

厚生労働行政推進調査事業費(障害者政策総合研究事業)
分担研究報告書

眼球使用困難症候群の診断と治療法の確立に向けた研究

研究分担者 秋山 久尚 聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学 教授

研究要旨

現行の視覚障害の認定基準(平成30年7月改訂)の検証と、視覚障害の適切な評価が難しいと指摘されている症状や状態(羞明、眼瞼痙攣、片眼失明者等)を有する者への障害認定と生活支援のあり方について総合的に検討を行った。眼球使用困難症候群を検討するために、当該例の社会生活困難さの程度と各医学的検出因子(脳波、自律神経検査、機能画像検査、精神医学的スケール)による検出度との関係性を評価、本疾患患者群の医学的発症機序解明を主要評価項目とする多施設研究プロトコールを作成し次年度実施に向けて準備が行われた。今年度は、対照疾患として羞明を来す片頭痛に対して、近年、予防薬、急性期薬として開発され有効性が確立された皮下注薬、内服薬である抗CGRP関連抗体薬やラスミジタンコハク酸塩が羞明に対しても有効性があるか否かを検討し有効性を認めた。

次年度は本研究における眼球使用困難症候群と片頭痛とのおける異同を検出し判定手段、判定基準を作成することが目的であるが、今年度の結果は眼球使用困難症候群の発症機序解明および創薬に繋がる可能性のある成果と考えられた。

A. 研究目的

厚生労働省による平成29年「視覚障害の認定基準に関する検討会」において、視覚障害の認定基準を医学的観点かつ日常生活の制限の程度の観点から合理的で客観的なものとなるよう改善していくためFunctional Vision Score(FVS)の導入等の検討を行うとともに、視力および視野による現行の認定基準では認定されないが見づらさを抱えている当事者への配慮の検討の必要性が指摘された。本研究では平成30年度～令和2年度の「視機能障害認定のあり方に関する研究」に引き続き、現行の視覚障害の認定基準(平成30年7月改訂)の検証と、現行の認定法では視覚障害の適切な評価が難しいと指摘されている症状や状態(羞明、眼瞼痙攣、片眼失明者等)を有する者への障害認定と生活支援のあり方について総合的に検討する。

眼球使用困難症候群(眼球の機能は十分あるのに、その機能の使用を著しく困難にする様々な要因(羞明、眼痛、混乱視、開瞼失行など)を有する病態の総称)を継続的に有する方々が少なからず存在する(若倉 他, 神経眼科 2021, 蒲生 他, 自律神経 2021)。羞明・眼痛は脳神経内科、精神神経科領域でも見られるが、多くは疾患の付随的症状としてのみ捉えられ、

日常生活に支障を来すレベルとしての疾患として捉えられることがなかった。諸外国では報告がなく(Wu and Hallett 2017)、発症機序や原因は不明のままである。全くあるいは殆ど開瞼持続が出来ない、もしくは僅かな光の入力により身体の重度な症状が出現(光過敏症)するため、視力測定のような検査自体が不可能な場合が多い。視力や視野など視機能検査が可能である場合には正常範囲となり視覚障害者には至らない結果が選ばれる。しかし、このような方々は、日常・社会生活においては、測定された保有視機能を持続的に有効利用ができない。特に障害が高度な場合は現行法で認定される視覚障害者と同等か、それ以上に日常生活活動が著しく阻害されている。こうした眼球使用困難症候群を持ち、日常生活で視機能が使えない(事実上の視覚障害者)の障害程度を判定するには、現行の視力や視野測定以外の方法を用いなければならない。本研究は、現行法で認められている障害等級に照らして、もっとも妥当な判定手段、判定基準を作成することにある。

B. 研究方法

各参加医療機関での対象患者の判定と同意を得る
→対象患者登録(データベース化): 専門家の援助に

より作成される;SSL 暗号化)→各施設からサイトに ID によりアクセスし、対象患者登録フォームに記入して送信→研究連絡センター(NPO 法人目と心の健康相談室内)に送信され、データは自動的にエクセルデータとなり、それをもとに、センターでは患者と検査機関間での日程調整を行い、検査日時を決める。また個人情報保護の観点から各対象者には新たに対象者番号が付与される。

分担:井上眼科病院(若倉雅登、山上明子)の患者を主な対象として調査票を用いて日常生活困難度・検査データの聞き取り問診・記述郵送を国際医療福祉大学(松永千恵子)が実施する。初年度は、少数例から開始する。なお研究全期間で統計調査専門家は関与しない。北里大精神科(稲田健)により、日常臨床で診ている精神疾患で中枢性羞明や疼痛を訴える患者と精神障害を伴わない患者との比較検討を精神医学的スケールで行う。

主要評価項目:当該例の社会生活困難さの程度と各医学的検出因子(脳波、自律神経検査、機能画像検査、精神医学的スケール)による検出度との関係を評価:本疾患患者群の医学的発症機序の解明を行う。聖マリアンナ医科大学脳神経内科(秋山久尚:研究分担者)では、羞明を来し、検査上、脳波異常を呈することが少なくない代表的疾患である片頭痛患者を対照とした脳波検査により、本症候群との相違を明らかにする。国際医療福祉大(原直人)・神奈川歯科大学(原直人)は、本症候群と対照疾患との相違を自律神経機能検査である心拍変動解析・瞳孔反応を用いて検討する。東京都長寿医療センター(石井賢二)では、井上眼科病院で同意が得られた対象患者に対して Positron Emission Tomography (PET)を用いて本症候群と対照疾患との相違を機能的画像診断により検証を行う(ここでは、井上眼科からの患者移動費用および付き添い謝礼などが必要、また自費診療となる)。

