン摂取、強いストレスの回避、高緯度地域への居住などが予防に関与する可能性がある。（2C）

### 解説

発症の予防に関する明確なエビデンスをもった報告は今のところみられない。一方で、眼瞼けいれんの発症に関与すると考えられる介入可能な生活・環境上の因子は知られており、予防に寄与する可能性がある。

眼瞼けいれん患者の職業の調査では事務職員、教員が約半数を占めており<sup>1)</sup>、white-collarの労働者に多いことが示されている。別の1,325人の台湾で行われた大規模な疫学的調査でも、white-collarの労働者がblue-collarの労働者よりも有意に多く、田舎よりも都市部での発症が多いことが報告されている。事務作業やコンピュータ使用などの都市型のライフスタイルが発症に関与し、逆に田舎での生活が予防に寄与する可能性がある。

166例の眼瞼けいれん患者の疫学研究から、コーヒーが眼瞼けいれんの発症を抑制すると報告されている<sup>2)</sup>。206名の眼瞼けいれん患者と同数の健常者を遺伝的に解析した研究において、カフェインの代謝酵素であるCYP1A2の遺伝子多型が眼瞼けいれんの発症に関与していることが近年報告されており<sup>3)</sup>、コーヒー摂取と眼瞼けいれん発症の因果関係解明に大きく寄与すると期待される。ただし、カフェインについてはCYP1A2の活性型によって生体への反応が異なる可能性が示されており、CYP1A2の型によって高血圧や心血管疾患に対して危険度が増加する場合があることが指摘されている<sup>4)</sup>。ドライアイについても、CYP1A2の多型によってカフェイン摂取で涙液量の増加に差がみられることがわかっている<sup>5)</sup>。したがって、眼瞼けいれんとカフェイン摂取についても遺伝子多型による反応性の差異が存在する可能性があると考えられる。喫煙については、眼瞼けいれんの発症を抑制するという報告<sup>6)</sup>がなされたが、後に同一施設から発症への関与に有意差は認められなかったとしている<sup>2)</sup>。

眼瞼けいれん患者の多くが発症前に強いストレスを感じていたという報告があり、離婚や家族の死、病気、仕事上の問題などが関わっていたと報告されている<sup>1,7)</sup>。したがって、このようなライフイベントに伴う強いストレスを回避することが発症の抑制に関与する可能性があると推測される。

高緯度地帯の方が日照時間が短くなるために眼瞼けいれんが発症しづらくなる可能性が指摘されている<sup>8)</sup>。予防するという意味では居住する国を変えるのは簡単ではないが、日照時間が長い地域では羞明を生じやすい環境にあることが一因かもしれない。

（田川）

## 参考文献



- 1) Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, Richardson SP, Sanku S, Malkani R, :  
Clinical features of patients with blepharospasm: a report of 240 patients. *Eur J Neurol* 18: 382-386, 2011.
- 2) Defazio G, Martino D, Abbruzzese G, Girlanda P, Tinazzi M, Fabbrini G, et al:  
Influence of coffee drinking and cigarette smoking on the risk of primary late onset blepharospasm: evidence from a multicentre case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 877-879, 2007.
- 3) Siokas V, Kardaras D, Aloizou AM, Liampas I, Papageorgiou E, Drakoulis N, et al: CYP1A2 rs762551 and ADORA2A rs5760423 Polymorphisms in Patients with Blepharospasm. *J Mol Neurosci* 70: 1370-1375, 2020.
- 4) Miranda AM, Steluti J, Norde MM, Fisberg RM, Marchioni DM: The association between genetic risk score and blood pressure is modified by coffee consumption: Gene-diet interaction analysis in a population-based study. *Clin Nutr* 38: 1721-1728, 2019.
- 5) Arita R, Yanagi Y, Honda N, Maeda S, Maeda K, Kuchiba A, et al: Caffeine increases tear volume depending on polymorphisms within the adenosine A2a receptor gene and cytochrome P450 1A2. *Ophthalmology* 119: 972-978, 2012.
- 6) Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, Lepore V, Coviello V, Acquistapace D, et al: Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 25-32, 1998.
- 7) Lee JM, Baek JS, Choi HS, Kim SJ, Jang JW: Clinical Features of Benign Essential Blepharospasm in Korean Patients. *Korean J Ophthalmol* 32: 339-343, 2018.
- 8) Molloy A, Williams L, Kimmich O, Butler JS, Beiser I, McGovern E, et al: Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 420-424, 2016.

## 眼瞼けいれんと開瞼失行の関係と治療について教えてください

### 回答

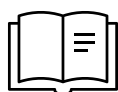
眼瞼けいれんと開瞼失行は合併しやすい病態である。開瞼失行と眼瞼けいれんの合併例では、瞼板前部の眼輪筋へのボツリヌス毒素注射が有効である。(2C)

### 解説

開瞼失行と重度の眼瞼けいれんとの臨床的区別はつけにくい。Apraxia of lid-opening 開瞼失行症はいったん閉じたまぶたを開くのが困難になる病態である。純粹な開瞼失行は進行性核上性麻痺などの基底核疾患や、右側大脳の脳血管障害などで時に認められるが、一次性的開瞼失行に純型は少なく、眼瞼けいれんとの合併が多い。ボツリヌス治療の効果が不十分な例の多くで眼瞼けいれんと開瞼失行との合併が見られる<sup>1)</sup>。開瞼失行と眼瞼けいれんの合併例では、瞼板前部の眼輪筋へのボツリヌス毒素注射が有効と報告がある<sup>1,2)</sup>。

開瞼失行を伴った眼瞼けいれんはボツリヌス治療の効果減弱を来すことがある。効果が減弱した症例に対しては、前頭筋吊り上げ術が唯一の対象方法である。Gore-Tex<sup>®</sup>を使用した前頭筋吊り上げ術の効果は既報では約 75%で改善、さらに術後半年以上の長期でも約 70%が改善をみとめたと報告がある<sup>3,4)</sup>。(後関)

#### 参考文献



- 1) 目崎高広, 梶龍児: 眼瞼スパズム. Clin Neurosci 18: 536-537, 2000.
- 2) Boghen D, Tozlovanu V: Botulinum toxin therapy for apraxia of lid opening. Ann N Y Acad Sci 956: 482-483, 2002.
- 3) Dressler D, Karapantzou C, Rohrbach S, Schneider S, Laskawi R: Frontalis suspension surgery to treat patients with blepharospasm and eyelid opening apraxia: long-term results. J Neural Transm (Vienna) 124: 253-257, 2017.
- 4) Karapantzou D, Dressler D, Rohrbach S, Laskawi R: Frontalis suspension surgery to treat patients with essential blepharospasm and apraxia of eyelid opening-technique and results. Head Face Med 10: 44, 2014.

## 眼瞼けいれんで、他の局所ジストニアが併存する場合がありますか

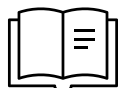
### 回答

眼瞼けいれんは局所ジストニアまたは髄節性ジストニアであることが多く、他の局所ジストニアを合併する(2B)。また成人発症の眼瞼けいれん患者を10年間経過観察した結果45%が下部顔面に広がり、31%が頸部に広がり、範囲の拡大が見られる。最初の5年以内に範囲の拡大が生じることが多い(2B)。

### 解説

眼瞼けいれんは局所ジストニアまたは髄節性ジストニアであることが多く、他の局所ジストニアを合併する。Defazioらは159例の眼瞼けいれんのうち104例(65.4%)が局所ジストニアであり、55例(34.6%)は髄節性または多局所性ジストニアの一部であったと報告した<sup>1)</sup>。米国に於いて、成人発症のジストニア患者602名の検討によると、眼瞼けいれんで初発した患者では下部顔面に45%、頸に31%、喉頭に1%存在し、2.6%は頸部を超えて広がり、全体の58%で部位の広がりが見られた。これは他の部位の初発である頸部(12%)、喉頭(11%)、上肢(16%)場合に比較して有意に広がりやすい事を示した<sup>2)</sup>。また、広がり平均3.5年で見られ、54%が最初の1年以内に、85%は5年以内に見られた。52歳未満の発症群より52歳以上の発症者で広がりやすかった。眼瞼けいれん患者では、発症年齢、最初他領域への進展の年齢が他の部位のジストニアより高く、発症から進展までの時間が短かった<sup>2)</sup>。眼瞼けいれんの拡大のリスクは、最初の5年間に多かった<sup>2-5)</sup>。(野倉)

#### 参考文献



- 1) 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.
- 2) Weiss EM, Hershey T, Karimi M, Racette B, Tabbal SD, Mink JW, et al: Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. Mov Disord 21: 1175-1181, 2006.
- 3) Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, Marchese R, Martino D, Morgante F, et al: Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 392-396, 2008.
- 4) Svetel M, Pekmezović T, Jović J, Ivanović N, Dragasević N, Marić J, et al: Spread of primary dystonia in relation to initially affected region. J Neurol 254: 879-883, 2007.

- 5) Svetel M, Pekmezovic T, Tomic A, Kresojevic N, Kostic VS: The spread of primary late-onset focal dystonia in a long-term follow up study. Clin Neurol Neurosurg 132: 41-43, 2015.

## Clinical Question 3 4

## D メカニズム・研究

### 眼瞼けいれんの脳機能画像の検討は行われていますか

#### 回答

眼瞼けいれん発症のメカニズムについては、現在のところ不明であるが、ポジトロン CT (PET) や fMRI などの脳機能画像を用いることによって、眼瞼けいれん患者の脳機能についての検討が行われている。これらの研究から、脳内の視床、尾状核、被殻等の活動性亢進が観察されている。脳内には基底核-視床-皮質回路が存在し、この回路の賦活化が眼瞼けいれんを含むジストニアの発症に関連しているとの仮説(2B)や、線条体におけるドーパミン D2 受容体の異常が関連しているなど仮説(2B)が提唱されている。

#### 解説

本態性眼瞼けいれんを含むジストニア発症のメカニズムについては、いくつかの仮説が提唱されているが、現在のところ不明である。Suzuki ら<sup>1)</sup> はポジトロン CT (PET) を用いた研究において、ボツリヌス治療により眼瞼の不随意運動が十分に抑制された本態性眼瞼けいれん患者では両側視床のみ糖代謝亢進、ボツリヌス治療効果不十分例では両側視床に加え橋および小脳の糖代謝亢進がみられたことを報告している。Schmidt ら<sup>2)</sup> は、BOLD- fMRI を用いて瞬目時の眼瞼けいれん患者と健常人の脳血流変化について調べ、眼瞼けいれん患者では被殻の賦活化がみられたが健常群では同部位の賦活化はみられなかったと報告している。これらの報告から、脳内には、基底核-視床-皮質回路が存在し、この回路の賦活化によって眼瞼けいれんを含むジストニアが発症するとの仮説<sup>3,4)</sup> が提唱されている。また、Horie ら<sup>5)</sup> は、<sup>[11C]raclopride</sup> を用いた PET 研究において、本態性眼瞼けいれん患者の線条体におけるドーパミン D2 受容体の結合能低下を報告している。ドーパミン D2 受容体は筋肉の緊張に関連しており、受容体自体の減少やドーパミンとの親和性の低下が起こっていると推測されている。また、眼瞼の不随意運動の強い症例<sup>6)</sup> や羞明症状を有

する症例<sup>7,8)</sup>において、視床の糖代謝がより亢進していると報告されている。薬剤性眼瞼けいれんにおいても、PET 研究にて本態性と同様に視床の糖代謝亢進がみられる<sup>9)</sup>。近年、fMRI を用いて、ジストニア患者の脳の各部位の機能的結合 (FC : functional connectivity) を調べる研究が試みられている。Gianni ら<sup>10)</sup> は、眼瞼けいれん患者の小脳、補足運動野、前頭前野との淡蒼球の FC が増加していることを観察し、Liu ら<sup>11)</sup> は、左内側前頭前皮質、左舌状回、右小脳脚と左補足運動野との FC および右下側頭回と右補足運動野との FC が強いことを観察した。これらの報告から、局所性ジストニアには特定のネットワークの障害が存在すると推測される。(鈴木)

#### 参考文献



- 1) Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, et al: Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. J Neurol 254: 890-896, 2007.
- 2) Schmidt KE, Linden DE, Goebel R, Zanella FE, Lanfermann H, Zubcov AA: Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. Neurology 60: 1738-1743, 2003.
- 3) Tempel LW, Perlmuter JS: Abnormal cortical responses in patients with writer's cramp. Neurology 43: 2252-2257, 1993.
- 4) Garfen CR: The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. Trends Neurosci 15: 133-139, 1992.
- 5) Horie C, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Oda K, et al: Decreased dopamine D receptor binding in essential blepharospasm. Acta Neurol Scand 119: 49-54, 2009.
- 6) Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishiwata K, et al: Positive correlation between severity of blepharospasm and thalamic glucose metabolism. Case Report Ophthalmol 2: 50-54, 2011.
- 7) 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.
- 8) Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Ishii K: Glucose hypometabolism in the visual cortex proportional to disease severity in patients with essential blepharospasm. Neuroimage Clin 24: 101995, 2019.
- 9) Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishiwata K, Oda K, et al: Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with drug-induced blepharospasm. Neuroscience 263: 240-249, 2014.
- 10) Gianni C, Pasqua G, Ferrazzano G, Tommasin S, De Bartolo MI, Petsas N, et al: Focal Dystonia: Functional Connectivity Changes in Cerebellar-Basal Ganglia-Cortical Circuit and Preserved Global Functional Architecture. Neurology 98: e1499-e1509, 2022.
- 11) Liu Y, Yang L, Yan H, Feng C, Jiang W, Li W, et al: Increased functional connectivity coupling with supplementary motor area in blepharospasm at rest. Brain Res 1817: 148469, 2023.





## 眼瞼けいれんでは羞明などの感覚過敏があるといわれますが、なぜそうなるのですか

### 回答

眼瞼けいれんの感覚症状としては羞明、眼痛、ドライアイ様の違和感、灼熱感、眼の不快感などがあり、眼瞼けいれんの症状の中では報告によって異なるが 22～94%にみられるとされる<sup>1,2)</sup>(1A)。その原因としては脳内の機能障害が推測されており<sup>2)</sup>、白内障やぶどう膜炎、ドライアイなどの眼疾患で生じる羞明より、非常に症状が強いのが特徴である(2B)。

### 解説

眼瞼けいれんはジストニア症状が主体のものと羞明、眼痛などの感覚障害が主体のものがあり<sup>3)</sup>、感覚障害が主体のものはドライアイと誤診されたり眼瞼けいれんが見逃されていたりする<sup>1,3,4)</sup>。また本態性眼瞼けいれんと薬剤性眼瞼けいれんで比較すると、薬剤性眼瞼けいれんに感覚異常が主体の例が多いとされる<sup>3)</sup>。眼瞼けいれん患者では、光刺激に対する閾値が健常例と比べて低いと報告されている<sup>5)</sup>。また、PET を用いて眼瞼けいれん患者の脳糖代謝を調べた研究において、羞明症状を有する群のほうが羞明症状のない群に比べ視床の糖代謝が高かったと報告されている<sup>6)</sup>。なぜ感覚過敏が生じるかは不明であるが、視床は感覚の統合や痛みの認知などに関与していると考えられており、羞明の発症機序についても、視床を含む Photophobia Circuit の関与が提唱されている<sup>2,7)</sup>。また、眼瞼けいれんにみられる羞明・眼痛は、ボツリヌス治療により軽減されるとの報告もある<sup>8)</sup>。

(鈴木・山上)

## 参考文献



- 1) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord* 32: 498-509, 2017.
- 2) Digre KB, Brennan KC: Shedding light on photophobia. *J Neuroophthalmol* 32: 68-81, 2012.
- 3) Wakarura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 4) Huang XF, Wang KY, Liang ZH, Du RR, Zhou LN: Clinical Analysis of Patients with Primary Blepharospasm: A Report of 100 Cases in China. *Eur Neurol* 73: 337-341, 2015.
- 5) Adams WH, Digre KB, Patel BC, Anderson RL, Warner JE, Katz BJ: The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 142: 82-87, 2006.
- 6) Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Ishii K: Glucose hypometabolism in the visual cortex proportional to disease severity in patients with essential blepharospasm. *Neuroimage Clin* 24: 101995, 2019.
- 7) Herz NL, Yen MT: Modulation of sensory photophobia in essential blepharospasm with chromatic lenses. *Ophthalmology* 112: 2208-2211, 2005.
- 8) Reyes N, Huang JJ, Choudhury A, Pondelis N, Locatelli EV, Felix ER, et al: Botulinum toxin A decreases neural activity in pain-related brain regions in individuals with chronic ocular pain and photophobia. *Front Neurosci* 17: 1202341, 2023.

