

眼瞼痙攣・片側顔面痙攣に対するボツリヌス毒素施注の要領

東京女子医科大学医学部神経内科学

オオサワ ミ キ オ
大澤美貴雄

(受理 平成26年2月26日)

Key Points in Botulinum Toxin Injection for Blepharospasm and Hemifacial Spasm

Mikio OSAWA

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Botulinum toxin therapy is the first line treatment for blepharospasm and its related disorder apraxia of eyelid opening, and for hemifacial spasm and its related disorder facial synkinesis. First, I describe the beginning and ending points of individual facial muscles which may be the target of botulinum toxin injections for the above mentioned disorders. Next, I introduce how to identify target muscles including the orbicularis oculi, corrugator, procerus, zygomaticus major, zygomaticus minor, orbicularis oris, risorius, mentalis, platysma, transverse portion of nasalis, and frontalis muscles. I emphasize the need to avoid injecting the toxin into some parts of the target muscles in order to prevent undesirable side effects. For example, the toxin should not be injected into the center of the upper eyelid in order to avoid blepharoptosis due to paresis of the levator palpebrae superioris muscle. I also explain how to distribute the toxin to the target muscles in order to improve the effectiveness of the therapy. For example, botulinum toxin is injected into each border of 3 or 4 portions of the platysma equally divided between the anterior and posterior edges of the middle portion between the chin and the clavicle. An average dose is 0.625 to 5 units injected into 1 to 4 divided points of the target muscle, with the first injection being the minimum.

To improve the effectiveness of botulinum toxin therapy, I emphasize the importance of knowing the functional anatomy of the facial muscles, which enables proper identification and selection of the target muscles, and stress the proper distribution of the toxin to the target muscles.

Key Words: botulinum toxin injection, blepharospasm, apraxia of eyelid opening, hemifacial spasm, facial synkinesis

はじめに

眼瞼痙攣(blepharospasm)^{1)~3)}とは、局所性ジストニアの1つで、眼球やその附属器官の病因によらず、眼輪筋とその周囲筋の両側性の過活動に関連する過剰な閉瞼を特徴とする症候群である(Fig. 1)。その原因の詳細は不明であるが、脳幹部における介在ニューロンの異常興奮や、瞬目反射経路への下行性制御の障害が想定され、その大脳皮質-線条体-視床-大脳皮質回路の機能障害との関連が考えられている²⁾³⁾。

開眼失行(apraxia of lid opening)^{1)~3)}とは、眼輪筋

の筋収縮が視覚的に欠如するにもかかわらず、随意的な開瞼が非麻痺性にできない病態である(Fig. 2)。失行は、運動麻痺・失調、不随意運動などの運動障害がなく、また実行すべき行為についての知識を十分に持ちながら、その行為を正確に実行できない症状と定義されることから、近年、開眼失行は誤称で、むしろジストニアの一型である、との説が有力である²⁾³⁾。開眼失行は、眼瞼痙攣の7~75%で合併し、単独では非常にまれである³⁾。その原因の詳細も不明であるが、眼輪筋瞼版前部の過剰な遷延性活動との説が有力である³⁾。



Fig. 1 Photograph of a patient with blepharospasm
At rest, involuntary closure of the eyes produced by spasmodic contraction of the eyelids and eye brows with lowered eyebrows called “Charcot’s sign” was seen in a patient with blepharospasm. Fig. 1 to Fig. 9 were redrawn from Osawa 2012³⁾, with permission.



Fig. 2 Photograph of a patient with apraxia of eyelid opening
Inability to voluntarily open the eyes in despite of compensatory contraction of the frontal muscle with raising of the eye brows called “inverted Charcot’s sign” was seen in a patient with apraxia of eyelid opening.