副次的評価項目:各医学的検出因子を用いた、対照群(頭痛などの眼部以外の疼痛患者、視覚障害者など)との比較評価社会生活の困難さ指標おける各検出因子を用いた客観的レイティング法の案出とその

効果の評価(将来的には疾患分類、重症度分類に寄与し得るよう考慮していく)。

(倫理面への配慮)

本研究は同意を得られた研究対象者の診療情報を個人情報管理者(本研究に関わらない者)が ID 化(症例登録時に被験者認識別番号等を付ける)した上で個人を特定し得ない状態を取り扱う。ID 化の情報は、ID 化番号対照表を用いて管理する。ID 化番号対照表を用いる理由は、被験者からのデータ開示、削除等の請求があった場合、調査事務局(順天堂大学医学部眼科)と共同研究機関、二次利用機関に依頼、機関できるようにするためである。なお、調査事務局(順天堂大学医学部眼科)と共同研究機関、二次利用機関には、対照表の提供はしない。聖マリアンナ医科大学脳神経内科教授室の鍵がかかるキャビネットに同意書原本と対照表を保管する。

最終公表後 5 年間、以下の書類を脳神経内科教授室に試験等の実施に係わる必須文書(申請書類の控え、学長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録)を保存する。保存期間終了後の資料は電子データの場合はデータ削除、紙媒体の場合はシュレッター処理にて特定の個人を識別ができないようにして廃棄する

C. 研究結果

倫理申請に至っていないが、対照として羞明を来す代表的疾患である片頭痛へ対する抗 CGRP 関連抗体薬の有効性を中心に現在、結果を得ている。

D. 考察

1) 達成度について

羞明を来す片頭痛に対して抗 CGRP 関連抗体薬やラスミジタンコハク酸塩の有効性が認められた。同薬は片頭痛の改善目的で予防薬、急性期薬として開発された皮下注薬、内服薬であるが、羞明に対しても有効性があることが証明されつつある。本研究における眼球使用困難症候群と片頭痛とのおける異同を検

出し判定手段、判定基準を作成することが目的であるが、眼球使用困難症候群の発症機序解明および創薬に繋がる可能性のある成果と考えられた。

2) 研究成果の学術的意義について

羞明・眼痛は脳神経内科、精神神経科領域でも見られるが、多くは疾患の付随的症狀としてのみ捉えられ、日常生活に支障を来すレベルとしての疾患として発症機序や原因は不明のままである。しかし、今回の研究から眼球使用困難症候群の発症機序解明や創薬に繋がる学術的意義があると考えられた。

3) 研究成果の行政的意義について

全くあるいは殆ど開眼持続が出来ない、もしくは僅かな光の入力により身体の重度な症状が出現(光過敏症)するため、視力測定のような検査自体が不能な場合が多い。何とか視力や視野など視機能検査が可能である場合には正常範囲となり視覚障害者には至らない結果が選ばれる。ところがこうした方々は、日常生活、社会生活においては、測定された保有視機能を持続的に有効利用ができない。特に障害が高度な場合は現行法で認定される視覚障害者と同等か、それ以上に日常生活活動が著しく阻害されている。こうした眼球使用困難症候群を持ち、日常生活で視機能が使えない(事実上の視覚障害者)の障害程度を判定できるスケールを作成することに意義がある。

4) その他特記すべき事項について

特記事項なし。

E. 結論

片頭痛における羞明を対照として、眼球使用困難症候群における羞明の発症機序解明や創薬が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

原著論文による発表 2 件

2) 国外

原著論文による発表 0 件

・論文発表

1. 秋山久尚. 片頭痛:新たな抗 CGRP 関連抗体薬(ガルカネズマブ・エレヌマブ・フレマネズマブ)を踏まえて. 眼科 64;1145-1152,2022.

2. 秋山久尚. 大きく様変わりした抗 CGRP 関連抗体薬による片頭痛の予防療法. 新薬と臨床 72;331-65, 2023.

2. 学会発表

1) 国内

口頭発表 62 件

2) 国外

口頭発表 0 件

・学会発表

1. 秋山久尚, 佐々木直, 山野嘉久. リアルワールド下におけるエレヌマブ皮下注投与終了後の片頭痛再燃についての検討. 第 49 回日本頭痛学会総会. 2021 年 11 月 19 日(金). 静岡県コンベンションアーツセンター/グランシップ 第 5 会場. 静岡県静岡市.

2. 秋山久尚, 佐々木直, 山野嘉久. 実臨床におけるエレヌマブ皮下注投与終了後の片頭痛頻度についての検討. 第 63 回日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 19 日(木). 東京国際フォーラム. 東京都千代田区.

3. 秋山久尚, 赤須友香利, 柴田宗一郎, 栗田千尋, 山野嘉久. ヒト化抗 CGRP モノクローナル抗体製剤ガルカネズマブ皮下注の長期的有効性. 第 50 回日本頭痛学会総会. 2022 年 11 月 25 日(金). 品川プリンスホテルアネックスタワー. 東京都品川区.

4. 秋山久尚, 伊佐早健司, 山野嘉久. 単眼性視覚障害側と反対側に頭痛を生じた網膜片頭痛の一例. 第 50 回日本頭痛学会総会. 2022 年 11 月 25 日(金). 品川プリンスホテルアネックスタワー. 東京都品川区.

5. 秋山久尚, 山野嘉久. リアルワールドにおけるラズミジタンコハク酸塩の有効性と安全性. 第 50 回日本頭痛学会総会. 2022 年 11 月 26 日(土). 品川プリンスホテルアネックスタワー. 東京都品川区.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

なし。

1, 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。