## 眼瞼けいれんで左右差が生じることがありますか 治療はどのようにするのでしょうか

### 回答

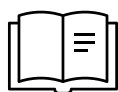
眼瞼けいれんの症状の強さに左右差が生じることがある。眼瞼けいれんは基本的に両側性であるが、片眼発症で初発した眼瞼の痙攣が、その後両眼性へ移行することもある。症状の強さに左右差がある症例に対しては、ボツリヌス治療において、症状の強い側の投与箇所を増やしたり、投与1か所あたりの用量を増加させたりする方法がある(2C)。

### 解説

眼瞼けいれんは、基本的に両側性であるが、症状の強さに左右差が生じることがある。また、片眼発症で初発した眼瞼の痙攣が、その後両眼性へ移行すること多い<sup>1)</sup>。Grandasら<sup>2)</sup>は、約20%の患者で片眼性の発症だったが、4例(1.5%)を除いて2年ほどの間に両眼性に移行したと報告している。眼瞼けいれんに伴う羞明や眼または眼周囲の痛みなどの感覚過敏も原則両側性であり<sup>3,4)</sup>、左右の症状に差が出る人はいるが純粋な片側性は非常に稀である。眼瞼けいれんにおけるボツリヌス注射については、初回投与時1.25～2.5単位/部位、1か月間に45単位を上限として投与できる<sup>5)</sup>。そのため、症状の強さに左右差がある症例に対しては、症状の強い側の投与箇所を増やしたり、投与1か所あたりの用量を増加させたりする方法がある。再投与時は初回投与量の2倍までの用量を使用できるため<sup>5)</sup>、初回投与時に効果不十分な部位に対して、再投与時にさらに投与量を増加させることも可能である。

(鈴木)

#### 参考文献



- 1) Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371-376, 1984.
- 2) Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD: Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 767-772, 1988.
- 3) 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.
- 4) Herz NL, Yen MT: Modulation of sensory photophobia in essential blepharospasm with chromatic lenses. *Ophthalmology* 112: 2208-2211, 2005.
- 5) ボトックス注用50単位・ボトックス注用100単位添付文書。グラクソ・スミスクライン株式会社、2018年5月改訂。

## 眼瞼けいれんにおいて、心理学的、精神医学的関連はありますか

### 回答

眼瞼けいれんは精神疾患ではなく、大脳基底核異常に基づく成人発症の局所ジストニアである<sup>1)</sup>(1A)。一方で、うつ、強迫性障害、不安障害などの合併が高率に報告され、睡眠障害を含む、多くの精神症状が生涯にわたって関与する(1B)。また精神心理要因で生じた眼瞼けいれんも、分類上存在し症例報告も存在する。しかし、これらは他の局所ジストニアにも見られ、眼瞼けいれんに特異的なものではなく、身体的不調に対する二次的な反応とする考えが一般的である。(CQ24 も参照)

### 解説

眼瞼けいれんでみられる症状は複雑で、眼瞼を中心とした運動系障害以外に、羞明・疼痛などの感覚系の異常、精神医学的な異常、睡眠障害などが現れる。Wenzel ら<sup>2)</sup>の報告では 31 例中、71%に精神医学的な異常がみられ、中でもうつ、気分変調症、強迫神経症などの合併が多いとされている。Wakakura ら<sup>3)</sup>の報告でも、本態性眼瞼けいれんの 40.1%、薬剤性眼瞼けいれんの 61.4%に気分障害の合併が報告されている。しかし、うつなどの精神医学的異常は、他の局所ジストニアでも健常人に比べ、高率に認められることから<sup>4,5)</sup>、一般的にはジストニアに由来する身体的不調の二次的な反応と考えられている。実際に、ボトックス治療による眼瞼けいれんの軽快とともに、健康関連 QOL とうつ症状は有意に改善されると報告されている<sup>6,7)</sup>。

しかしながら、眼瞼けいれんでは片側顔面痙攣に比べて、うつや不安症状の合併が多く<sup>8)</sup>、眼瞼けいれんの発症に強いストレスが契機となることが多い<sup>9)</sup> ことと考えあわせ、生来の精神医学的特徴が発症に関与している側面も否定できない。さらに Hwang らによる系統的レビューでは、眼瞼けいれんおよび頸部ジストニアを有する患者の 40～70%に睡眠障害が認められ<sup>10)</sup>、Sun らも睡眠障害と眼瞼けいれんとの関連性を確認している<sup>11)</sup>。睡眠障害を改善しようとベンゾジアゼピンを服薬し、その一部では悪循環を形成する可能性もある。

一方、強迫神経症の合併に関しては、反応性の精神医学的兆候の側面だけでなく、大脳基底核病変との関連も推測されている。大脳基底核の梗塞や出血後に強迫神経症の発症が報告され、また強迫神経症で基底核異常が機能画像で指摘されている<sup>12)</sup>。さらに、dystonia との関連が知られている DYT1 遺伝子とうつ<sup>13)</sup>や強迫神経症<sup>14)</sup>の関連が指摘され、遺伝的素因を介している可能性も指摘されている。

(奥)

## 参考文献



- 1 ) Marsden CD: Blepharospasm- oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? J Neurol Neurosurg Psychiatry 39: 1204-1209, 1976.
- 2 ) Wenzel T, Schnider P, Griengl H, Birner P, Nepp J, Auff E: Psychiatric disorders in patients with blepharospasm - a reactive pattern? J Psychosom Res 48: 589-591, 2000.
- 3 ) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. Neuroophthalmology 42: 275-283, 2018.
- 4 ) Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, et al: Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. Mov Disord 25: 459-465, 2010.
- 5 ) Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, Berardelli A, Fabbrini G: Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. Parkinsonism Relat Disord 22 Suppl 1: S111-114, 2016.
- 6 ) Ochudlo S, Bryniarski P, Opala G: Botulinum toxin improves the quality of life and reduces the intensification of depressive symptoms in patients with blepharospasm. Parkinsonism Relat Disord 13: 505-508, 2007.
- 7 ) Setthawatcharawanich S, Sathirapanya P, Limapichat K, Phabphal K: Factors associated with quality of life in hemifacial spasm and blepharospasm during long-term treatment with botulinum toxin. Qual Life Res 20: 1519-1523, 2011.
- 8 ) Hall TA, McGwin G Jr, Searcey K, Xie A, Hupp SL, Owsley C, et al: Health-related quality of life and psychosocial characteristics of patients with benign essential blepharospasm. Arch Ophthalmol 124: 116-119, 2006.
- 9 ) 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.
- 1 0 ) Hwang WJ: Demographic and clinical features of patients with blepharospasm in southern Taiwan: a university hospital-based study. Acta Neurol Taiwan 21: 108-114, 2012.
- 1 1 ) Sun Y, Tsai PJ, Chu CL, Huang WC, Bee YS : Epidemiology of benign essential blepharospasms: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. PLoS One 13: e0209558, 2018.
- 1 2 ) MacMaster FP, O'Neill J, Rosenberg DR : Brain imaging in pediatric obsessive-compulsive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 47: 1262-1272, 2008.
- 1 3 ) Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB: Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. Neurology 63: 631-637, 2004.
- 1 4 ) Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, Raymond D, Wendt K, Kramer P,

et al: Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology* 58: 242-245, 2002.

## 眼瞼けいれんがよくドライアイと診断されるのはなぜですか

### 回答

ドライアイと眼瞼けいれん、両者の眼表面における他覚的所見および眼部の感覚過敏に由来する自覚症状が類似しているためと考えられる。(2C)

### 解説

2016年に日本国内のドライアイ診断基準が改定されたことにより、涙液層破壊時間(BUT)が5秒以下で、ドライアイの自覚症状を伴うものは全てドライアイと診断されることになった<sup>1)</sup>。ドライアイは眼表面の涙液不安定性が生じることが病態の本質と考えられており、涙液不安定性が原因となって角結膜上皮障害などが生じてくる。一方、眼瞼けいれんでは瞬目の異常から瞬目時の眼表面と眼瞼の摩擦亢進が生じ、角結膜への物理的刺激が上皮障害や炎症を引き起こすことで眼表面の水濡れ性が低下し、涙液不安定性が生じてくると考えられる<sup>2)</sup>。したがって、眼瞼けいれんでも涙液不安定性、角結膜上皮障害を生じるため水濡れ性低下型ドライアイと共通した他覚的所見を呈することがあり、これが自覚症状の類似性と一部結び付く可能性も否定はできない。

眼瞼けいれんはしばしばドライアイと診断されることが多いが<sup>3-5)</sup>、眼瞼けいれん患者は羞明、眼痛、眼不快感、乾燥感、眼疲労などを主訴として受診することが知られており、これらはいずれもドライアイの主訴としてよく聴かれる訴えである。他覚所見の類似点は上記で述べたとおりだが、日常臨床ではこの両者の自覚症状が類似していることが眼瞼けいれんを見逃すより大きな原因になっていると思われる。

羞明、眼痛、乾燥感などの症状は眼瞼けいれんでは感覚過敏症状に分類される<sup>6)</sup>。ドライアイと眼瞼けいれんの自覚症状がなぜ類似するかについては、眼瞼けいれんの病態メカニズムが解明されていないため現時点では明確な回答を出すことはできない。しかしながら、近年ドライアイ領域においてもドライアイの自覚症状には感覚過敏が関与していることが指摘されている<sup>7)</sup>。臨床的にもドライアイ患者の眼表面において機械的刺激に対する痛覚過敏がみられることが報告されており<sup>8-10)</sup>、角膜知覚神経が形態学的に障害をうけていることから<sup>11)</sup>、感覚過敏の一因として神経が障害されることで生じる神経障害性疼痛が関与すると考えられている。ただし、ドライアイにおける感覚過敏を検討した多くの臨床研究においては、眼瞼けいれんに対する除外が充分慎重に行われているかは、文献から読み取ることが難しく、眼瞼けいれんが混在する可能性も否定しきれないことに注意する必要がある。一方、眼瞼けいれんにおいて感覚過敏が生じるメカニズムとしても、神経障害性疼痛の関与<sup>12)</sup>や感覚運動連関の異常<sup>13)</sup>が推定されている。ドライアイ、眼瞼けいれん、両者の自覚症状発現メカニズムに体性感覚系の感覚過敏が関与することから両者の鑑別が困難になることが推察されるが、その病態の詳細は十分な検討が行われておらず今後の課題であると考えられる。(田川)

## 参考文献



- 1) Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, et al: New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 15: 65-76, 2017.
- 2) Hosotani Y, Yokoi N, Okamoto M, Ishikawa H, Komuro A, Kato H, et al: Characteristics of tear abnormalities associated with benign essential blepharospasm and amelioration by means of botulinum toxin type A treatment. *Jpn J Ophthalmol* 64: 45-53, 2020.
- 3) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 4) 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.
- 5) 若倉雅登, 井上治郎: 眼瞼けいれん患者における 2006 年ドライアイ診断基準の適用. *臨眼* 62: 857-860, 2008.
- 6) Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A: Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord* 32: 498-509, 2017.
- 7) Rosenthal P, Baran I, Jacobs DS: Corneal pain without stain: is it real?. *Ocul Surf* 7: 28-40, 2009.
- 8) Tagawa Y, Noda K, Ohguchi T, Tagawa Y, Ishida S, Kitaichi N: Corneal hyperalgesia in patients with short tear film break-up time dry eye. *Ocul Surf* 17: 55-59, 2018.
- 9) Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K: Relationship of Corneal Pain Sensitivity With Dry Eye Symptoms in Dry Eye With Short Tear Break-Up Time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57: 914-919, 2016.
- 10) Spierer O, Felix ER, McClellan AL, Parel JM, Gonzalez A, Feuer WJ, et al: Corneal Mechanical Thresholds Negatively Associate With Dry Eye and Ocular Pain Symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57: 617-625, 2016.
- 11) Labbé A, Liang Q, Wang Z, Zhang Y, Xu L, Baudouin C, et al: Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 5144-5150, 2013.
- 12) Fayers T, Shaw SR, Hau SC, Ezra DG: Changes in corneal aesthesiometry and the sub-basal nerve plexus in benign essential blepharospasm. *Br J Ophthalmol* 99: 1509-1513, 2015.
- 13) 田川義晃: 眼瞼痙攣とドライアイ. *眼科* 62: 113-120, 2020.



## 眼瞼けいれんにおいて、ドライアイの治療は意味がありますか

### 回答

ドライアイの治療が長期的に眼瞼けいれんにどう影響するのかを検討したエビデンスレベルの高い研究が無いため現時点では明確な結論はでないが、点眼をはじめとしたドライアイの治療は通常低侵襲であり試みてよいと考えられる(2C)。また、ドライアイの治療が無効であるという経過が眼瞼けいれんの診断に寄与する可能性がある。

### 解説

ドライアイをはじめとして眼瞼縁炎や角結膜炎などの前眼部疾患は眼瞼けいれんの発症に関与することが以前から知られており<sup>1)</sup>、前眼部疾患による三叉神経刺激が眼瞼けいれんの発症もしくは増悪に関与すると考えられる<sup>2)</sup>。一方、60例の女性の眼瞼けいれん患者を対象に角結膜上皮障害を調査した研究では、運動症状が重症な群の方が眼表面の角結膜上皮障害の所見は軽微であったと一見矛盾した報告がなされている。この研究において著者らは、眼瞼けいれんの発症が眼表面に対しては保護的に働きうるという見解を示しており<sup>3)</sup>、前眼部疾患と眼瞼けいれんは必ずしも単純な対応関係には無い可能性がある。したがって、眼瞼けいれん患者に対するドライアイ治療についてもその効果を短期的な自覚症状の改善のみで評価することが適切ではない可能性がある。つまり、眼表面疾患により持続的に三叉神経刺激が入力されることで眼瞼けいれんの中枢ネットワークに長期的にどう影響するかが不明なため、ドライアイ治療についても中枢ネットワークへの影響を検討する必要があると考えられる。実際に、幻肢痛や複合局所疼痛症候群における末梢からの感覚入力の変化は視床や大脳皮質感覚野のネットワークを変容させることが知られており<sup>4,5)</sup>、眼瞼けいれんにおいても末梢感覚入力が中枢に与える影響について知見の集積を要する。しかしながら、現時点ではこのような観点からの研究は行われておらず、さらにドライアイ治療の有効性を検討したエビデンスの高い報告は検索する限りは見当たらず、無効であったとする報告が多い<sup>6)</sup>。したがって、現状の報告のみからは眼瞼けいれんに対してドライアイ治療は意味があるとは結論し難い。

しかしながら、眼瞼けいれん患者5症例のうち4症例に対して、強膜レンズ（角結膜を広く覆う密閉型の大型レンズで、角結膜とレンズの間に人工涙液などを保持することで持続的に眼表面を湿潤に保つことができる）や点眼麻酔（診断を目的として用いている）を用いることで眼表面の痛みなどの感覚過敏症状および瞬目異常を緩和できたという症例報告がなされている<sup>7)</sup>。眼表面からの三叉神経刺激が眼瞼けいれんの症状を増悪させるため、上記のようなドライアイ治療が眼瞼けいれんの症状を改善する可能性があると考えられており、今後の検討が期待される。

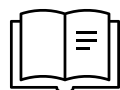
ドライアイ治療への反応性から眼瞼けいれんの診断につながる可能性については、ドライアイ様症状を有する325例を対象に1か月間のドライアイ治療（人工涙液、テトラサイクリン局所および全身投与、眼瞼清拭、低濃度ステロイドな

ど)で自覚症状の改善が得られなかった49例(14.2%)のうち28例(57%)はメーチュ症候群と診断されたと報告<sup>6)</sup>されており,ドライアイ治療に対する反応性をみることで診断が困難な本疾患の正診に寄与する場合があると考えられる<sup>8,9)</sup>。このように点眼治療が無効だった場合に眼瞼けいれんと診断できる症例が多くいることは示されているものの,最初から眼瞼けいれんと診断された症例に対して点眼をはじめとしたドライアイ治療の効果を前向きにみた検討は十分な報告が無く,今後の課題と考えられた。

上記の内容を鑑みると,眼瞼けいれんに対するドライアイ治療は有効であるとは結論し難いものの,標準治療であるボトックス治療と比較して侵襲が低く,すぐに実施できることや患者の抵抗感も少ないこと,診断への寄与も含めると,試みて良い治療であると考える。

(田川)

## 参考文献



- 1) Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, Lepore V, Coviello V, Acquistapace D, et al: Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64: 25-32, 1998.
- 2) Evinger C: Animal models for investigating benign essential blepharospasm. Curr Neuropharmacol 11: 53-58, 2013.
- 3) Biuk D, Vinković M, Barać J, Biuk E, Zelić Z, Matić S: Protective Effect of Blepharospasm on the Anterior Segment of the Eye. Acta Clin Croat 57: 130-133, 2018.
- 4) Maihöfner C, Nickel FT, Seifert F: [Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies]. Schmerz 24: 137-145, 2010.
- 5) Jutzeler CR, Curt A, Kramer JL: Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: A systematic review of functional MRI findings. Neuroimage Clin 9: 599-606, 2015.
- 6) Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M: Dry eye and Meige's syndrome. Br J Ophthalmol 81: 439-442, 1997.
- 7) Borsook D, Rosenthal P: Chronic (neuropathic) corneal pain and blepharospasm: five case reports. Pain 152: 2427-2431, 2011.
- 8) 細谷友雅: ドライアイの背景因子 眼瞼痙攣とドライアイ. あたらしい眼科 35: 885-890, 2018.
- 9) 若倉雅登, 井上治郎: 眼瞼けいれん患者における2006年ドライアイ診断基準の適用. 臨眼 62: 857-860, 2008.