片側顔面痙攣 (hemifacial spasm)^{3)~7)}とは、通常、片側顔面神経の不随意的興奮による支配筋の反復性または間代性の筋攣縮である (Fig. 3). その病態生理の詳細は未だ不明であるが、2つの説がある³⁾. すなわち、攣縮と同側の顔面神経の、脳幹部からの根出口部 (root exit zone) 付近への正常血管、もしくは動脈瘤、血管奇形などの異常血管、まれに動脈瘤、髄膜腫、聴神経腫瘍などによる圧迫が局所性に脱髄を引き起こし、そこで生じた異所性興奮 (ectopic excitation) が、求心線維と遠心線維間に生じる反響回路により顔面神経に伝播し、その支配領域に筋攣縮を惹起するとの説である³⁾. もう1つの説は、損傷部位での慢性的な刺激が逆行性に顔面神経核に伝播しキンドリング類似の効果で異常興奮が発生するとの説である³⁾. なお、キンドリング効果とは、電気刺激の反復により、大脳に機能変化を起す現象である。

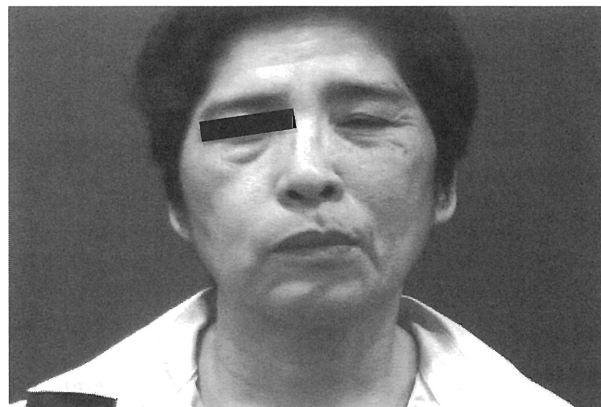


Fig. 3 Photograph of a patient with hemifacial spasm
At rest, spasm in the whole part of left side of the face, involving the left frontal muscle, producing the “other Babinski’s sign” manifested by ipsilateral eye brow elevation was seen in a patient with hemifacial spasm.



Fig. 4 Photograph of a patient with left facial synkinesis
Involuntary closure of the left eye occurred simultaneously while she was pouting her lips.

Bell 麻痺や顔面外傷などの顔面神経損傷後の顔面連合運動 (facial synkinesis)^{3)~5)}は、ほかの部位での顔面の意図的動作と同時に起こる顔面筋の目的外の不随意運動である (Fig. 4). 顔面神経損傷後の顔面連合運動では、損傷部位での隣接する遠心線維間の絶縁が失われて生じる病的な伝播、すなわち接触伝導 (ephaptic transmission) が、顔面での意図的動作と同時に惹起される目的外の病的運動である³⁾. 片側顔面痙攣の重症例でも顔面連合運動を合併し、反対に顔面神経損傷後の顔面連合運動の重症例でも安静時に顔面筋の攣縮を伴い、両者は近似した病態であるとされる³⁾.

