

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(障害者政策総合研究事業 (感覚器障害分野))
「見えづらさを来す様々な疾患の障害認定・支援の方法等の確立に向けた研究」
分担研究報告書
「眼球使用困難症候群」の病態解明・客観的診断方法の確立に向けた研究
生理学的検討
研究分担者 原 直人 国際医療福祉大学保健医療学部視機能療法学科 教授

【研究要旨】

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。

生理学的な研究では、片頭痛と診断された方々の羞明の強度を質問票 Utah Photophobia Symptom Impact Scale (UPSIS)でスケールングした。その度合いと視覚誘発電位の潜時と振幅、色刺激瞳孔対光反射各パラメータとの相関を解析した。結果、2つの検査法が羞明の他覚的な評価法と成り得る可能性がある。

A.研究の目的

「眼球使用困難症候群」(眼球的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さまざまな要因(羞明、眼痛、混乱視、開眼失行など)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。諸外国でも報告がなく(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。一方、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られる。しかしこうした方々は、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。依然として発生機序は依然として不明であり、このためこれまでその度合いを測る定量性はなく、他覚的検出も不可能で、記述的アプローチしかなかった。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。

本邦における片頭痛患者の数は約 840 万人と推定されている。片頭痛患者の主訴には羞明が挙げられ、また Light-induced Headache の原因でもある。従って光をマネジメントすることは極めて重要である。ただし、羞明の評価はアンケート調査などの自覚評価指標に依存しているのが現状であり、他覚的評価指標から検討された報告は少ない。

B.研究結果の概要：2つの生体反応である、羞明の強度を日常生活に照らし合わせて質問票と瞳孔反応・脳波との相関を解析して、他覚的評価方法となるか、羞明の機序を解明することが目的であった。瞳孔光反射、臨床的に羞明が強い片頭痛患者では、交感神経障害を有し、かつ羞明に対する allostasis (動的適応能現象)が生じていると考えられる。また片頭痛群の網膜神経節細胞は正常者と異なる性質を持つ可能性があることを突き止めた。

C.研究の実施経過：実験(1)：瞳孔対光反射による片頭痛患者の羞明の度合いの測定

【目的】本研究では、片頭痛患者の羞明の自覚的評価にアンケート調査による感覚度合いと他覚的評価指標としての瞳孔反応の有用性の検証を目的とした。

【対象】国際頭痛分類第3版に基づいて診断された片頭痛11名(20~24歳、平均21.45±1.10歳、前兆のある片頭痛1名、前兆のない片頭痛10名)、年齢・性別にマッチングされた片頭痛でない対照群である健常者19名(20~22歳、平均21.47±0.51歳)を対照とした。【方法・対象】片頭痛患者の羞明の程度評価には構造化された質問紙 Utah Photophobia Symptom Impact Scale (UPSIS) - 17を用いた。瞳

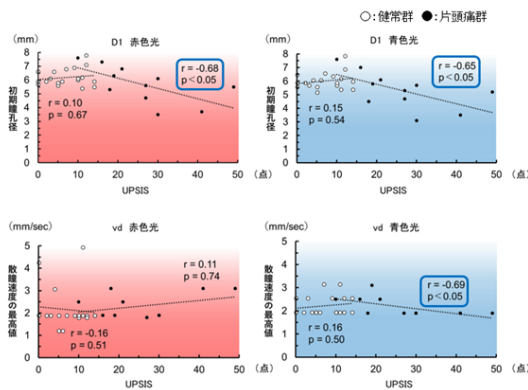
孔対光反射計測には、赤外線電子瞳孔計（C10641：浜松ホトニクス社）を用いた。暗順応 5 分間後、輝度 100cd/mm² の赤色光（波長 635nm）、青色光（波長 470nm）を左眼に 10 秒間照射し対光反射を記録した。羞明の評価と PLR との各パラメータと相関を解析した。【結果】健常群 UPSIS の値は、0～14 点（中央値（四分位範囲）7.0（3.5-11.0））、片頭痛群は 10～49 点（中央値 27.0（18.5-30.0））となり、片頭痛群が高かった（ $p < 0.001$ ）。2）片頭痛群では UPSIS と瞳孔径（赤色光・青色光）と散瞳速度（青色光）で有意な負の相関がみられた。有意に羞明度数が大きくなるに従い（眩しさの強いほど）、瞳孔径は小さく、青色刺激では散瞳しにくいことが分かった（図 1）。