## 眼瞼けいれんの治療の第一選択はボツリヌス治療ですか

### 回答

本邦では、眼瞼けいれんに対して保険適用の治療法は A 型ボツリヌス毒素治療（以下ボツリヌス治療）のみであり、ボツリヌス治療が第一選択といえる（1A）<sup>1)</sup>。海外で用いられる内服薬や外科的手術には保険適用がない。しかし、遮光眼鏡やクラッチ眼鏡も有効な治療法であり、ボツリヌス治療の効果に関わらず併用すべき治療である<sup>2-4)</sup>。（2B）

### 解説

ボツリヌス治療の有効性と安全性は、多くの報告<sup>5-10)</sup>から疑う余地はないが、質の高いランダム化比較試験がなかったために、2008 年の American Academy of Neurology は推奨レベルを B（should be considered）と結論付けている<sup>11)</sup>。しかし、カナダ<sup>12)</sup>、ヨーロッパの EFNS/MDS-ES (European Federation of Neurological Societies/Movement Disorder Society-European Section) Task Force<sup>13)</sup> はボツリヌス治療を第一選択と考えており、イタリアのガイドライン<sup>14)</sup>、イギリスのガイドライン<sup>15)</sup>、本邦のガイドライン<sup>1)</sup> もボツリヌス治療を第一選択としている。

感覚トリックを利用したクラッチ眼鏡は、最近、改良が加えられたものが相次いで報告され、その有効性と副作用がないことから、まず最初に試みる治療法となる可能性がある<sup>3,4)</sup>。遮光眼鏡も、大きな副作用のない良い対処法と考えられるが、劇的な改善が期待できるものではないため、ボツリヌス治療の効果に関係なく装用することが望ましい補助的な役割と考えられる<sup>1,2)</sup>。また、一次耐性、二次耐性を示すような難治例に対しては、眼瞼手術の併用が勧められるが、第一選択の治療とはいえない<sup>16)</sup>。眼瞼手術は一時的に有効ではあるが、恒久的な効果は期待しない方がよい<sup>16)</sup>。眼瞼手術を併用しつつボツリヌス治療を継続し、治療効果を持続させることが望ましい。内服薬としては、抗けいれん薬（clonazepam, carbamazepin, バルプロ酸ナトリウム）、抗コリン薬（trihexyphenidyl）、抗不安薬（diazepam, clonazepam, etizolam, brotizolam）、抗痙縮薬（baclofen）、選択的セロトニン取り込み阻害薬（SSRI）などが用いられているが、本邦では保険適用がないことと、薬剤性眼瞼けいれんの原因となりうることから積極的に用いるものではないが、内服する場合にはドパミン系薬物には増悪を招く可能性があるため最初は避けるべきである<sup>17)</sup>。（木村）

## 参考文献



- 1) 三村治, 河原正明, 清澤源弘, 中馬秀樹, 不二門尚, 山本紘子, 他; 日本神経眼科学会眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会: 眼瞼けいれん診療ガイドライン. 日眼会誌 115: 617-628, 2011.
- 2) Herz NL, Yen MT: Modulation of sensory photophobia in essential blepharospasm with chromatic lenses. *Ophthalmology* 112: 2208-2211, 2005.
- 3) Fantato A, Parulekar M, Elston J: A trial of a mechanical device for the treatment of blepharospasm. *Eye (Lond)* 33: 1803-1808, 2019.
- 4) Lorenzano D, Tansley S, Ezra DG: Sensory Trick Frames: A New Device for Blepharospasm Patients. *J Mov Disord* 12: 22-26, 2019.
- 5) Calace P, Cortese G, Piscopo R, Della Volpe G, Gagliardi V, Magli A, et al: Treatment of blepharospasm with botulinum neurotoxin type A: long-term results. *Eur J Ophthalmol* 13: 331-336, 2003.
- 6) Naumann M, Jankovic J: Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 20: 981-990, 2004.
- 7) 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.
- 8) Czyz CN, Burns JA, Petrie TP, Watkins JR, Cahill KV, Foster JA: Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome. *Am J Ophthalmol* 156: 173-177, 2013.
- 9) Vivancos-Matellano F, Rodríguez-Sanz A, Herrero-Infante Y, Mascías-Cadavid J: Efficacy and Safety of Long-Term Therapy with Type A Botulinum Toxin in Patients with Blepharospasm. *Neuroophthalmology* 43: 277-283, 2018.
- 10) Lee S, Park S, Lew H: Long-term Efficacy of Botulinum Neurotoxin-A Treatment for Essential Blepharospasm. *Korean J Ophthalmol* 32: 1-7, 2018.
- 11) Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology: 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.
- 12) The Canadian Movement Disorders Group: Consensus statement on physician training for the treatment of dystonia with botulinum toxin. The Canadian Movement Disorders Group. *Can J Neurol Sci* 19: 522, 1992.
- 13) Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al: A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 13: 433-444, 2006.
- 14) Berardelli A, Abbruzzese G, Bertolasi L, Cantarella G, Carella F, Currà A, et al: Guidelines for the therapeutic use of botulinum toxin in movement disorders. Italian Study Group for Movement Disorders, Italian Society of Neurology. *Ital J Neurol Sci* 18: 261-269, 1997.
- 15) Lee A: Summary. Lee A (Eds): Round Table Series 74-Optimal Patient Management with Botulinum Toxins: Evidence and Experience. Royal Society of Medicine Press, London, 77-78, 2002.

- 1 6) 三村治, 木村亜紀子, 一色佳彦: 難治性眼瞼痙攣患者に対する上眼瞼手術の影響. 神経眼科 34 : 429-434, 2017.
- 1 7) 目崎高広, 梶龍児: ジストニアへのリハビリアプローチ ジストニアの電気生理学的及び運動学的解析. J Clin Rehabil **10** : 114-118, 2001.

## ボツリヌス注射以外に治療はありますか

### 回答

眼瞼けいれんに対する第一選択はボツリヌス注射である(1A)。その他に内服治療や手術療法が行われているが、これらの治療法は補助療法と考えられている。すなわち、ボツリヌス治療が行えない症例や、治療効果が不十分な場合は、内服治療や手術療法が選択肢となりうる(2C)。

### 解説

瞬目の制御に大脳基底核が深く関与しているが、ドパミン、GABA、アセチルコリン、セロトニンなどの神経伝達物質が機能している<sup>1)</sup>。眼瞼けいれんの内服治療では、抗コリン薬、抗不安薬、抗けいれん薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、ドパミン受容体刺激薬などが使用されることがある<sup>1,2)</sup>。

Anderson らは 1,162 名に薬物治療を行い、43%の症例で有効性を認めたが、効果は一時的であったと報告している<sup>3)</sup>。比較的有効であった薬剤として、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬である lorazepam、エタノールアミン系抗ヒスタミン薬である orphenadrine、抗けいれん薬である clonazepam、抗コリン薬である trihexyphenidyl などが挙げられている<sup>3)</sup>。また Jankovic らも clonazepam が 67%の症例で有効であったと報告している<sup>4)</sup>。しかし Nutt ら<sup>5)</sup>による抗コリン薬の二重盲検試験では、ジストニアに対して有効であったのは 9 例中 1 例のみで、有効性は良好とはいえない。一方でベンゾジアゼピン系、チエノジアゼピン系の抗不安薬や睡眠薬は薬剤性眼瞼けいれんの原因になることが指摘され、使用には注意が必要である<sup>6)</sup>。

外科的治療には眼瞼皮膚切除、眼輪筋切除術、Müller 筋縫合術、前頭筋・眉毛吊り上げ術、顔面神経切除術などが行われる。なかでも眼輪筋切除術<sup>7,8)</sup>、前頭筋、眉毛吊り上げが治療の主流となっている<sup>9,10)</sup>。外科的治療の有効性が報告されているが<sup>11)</sup>、外科的治療でも眼瞼けいれんの完治は期待できないとされ、ボトックス療法の注射間隔を延長させる、補完的な治療法とみなされている<sup>12)</sup>。

(奥)

## 参考文献



- 1) Hirabayashi KE, Vagefi MR: Oral Pharmacotherapy for Benign Essential Blepharospasm. *Int Ophthalmol Clin* 58: 33-47, 2018.
- 2) Hallett M, Daroff RB: Blepharospasm: report of a workshop. *Neurology* 46: 1213-1218, 1996.
- 3) Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR: Blepharospasm: past, present, and future. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 14: 305-317, 1998.
- 4) Jankovic J, Ford J: Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 13: 402-411, 1983.
- 5) Nutt JG, Hammerstad JP, deGarmo P, Carter J: Cranial dystonia: double-blind crossover study of anticholinergics. *Neurology* 34: 215-217, 1984.
- 6) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J : Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 506-507, 2004.
- 7) Gillum WN, Anderson RL: Blepharospasm surgery. An anatomical approach. *Arch Ophthalmol* 99: 1056-1062, 1981.
- 8) 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.
- 9) Roggenkämper P, Nüssgens Z: Frontalis suspension in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum-toxin therapy: long-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235: 486-489, 1997.
- 10) Wabbels B, Roggenkämper P: Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 45-50, 2007.
- 11) Timlin HM, Jiang K, Ezra DG: Impact of Upper Eyelid Surgery on Symptom Severity and Frequency in Benign Essential Blepharospasm. *J Mov Disord* 14: 53-59, 2023.
- 12) 三村治, 木村亜紀子, 一色佳彦 : 難治性眼瞼痙攣患者に対する上眼瞼手術の影響. *神経眼科* 34 : 429-434, 2017.

## ボツリヌス治療の効果と限界を教えてください

### 回答

ボツリヌス治療は、その薬理効果がおおよそ3か月とされており、治療効果を維持するために定期的に反復注射を要する治療である<sup>1)</sup>。ただし、「眼瞼けいれん」には、わずかではあるが、その疾患自体に自然寛解の報告があること<sup>2-4)</sup>、さらに、ボツリヌス治療を継続して受けている患者の中にも頻度は高くはないが、自覚的寛解が認められることもある<sup>5-8)</sup>。自然寛解は10%以下であり、やはり、多くはボツリヌス治療の継続が必要であるが、長期にわたっても安定した治療効果が得られるとする報告が多くを占める<sup>9,10)</sup>。(2C)

### 解説

1980年代、本態性眼瞼けいれん（メージュ症候群含む）における自然寛解率は、Jankovicら<sup>2)</sup>が244例中6例（2.5%）、Grandasら<sup>3)</sup>が264例中5例（1.9%）、と報告した。1990年代に入り、Castelbuonoら<sup>4)</sup>が238例中27例（11.3%）に自覚的寛解がみられ、それらは、発症から寛解までの期間は約5年であり、寛解の期間は平均約6年であったことを報告している。27例中22例は内服治療もしていなかったことから、眼瞼けいれんの中には一定の割合で自然寛解があるといえる<sup>4)</sup>。一方、7年以上経過をみた、ボツリヌス治療を継続して受けていた50例の報告では、3例（6%）が3、4、6回のボツリヌス注射後に5年以上の寛解を認めた報告がある<sup>5)</sup>。さらにMaurielloら<sup>6)</sup>は5年後、11年間の観察で、ボツリヌス治療を受けている228例中18例（6.9%）に寛解が、さらに、眼瞼手術を併用することで3例（1.3%）が寛解し、合計228例中21例（9.2%）に寛解が認められたことを報告した。Calaceら<sup>7)</sup>も21年間で、ボツリヌス治療を受けていた178例中3例（1.7%）に寛解を認めたことを報告している。本邦では153例中14例（9.2%）に寛解がみられた報告があり、年齢が若く、発症から早期に治療を開始した症例に寛解が多かった<sup>8)</sup>。眼瞼けいれんに対するボツリヌス治療は一生続くと思われ、治療効果を維持しつつ、寛解も期待できると考えることができる。また、5年以上の長期における治療効果では、2018年の韓国からの報告<sup>9)</sup>では、総投与量は変化しないが投与間隔は有意に短くなるという報告がなされたが、2020年の中国からの報告<sup>10)</sup>では、総投与量は5年目で最初の年より有意な増加を認めたが（平均32単位→36単位）、投与間隔は、10年目と11年目で最初の年より有意に延長した（平均3.6か月→4.0か月）と報告されており、総投与量と投与間隔においては一定の法則はみられない。しかし、どちらの報告<sup>9,10)</sup>も、治療効果は維持されていたことから、長期にわたりボツリヌス治療は効果の減弱を認めないと考えられる。（木村）



## 参考文献



- 1) 三村治, 河原正明, 清澤源弘, 中馬秀樹, 不二門尚, 山本紘子, 他 ; 日本神経眼科学会眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会 : 眼瞼けいれん診療ガイドライン. 日眼会誌 115 : 617-628, 2011.
- 2) Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371-376, 1984.
- 3) Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD: Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 767-772, 1988.
- 4) Castelbuono A, Miller NR: Spontaneous remission in patients with essential blepharospasm and Meige syndrome. *Am J Ophthalmol* 126: 432-435, 1998.
- 5) Mauriello JA, Aljian J: Natural history of treatment of facial dyskinesias with botulinum toxin: a study of 50 consecutive patients over seven years. *Br J Ophthalmol* 75: 737-739, 1991.
- 6) Mauriello JA Jr, Dhillon S, Leone T, Pakeman B, Mostafavi R, Yopez MC: Treatment selections of 239 patients with blepharospasm and Meige syndrome over 11 years. *Br J Ophthalmol* 80: 1073-1076, 1996.
- 7) Calace P, Cortese G, Piscopo R, Della Volpe G, Gagliardi V, Magli A, et al: Treatment of blepharospasm with botulinum neurotoxin type A: long-term results. *Eur J Ophthalmol* 13: 331-336, 2003.
- 8) 木村亜紀子, 鈴木温, 鈴木克彦, 三村治 : ボツリヌス療法は根治療法となりうるか. 臨眼 58 : 695-698, 2004.
- 9) Lee S, Park S, Lew H: Long-term Efficacy of Botulinum Neurotoxin-A Treatment for Essential Blepharospasm. *Korean J Ophthalmol* 32: 1-7, 2018.
- 10) Fang XB, Xie MS, Song ZB, Zhong ZG, Wang Y, Ou ZL, et al: Long-term treatment of blepharospasm with botulinum toxin A: a service-based study over a 16-year follow-up in southern China. *Neurol Sci* 41: 645-652, 2020.