ボツリヌス毒素製剤は、嫌気性菌の1つ clostrid-

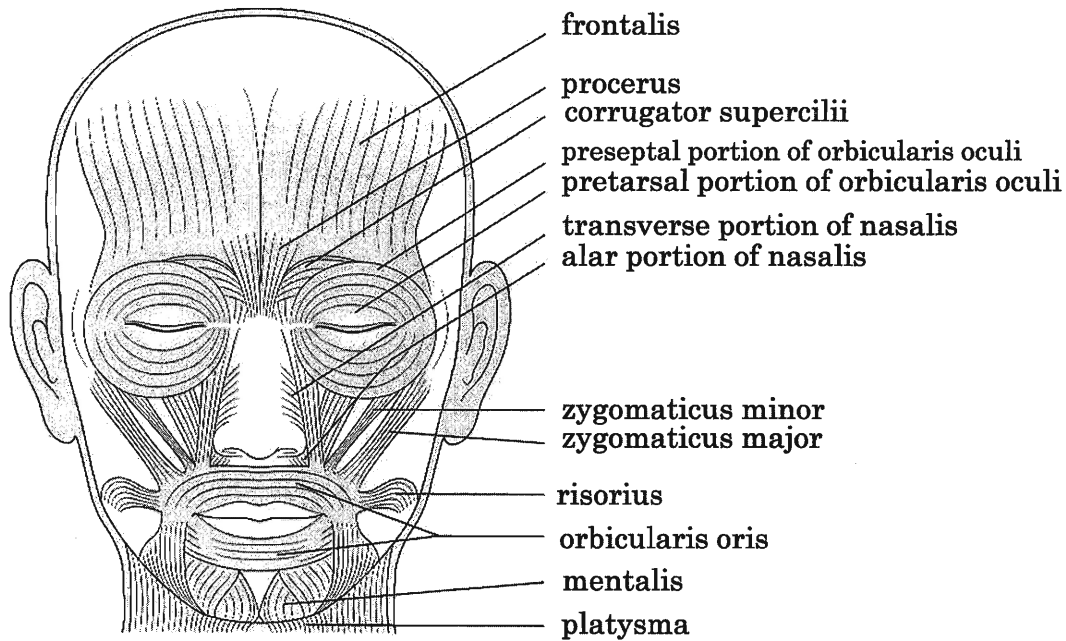


Fig. 5 Anatomy of the facial muscles

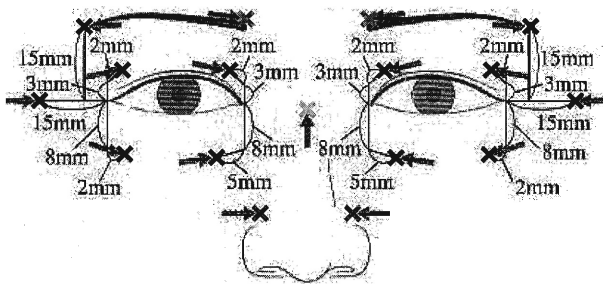


Fig. 6 Injection sites of botulinum toxin for blepharospasm

✕: orbicularis oculi, ✕: corrugator supercilii, ✕: procerus, ✕: nasalis

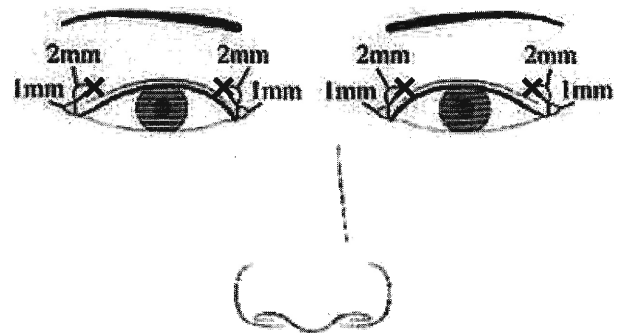


Fig. 7 Injection sites of botulinum toxin for apraxia of eyelid opening

✕: upper eyelids near the marginal sites of orbicularis oculi

ium botulinum により産生される蛋白分解酵素で、その作用機序は、神経筋接合部の神経終末からの伝達物質 acetylcholine (ACh) の放出を阻害することによる化学的脱神経である⁸⁾。ACh 放出の程度が盛んな部位に好んで取り込まれ、脱力を起こす前に異常な筋緊張亢進や筋攣縮を是正しうる⁸⁾。同毒素には A~G 型の 7 種類があるが、A と B 型が他の型に比し生物学的活性がより強いいため、研究が進展し、臨床応用され、A 型と B 型のみが承認されている。同製剤による治療の適応疾患は、A 型では眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢・下肢痙縮、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、B 型では痙性斜頸のみである。A 型と B 型間の適応症の相違に関しては、A 型に比して臨床応用の開始が遅くなり、その開発当

時、A 型にない適応症取得を目的として最初に痙性斜頸の適応が取得されたが、その後、その他の疾患への適応は、A 型が先に取得したため、B 型の適応が痙性斜頸のみとなっている。眼瞼痙攣（開眼失行含む）と片側顔面痙攣（顔面連合運動含む）に対するボツリヌス (botulinum toxin: BTX) 療法は、顔面筋の解剖学 (Fig. 5) を熟知することというまでもなく、BTX の適切な施注部位・量により成績が向上する。本稿では各標的筋の起始と停止、適切な施注部位・量について概説する。

