ボツリヌス毒素による麻痺性斜視の治療

岩 重 博 康

(帝京大学医学部眼科学教室)

Botulinum Type A Toxin for the Treatment of Paralytic Strabismus

Hiroyasu Iwashige

Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine

はじめに

ボツリヌス毒素は、ボツリヌス菌からつくられる菌体外毒素で、筋肉の麻痺を引き起こす。麻痺性斜視の病態生理研究の延長線上でその臨床応用を研究していた眼科医 Scott 博士と、治療用毒素としてその製造法を確立した細菌学者 Schantz 博士によって1977年よりヒトでの治験が開始された。現在世界43ヵ国以上で承認認可され、製品としては米国アラガン社のBOTOX、英国ポルトン社製のものがある。一方、日本では千葉血清研究所で製造された優れたOculin Aがあり治験を終了している。近々厚生省の認可が期待されている。

I. ボツリヌスA型毒素

本毒素は筋の収縮を抑制する神経毒であり、臨床的には一過性の麻痺効果を利用している。

1. 作用機序

神経筋接合部で、前シナプス性に運動神経終末からのアセチルコリンの遊離を阻害すると考えられている。筋線維の膜電位には影響せず、シナプス後膜のアセチルコリン受容体を遮断しない。

A型毒素については、種々のガングリオシドとの結合が観察されているが詳細は不明である。最近では、アセチルコリンの放出機構そのもの

が1種類ではなく、毒素より阻害されないものと、されるものがあるといわれている。

2. 治療用毒素

治療用毒素は、その純度、安定性、活性、無菌性などに注意する必要がある。A型結晶は、分子量90万のLLサイズで、大きな分子は膜を通過して血液内に入りにくいという利点がある。また、新鮮で強い毒素ほど麻痺効果を局所に集中でき、しかも不必要な部位に拡散する率は少なく、より安全に使えると推定される。1バイアル中に、精製された凍結乾燥の結晶A型Botulinum毒素、安定剤としてヒト血清アルブミン、そして塩化ナトリウムを含有している。

毒素の失活率を低くするには-5℃以下に冷凍保存し、使用中は冷蔵庫(2~8℃)に保存する。

3. 使用時の準備調整

使用目的に応じて0.1~0.2mlあたりの用量を決定し(例 2.5単位/0.1ml)、防腐剤の入っていない0.9%の生理食塩水をバイアルに注入し溶解する。その後必要な量だけツベルクリン注射筒に分注する。

溶解後なるべく4時間以内に使用する。

4. 注射後の毒素と治療効果の発現

注射後の効果はすぐには生じないが、使いつくしたシナプス前の神経終末からのアセチルコリンの供給によってその効果が決まる。注射後の効果発現は臨床的には用量によって異なるが、48時間前後が多い。

連絡先 (〒160) 東京都板橋区加賀2-11-1
帝京大学医学部眼科学教室
TEL (03) 3964-1211

II. 治療方法

薬液の通路を備えた長さ2インチ、太さ27ゲージの単極針と、audible筋電計をリード線によって接続する。目標とする筋に確実に針が刺入されているかを確認するため筋を動かさせEMG signalの増加を聞く。そのとき同時に本毒素を注入する。

III. 治療原理

毒素の投与量と投与間隔を変えることによって筋収縮の抑制の程度、すなわち麻痺効果の強さと持続時間を調整することが可能である。

1. 麻痺性斜視

麻痺によって生じる眼位の変化が長期間におよぶと、麻痺筋とは反対方向への作用をもつ拮抗筋の拘縮が完成され、神経麻痺が治癒しても眼球運動障害や眼位は改善されなくなる。そこで麻痺の発症後、自然治癒の傾向を認めなければ適切な時期に拮抗筋の拘縮を予防、解除するために、本毒素による一過性の麻痺効果を利用する。注射は拮抗筋のみに選択的におこなう。

2. 共同性斜視

減弱手術と同様の筋を選択する。内斜視ならば内直筋へ、外斜視なら外直筋へ注射をする。麻痺性斜視とは逆に増強手術をしようとする筋の適当な拘縮を期待するものである。そのため手術より長期間を要し、年に数回、数年以上にわたって本療法を継続していく必要がある。感覚面での機能、とくに融像能力の程度が眼位の決定に重要となる。

IV. 一過性の合併症と抗毒素血清

1. 水平直筋への注射と眼局所への副作用

水平直筋へ注射した場合、一過性の眼局所の合併症として眼瞼下垂と、眼球の下転制限による上方への偏位があげられる。Scottは眼瞼下垂が17%、隣接する上下筋への障害は、12%としている。