## ボトックス注射を開始するときの説明としてどのような点に注意を払いますか

### 回答

眼瞼けいれんの治療は根治治療がなく対症療法となるが、その中でもボトックス注射は治療の主体となる。ボトックス投与前にはその効果や副作用について説明しておく必要がある。ポイントとしては ①対症療法であり、効果は一時的で根本的治療ではないこと ②効果は個人差が大きく、どの程度効果がでるかは注射を施行してみなければわからないこと ③副作用としては皮下出血、兎眼や眼瞼下垂、顔のこわばりなどの症状が一時的にでる可能性があること ④保険適応だが高額であることを説明する<sup>1)</sup>。(1A)

### 解説

ボトックスの注射の効果について

ボトックス注射は眼輪筋の筋力を低下させることで眼周囲の緊張をやわらげ開瞼しやすくするのが目的であり、根治治療ではない。また効果がどの程度でるかが症例ごとに異なり、効果の予測は困難である。著明な効果を示す症例もあれば、まったく症状の軽減には効果のない症例や逆にボトックス治療後の違和感などのほうが合わないといった症例もある。

ボトックスの副作用について

眼輪筋を麻痺させるために眼瞼下垂や表情が作りにくいなど副作用がでる可能性があること、皮下出血がおこる可能性など副作用を説明しておく。副作用が出たとしても一時的であることを説明しておく。

費用について

保険診療ではあるが1回の注射も高額なので治療費についても説明しておく。

ボトックスの投与禁忌疾患（表1）

ボトックス注射投与にあたっては投与禁忌となるような全身的な疾患や投薬がないか、慎重投与とされている眼科疾患がないか（狭隅角眼）、妊娠していないかなど確認する。（山上）

表1 ボトックス投与禁忌疾患および慎重投与<sup>2)</sup>

#### 禁忌

- 1.全身性の神経筋接合部障害を持つ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）
- 2.妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦

## 慎重投与

- 1.慢性呼吸器障害のある患者
- 2.重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者
- 3.閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因（狭隅角等）のある患者
- 4.神経学的障害のある患者

## 参考文献



- 1) 清澤源弘, 小町祐子, 高橋真美: 眼瞼痙攣の治療. 神経眼科 34: 411-420, 2017.
- 2) ボトックス A型ボツリヌス毒素製剤 添付文書. (2021年4月改訂(第1版))

## 眼瞼けいれんにおけるボツリヌス注射治療において，麻酔，注射法，注射部位，回数や間隔などによって効果が変わりますか

### 回答

注射部位，注射単位によって効果は変化する．ボツリヌス注射の効果には個人差があるため，投与量が安定するまでは，注射毎に効果を確認し，部位，単位の見直しが必要である．(2C)

### 解説

ボツリヌス毒素療法（BTX）の眼瞼注射時の疼痛緩和にはいくつかの報告がある．注射針を 30G から 32G に変更することや，注射前の眼周囲のクーリング<sup>1)</sup>，またはリドカインテープの貼付<sup>2)</sup>やリドカイン・プロピトカイン配合クリーム(エムラ®クリーム)の塗布<sup>3)</sup>が報告されている．ボトックスの溶解は投与単位に応じて 1-2ml の生食で希釈をする．ボトックス注用 50 単位を 1ml の生食で溶解すると 0.1ml が 5.0 単位，2ml の生食で溶解すると 0.1ml が 2.5 単位となる．ボトックスの溶解時に，ボトルを激しく攪拌したり，泡立てるような溶解はボツリヌス毒素活性を下げる（ボトックスの効果減弱）恐れがあるので，柔らかく遠心し溶解する．希釈後は 1ml のシリンジでボトルから吸い上げ 30G もしくは，32G 針を付ける．作り置きはせず溶解後にはすぐに使用する．投与予定部位を消毒し，初回投与部位は眼周囲の 8 から 12 か所へ各 1.25 単位から 2.5 単位を眼瞼挙筋と涙点は避けて皮下注射する．閉瞼筋力測定法を用いて，A 型ボツリヌス毒素の効果をみた報告では，低用量よりも高用量のほうが筋力を低下させる効果が強い<sup>4)</sup>ため，症状の重症度に応じ，投与単位を変化させる．添付文書には筋肉内投与と記載があるが，眼輪筋は表層筋のため深く刺入する必要はない．逆に深く刺入すると眼瞼挙筋への影響を来し眼瞼下垂が出現することがある．眼窩部眼輪筋（外側縁，下縁）は投与対象部位となっているが，効果が薄い症例もあるため，既報の投与部位，眼周囲 12 か所（6 か所×両眼）（図 1）<sup>4)</sup>を基本とし症例ごとにアレンジをする．投与部位は瞼板前部（pretarsal portion）のほうが，隔膜前部（preseptal portion）より治療成績がよく，最大効果が得られ，かつ効果が持続し副作用が少ない<sup>5,6)</sup>．ボトックスの効果は平均 3～6 か月続き<sup>7-9)</sup>，効果が切れたら追加投与を検討する．効果が短い症例も存在するが 2 か月を切る再投与は避けるべきである．投与量が安定するまでは効果判定のため投与後 1 か月で診察をし，効果判定をする．再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが，ボトックス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見られる閉瞼不全，眼瞼下垂等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こと．症状に応じて顴眉筋，鼻根筋，鼻筋への追加投与も検討する．また，1 か月間に累積で 45 単位を超える投与は避ける．

ボトックスの副作用は局所性のものがほとんどで、全身性の副作用はまれである。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%）、兔眼・閉瞼不全 138 例（2.14%）、流涙 67 例（1.04%）である<sup>10)</sup>が、いずれも可逆的である。また、少量から投与毎に投与量を増量する方法や深く刺入することを避けることでさらに副作用を軽減することができる。（後関）

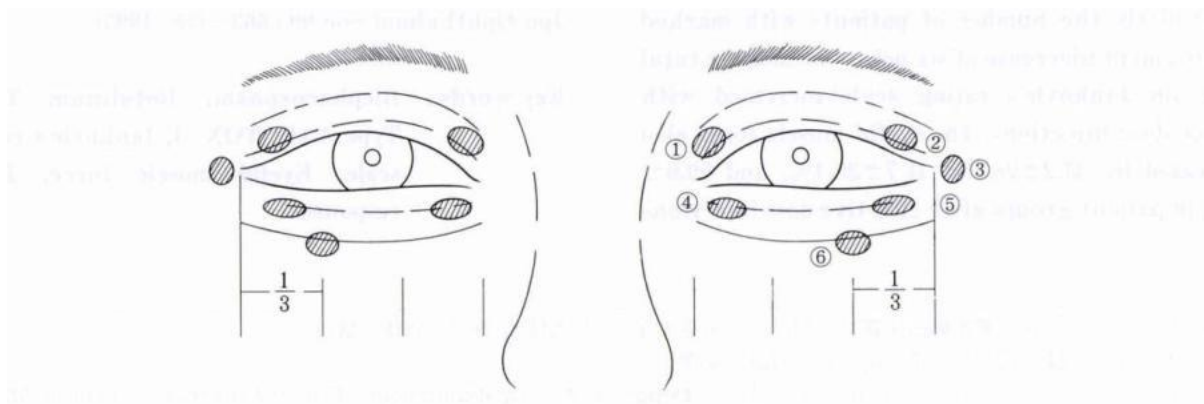
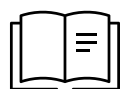


図 1 ボトックスの注射部位（文献 4 より許可を得て転載）

1 眼当たり眼瞼部眼輪筋 4 か所（①,②,④,⑤）を基本の投与部位として、眼窩部眼輪筋（③,⑥）は症状に応じ追加をする。

#### 参考文献



- 1) Linder JS, Edmonson BC, Laquis SJ, Drewry RD Jr, Fleming JC: Skin cooling before periocular botulinum toxin A injection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 18: 441-442, 2002.
- 2) 渡部暁也, 西起史, 西佳代: A 型ボツリヌス毒素治療に併用したリドカインテープの効果. *臨眼* 60: 615-619, 2006.
- 3) Söylev MF, Koçak N, Kuvaki B, Ozkan SB, Kir E: Anesthesia with EMLA cream for botulinum A toxin injection into eyelids. *Ophthalmologica* 216: 355-358, 2002.
- 4) 岩重博康, 根本裕次, 高橋英樹, 丸尾敏夫: 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. *日眼会誌* 99: 663-668, 1995.
- 5) Lolekha P, Choolam A, Kulkantrakorn K: A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques. *Neurol Sci* 38: 2031-2036, 2017.
- 6) Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F: Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 249: 64-68, 2002.
- 7) Cannon PS, MacKenzie KR, Cook AE, Leatherbarrow B: Difference in response to botulinum toxin type A treatment between patients with benign essential

blepharospasm and hemifacial spasm. Clin Exp Ophthalmol 38: 688-691, 2010.

- 8) Lee S, Park S, Lew H: Long-term Efficacy of Botulinum Neurotoxin-A Treatment for Essential Blepharospasm. Korean J Ophthalmol 32: 1-7, 2018.
- 9) Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR: Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. Clin Exp Ophthalmol 42: 254-261, 2014.
- 10) ボトックス A型ボツリヌス毒素製剤 添付文書. (2019年12月改訂(第22版))

## ボツリヌス治療の副作用と対処法を教えてください

### 回答

ボツリヌス治療による主な副作用には、眼瞼下垂(2%)、兔眼・閉瞼不全(2%)、流涙(1%)などがあるが、これらは、ボツリヌス毒素の効果消失とともに改善する(1B)。兔眼・閉瞼不全により重篤な角膜露出が起こった場合には、人工涙液等の点眼や夜間のアイパッチなどにより角膜の乾燥を防ぐ必要がある。アナフィラキシーショック(0.01%)が起こった場合には、血圧維持、体液補充管理、気道確保等の処置を行う。嚥下障害、肺炎、白血球数減少、めまい、下痢などの遠隔症状が起こることもまれにある。慢性的な副作用として、効果の減弱が起こることもある。

### 解説

眼瞼けいれんに対してボツリヌス治療を行った場合には、全体で10%程度に副作用が起こると報告されている。投与直後から起こる主な副作用として、眼瞼下垂(2%)、兔眼・閉瞼不全(2%)、流涙(1%)、複視(頻度不明)などが挙げられる<sup>1)</sup>。眼瞼下垂は、眼輪筋だけでなく上眼瞼挙筋にもボツリヌス毒素の効果が及んだ場合に起こり、兔眼・閉瞼不全は眼輪筋への効果が強すぎる場合に起こりうる。これらの副作用は、ボツリヌス毒素の効果が消失するにしたがって通常改善する。しかし、兔眼・閉瞼不全により重篤な角膜露出が起こった場合、角膜びらん・角膜潰瘍・角膜穿孔を起こす可能性があるため、人工涙液等の点眼や夜間のアイパッチなどにより角膜の乾燥を防ぐ必要がある。注射部位の疼痛、浮腫、発赤、皮下出血、一過性知覚過敏や調節不調<sup>2)</sup>などが起こることがある。皮下出血の頻度は、数%~30%とされているが、抗血栓薬を使用しているてもその頻度は増大しないと報告されている<sup>3)</sup>。また、頻度は低い(0.01%)がアレルギー性の副作用として、アナフィラキシーショック、血清病を起こす可能性がある<sup>4)</sup>。呼吸困難、全身紅潮、血管浮腫、発疹等の症状がみられた場合には、投与を中止し、血圧維持、体液補充管理、気道確保等の処置を行う。まれに、嚥下障害、肺炎、白血球数減少、めまい、下痢などの遠隔症状が起こることもある<sup>4)</sup>。慢性的な副作用として、ボツリヌス治療を繰り返し行うことによって効果の減弱が起こり、注射部位を増加させたり濃度を濃くする必要が生じることがある<sup>5)</sup>。効果の減弱の原因がまれにボツリヌス毒素に対する抗体産生であることもある<sup>6)</sup>が、その場合には、投与単位の増量は無効である。(鈴木)

## 参考文献



- 1) 三村治, 河原正明, 清澤源弘, 中馬秀樹, 不二門尚, 山本紘子, 他 ; 日本神経眼科学会眼瞼痙攣診療ガイドライン委員会 : 眼瞼けいれん診療ガイドライン. 日眼会誌 **115** : 617-628, 2011.
- 2) Price J, O'Day J: Efficacy and side effects of botulinum toxin treatment for blepharospasm and hemifacial spasm. *Aust N Z J Ophthalmol* 22: 255-260, 1994.
- 3) Wenniger FC, Wabbels B: Frequency of Hemorrhagic Side Effects of Botulinum Neurotoxin Treatment in Patients with Blepharospasm and Hemifacial Spasm on Antithrombotic Medication. *Toxins (Basel)* 14:769, 2022.
- 4) ボトックス注用 50 単位・ボトックス注用 100 単位 添付文書. グラクソ・スミスクライン株式会社, 2018 年 5 月改訂.
- 5) 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.
- 6) Conte A, Fabbrini G, Belvisi D, Marsili L, Di Stasio F, Berardelli A: Electrical activation of the orbicularis oculi muscle does not increase the effectiveness of botulinum toxin type A in patients with blepharospasm. *Eur J Neurol* 17: 449-455, 2010.



## 本態性以外の眼瞼けいれんにもボツリヌス治療が有効なのでしょう か

### 回答

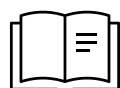
症候性眼瞼けいれんであるパーキンソン病に合併した眼瞼けいれんのボツリヌス治療は、80%以上の患者で有効と報告されている。薬剤性眼瞼けいれんについてもボツリヌス治療の効果は、本態性眼瞼けいれんと有意差がなかったと報告されている。(1B)

### 解説

症候性眼瞼けいれんの代表であるパーキンソン病に合併する眼瞼けいれんのボツリヌス毒素療法 (BTX) の治療成績は過去に 2 報ある。一つは 12 人の眼瞼けいれんを有するパーキンソン病患者に対し BTX を施行し、87%で改善を認めた (著しく改善 56%, 改善 31%)<sup>1)</sup>。もう一つの報告は、眼瞼けいれんと開瞼失行の二種類のジストニアを伴うパーキンソン病患者に対し BTX を施行し、83%が治療に反応ありと報告があった<sup>2)</sup>。

日本人を対象とした Wakakura らの後ろ向きコホート研究<sup>3)</sup> では眼瞼けいれん 1,115 例中の 359 例 (32%) が薬剤性眼瞼けいれん、674 例 (60%) が本態性眼瞼けいれんであり、その BTX の満足度には統計学的有意差はなかったと報告している。このことから、薬剤性眼瞼けいれんには BTX は有効だといえる。(後関)

#### 参考文献



- 1) Martinez-Ramirez D, Giugni JC, Hastings E, Wagle Shukla A, Malaty IA, Okun MS, et al: Comparable botulinum toxin outcomes between primary and secondary blepharospasm: a retrospective analysis. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 4: 286, 2014.
- 2) Krack P, Marion MH: "Apraxia of lid opening," a focal eyelid dystonia: clinical study of 32 patients. Mov Disord 9: 610-615, 1994.
- 3) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. Neuroophthalmology 42: 275-283, 2018.

## 眼瞼以外に口舌や鼻周囲にも不随意運動が見られますがどう治療したらよいでしょうか

### 回答

眼瞼以外に、口や下顎の異常運動がみられる疾患としてメージュ症候群が知られている。メージュ症候群の治療には、ボツリヌス療法が第一選択となる(1B)。また内服療法も試みられている(2C)。最近では脳深部刺激療法 Deep brain stimulation (DBS) の有効性が報告されている(2D)。

### 解説

眼瞼けいれんに、下顎や口の異常運動（顎口腔ジストニア）が合併した疾患として、メージュ症候群が知られている。さらに頸部に異常運動がおよぶこともある（頸部ジストニア）。メージュ症候群に対してもボツリヌス注射は有効で、第一選択の治療となっている<sup>1-3)</sup>。しかし眼瞼けいれんと比較すると、有効率は低いとされ、Jankovic らによる二重盲検試験の結果では、眼瞼けいれんでは全例で改善を認めたのに対し、顎口腔頸部ジストニアでの有効率は 37.5%であったと報告されている<sup>2)</sup>。

内服療法では抗コリン薬（trihexyphenidyl, benztropine）、ベンゾジアゼピン系抗不安薬（clonazepam, lorazepam）、GABA 作動薬である baclofen などが使用されているが、顕著な効果は得られていない<sup>4)</sup>。Cramer らはメージュ症候群を含む 50 例の眼瞼けいれん、顎口腔ジストニアで検討した結果、抗コリン薬である trihexyphenidyl が 83%、lithium が 58%の症例で有効であったと報告している<sup>5)</sup>。橋本らは、89 例のメージュ症候群を含むジストニア患者にアンケート調査を行い、有効率はドパミン阻害薬である sulpride が約 60%、次いで diazepam, trihexyphenidyl などが有効であったと報告している<sup>6)</sup>。

近年では、ボツリヌス療法で改善しない難治性のメージュ症候群に対して少数例の報告であるが、脳深部刺激療法 Deep brain stimulation (DBS) の有効性が報告されている<sup>7,8)</sup>。（奥）

## 参考文献



- 1) Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD: Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 767-772, 1988.
- 2) Jankovic J, Orman J: Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 37: 616-623, 1987.
- 3) Mauriello JA Jr, Dhillon S, Leone T, Pakeman B, Mostafavi R, Yopez MC: Treatment selections of 239 patients with blepharospasm and Meige syndrome over 11 years. *Br J Ophthalmol* 80: 1073-1076, 1996.
- 4) Jankovic J, Orman J: Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371-376, 1984.
- 5) Cramer H, Otto K: Meige's syndrome: Clinical findings and therapeutic results in 50 patients. *Neuroophthalmology* 6: 3-15, 1986.
- 6) 橋本隆男, 柳沢信夫, 太田節子: ジストニアの薬物治療全国アンケート調査集計結果. *神研の進歩* 31: 873-883, 1987.
- 7) Horisawa S, Ochiai T, Goto S, Nakajima T, Takeda N, Kawamata T, et al: Long-term outcome of pallidal stimulation for Meige syndrome. *J Neurosurg* 130: 84-89, 2018.
- 8) Wang X, Zhang Z, Mao Z, Yu X: Deep brain stimulation for Meige syndrome: a meta-analysis with individual patient data. *J Neurol* 266: 2646-2656, 2019.