1. 施注部位 (Fig. 6, 7, 8, 9)³⁾

1) 眼輪筋 (orbicularis oculi muscle)

起始が前頭骨鼻部、上顎骨前頭突起、内側眼瞼靭帯前面で、停止は、筋線維が眼窩を取り巻き、頬に

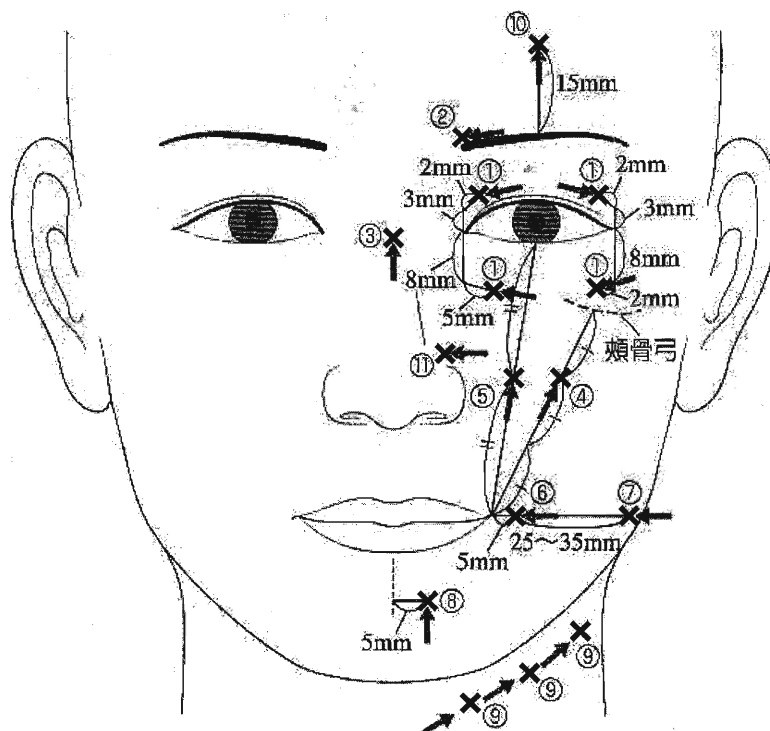


Fig. 8 Injection sites of botulinum toxin for hemifacial spasm

×: injection at the first time, ×: added injection if necessary

- ① orbicularis oculi
- ② corrugator supercilii
- ③ procerus
- ④ zygomaticus minor
- ⑤ zygomaticus major
- ⑥ orbicularis oris
- ⑦ risorius
- ⑧ mentalis
- ⑨ platysma
- ⑩ frontalis
- ⑪ nasalis

下降し、周囲組織に混じて終始する部位である。

BTXの施注では、眼裂から上眼瞼に3~5mm、下眼瞼には8~10mm離して体表面に対して接線方向にして皮内または皮下に注射する。なお、上眼瞼は眼球により中央部がやや突出している点を考慮する。注射針を眼裂に平行とし、眼裂中央より左、右、それぞれ外側に向けて施注する。上下眼瞼、各内外2カ所に施注するが、上眼瞼中央は上眼瞼挙筋終止部であり、その施注は、眼瞼下垂を惹起するので禁忌である。下眼瞼では、眼瞼縁に近過ぎると、毒素の作用が及ばない隔膜前部の収縮による眼瞼内反とそれによる眼球露出・角結膜障害をもたらす。下眼瞼最鼻側部の施注は、鼻涙管麻痺・流涙を生じうる。痙攣の軽症例では下眼瞼中央1カ所に減らす。開眼失行は、上眼瞼の睫毛後方に位置するRiolan筋の緊

張亢進・弛緩遅延が病態とされるため、上眼瞼内外2カ所のみ眼瞼縁により近く施注する。

2) 皺眉筋 (corrugator muscle)