内直筋と外直筋での注射後の上下偏位の程度の差異は認める。外直筋の隣接筋である下斜筋への影響による下斜視はなく、ほとんど上斜視でしかも軽度のことが多い。これについて著者は、9方向むき眼位の結果から、外直筋へ注射

した場合、下斜筋と下直筋の両方へ拡散し、上下が相殺されて上方偏位が軽度になると推定している。

2. 上下筋への注射と合併症

上直筋および上斜筋への注射は、眼瞼挙筋への薬物の拡散による眼瞼下垂が強くしかも長時間持続する可能性が高くなる。斜筋は確実に分離して注射することは難しく隣接筋への影響が強くでる。

3. 合併症への対策、抗毒素血清

副作用の対策としては、薬物の注入量をより少なくすること、必要以上に眼窩後方へ注射しないことも大切と考える。しかし、確実な対策としては、上下筋への注射も可能となる抗毒素血清の同時使用が有効と考えられる。

4. 全身への副作用

使用する薬用量は非常に少なく、とくに問題はない。ヒトにおける中毒量は、サルの研究に基づくと斜視で初回に使用する量の約1000倍から10000倍とも推定されている。

ここで、過去に本療法を行った外転神経麻痺症例を中心に、拮抗筋と麻痺筋との関係から、麻痺性斜視の治療を検討した。

V. 結果

1. 外転神経麻痺症例の発症から自然寛解、治癒までの期間

外転神経麻痺症例563例中、病歴などから自

図1 外転神経麻痺の自然寛解症例の発症からの寛解までの期間

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

2. 外転神経麻痺症例の眼球運動制限とEMG検査

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

図2 外転神経麻痺における眼球運動制限と外眼筋筋電図(EMG)検査

3. 麻痺性斜視と共同性斜視におけるBTに対する眼位変化量の比較

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

4. BT初回投与後の眼位変化の持続時間

BT治療後の眼位変化は経過とともに, その

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

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

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

5. 後天性外転神経麻痺におけるBT治療の用量設定

0.5U, 1.25U, 2.5U, 5.0Uの四つの群に分けてその%眼位変化量を比較検討した。0.5Uか

ら5.0Uまでは無作為に、それぞれ7例、9例、3例、9例に投与した。その結果、1.25Uで約80%の変化を示した(図5)。

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

6. BT投与後の末梢性機械因子の変化

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

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

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

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

の改善はほとんどみられなかった(図6)。

7. 外転神経麻痺症例におけるBT初回注射後の眼位変化量

ボツリヌス毒素を初回に2.5U注射した症例で、発症後8週、発症後12週、発症後12ヵ月以

上の三つの群に分けて、治療による眼位の最大変化量を比較した結果を図7に示す。原因は、脳腫瘍および脳血管障害、頭部外傷、原因不明に分類した。発症後8週に治療した群では平均29度、12週では平均18度、12ヵ月以上の群では8度改善している。発症後8週以内に注射した群では、正位を超えて外方へ偏位している。12週および12ヵ月以上経過している群では正位を超える症例はなかった(図7)。

8. 7の症例群における眼位の戻りに要する期間

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

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

9. BT治療と手術方法の選択

外転神経麻痺症例で、過去に手術の既往がなく、術前にBT治療を行い、その後①内直筋後転と外直筋短縮による水平直筋手術を行った

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

図9 BT治療による最大%眼位変化量と手術方法による眼位矯正量の比較
A: 水平直筋短縮後転,
J: Jensen変法と内直筋後転

IV. 考 按

麻痺性斜視の手術方法を決定する因子として、運動面では麻痺の原因とその程度、拮抗筋拘縮の程度、麻痺筋伸展の程度、それに加えて感覚面では共同性への変化、麻痺眼優先固視、抑制といったことを考えている。今回問題とした後天性神経原性麻痺性斜視では感覚面での問題はなく、運動面からBT治療に対する反応量と手術方法について検討した。BTによる治療は、麻痺性斜視に対して第一選択と考えてきた。その理由として第一に、BTは化学的徐神経による一過性の筋収縮の抑制を引き起こすが、永続的な麻痺を期待するものではないことである。第二は、斜視の原因が、基本的には非麻痺筋である拮抗筋の拘縮による比重が大きいからである。第三は、BT治療によって複数回以上の治療が行われても早期に治癒しない場合、その治療経過を観察することによって、手術術式の選択に応用できることである。