## 眼瞼けいれんのボツリヌス注射が痛いのはどうにかできませんか

### 回答

ボツリヌス注射による痛みを軽減する方法として、アイスパックなどによる注射予定部位の冷却が広く行われている(1C)。冷却スプレーと局所麻酔クリームによる前処置は、同等に痛みの閾値を上昇させる。冷氣システムによる冷却とアイスパックによる冷却も有意に同等に疼痛を軽減する。リドカインテープも有意に痛みを減少させる。また、細い注射針を用いて投与することによって痛みを軽減できる可能性がある(2C)。30ゲージ針と32ゲージ針との比較では32ゲージ針のほうが痛みスコアが低かったとする報告と有意差がみられなかったとする報告の両方がある。

### 解説

ボツリヌス注射による痛みを軽減する方法のうち、最も簡便で広く行われているのは、アイスパックなどによる注射予定部位の冷却である。冷却により痛覚を一時的に麻痺させることにより痛みが抑制されと考えられている。Parackaら<sup>1)</sup>は、冷却スプレーおよび局所麻酔クリームによる前処置後の針刺し刺激による痛みの閾値について調べている。無処置時の痛みを自覚する閾値は、 $39 \pm 36.9$  mN だったが、処置後は、冷却スプレーが  $173.4 \pm 111.3$  mN ( $p = 0.001$ )、局所麻酔クリームが  $177.7 \pm 108.5$  mN ( $p < 0.001$ ) と両者ともに閾値の上昇がみられた。両者の前処置間において有意差はみられなかった。Becharaら<sup>2)</sup>は、無処置、冷氣システムによる冷却後、アイスパックによる冷却後の3通りでボツリヌス注射時の疼痛スコアを比較したが、無処置の平均疼痛スコアが7.4だったのに対し、冷氣システムは2.5、アイスパックは2.0とどちらの冷却方法も有意に疼痛を軽減し、冷氣システムとアイスパックとの有意差はなかった。また、片側の眼瞼にリドカインテープ、反対眼にプラセボテープをランダムに貼ってボツリヌス注射の痛みについて調べた研究<sup>3)</sup>では、リドカインテープが有意に痛みを抑制したと報告している。他方、投与に使用する注射針の太さも痛みの程度に影響を与えと考えられている。Segzinら<sup>4)</sup>は、健常人に対し眉間、額、目尻、頬の各部位に30ゲージおよびより細い33ゲージ針を用いて生理食塩水を注射し、2種類の針による痛みの程度について比較した。疼痛スコアは、額においてのみ33ゲージ針のほうが有意に低かったが、他の部位では有意差はなかった。顔面における痛みスコアを30ゲージ針と32ゲージ針とで比較した研究では、32ゲージ針のほうが痛みスコアが低かったとする報告<sup>5)</sup>と有意差がみられなかったとする報告<sup>6)</sup>がある。冷却などによる前処置を行い、できるだけ細い注射針を使用することによって、注射による痛みをある程度減弱させることができる。

(鈴木)

## 参考文献



- 1) Paracka L, Kollwe K, Wegner F, Dressler D: Strategies to decrease injection site pain in botulinum toxin therapy. *J Neural Transm (Vienna)* 124: 1213-1216, 2017.
- 2) Bechara FG, Sand M, Altmeyer P, Sand D, Hoffmann K: Skin cooling for botulinum toxin A injection in patients with focal axillary hyperhidrosis: a prospective, randomized, controlled study. *Ann Plast Surg* 58: 299-302, 2007.
- 3) Onguchi T, Takano Y, Dogru M, Ono M, Tsubota K: Lidocaine tape (Penles) reduces the pain of botulinum toxin injection for Meige syndrome. *Am J Ophthalmol* 138: 654-655, 2004.
- 4) Sezgin B, Ozel B, Bulam H, Guney K, Tuncer S, Cenetoglu S: The Effect of Microneedle Thickness on Pain During Minimally Invasive Facial Procedures: A Clinical Study. *Aesthet Surg J* 34: 757-765, 2014.
- 5) Alam M, Geisler A, Sadhwani D, Goyal A, Poon E, Nodzenski M, et al: Effect of Needle Size on Pain Perception in Patients Treated With Botulinum Toxin Type A Injections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 151: 1194-1199, 2015.
- 6) Yomtoob DE, Dewan MA, Lee MS, Harrison AR: Comparison of pain scores with 30-gauge and 32-gauge needles for periocular botulinum toxin type a injections. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 25: 376-377, 2009.

## 眼瞼けいれんの薬物治療（ボツリヌス治療以外）にはどのようなものがあり、どう位置付けられますか

### 回答

ボツリヌス治療を選択できないときの薬物療法としてはトリヘキシフェニジル、バクロフェン、クロナゼパム、テトラペナジン、ゾルピデムが有効とする報告があるが、確立されたエビデンスはなく、適応と副作用の面で充分量を投与できないことも問題となり、補助療法の域を出ない(2C)。メチルフェニデートの有効性が指摘されているが適応に課題がある(2C)。

### 解説

眼瞼けいれんにはボツリヌス治療が第一選択である<sup>1-3)</sup>。何らかの服薬をしている患者については診断上薬剤誘発性でないかを見極める必要がある。薬剤誘発性の場合には当該薬を変更することで著明な改善が得られた報告があり、薬剤変更は重要な選択肢である<sup>4)</sup>。薬剤誘発性であることを確認するため精神疾患に対する治療について患者から十分な情報を得る必要がある。

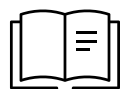
Balash ら<sup>5)</sup> はジストニアに対する経口薬についての evidence based review において、トリヘキシフェニジルは大容量で若年層の節性、全身性ジストニアに有効であるとしている。しかし眼瞼けいれんに特定した検討ではない。

眼瞼けいれんに対して Jankovic ら<sup>6)</sup> は内服治療としてテトラペナジン（ハンチントン病に用いる経口薬物）、リチウム、エルドパ/カルビドパ製剤、クロナゼパムを挙げている。Boghen らはボツリヌスを使用できないときの薬物療法として次の順番で試すことを勧めた。すなわち、トリヘキシフェニジル、バクロフェン、クロナゼパム、そしてテトラペナジンであり、次の処方に移る前に耐えられる最高用量を 1～2 か月試すべきであるとした<sup>3)</sup>。片側顔面痙攣と眼瞼けいれんに対してボツリヌス毒素治療と同時にカルバマゼピンを併用すると完全寛解率が有意に上昇したとする報告がある<sup>7)</sup>。上司ら<sup>8)</sup> はメージュ症候群の検討でメチルフェニデート、トリヘキシフェニジル、セルレチドが奏功したと記述している。目崎らは脳神経内科医を対象とした各種ジストニアの治療に関する後ろ向きアンケート調査で 4 病態全てに内服治療が第一選択とした回答が多く、いずれも抗コリン薬が挙げられた。眼瞼けいれん、痙攣性斜頸ともにボツリヌス毒素は第 2 選択までに入っていた。眼瞼けいれんにおいてよく使われたのは抗痙攣薬（クロナゼパムが主）、抗コリン薬（トリヘキシフェニジル）、抗不安薬（ジアゼパム）、抗ドパミン薬であった。目崎らそして神経学会のジストニア治療ガイドラインにおいては、遅発性症候群をもたらす観点から抗ドパミン薬は推奨できないとしている<sup>9)</sup>。ゾルピデムは最初にパーキンソン病患者での効果が示され<sup>10)</sup>、ある種のジストニアに対する効果も報告された<sup>11)</sup>。Miyazaki らはゾルピデム（5～20mg）を 34 例のジストニア患者に使用。全身性、メージュ/眼瞼けいれん、書痙の患者でスケール上においてそれぞれ 27.8, 17.8, 31%の改善が見られ、ほぼトリヘキシフェニジルと同等であったとしている<sup>12,13)</sup>。

一方、ゾルピデムを含むベンゾジアゼピン関連薬の連用が眼瞼けいれんの誘因になることがあると報告されている<sup>14,15)</sup>。古くからメチルフェニデートの有効性が指摘されている<sup>8,16)</sup>。Priceら<sup>17)</sup>はボツリヌス毒素などで治療中の本態性眼瞼けいれん患者 7 名を対象として、メチルフェニデート投与前および投与 2 時間後にビデオ撮影、表面筋電図などを施行、前後で比較したが 14 中 13 例で平均電圧が有意に低下し、すべての対象において症状の改善が見られ、プラセボと比較した無作為化比較試験が必要とした。本邦においては適応、処方医師とも厳格に制限されている。

注 テトラベナジン：本邦ではハンチントン病に伴う舞踏運動に使用可能。メチルフェニデート：本邦ではナルコレプシー、注意欠陥/多動性障害において保険適応。 (野倉)

## 参考文献



- 1) Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology: 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.
- 2) Kenney C, Jankovic J: Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm (Vienna)* 115: 585-591, 2008.
- 3) Boghen DR, Lesser RL: Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Curr Treat Options Neurol* 2: 393-400, 2000.
- 4) Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Atake K: Marked Improvement of Meige Syndrome in a Japanese Male Patient with Schizophrenia After Switching from Risperidone to Paliperidone: A Case Report. *J UOEH* 38: 233-236, 2016.
- 5) Balash Y, Giladi N: Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur J Neurol* 11: 361-370, 2004.
- 6) Jankovic J, Ford J: Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 13: 402-411, 1983.
- 7) Li XH, Lin SC, Hu YF, Liu LY, Liu JB, Hong YC: Efficacy of carbamazepine combined with botulinum toxin a in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Eye Sci* 27: 178-181, 2012.
- 8) 上司郁男, 山田達夫, 得丸幸夫, 平山恵造: Meige 症候群の病状変遷とその因子分析. *臨神経* 35: 231-236, 1995.
- 9) 日本神経学会 (監), 「ジストニア診療ガイドライン」作成委員会 (編): ジストニア診療ガイドライン 2018. 南江堂, 東京, 2018.
- 10) Daniele A, Albanese A, Gainotti G, Gregori B, Bartolomeo P: Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet* 349: 1222-1223, 1997.
- 11) Evidente VG: Zolpidem improves dystonia in "Lubag" or X-linked dystonia-parkinsonism syndrome. *Neurology* 58: 662-663, 2002.
- 12) Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, Izumi Y, Miki T, Kaji R: Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front Neurol* 3: 58, 2012.
- 13) Jabbari B, Scherokman B, Gunderson CH, Rosenberg ML, Miller J: Treatment of

movement disorders with trihexyphenidyl. *Mov Disord* 4: 202-212, 1989.

- 1 4 ) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J: Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 506-507, 2004.
- 1 5 ) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 1 6 ) Eftekhari K, Choe CH, Vagefi MR, Gausas RE, Eckstein LA: Oral methylphenidate for the treatment of refractory facial dystonias. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 31: e65-66, 2015.
- 1 7 ) Price KM, Ramey NA, Richard MJ, Woodward DJ, Woodward JA: Can methylphenidate objectively provide relief in patients with uncontrolled blepharospasm? A pilot study using surface electromyography. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 26: 353-356, 2010.



## 眼瞼けいれんに点眼治療は有効でしょうか

### 回答

人工涙液などの従来の点眼治療は無効であると考えられるが、近年登場してきた新規作用機序の点眼薬についての有効性は不明である。(2D)

### 解説

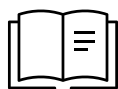
眼瞼けいれんに対する点眼治療についてのほとんどは、人工涙液などの従来治療が無効であったと報告している。ドライアイ様症状を有する325例を対象にした検討では、人工涙液、低濃度ステロイドなどの局所治療が49例(14.2%)には無効であり、そのうち28例(57%)についてはメージュ症候群と診断できたとしている<sup>1)</sup>。

しかしながら、人工涙液や低濃度ステロイドなどの選択肢しか無かった時代の報告であり、現在新しく登場してきた日本国内および世界で用いることができる新規作用機序を有する点眼薬に関する効果は十分に検証されていない。そのような中で、近年、A型ボツリヌス毒素治療中の眼瞼けいれんの自覚症状と眼表面所見に0.3%ヒアルロン酸点眼が有効であることが報告されており<sup>2)</sup>、今後の更なる検討が待たれる。

一方で、眼瞼けいれん患者に対して、診断を目的として点眼麻酔を投与したところ、5症例のうち4症例では、眼表面の痛みなどの感覚過敏症状および瞬目異常を緩和できたと報告されている<sup>3)</sup>。このことは、眼表面からの三叉神経刺激の遮断が眼瞼けいれんの症状を改善する可能性を示していると考えられる。眼瞼けいれん20例について、角膜知覚神経を生体共焦点顕微鏡を用いて観察した報告では、神経線維の密度低下や屈曲などの形態学的変化や炎症細胞の浸潤などが観察されており<sup>4)</sup>、末梢感覚神経からの入力変化が生じていることが推察される。したがって、眼表面からの末梢感覚入力を改善するような局所治療が登場してくることで眼瞼けいれんの症状が緩和できる可能性があると思われる、今後の検討が期待される。

(田川)

#### 参考文献



- 1) Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M: Dry eye and Meige's syndrome. Br J Ophthalmol 81: 439-442, 1997.
- 2) Poonyathalang A, Tiraset N, Rattanathamsakul N: Effectiveness of 0.3% Hyaluronic Acid Eye Drops for Benign Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm with Botulinum Toxin-induced Dry Eye. Plast Reconstr Surg Glob Open 12: e6050, 2024.
- 3) Borsook D, Rosenthal P: Chronic (neuropathic) corneal pain and blepharospasm: five case reports. Pain 152: 2427-2431, 2011.

- 4) Fayers T, Shaw SR, Hau SC, Ezra DG: Changes in corneal aesthesiometry and the sub-basal nerve plexus in benign essential blepharospasm. Br J Ophthalmol 99: 1509-1513, 2015.

## 眼瞼けいれんにおける眼瞼手術にはどんなものがありますか

### 回答

眼瞼けいれんに対する眼瞼手術はファーストラインの治療ではなく、ボツリヌス治療に抵抗する場合、効果の減弱が認められる場合に施行する補助治療手段のひとつとして位置づけられている<sup>1)</sup>。術式は、上眼瞼皮膚弛緩症があれば皮膚切除を行い、眼輪筋切除または眼輪筋、皺鼻筋、鼻根筋の広範囲切除が有効とされている<sup>1)</sup>が、長期にわたる効果については十分な根拠がない。(2C)

### 解説

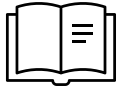
眼瞼けいれんに対する外科的治療の方法には、眼瞼皮膚切除、眼輪筋切除（広範囲切除、部分切除）、Muller 筋縫縮術、前頭筋吊り上げ術（frontal sling/ suspension）、皺鼻筋切除、顔面神経切断術、これらの併用があげられる。手術効果としては、眼輪筋、皺鼻筋、鼻根筋の広範囲切除と前頭筋吊り上げ術が良好な手術成績を示している。顔面神経切除手術は超選択的と銘打つものも含めて重症例に古くから行われていたが、現在ではあまり顧みられていない。1988 年の眼瞼けいれん 264 例の経過を検討した報告<sup>2)</sup>では、29 例に顔面神経切除手術が行われ、約 1 年で 22 例に再発がみられたことが記載されている。さらに、顔面神経切除術 48 例と眼輪筋広範囲切除 8 例を比較した報告では、50%の患者の寛解は、顔面神経切除では 15 か月、眼輪筋広範囲切除では 30 か月、2 年以上の寛解は、それぞれ 25%、55%であり広範囲切除の効果が示された<sup>3)</sup>。