起始が眉弓内側縁で、停止が眼窩中央部の皮膚深部である。

BTXの施注では、眉毛の中央部側から眉毛に平行に内側端に向け、体表面から約30度で刺入する。皺眉筋の表皮がやや厚いため、眼輪筋よりもやや角度をつけて刺入する。なお、皺眉筋の部位は皮膚がやや厚いため、眼輪筋よりもやや角度をつけて、数mmの深さまで刺入する。

3) 鼻根筋 (procerus muscle)

起始が鼻骨下部・外側鼻軟骨を覆う筋膜で、停止が眉間の皮膚である。

BTXの施注では、眼瞼痙攣では鼻の稜線に沿い、

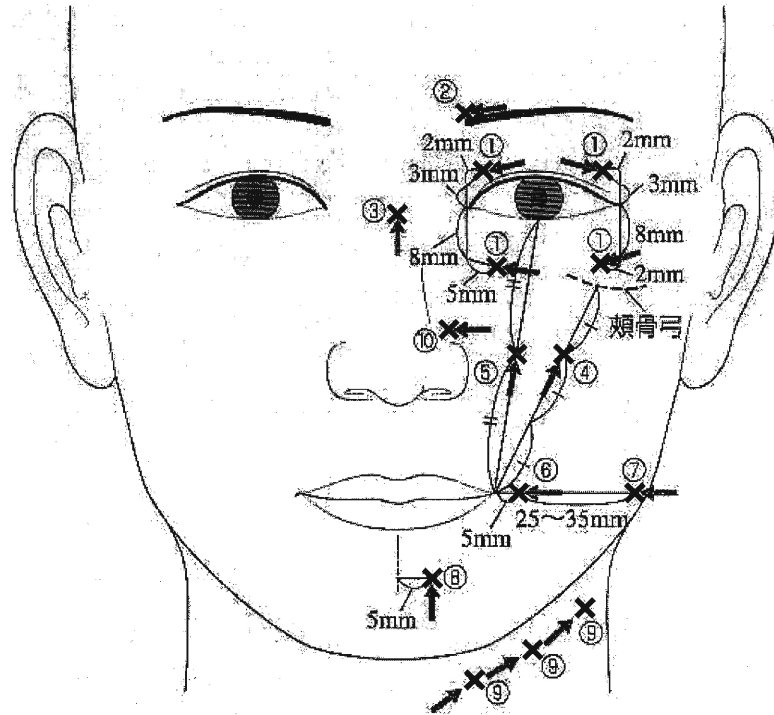


Fig. 9 Injection sites of botulinum toxin for faical synkinesis

×: injection at the first time, ✕: added injection if necessary

- ① orbicularis oculi
- ② corrugator supercilii
- ③ procerus
- ④ zygomaticus major
- ⑤ zygomaticus minor
- ⑥ orbicularis oris
- ⑦ risorius
- ⑧ mentalis
- ⑨ platysma
- ⑩ nasalis

かつ鼻根部に針を向け接線方向に刺入する。片側顔面痙攣では攣縮側寄りに刺入する。

4) 大頬骨筋 (zygomaticus major muscle)

起始が頬骨 (側頭突起前方) で、停止が口角 (周囲組織と混じる) である。

BTX の施注では、上唇・口角挙上筋への拡散を最小限に抑えるため、口角と頬骨間を 3 等分し、その頬骨側 1/3 の部位に口角側から刺入する。

5) 小頬骨筋 (zygomaticus minor muscle)

起始が頬骨表面で、停止が口輪筋 (上唇部) である。

BTX の施注では、顔面の水平軸での大頬骨筋への施注部位と鼻翼との中間点、および垂直軸での眼裂と口角の中間点の交点に、口唇側から眼輪筋側に向けて刺入する。

6) 口輪筋 (orbicularis oris muscle)

起始は、一部がほかの顔面筋に由来し、口を取り

巻き、口唇の皮膚・粘膜へ、ほかの筋と混じって停止する。

BTX の施注では、収縮がみられる例には、初回口角から半横指外側にする。効果不十分な例には、2 回目より口角から上下口唇に沿って一横指正中側に、口唇に平行に口角側から施注する。後者では、毒素が口輪筋に直接施注されるため作用がより強く、同筋の麻痺により口角から水分が漏れ易くなる。