BT注射療法の用量設定に関しては二つの問題がある。一つは手術計画への応用という意味で考えると、BTの効果持続時間が短く、さらに上下偏位、眼瞼下垂などの合併症の程度、可能性が少なく、しかも、一過性であっても最大の拘縮解除を可能とするより少ない用量設定が必要となる。一方、手術療法との併用という意味では効果持続期間がより長いことが必要である。従来、外転神経麻痺では内直筋へ5.0Uを使用していたが、2.5Uでも十分な最大変化量が得られていたので、今回の用量設定には、0.5U、1.25U、5.0Uについて治療前後の%眼位変化量として比較した。その結果、持続期間を無視した場合、1.25Uでも2.5U、5.0Uと同様の%眼位変化量が得られた。これは、手術治療への応用として考えると、前述の条件を満たすのは1.25Uであることが推定された。

麻痺性斜視治療においてBTによる薬物療法を選択しそれを継続していくべきか、あるいは手術療法を選択すべきか、手術を選択する場合その手術術式はどうするか、といった問題が常に生じる。そこでも外眼筋の平衡状態を知る方法として末梢性機械因子の検討は重要である。

検査の性質から患者の苦痛を伴うこともあり、再現性のある正確な測定を常に行いにくい。そこで、苦痛のない毒素注射による眼位変化と、それに伴うAF、PFの変化について比較検討した。図6に示すように、発症後12ヵ月以上経過している場合、拮抗筋の拘縮によるPF増加と、麻痺筋の伸展によるAFの低下が生じているためと推定される。特に外転神経麻痺症例で、EMG検査ではほぼ正常に改善しているにもかかわらず眼球が正位より外転しない場合、AFの低下は、麻痺筋自体の変化だけではなく、拮抗筋の拘縮がかなり強いことを示している。BT注射後にPFが低下してもAFが改善されない場合、麻痺筋の菲薄化が予想され、通常の手術による矯正効果の少ないこと、術後の戻りの早いことを考えて手術方法を決定する必要がある。

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

麻痺性斜視についてBT治療と手術療法の併用、手術療法への応用については著者らも述べてきた。今回の図9に示した結果はあらためてそれを確認したことになる。麻痺性斜視の手術治療においてJensen変法に代表される筋移動法は手術侵襲が強くてできるだけ避けたい術式である。現在まで手術術式の選択は、末梢性機械因子の検討、眼球運動検査(EOG:衝動性眼球運動速度)、EMGによって主に決定された。外眼筋およびその周囲組織の変化を主にPF、AFで推定してきた。これらの測定結果とBT治療からみた手術術式には強い相関がみられることがわかった。しかし、図2に示すように神経麻

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

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

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

文 献

- 1) Scott AB : Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87 : 1044 ~ 1049, 1980.
- 2) Scott AB, Kraft SP : Botulinum toxin injection in the management of lateral rectus paresis. *Ophthalmology* 92 : 676 ~ 683, 1985.
- 3) 岩重博康, 丸尾敏夫 : ボツリヌスA型毒素(Oculinum)による斜視治療, *日眼会誌*, 90 : 1366 ~ 1374, 1986.
- 4) Metz HS, Mazow ML : Botulinum toxin treatment of acute VI and III nerve palsy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226 : 141 ~ 144, 1988.
- 5) Wagner RS, Frohman LP : Long-term results : botulinum for VI nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabism* 26 : 106 ~ 108, 1989.
- 6) Fitzsimons R, Lee JP, Elston J : Treatment of VI nerve palsy in adults with combined botulinum toxin, chemodenervation, and surgery. *Ophthalmology* 95 : 1535 ~ 1542, 1988.
- 7) Rosenbaum AL, Kushner BJ, Kirschen DL : Vertical rectus muscle transposition and botulinum toxin (Oculinum) to the medial rectus for abducens palsy. *Arch Ophthalmol* 107 : 820 ~ 823, 1989.
- 8) 岩重博康 : 斜視の薬物療法, *あたらしい眼科*, 8 : 1885 ~ 1891, 1991.
- 9) Riordan-Eva P, Lee JP : Management of VIth nerve palsy avoiding unnecessary surgery. *Eye* 6 : 386 ~ 390, 1992.
- 10) Scott AB, Collins CC, O'Meara DM : A forceps to measure strabismus forces. *Arch Ophthalmol* 88 : 330 ~ 333, 1972.
- 11) Iwashige H, Ishida T, Koike N, Kubota N : Measurements of active and passive force of horizontal muscles in strabismus. *Jpn J Ophthalmol* 32 : 223 ~ 235, 1988.