眼輪筋広範囲切除に関しては、広範囲切除を受ける前後でボツリヌス治療を受けていた 11 例中 6 例は治療効果が向上、4 例は投与間隔の延長を認めた。ただ、この広範囲切除単独で眼瞼けいれんの寛解を得るのは難しく、ボツリヌス注射の併用が必要であった<sup>4)</sup>。前頭筋吊り上げ術に関しては、ボツリヌス治療を受けていた 60 例の長期予後<sup>5)</sup>、40 例の長期予後を調べた報告<sup>6)</sup>では両者ともに、約 7 割が 1 年以上手術効果を実感していた。一方、眼輪筋切除のみ（皺鼻筋、鼻根筋は切除しない）の手術効果も報告されている<sup>7,8)</sup>。眼輪筋切除前後での注射間隔は有意に延長し（10.1 週→15.7 週）、注射単位数も有意に減少した（46.8 単位→39.9 単位）<sup>7)</sup>ものや、眼輪筋を上下眼瞼完全に切除し Frost suture を用いた変法では、平均 21 か月の経過観察期間で約 7 割がボツリヌス注射を必要としなかった<sup>8)</sup>。また、Georgescu ら<sup>9)</sup>は開瞼失行を伴う眼瞼けいれんに対する上眼瞼眼輪筋切除術の成績（自覚）を調査したところ、45 例のうち 15 例（33%）が開瞼失行が治ったと回答し、20 例が 5 割程度治ったと回答。ボツリヌス治療を同時に継続している 30 例中 20 例で、その効果が延長したと回答した。ただし、いずれも後ろ向き研究で、術後長期の成績は示されていない。最近の報告では、Takahashi らが、ボツリヌス注射に抵抗する難治性の眼瞼痙攣患者に対し、上眼瞼皮膚切除、眼輪筋切除に加え、瞼板とグレイラインの 2 か所で縦切開を入れリ

オラン筋を無力化する上眼瞼手術の有効性を示した<sup>10)</sup>。9割以上で臨床症状は改善し、ボツリヌス治療の効果も向上した。

しかし、長期的に上眼瞼手術を受けた群と受けていない群を比較した報告<sup>11)</sup>では、眼瞼手術は長期的にはボツリヌス治療に対する反応を改善しないことが示唆されている。また、これら眼瞼手術は、ボツリヌス治療に抵抗性のものに対して施行されており、眼瞼手術が根治術との考えに至る治療成績の報告はなく、眼瞼けいれんにおける眼瞼手術は、あくまで限定的な付加的選択肢のひとつと位置付けられる。(木村)

#### 参考文献



- 1) 三村治, 木村亜紀子, 一色佳彦: 難治性眼瞼痙攣患者に対する上眼瞼手術の影響. 神経眼科 34: 429-434, 2017.
- 2) Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD: Blepharospasm: a review of 264 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 767-772, 1988.
- 3) Bates AK, Halliday BL, Bailey CS, Collin JR, Bird AC: Surgical management of essential blepharospasm. Br J Ophthalmol 75: 487-490, 1991.
- 4) Chapman KL, Bartley GB, Waller RR, Hodge DO: Follow-up of patients with essential blepharospasm who underwent eyelid protractor myectomy at the Mayo Clinic from 1980 through 1995. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 15: 106-110, 1999.
- 5) Wabbels B, Roggenkämper P: Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 245: 45-50, 2007.
- 6) Dressler D, Karapantizou C, Rohrbach S, Schneider S, Laskawi R: Frontalis suspension surgery to treat patients with blepharospasm and eyelid opening apraxia: long-term results. J Neural Transm (Vienna) 124: 253-257, 2017.
- 7) Kent TL, Petris CK, Holds JB: Effect of upper eyelid myectomy on subsequent chemodenervation in the management of benign essential blepharospasm. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 31: 222-226, 2015.
- 8) Clark J, Randolph J, Sokol JA, Moore NA, Lee HBH, Nunery W: Surgical approach to limiting skin contracture following protractor myectomy for essential blepharospasm. Digit J Ophthalmol 23: 8-12, 2017.
- 9) 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.
- 10) Takahashi Y, Vaidya A, Lee PAL, Kono S, Kakizaki H: Disabling muscle of Riolan: A novel concept of orbicularis oculi myectomy for refractory benign essential blepharospasm. Eur J Ophthalmol 31: 3411-3417, 2021.
- 11) Trinchillo A, Cuomo N, Habetswallner F, Esposito M: The long-term response to botulinum toxin injections in patients with blepharospasm undergoing upper eyelid surgery. Parkinsonism Relat Disord 119:105958, 2024.

## 眼瞼けいれんにおいて手術治療はどのように位置づけられますか

### 回答

眼瞼けいれんにおける眼瞼手術治療は、ボツリヌス治療のみでは不十分な例への併用または付加的治療、また加齢などによる眼瞼下垂、眼瞼皮膚弛緩の合併例などへの補助的治療の選択肢のひとつと位置付けられる。ただし、長期にわたる効果については十分な根拠がない。(2C)

また、眼瞼けいれんや Meige 症候群に対して脳外科的に脳深部刺激治療が行われることもある。

### 解説

眼瞼けいれんでは常時不随意運動がみられるとは限らず、患者は伏し目がちに目を細めていることが多いため、加齢性などの眼瞼下垂と間違われ、眼瞼挙筋短縮などの眼瞼手術を受けていることがある。こうした事例は論文化されることはないため表面化しにくい、病勢が悪化する可能性はある<sup>1)</sup>。

眼瞼けいれんに対する実際の手術としては、次の3つの場合が考えられる。

- 1) ボツリヌス治療など標準治療に反応しない例への代替治療
- 2) 何らかの理由でボツリヌス治療など標準治療ができない
- 3) 標準治療に加えて付加的効果を求める治療

手術結果を多数例で検討しているのは上眼瞼眼輪筋切除術と、前頭筋吊り上げ術である。

Georgescu ら<sup>2)</sup> は開瞼失行を伴う眼瞼けいれんに対する上眼瞼眼輪筋切除術の成績(自覚)を調査した。45例のうち15例、33%が開瞼失行が治ったと回答し、20例が5割程度治ったと回答。ボツリヌス治療を同時に継続している30例中20例で、その効果が延長したと回答した。また、Kent ら<sup>3)</sup> は、ボツリヌス治療に反応しない27例に行った上眼瞼眼輪筋切除術により、治療間隔が10.1か月から15.7か月に延長し、投与量も減ったと述べている。いずれも後ろ向き研究で、術後長期の成績は示されていない。

前頭筋つり上げ術では、3～154か月という比較的長期経過を見ている成績がある<sup>4)</sup>。これによると、ボツリヌス治療で効果がないか乏しい132例252眼に手術が行われ、73%で術後に改善したと回答している。5年以上長期間経過を見た症例では、自覚的改善を0(改善なし)から100(愁訴なし)でスケールすると、中央値がちょうど50であった。ただし、ほとんどの症例は術後もボツリヌス治療を併用している。

また、根本らはボツリヌス治療後も開瞼困難がある眉毛下垂を伴う眼瞼けいれん5例に対して前頭筋前転を行い、ボツリヌス治療の満足度が上がったことを報告している。特殊例の付加的治療効果として注目できる。

顔面神経切除手術は超選択的と銘打つものも含めて重症例に古くから行われている。1988年の時点で264例の本症の経過を検討した報告では、29例にこの手術が行われ、約1年で22例に再発がみられたことが記載されている。以後この手術はあまり顧みられていない。

以上より、眼瞼けいれんにおける眼瞼手術治療は、あくまで限定的な付加的選択肢のひとつと位置付けられる。

一方、脳外科的に眼瞼けいれんや Meige 症候群に対して脳深部刺激治療が行われることがあり、両側性内淡蒼球脳深部刺激治療によって眼瞼けいれんの重症度が改善し、長期的な有効性も報告されている<sup>7,8)</sup>。

(若倉)

## 参考文献



- 1) 原舞, 上田晃一, 塗隆志, 山田朗: 眼瞼下垂症手術後を施行後に, 眼瞼痙攣が悪化した1例. 日本美容外科学会会報 33 : 259, 2011.
- 2) 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.
- 3) Kent TL, Petris CK, Holds JB: Effect of upper eyelid myectomy on subsequent chemodenervation in the management of benign essential blepharospasm. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 31: 222-226, 2015.
- 4) Wabbels B, Roggenkämper P: Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 245: 45-50, 2007.
- 5) Nemoto Y, Kaneko H: Advancement of the frontalis muscle for ptosis of the brow associated with essential blepharospasm. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 38: 100-105, 2004.
- 6) Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD: Blepharospasm: a review of 264 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 767-772, 1988.
- 7) Fu S, Yang Z, He X, Liu D, Yang Z, Zhang J, et al: Long-term Efficacy of Bilateral Globus Pallidus Stimulation in the Treatment of Meige Syndrome. Neuromodulation 28: 532-544, 2025.
- 8) Horisawa S, Ochiai T, Goto S, Nakajima T, Takeda N, Kawamata T, et al: Long-term outcome of pallidal stimulation for Meige syndrome. J Neurosurg 130: 84-89, 2019.

## 眼瞼けいれんに効果のある感覚トリックを応用した行動や装具にどのようなものがありますか

### 回答

上眼瞼を眼鏡などに取り付けた棒状のクラッチと呼ばれるものや、感覚トリックを利用した感覚トリックフレーム、片眼帯、ゴーグル、化粧品用品(美容テープ、二重瞼グッズ等)などの応用がある。

一方、一定の特異的波長に吸収特性を有する遮光レンズ(通常のサングラスとは異なる)については、近年多用されはじめ、臨床研究も増加している。(1C)

### 解説

眼瞼痙けいれんにおける日常生活上の問題点は、開瞼状態を続けることが困難なことで、重篤な場合は閉瞼したまま(閉瞼固守)になる。また、臨床における観察では、開瞼努力することで、眩しい、眼痛、異物感、乾燥感などの感覚症状が強化され、これが閉瞼を生み出す悪循環を作る例がしばしばみられる。従って、開瞼困難を何らかの形で軽減させる対処は意味がある。

感覚トリックとは、特定の感覚的な刺激によりジストニアの症状が軽減する状態であり<sup>1)</sup>、眼瞼けいれん患者の70%に見られると報告<sup>2)</sup>や眼瞼けいれんを含む局所ジストニアの81.8%にみられたとの研究があるが、眼瞼けいれんの感覚トリックとしては顔の特定の場所を触る、上眼瞼やまつげをひっぱる、片目をつぶる、サングラスをかける、会話や歌う、ガムをかむ、食べる、マスクをするなどがある<sup>2)</sup>。

開瞼困難を物理的に軽減させる目的のクラッチ(crutch=松葉杖)は、手術不能な重度の眼瞼下垂や、眼瞼けいれんに対して種々の種類のものが用いられている<sup>3, 4)</sup>。クラッチ眼鏡も上眼瞼に触れるものであり、物理的開瞼のほかに、感覚トリックも利用しているかもしれない。

また、眼鏡の柄の部分に側頭部や上眼瞼外側を圧迫するような装置を装着した眼鏡フレーム(感覚トリックフレーム)を利用することで、眼瞼けいれんの重症度および頻度の両者が改善するとの報告もある<sup>4)</sup>。

片眼帯、バンダナ、ヘアバンド、ゴーグル、インディアンターバン<sup>5)</sup>や二重瞼用化粧品用品の応用は患者自身で編み出した対応としてよく見かける。

また、その上から化粧も可能な超薄型美容テープを用いて良好な成績を得てQOLの上昇にも役立ったとする研究もある<sup>6)</sup>。上記はいずれも感覚トリックの応用で、副作用もなく比較的簡便である。ただし、効果は症例によりまちまち、あるいは一時的なのが難点である。

一方、眼瞼けいれん患者の多くが強い羞明を訴える<sup>7)</sup>。羞明に対しては(あるいは羞明を自覚していない症例でも)遮光眼鏡を装用したり、帽子や日傘などで光を遮ったりすることで羞明の症状の軽減に役立つ。



24 例の眼瞼けいれん患者と 10 例の正常対象者とで、羞明を感じる光の強度を確認し、7 種の吸収波長の特性を有した色レンズを用いた実験で、本症における光に対する耐性は光の強さよりも、波長特性があることを明らかにした<sup>8)</sup>。これを受けた形で、30 例の患者で 450-550nm に吸収特性のある遮光レンズ FL-41 などを用いて調べた研究<sup>9)</sup>で、このレンズが光感度の改善だけでなく、瞬目回数、眼瞼けいれんの重症度も改善したという。

なお、クラッチ眼鏡、遮光眼鏡は同時に処方されることが多い(図 1)<sup>7)</sup>。

ボツリヌス治療自体で羞明の軽減がみられる例も少なくない。白内障手術を契機に眼瞼けいれんの存在が顕性化した 35 例を検討した臨床研究において<sup>10)</sup>、その後の治療で 25 例に改善が得られた。このうち、ボツリヌス治療のみまたは眼鏡との併用が 15 例、眼鏡のみの対応が 6 例であった。このように一部の症例でクラッチ眼鏡、遮光眼鏡の有効性が示唆される。

(山上・若倉)



図 1 クラッチ眼鏡

#### 参考文献



- 1) Patel N, Jankovic J, Hallett M: Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol* 13: 100-112, 2014.
- 2) Loyola DP, Camargos S, Maia D, Cardoso F: Sensory tricks in focal dystonia and hemifacial spasm. *Eur J Neurol* 20: 704-707, 2013.
- 3) Moss HL: Prosthesis for blepharoptosis and blepharospasm. *J Am Optom Assoc* 53: 661-667, 1982.
- 4) Lorenzano D, Tanseley S, Ezra DG: Sensory trick frames: A new device for blepharospasm patients. *J Mov Disord* 12: 22-26, 2019.
- 5) Raghothaman M, Gorvidappa ST, Muthane UB: The "Indian turban trick": a novel sensory trick in blepharospasm. *Mov Disord* 22: 1516, 2007.
- 6) Uchida K, Kiyosawa M, Wakaraku M: Efficacy of non-invasive cosmetic forcible trick treatment for blepharospasm: Increase in quality of life due to use of ultra-thin adhesive tape. *Neuro-Ophthalmology Japan* 37: 237-243, 2020.
- 7) 若倉雅登: 眼瞼けいれんと顔面けいれん. *日眼会誌* **109**: 667-680, 2005.



- 8) Herz NL, Yen MT: Modulation of sensory photophobia in essential blepharospasm with chromatic lenses. *Ophthalmology* 112: 2208-2011, 2005.
- 9) Blackburn MK, Lamb RD, Digre KB, Smith AG, Warner JE, McClane RW, et al: FL-41 tint improves blink frequency, light sensitivity, and functional limitations in patients with benign essential blepharospasm. *Ophthalmology* 116: 997-1001, 2009.
- 10) 田中あゆみ, 山上明子, 井上賢治, 若倉 雅登: 白内障術後不適応症候群としての眼瞼痙攣. *神経眼科* 30 : 393–398, 2013.

## 眼瞼けいれんにおける感覚過敏症状（羞明，疼痛）に対する直接の治療はありますか

### 回答

羞明や疼痛などの感覚過敏症状は，ボツリヌス治療にてある程度軽減することが知られている(1B)．しかし完全に治癒させることは困難で，遮光眼鏡の装用やドライアイ治療がおこなわれ，有効性が示されている(1C)．

### 解説

眼瞼けいれんにおける感覚過敏症状に対しても，ボツリヌス治療の有効性が示されている．NEIVFQ-25 を用いた調査結果では，ボツリヌス治療後に眼痛や視機能関連 QOL が改善したと報告されている<sup>1)</sup>．また頭痛に対する効果に関する報告では，眼瞼けいれん 17 例中 10 例（57%）で認められた頭痛が，ボツリヌス治療で全例改善し，痛みのスケールである VAS（visual analog scale）は 7 点から 1 点に改善したとされている<sup>2)</sup>．

片頭痛に伴う羞明や，ドライアイ症状に対してもボツリヌス療法の有効性が示されており<sup>3)</sup>，ボツリヌス療法が感覚過敏症状に有効である可能性は高い．しかし，開瞼困難や瞬目過多といったジストニアに対しては，ほとんどの症例で効果があるのに対し<sup>4)</sup>，感覚過敏症状の治療効果は顕著とはいえない．これに対して，遮光眼鏡の装用が自覚症状改善に効果的であるとされている<sup>5,6)</sup>．ランダム化されたクロスオーバー試験では，特に FL-41 というローズ色の遮光眼鏡が推奨されている<sup>6)</sup>．本邦では入手困難であるが，HOYA レチネナックスの PY や東海光学の FL が，それぞれ分光率が低く，眼瞼けいれんの感覚過敏を抑えることが期待される<sup>7)</sup>．ブルーライトの遮光眼鏡でも，痙攣を減少させる効果が認められるとされている<sup>8)</sup>．光過敏症を有する眼瞼けいれん患者に対して，超高濃度サングラス（HD グラス）を積極的に治療に応用した研究が発表されている<sup>9)</sup>．また本症の感覚過敏の原因の一部としてドライアイが関与している場合は，ドライアイ点眼薬やプラグ挿入などの治療法で効果が期待される．

（奥）

## 参考文献



- 1) 久保若奈, 原口瞳, 氷室真琴, 本田聖子, 石井裕子, 井上賢治, 他 : NEI VFQ-25 を用いた眼瞼痙攣患者の視機能関連 QOL の評価. 眼臨紀 3 : 910–907, 2010.
- 2) Galvez-Jimenez N, Lampuri C, Patiño-Picirillo R, Hargreave MJ, Hanson MR: Dystonia and headaches: clinical features and response to botulinum toxin therapy. Adv Neurol 94: 321-328, 2004.
- 3) Diel RJ, Hwang J, Kroeger ZA, Levitt RC, Sarantopoulos CD, Sered H, et al: Photophobia and sensations of dryness in patients with migraine occur independent of baseline tear volume and improve following botulinum toxin A injections. Br J Ophthalmol 103: 1024-1029, 2019.
- 4) Dutton JJ, Buckley EG: Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. Ophthalmology 95: 1529-1534, 1988.
- 5) Herz NL, Yen MT: Modulation of sensory photophobia in essential blepharospasm with chromatic lenses. Ophthalmology 112: 2208-2211, 2005.
- 6) Blackburn MK, Lamb RD, Digre KB, Smith AG, Warner JE, McClane RW, et al: FL-41 tint improves blink frequency, light sensitivity, and functional limitations in patients with benign essential blepharospasm. Ophthalmology 116: 997-1001, 2009.
- 7) 三村治 : 難治性眼瞼痙攣. 眼科 60 : 141–146, 2018.
- 8) Monschein T, Zrzavy T, Weber C, Kuzmina Z, Gutstein W, Sycha T: The effect on blink frequency of a selective blue-filtering photochromic lens in patients with benign essential blepharospasm. Front Neurol 14: 1301947, 2023.
- 9) Wakakura M, Yamagami A: High-density glasses in Bblepharospasm: influence of migraine and early morning effects. Cureus 17: e94664, 2025.