7) 笑筋 (risorius muscle)

起始が咬筋筋膜で、停止が口角皮膚である。

BTX の施注では、口角より 3~4cm 外側を施注点とし、口角側から外側に向けて刺入する。

8) オトガイ筋 (mentalis muscle)

起始が下顎骨切歯窩で、停止が顎の皮膚である。

BTX の施注では、顎の正中から 5mm 外側の下端から上方に向けて刺入する。

9) 広頸筋 (platysma muscle)

起始が大胸筋上部, 三角筋の筋膜で, 停止は下顎骨下縁であり, 後部線維が口角から口の下部筋に混じる。

BTX の施注では, 随意的に患側の口角を外側に偏寄させてその輪郭を明瞭にし, 頸部の前方から下顎骨下縁と鎖骨の中間に3~4カ所に分けて施注する。胸鎖乳突筋や頸静脈がその下に位置するので, 刺入角度を体表に接線方向にする。

10) 鼻筋横部 (transverse portion of nasalis muscle)

起始が上顎骨切歯窩の上方および外側で, 停止が対側鼻筋 (腱膜を介する) である。

BTX の施注では, 鼻翼上部で頬から鼻への移行部に外側から体表に接線方向に施注する。なお, 鋭角に刺入すると鼻腔に貫通するので, 体表からできるだけ接線方向に刺入する。

11) 前頭筋 (frontalis muscle)

起始が帽状腱膜で, 停止が眉部と眉間の皮膚である。

BTX の施注では, 眼裂の中間点を通る垂線上, 眉毛から約1.5cm上方に下から上に針を向けて施注する。前額部の皮膚は硬いためやや角度をつけて施注する。なお, 前頭筋へのBTXの施注は, 眼瞼痙攣や開眼失行では, 眼輪筋の攣縮に対する代償としての随意的収縮であるため, 原則的に禁忌である。他方, 片側顔面痙攣では, 進行例で攣縮が前頭筋にも及ぶと眉毛が上方に挙上される (other Babinski's sign) ため, 前頭筋へのBTX施注が適応となる。

いずれの施注部位でも3mm手前より針を刺入し毒素の逆流を避ける。なお, 針除去部位からの出血や施注部位での内出血が認められた際には数分間その部位を圧迫し, 止血されたことを確認する。ただし, 無用の浸潤を避けるため, 数時間は注射部位のマッサージを避けるように指導する。

2. 施注量³⁾

凍結乾燥された毒素を生理食塩液で溶解し, 溶解液量としては, 1カ所当たりの最大量を0.05ml以下に留め, 施注部位から周囲への拡散をできるだけ少なくする。すなわち, 50単位の同薬1バイアルの溶解に用いる生理食塩液量は, 1.25単位で1ml, 同2.5単位以上で0.5mlとなる。

1) 眼輪筋

眼瞼痙攣では, 初回用量は1.25~2.5単位/部位×6カ所で, 片眼当たり7.5~15単位, 両眼, 計15~30単位となる。しかし, 目崎¹⁾は, 通常の初回投与が上下眼瞼, それぞれ2カ所, 計4カ所に2.5単位を施注

することから, 2.5単位×4カ所×両眼=20単位前後を初期用量としている。効果不十分な場合には, 1カ所当たり5単位まで漸増する。開眼失行では, 初回用量は1.25単位/部位, 上眼瞼内外2カ所で, 片眼当たり2.5単位, 両眼, 計5単位となる。効果不十分な場合には, 1カ所当たり2.5単位に増量する。

片側顔面痙攣では, 初回用量は, 上眼瞼内外2カ所, 下眼瞼1~2カ所, 計3~4カ所で1.25単位/部位となる。ただし, 顔面神経損傷後の顔面連合運動では0.5~0.625単位/部位となる。維持量は, 1.25~2.5単位/部位とし, 重度の攣縮では5単位/部位となる症例がまれにある。