検索式・参考にした二次資料

医中誌（検索 2019 年 7 月 15 日）

（眼瞼痙攣 OR ボツリヌス療法 OR 疼痛 OR 羞明 OR 難治性）

PubMed（検索 2019 年 7 月 5 日）

（Blepharospasm Botulinum A Toxin treatment pain photophobia）

## 薬剤性眼瞼けいれんにおいて、薬物の減薬、離脱における注意点が あります

### 回答

- 1) 被疑薬を使用した原疾患の状態と、一種、または多種の被疑薬を減薬、変更した場合に想定される原疾患の行方を比較考量した上で、可能な限り1種類ずつ減薬、変更する。
- 2) ベンゾジアゼピン系および類似薬物においては必需の疾患はないが、離脱症候群を生じる可能性があり、時間をかけて減薬中止とすべきである(1C)。
- 3) 薬剤性眼瞼けいれんにおける睡眠導入薬の選択肢としては、GABAA 受容体作動薬でないラメルテオン(ロゼレム)やスボレキサント(ベルソムラ)及びレンボレキサント(デエビゴ)がある(2C)。

### 解説

被疑薬を使用することになった原疾患、症状と、被疑薬を中止または変更した時に想定されるデメリットを比較考量して決定すべきであるが、ベンゾジアゼピン系および類似薬物の使用目的は睡眠導入、精神安定か、ほかの精神疾患への付加的効果を期待してのものがほとんどであることから、特段の理由がない限り可及的に減薬、変更が行なわれるのが望ましい。とくに睡眠障害では、日本では専門科でない医師でも抵抗なく処方している現状で、国際的にも有数のベンゾジアゼピン系薬物消費国である。眼瞼けいれん発症前に向精神薬の内服歴があった357例データについてはCQ27を参照<sup>1)</sup>。また、それより下位についても報告されている<sup>2)</sup>。但し5～10年以上と連用期間が長い場合においては、離脱困難や不成功例も少なからず経験する。

薬物離脱においては、離脱症候群に留意すべきであるが、とくにベンゾジアゼピン系薬物の離脱症候群で羞明を含む感覚過敏が生じることが古くから知られている<sup>3,4)</sup>。離脱症候群は数週間で改善することが多いが、遷延する場合もまれにある。日本人の症例でも、離脱により重度の光過敏となり暗室での生活を強いられている「眼球使用困難症候群」が記載されている<sup>5)</sup>。

しかし、おそらく症例や薬物によるバリエーションが大きいこともあり、離脱方法に合意された方式はなく、個々の医師の考えに委ねられている傾向にある。

睡眠導入薬離脱に際し利用できる代替薬として、現在日本ではGABAA受容体とは無関係な薬理作用を持つラメルテオン(ロゼレム)やスボレキサント(ベルソムラ)、レンボレキサント(デエビゴ)が選択肢となる。これらの睡眠導入薬の有効性、安全性の長期的研究が引き続き行われることが期待される。

(若倉)

## 参考文献



- 1) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 42: 275-283, 2018.
- 2) 若倉雅登：全身薬による眼瞼や眼球運動の障害。あたらしい眼科 35：1359－1363, 2018.
- 3) Agrawal P: Diazepam addiction: A case report. *Can Psychiatr Assoc J* 23: 35-37, 1978.
- 4) MacKinnon GL, Parker WA: Benzodiazepine withdrawal syndrome: A literature review and evaluation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 9: 19-33, 1982.
- 5) 若倉雅登, 山上明子, 岩佐真弓：眼球使用困難症候群としての眼瞼痙攣。神経眼科 34：421－428, 2017.

## 眼瞼けいれんのボツリヌス治療が効かなくなったらどうしたら良いですか

### 回答

ボツリヌス注射の投与部位を変更する、濃度を増やす、などの試みにも関わらずボツリヌス治療の効果が実感できない場合は、一旦治療を中断する<sup>1)</sup>。3か月以上経過し、ボツリヌス治療の効果判定を行い、少しでも効果があると実感できた場合は再開する。ボツリヌス治療に抵抗する患者には長期的に安定した効果は期待できないが、短期的には上眼瞼手術の併用が、治療効果を上げるために有効とされる<sup>2-8)</sup>。また、ボツリヌス注射が無効な最重症例(Meige 症候群含む)には脳深部刺激療法が施行され、有効例の報告が増えて<sup>9-13)</sup>。(2C)

### 解説

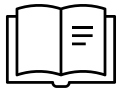
初回からボツリヌス治療の効果がでない一次耐性と異なり、最初は効果があったが徐々に効果が失われる二次耐性(secondary failure)が知られている<sup>14)</sup>。Hsuingら<sup>15)</sup>は10年間の経過観察で初回から効果のない一次耐性(primary failure)が9.1%、二次耐性は7.5%としているのに対し、Maurielloら<sup>16)</sup>は11年間の経過観察で一次耐性が13.4%であるのに、二次耐性はその3倍近い34.7%にのぼっている。この二次耐性の原因として用量依存性に発生する抗毒素抗体がしばしば問題となるが、実際に二次耐性をきたした22例の抗体検査を行ったMejiaら<sup>17)</sup>の結果では抗体陽性は4例のみであり、陰性の18例は用量を増すことにより16例で効果が得られたとしている。しかし、本邦での眼瞼けいれん患者での抗体陽性例は認められていないことから、疾患が重症化しているか、用量不足も考えられている<sup>14)</sup>。

また、眼瞼手術に関しては、1990年代から眼輪筋切除<sup>2,5,6)</sup>、あるいは前頭筋吊り上げ術の有効性が報告されている<sup>3,4,7)</sup>。Takahashiらが報告した上眼瞼皮膚切除、眼輪筋切除、リオラン筋の無効化の上眼瞼手術はvisual analogue scale (VAS), functional disability score (FDS)において良好な成績を上げており、さらなる長期予後の報告が待たれる<sup>18)</sup>。しかしながら、眼瞼手術のみでの寛解は難しく、二次耐性を示す患者への付加的な治療法と考えられる<sup>5,7,19)</sup>。(CQ51-52も参照)

一方、脳深部刺激(deep brain stimulation: DBS)は最重症例の眼瞼痙攣あるいはMeige 症候群に対しての有効性が報告されている<sup>9-13)</sup>。他にも淡蒼球切開術<sup>20)</sup>、視床・淡蒼球に対する片側性高周波焼灼術<sup>21)</sup>などの有効性の報告がみられる。

(木村)

## 参考文献



- 1) 三村治：難治性眼瞼痙攣．眼科 **60**：141－146，2018.
- 2) Bates AK, Halliday BL, Bailey CS, Collin JR, Bird AC: Surgical management of essential blepharospasm. Br J Ophthalmol 75: 487-490, 1991.
- 3) Roggenkämper P, Nüssgens Z: Frontalis suspension in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum-toxin therapy: long-term results. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 235: 486-489, 1997.
- 4) Wabbels B, Roggenkämper P: Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 245: 45-50, 2007.
- 5) 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.
- 6) Patil B, Foss AJ: Upper lid orbicularis oculi muscle strip and sequential brow suspension with autologous fascia lata is beneficial for selected patients with essential blepharospasm. Eye (Lond) 23: 1549-1553, 2009.
- 7) Dressler D, Karapantizou C, Rohrbach S, Schneider S, Laskawi R: Frontalis suspension surgery to treat patients with blepharospasm and eyelid opening apraxia: long-term results. J Neural Transm (Vienna) 124: 253-257, 2017.
- 8) 三村治, 木村亜紀子, 一色佳彦：難治性眼瞼痙攣患者に対する上眼瞼手術の影響．神経眼科 34：429－434，2017.
- 9) Xie H, Shan M, Wang S, Diao Y, Zhang Q, Gan Y, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for primary Meige syndrome: clinical outcomes and predictive factors. J Neurosurg 140: 1650-1663, 2024.
- 10) Wu X, Xue T, Pan S, Xing W, Huang C, Zhang J, et al: Pallidal versus subthalamic deep brain stimulation for Meige syndrome: A systematic review and meta-analysis. Heliyon 10: e27945, 2024.
- 11) Hao QP, Zheng WT, Zhang ZH, Liu YZ, Ding H, OuYang J, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary Meige syndrome: motor and non-motor outcomes. Eur J Neurol 31: e16121, 2024.
- 12) Zheng W, Hao Q, Chen X, Liu Y, Zhang Z, Li Z, et al: Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Meige Syndrome: Long-Term Outcomes and Analysis of Prognostic Factors. Neurosurgery 96: 1282-1289, 2025.
- 13) Fu S, Yang Z, He X, Liu D, Yang Z, Zhang J, et al: Long-term Efficacy of Bilateral Globus Pallidus Stimulation in the Treatment of Meige Syndrome. Neuromodulation 28: 532-544, 2025.
- 14) 目崎高広, 梶龍児：ボツリヌス治療総論．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, 52－97, 2005.
- 15) Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O: Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. Mov Disord 17: 1288-1293, 2002.
- 16) Mauriello JA Jr, Dhillon S, Leone T, Pakeman B, Mostafavi R, Yopez MC:

Treatment selections of 239 patients with blepharospasm and Meige syndrome over 11 years. Br J Ophthalmol 80: 1073-1076, 1996.

- 1 7 ) Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J: Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. Mov Disord 20: 592-597, 2005.
- 1 8 ) Takahashi Y, Vaidya A, Lee PAL, Kono S, Kakizaki H: Disabling muscle of Riolan: A novel concept of orbicularis oculi myectomy for refractory benign essential blepharospasm. Eur J Ophthalmol 31: 3411-3417, 2021.
- 1 9 ) Trinchillo A, Cuomo N, Habetswallner F, Esposito M: The long-term response to botulinum toxin injections in patients with blepharospasm undergoing upper eyelid surgery. Parkinsonism Relat Disord 119:105958, 2024.
- 2 0 ) Hao QP, Zheng WT, Zhang ZH, Liu YZ, Ding H, OuYang J, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary Meige syndrome: motor and non-motor outcomes. Eur J Neurol 31: e16121, 2024.
- 2 1 ) Kuramoto Y, Taira T, Tsuji S, Yoshimura S: Unilateral Stereotactic Radiofrequency Lesioning as a Surgical Treatment Option for Meige Syndrome. Cureus 16: e67064, 2024.



## ボツリヌス治療の効果が少なかったときに、追加の投与は可能なのでしょうか

### 回答

追加投与は可能である。ただし、本邦では、投与間隔は最低でも 8 週間はあける必要がある（保険審査上）。ボツリヌス注射の効果が 2 回以上連続で少なかった場合、投与部位を増やす、1 か所への投与濃度を濃くする、投与部位を変更する、などが有効な可能性が高い<sup>1, 2)</sup>。（2C）

### 解説

2013 年の Gil Polo ら<sup>3)</sup> の 34 例を対象とした報告では、最初両側で平均 25 単位だったものが、3 年後には 37.5 単位、5 年後と 10 年後は 40 単位となり、最初と 3 年後に有意差を認め、有意に増加し、5 年後以降は有意差を認めなかったとある。本邦でのボトックス注用 50 単位製剤の添付文書には、1 か月間に累積で 45 単位を上限とすることが記載されている。最初は低濃度から投与を開始し、効果が弱い場合は濃度を上げて投与するため、初期に有意に単位数が増すのは当然ともいえる<sup>3)</sup>。また、投与部位も眼窩部眼輪筋よりも瞼縁部への投与の方が、副作用が少なく効果が強いため、投与部位に注意を払う必要もある<sup>3-5)</sup>。しかし、Hu らは、眼瞼部眼輪筋単独注射群とそれに加え眼窩部眼輪筋にも注射した併用群と比較したところ、併用群の方が Jankovic Rating Scale (JRS) と Blepharospasm Disability Index (BSDI) が有意に良好であったことを報告しており、眼窩部への投与の重要性を述べている<sup>6)</sup>。Ababneh ら<sup>7)</sup> の、最低 10 年以上、平均  $14 \pm 3.1$  年継続して経過をみた 32 例（眼瞼けいれん 21 例、片側顔面痙攣 11 例、女性 25 例、男性 7 例、平均年齢  $57.2 \pm 12.4$  歳）の報告では、最後の 1 年の片側の総投与量の平均は  $26.8 \pm 10.3$  単位で最初の 1 年（ $22.5 \pm 7.5$  単位）より有意に多く（ $p = 0.003$ ）、32 例中 22 例で総投与量が増えていた。効果持続期間は眼瞼けいれんに限ると、最初の 1 年が平均  $11.5 \pm 7.2$  週、最後が  $12.7 \pm 5.2$  週で有意差を認めなかった（ $p = 0.076$ ）ことから、投与部位の追加、あるいは 1 か所への投与濃度をあげることでボツリヌス治療の効果を維持できたと考えられる。一方、Czyz CN ら<sup>8)</sup> の 15 年以上、平均 19.4 年継続して注射を受けた 37 例（眼瞼けいれん 26 例、メーヅ症候群 4 例、片側顔面痙攣 7 例、女性 26 例、男性 11 例、平均年齢  $58.2 \pm 10.5$  歳）の報告では、初回から 4 回目の平均投与量は  $69.6 \pm 24.7$  単位、最後から 4 回の平均が  $67.0 \pm 23.5$  単位で有意差はなく、投与間隔も最初の 4 回目と 5 回目の間隔が平均  $135 \pm 53$  日、最後が平均  $140 \pm 59$  日で有意差を認めなかったとの報告もあり、投与部位や濃度が変化したとしても総投与濃度は変化がなかったとの報告もある。ボツリヌス治療の有効性を維持させるためには、投与部位、投与濃度などの調整を行いながら、ある一定の有効期間が持続できるよう調整が必要である。（木村）

## 参考文献



- 1) 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.
- 2) 三村治 : 難治性眼瞼痙攣. 眼科 60 : 141-146, 2018.
- 3) Gil Polo C, Rodríguez Sanz MF, Berrocal Izquierdo N, Castrillo Sanz A, Gutiérrez Ríos R, Zamora García MI, et al: Blepharospasm and hemifacial spasm: long-term treatment with botulinum toxin. Neurologia 28: 131-136, 2013.
- 4) Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Brans JW, Koelman JH, Speelman JD: Pretarsal application of botulinum toxin for treatment of blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 59: 309-311, 1995.
- 5) Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F: Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. J Neurol 249: 64-68, 2002.
- 6) Hu J, Mu Q, Ma F, Wang H, Chi L, Shi M: Combination of Pretarsal and Preseptal Botulinum Toxin Injections in the Treatment of Blepharospasm: A Prospective Nonrandomized Clinical Trial. Am J Ophthalmol 270: 19-24, 2025.
- 7) Abaneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR: Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. Clin Exp Ophthalmol 42: 254-261, 2014.
- 8) Czyz CN, Burns JA, Petrie TP, Watkins JR, Cahill KV, Foster JA: Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome. Am J Ophthalmol 156: 173-177, 2013.