2) 皺眉筋

皺眉筋に収縮がみられる場合には, 眼瞼痙攣で2.5~5単位, 片側顔面痙攣では1.25~2.5単位を, それぞれ追加する。

3) 鼻根筋

眼瞼痙攣では, 鼻根筋には正中中部へ2.5~5単位または左右へ1.25~2.5単位ずつ追加し, 片側顔面痙攣では, 同筋の収縮でその攣縮側に筋腹が突出する場合にはその部位に1.25~2.5単位を施注する。

4) 大頬骨筋

片側顔面痙攣で1.25~5単位を1カ所に施注する。なお, 口角の高さや鼻唇溝に影響を与えるほかの顔面筋へ拡散し易いため, 可能な限り少量とする。

5) 小頬骨筋

片側顔面痙攣で1.25~2.5単位を1カ所に施注する。過量の際, 鼻唇溝が浅くなり, 上唇 (口角) 挙上筋を麻痺させ, 口角下垂をきたすため, 少量に留める。

6) 口輪筋

1.25~2.5単位を1~2カ所に施注する。なお, 過量で口角からの水分が漏れるのでできるだけ少量に留める。特に口角よりも上下口唇の2カ所に分けて施注した際に口角からの水分がより漏れ易い。その理由として, 毒素が口角から口輪筋に到達するのに少し距離があるため口角への注射が口唇部へのそれに比し効果がより弱いと考えられる。

7) 笑筋

1.25~5単位を1カ所に施注する。なお, 過量で口角を外側に引くのが困難になるので, できる限り少量に留める。

8) オトガイ筋

1.25~2.5単位を1カ所に施注する。

9) 広頸筋

1.25～2.5 単位を 3～4 ヲ所に施注する。なお、過量で口角を外側に引っ張り難くなるのでできるだけ少量に留める。

10) 鼻筋横部

1.25 単位を 1 ヲ所に施注する。

11) 前頭筋

1.25～2.5 単位を 1 ヲ所に施注する。

なお、BTX 施注量は、片側顔面痙攣(顔面連合運動含む)で眼瞼痙攣(開眼失行含む)に比しより少ない^{3)~7)}。その理由として前者では、正常な神経線維が本治療前に既に減少しており、より少ない量で痙攣が軽減するためと考えられる^{3)~7)}。

おわりに

ボツリヌス治療成績を向上させるには、対象筋の機能解剖学を熟知し、適切な施注筋の同定・選定と標的筋への同薬配分が必須である。本稿では各標的筋の起始と停止とともに適切な施注部位の同定・選定の要領を概説した。

謝 辞

ご校閲を戴きました当教室の内山真一郎主任教授に深謝申し上げます。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 目崎高広, 梶 龍兒: 眼瞼痙攣, Meige 症候群. 「ジストニアとボツリヌス治療 (改訂版第 2 版)」, pp169-187, 診断と治療社, 東京 (2005)
- 2) 大澤美貴雄: 眼瞼痙攣, 開眼 (開瞼) 失行. 「神経疾患のボツリヌス治療」(目崎高広編), pp16-27, 診断と治療社, 東京 (2010)
- 3) 大澤美貴雄: 2. 眼瞼痙攣, 片側顔面痙攣, B 疾患概念と治療方針. 「ボツリヌス治療実践マニュアル」(目崎高広編), pp14-45, 診断と治療社, 東京 (2012)
- 4) 目崎高広, 梶 龍兒: 片側顔面痙攣. 「ジストニアとボツリヌス治療 (改訂版第 2 版)」, pp188-213, 診断と治療社, 東京 (2005)
- 5) 目崎高広: 標準的神経治療: 片側顔面痙攣, ボツリヌス毒素療法 実際. 神経治療 25: 489-492, 2008
- 6) Digre K, Corbett JJ: Hemifacial spasm: differential diagnosis, mechanism and treatment. Adv Neurol 49: 151-176, 1988
- 7) 大澤美貴雄: 顔面痙攣に対する薬物治療は? JOHNS 24: 1851-1853, 2008
- 8) 大澤美貴雄: I. ボツリヌス毒素 構造, 作用機序, 種類. MED REHABIL 144: 1-5, 2012