## 片側顔面痙攣との合併はあるのでしょうか

## また、その際の治療方法は通常と変わるのでしょうか

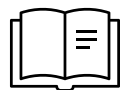
### 回答

両者の合併はある。また両側性の片側顔面痙攣は眼瞼けいれんと鑑別すべき疾患である。治療は症例に応じて行う。(2C)

### 解説

Tan らは顔面痙攣 164 例中 9 例に眼瞼けいれんを合併しており、非神経疾患 501 名のコントロール群と比較して有意に高率であったと報告した<sup>1)</sup>。さらに顔面痙攣が先に発症していることが多く、何らかの素質がある状態において脳幹の瞬目反射に関する神経回路に対して何らかの修飾因子を与えた結果、眼瞼けいれんが生じたと考察している<sup>1)</sup>。顔面痙攣に眼瞼けいれんを合併するときは両側性の顔面痙攣が重要な鑑別診断になる。10 例の両側性の顔面痙攣と 9 例の眼瞼けいれんを電気生理学的に検討した結果、眼瞼けいれんでは全例が両側性に同期する眼輪筋ないし口輪筋放電を認めたが、顔面痙攣では左右非同期性の放電であった<sup>2)</sup>。閉瞼時に同側の前頭筋の筋収縮が同時に生じて眉毛が挙上する現象は、眼瞼けいれんではみられずに病的共同運動がある顔面痙攣でのみみられるという研究があり、鑑別に有用である<sup>3)</sup>。両側同期性で両側性の片側顔面痙攣と診断され、手術療法が奏功した報告がある<sup>4)</sup>。ボツリヌス治療は症状に応じて必要量を必要部位に投与することには変わりはない。(野倉)

#### 参考文献



- 1) Tan EK, Chan LL, Koh KK: Coexistent blepharospasm and hemifacial spasm: overlapping pathophysiologic mechanism? J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 494-496, 2004.
- 2) Huang C, Miao S, Chu H, Muheremu A, Wu J, Zhou R, et al: Application of electrophysiological methods and magnetic resonance tomographic angiography in the differentiation between hemifacial spasm and Meige syndrome. Neurol Sci 37: 769-775, 2016.
- 3) Varanda S, Rocha S, Rodrigues M, Machado Á, Carneiro G: Role of the "other Babinski sign" in hyperkinetic facial disorders. J Neurol Sci 378: 36-37, 2017.
- 4) Huang T, Xiong NX, Fu P, Abdelmaksoud A, Wang L, Zhao HY: Synchronous bilateral hemifacial spasm: case-report and literature review. Acta Neurochir

(Wien) 161: 509-515, 2019.

## 眼瞼けいれんが日常生活に与える影響とはどのようなものですか

### 回答

本症の比較的重症例ではものを見る、または見続けると、羞明、眼痛、悪心などが出現増悪し、開瞼持続不能となることから、視覚を利用しての生活が困難になる。視覚関連の生活の質（QOL）を測定する国際的指標を用いた研究で、明らかな低下が示された。また、日本の多数例の解析で、患者の33.6%に明らかなQOL低下があった。また、うつ、不安など心理面への影響が知られ、これが生活の質に影響している。このほか、自動車や自転車運転での事故や、移動中の転倒・衝突などの事例も少なくなく、さらには生活上のさまざまな増悪因子も指摘されている。（2C）

### 解説

本症では日常、とくにものを見る動作の企図（attention）や遂行（execution）時に羞明、眼痛、悪心などが出現増悪し、開瞼持続困難となるのが特徴である。視覚関連の生活の質（QOL）を評価する指標のひとつに、25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire（VRQ-25）があるが、眼瞼けいれん患者を、片側顔面痙攣患者を対照として比較した研究では<sup>1)</sup>、眼瞼けいれん患者で全体としても、サブスケールの分析結果においても低値を示した。日本の症例については、同じ指標を用いて、白内障術後患者を対照として行われた研究があるが、やはり同様に低値が示され、特に心理面への影響が大きいことが指摘された<sup>2)</sup>。日本の1,055例を検討した研究<sup>3)</sup>で、353例（33.6%）で明らかなQOL低下がみられている。別の936名を対象とした研究<sup>4)</sup>では、発症後も仕事の状況に変化がない人は44.9%にすぎず、家事従事者でも可能は83.2%であった。就業者460名のうち歩行中衝突しやすい（43%）、自動車の運転を諦めたとするものが21.6%におよび、事故経験も4.9%あった。歩行中を含め、衝突転倒などの事故を全く経験していないのは60.4%にすぎなかった。実際に移動中の衝突や転倒、車や自転車走行中の事故も少なくない。

精神心理面からアプローチした研究でも、不安や抑うつ（気分障害）の指摘が多い<sup>5)</sup>。抑うつ発現の大きな因子は、重症例でみられるような、顔の表情の問題や不随意運動に依拠するところが大きいとする意見がある<sup>6)</sup>。しかし、Center for epidemiologic studies depression scale（CES-D）を使った日本の研究では49%が抑うつ群に入り（健康人対照は10%）<sup>7)</sup>、また若倉らの1,033人を調査したものでも<sup>3)</sup>気分障害とされるものは60.2%に及び、外見では検出しにくい軽症例でも一定以上の頻度で精神症状がみられているので注意したい。

また、認知機能との関連を調査した中国の研究によれば、視空間認知機能と言語機能（文を読むことが含まれる）が30.9%で低下、記憶、見当識・集中力の低下がそれに次いで低下していると報告された<sup>8)</sup>。韓国からの報告<sup>9)</sup>では、症状の増悪因子として疲労、大きな精神的ストレス、テレビ視聴、光をみることなどが挙げられている。（若倉）

## 参考文献



- 1) Hall TA, McGwin G Jr, Searcey K, Xie A, Hupp SL, Owsley C, et al: Health-related quality of life and psychosocial characteristics of patients with benign essential blepharospasm. Arch Ophthalmol 124: 116-119, 2006.
- 2) 久保若菜, 原口瞳, 氷室真琴, 本田聖子, 石井裕子, 井上賢治, 他: NEI VFQ-25 を用いた眼瞼痙攣患者の視機能関連 QOL の評価. 眼臨紀 3 : 901 – 907, 2010.
- 3) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. Neuroophthalmology 42: 275-283, 2018.
- 4) 河本ひろ美, 岩佐真弓, 山上明子, 井上賢治, 若倉雅登: 眼瞼痙攣患者の日常生活の自由度と危険度. 臨眼 74 : 577 – 581, 2020.
- 5) Ferrazzano G, Berardelli I, Conte A, Baione V, Concolato C, Belvisi D, et al: Motor and non-motor symptoms in blepharospasm: Clinical and pathophysiological implications. J Neurol 266: 2780-2785, 2019.
- 6) Bedarf JR, Kebir S, Michelis JP, Wabbels B, Paus S: Depression in blepharospasm: a question of facial feedback?. Neuropsychiatr Dis Treat 13: 1851-1865, 2017.
- 7) 大石恵理子, 若倉雅登: 眼瞼痙攣における CES-D を用いた気分障害の評価. 神経眼科 27 : 422 – 428, 2010.
- 8) Yang J, Song W, Wei Q, Ou R, Cao B, Liu W, et al: Screening for cognitive impairments in primary blepharospasm. PLoS One 11: e0160867, 2016.
- 9) Lee JM, Baek JS, Choi HS, Kim SJ, Jang JW: Clinical features of benign essential blepharospasm in Korean patients. Korean J Ophthalmol 32: 339-343, 2018.

## 眼瞼けいれんは身体障害者手帳や障害年金など社会的な支援がつかえますか

### 回答

障害者手帳においては、本症が想定されておらず、視覚障害者としてあてはめられる記載がない。障害年金においては、平成 25 年の認定基準改正で、視覚障害のうち「その他の障害」に「まぶたの運動障害」があり「障害手当金」の項目に追加されたが、国民年金のみの場合は該当せず問題は残されている。

### 解説

身体障害者福祉法（昭和 24 年法律第 283 号）においては、視覚障害者認定基準を定めた別表がついており、法律制定後何度も見直しが行われ、直近の見直しは平成 30 年 7 月 1 日であった<sup>1)</sup>。視覚障害においては、視力、視野の障害を基準としており、眼瞼けいれんのように、眼球や視路が障害の原因となっていないものは考慮されていない。いかえると、測定された視力や視野は、日常生活で常時使用できることが前提になっており、眼瞼けいれんのように、開瞼して見ようとする（企図）、あるいは見続けようとする（遂行）と羞明などの視覚異常が出現したり、頭痛、眼痛、悪心、めまいといった身体症状が出現して、開瞼の継続が不能となり、業務等が行えなくなる状態を想定していない。ただし、障害者支援法が制定されたころから、当事者の実際の重症度によって、視覚障害手帳を交付する自治体も例外的に出現しだしてはいる。しかしながら、抜本的法改正が必要と考えられる。

一方、国民年金法（昭和 34 年法律第 141 号）及び厚生年金保険法（昭和 29 年法律第 115 号）等に基づく障害年金における「目の障害」については、平成 25 年の認定基準の一部改正で、「眼瞼けいれん等で常時両眼のまぶたに著しい運動障害を残すことで作業等が続けられないもの」について「障害手当金」相当として追加された<sup>2)</sup>。しかし、障害年金手当相当の等級は国民年金にはなく、ほとんど閉瞼固守しているような、事実上の社会的失明患者でも、国民年金のみ加入している例では救済されず、今後の重大な問題として残された<sup>3)</sup>。

（若倉）

## 参考文献



- 1) 厚生労働省：「身体障害者障害程度等級表の解説（身体障害者認定基準）について」の一部改定について。2018： <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu/0000205739.pdf> (2022.08.05)
- 2) 日本年金基金：国民年金・校正年金保険 障害認定基準。2022：  
<https://www.nenkin.go.jp/service/jukyu/shougainenkin/ninteikijun/20140604.html> (2022.08.05)
- 3) 厚生労働省：障害認定基準の今後の検討課題等について（提言）。2012：  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002rl2y.html> (2022.08.05)



## 眼瞼けいれんと照明の関係の検討は行われていますか

### 回答

眼瞼けいれん患者の多くは羞明の自覚があり、眩しさを自覚する閾値が健常者と比較して低下していると報告されている。眼瞼けいれんを含む羞明患者は、480nm 付近の波長の青色光に対して羞明を自覚すると報告され、白色 LED や蛍光灯はその付近の波長にピークがあり、羞明を引き起こしやすい(2C)。それに対して、白熱電球は 480nm 付近の波長にピークがなく、羞明を自覚しにくい(2C)。

### 解説

眼瞼けいれん患者の多くは羞明を自覚している。眼瞼けいれんが羞明を感じるメカニズムについては不明だが、眼瞼けいれん患者では、眩しさを自覚する閾値が健常者と比較して低下していると報告されている<sup>1)</sup>。また、Meoni らは、fMRI を用いて眼瞼けいれん患者の輝度に対する上丘および外側膝状体の反応を調べ、眼瞼けいれん患者では健常群と比較して輝度レベルが上昇しても視覚反応の調整が観察されなかった<sup>2)</sup>。このことは、上丘および外側膝状体の機能障害を示唆している。健常人では 23,000 ルクスの明るさ（雲のない晴れた日と同等）にならないと眩しいと感じないが<sup>3)</sup>、羞明症状を呈する患者では 500～1,000 ルクスで眩しさを感じる。また、眼瞼けいれんを含む羞明患者は、480nm 付近の波長の光（青色光）に対して羞明を自覚すると報告されている<sup>4)</sup>。白熱電球は、連続スペクトラムであり波長が長い領域が強いため、羞明を自覚しにくい。蛍光灯は、440nm、545nm、610nm の波長にピークがあり、羞明を自覚する可能性がある。さらに、照明用として用いられている白色 LED は、青色 LED に黄色蛍光体を組み合わせることで白色光を再現しており、青色光を多く含む<sup>5)</sup>、蛍光灯などと異なり照明光が拡散せず特定方向に集中するため、羞明を引き起こしやすい。また、日光暴露が眼瞼けいれん発症のトリガーになりうるという報告もある<sup>6)</sup>。眼瞼けいれん患者は健常例と比較して瞬目が増加しているが、480nm および 590nm の波長を遮断する遮光レンズを使用することにより、眼瞼けいれん患者の過剰な瞬目が抑制されたと報告されている<sup>7)</sup>。（鈴木）

## 参考文献



- 1) Adams WH, Digre KB, Patel BC, Anderson RL, Warner JE, Katz BJ: The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 142: 82-87, 2006.
- 2) Meoni S, Dojat M, Hutchinson M, Pelissier P, Chiquet C, Moro E: Visual dysfunction of superior colliculus and lateral geniculate nucleus in idiopathic blepharospasm. *J Neurol Sci* 466: 123272, 2024.
- 3) Vanagaite J, Pareja JA, Støren O, White LR, Sand T, Stovner LJ: Light-induced discomfort and pain in migraine. *Cephalalgia* 17: 733-741, 1997.
- 4) Marek V, Reboussin E, Dégardin-Chicaud J, Charbonnier A, Domínguez-López A, Villette T, et al: Implication of Melanopsin and Trigeminal Neural Pathways in Blue Light Photosensitivity *in vivo*. *Front Neurosci* 13: 497, 2019.
- 5) Tao JX, Zhou WC, Zhu XG: Mitochondria as Potential Targets and Initiators of the Blue Light Hazard to the Retina. *Oxid Med Cell Longev* 2019: 6435364, 2019.
- 6) Molloy A, Williams L, Kimmich O, Butler JS, Beiser I, McGovern E, et al: Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 420-424, 2016.
- 7) Wu Y, Cho HJ, Panyakaew P, Savant CS, Wu T, Dang N, et al: Effect of light on blinking in patients with idiopathic isolated blepharospasm. *Parkinsonism Relat Disord* 67: 66-71, 2019.

## 眼瞼けいれんでは，起床時や何かに集中しているときに，病気の存在を忘れるという例が比較的軽症例にみられますが，なぜでしょうか

### 回答

瞬目は視的活動を維持することを目的として短時間に閉瞼が起こるものをいい，回数が増加する要因，減少する要因がある<sup>1-3)</sup>。(表 1)

正常でも集中しているときには瞬目は減少する傾向にあるため，何かに集中している時に眼瞼けいれんの症状が軽快すると考えられる。睡眠後や休息後の改善効果，日内変動(午前中が良好で午後や夜は不良)が 80%以上でみられるとされる<sup>4)</sup>。

軽症例では瞬目のコントロールは不良ではあるものの，ジストニア症状が軽いので休息後や集中しているときの改善効果を自覚しやすいと考えられる。

### 解説

瞬目は無意識に行われている周期性瞬目，意識して行う随意瞬目，痛みや光の刺激により誘発される反射性瞬目に分けられており<sup>1)</sup>，単に角膜の乾燥防止のためだけでなく視覚情報処理と認知過程や心理状態と深いかわりをもつとされ，回数が増加する要因，減少する要因がある<sup>1-3)</sup>。周期性瞬目は何かに集中している時には抑制されるが，広範な認知的課題の遂行時や過度な緊張，退屈した時や眠い時は瞬目の頻度を増加させる<sup>2)</sup>。台湾においてボトックス治療を受けていた眼瞼けいれん 111 例の検討では，睡眠後や休息後の改善効果，日内変動(午前中が良好で午後や夜は不良)が 80%以上でみられと報告されている<sup>4)</sup>。

一方，眼瞼けいれんの軽症例ではジストニア症状が軽く，開瞼時間が長い状態であり，瞬目異常を自覚していない症例も多い。よって，休息後の起床時や集中しているときに症状の改善効果を自覚しやすいと考えられるが詳しいメカニズムは不明である。(山上)

表 1

瞬目が減少するもの	増加するもの
注視，集中，読書，思考	緊張，不安，虚言
パーキンソン病，アルコール	触覚刺激，光刺激
糖尿病，LASIK 後	眼瞼けいれん痙攣，片側顔面痙攣，異所再生顔面痙攣
アセチルコリンアゴニスト，GABA アゴニスト	ドライアイ，睫毛内反
	統合失調症，チック，自閉症
	ドパミンアゴニスト

## 参考文献



- 1) 平岡満里, 菅沼雅子: 瞬目の電気生理 ポツリヌス療法への応用. 神経眼科 20: 30-36, 2003.
- 2) 浅田博, 水谷充良, 山口雅彦, 外池光雄, 福田淳: 自発性瞬目における後頭皮質視覚活動の脳磁図による解析. 神経眼科 20: 49-55, 2003.
- 3) 山本纈子: 薬剤性ジストニーと眼瞼痙攣. 神経眼科 20: 43-48, 2003.
- 4) Hwang WJ: Demographic and clinical features of patients with blepharospasm in southern Taiwan: a university hospital-based study. Acta Neurol Taiwan 21: 108-114, 2012.