【結語】瞳孔光反射、臨床的に羞明が強い片頭痛患者では、交感神経障害を有し、かつ羞明に対する allostasis（動的適応能現象）が生じていると考えられる。

実験（2）：光刺激による片頭痛患者の羞明の程度と視覚誘発電位との関係

【目的】視覚誘発電位は、光刺激による後頭葉に生じる反応である。片頭痛患者は羞明を訴えるため、光刺激による視覚誘発電位が健常者との相違を解析する。

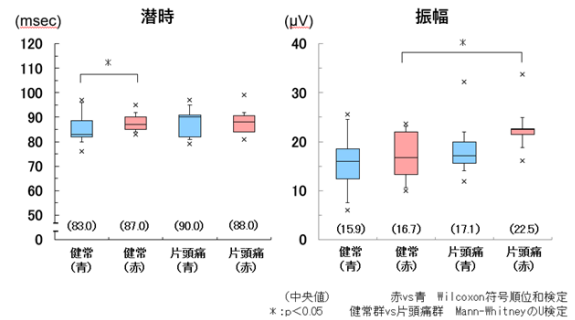
図 1



【方法・対象】実験は完全暗室にて行った。視覚誘発電位の測定には、ヘッドセット型脳波測定装置（TOKAIOrb、東海光学）を用いた。電極の装着部位は国際 10-20 法に基づき、PO7、O1、OZ、O2、PO8、F3、FZ、F4 とした。抵抗値は 100Ω 以下とした。光刺激には赤外線電子瞳孔計（C10641：浜松ホトニクス社）の対光反射光を用い光刺激とした。光刺激は両眼同時刺激を 10 回行い、視標輝度 100cd/mm² の赤色光（635nm）・青色光（470nm）をそれぞれ 10 回刺激した。光刺激時の視覚誘発電位 100 回分を加算平均し、Fz-Oz の視覚誘発電位から陰性波 N2（60ms）と陽性波 P2（85ms）の振幅、

P2 までの潜時を解析した。（図 2）また、羞明の評価には実験（1）と同様に UPSIS-17 を用い、点数化された羞明の程度、振幅・潜時との相関を検討した。

図 2



【結果】「健常群」振幅；赤色光 16.7（13.3-22.0）μV、青色光 15.9（12.4-18.5）μV、潜時；赤色光 87.0（85.0-90.0）ms、青色光 83.0（82.0-88.5）ms。「片頭痛群」振幅；赤色光 22.5（21.5-22.6）μV、青色光 17.1（15.5-19.9）μV、潜時；赤色光 88.0（84.0-90.5）ms、青色光 90.0（82.0-91.0）ms（中央値（四分位範囲）であった。健常群において、潜時が青色光は赤色光よりも有意に短かった。また、赤色光の振幅は、健常群よりも片頭痛群で有意に高かった（図 2）。片頭痛群 UPSIS スコアと青色光刺激後の潜時は有意な負の相関を示した。健常群の青色光の潜時は赤色光より短い、片頭痛群の青色光刺激の潜時に差がなくなったことは青色に過敏性が認められる。片頭痛群の UPSIS の合計点数と青色光の潜時は有意な負の相関を示し、また振幅は大きくなる傾向がみられた（図 3）。【結語】片頭痛群の網膜神経節細胞は正常者と異なる性質を持つ可能性がある。

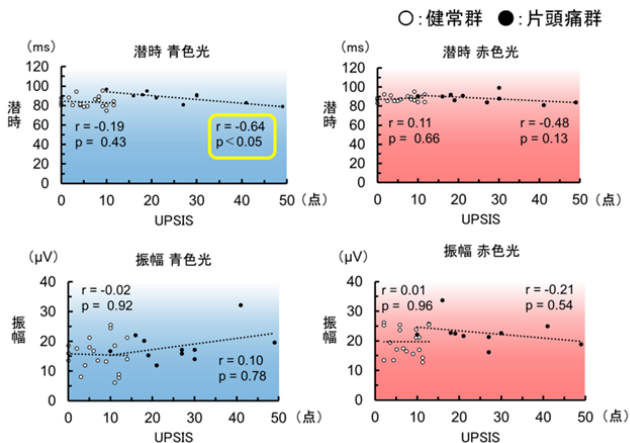
臨床報告：片頭痛発作予防治療薬、抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド（Anti-calcitonin gene-related peptide: A-CGRP）により、頭痛と羞明の程度が軽減した慢性片頭痛の 2 例を報告した。症例 1 は、31 歳女性、強い羞明による開眼困難と眼痛を訴えた。症例 2 は、54 歳女性、左眼の羞明・眼痛と不快感を訴えた。2 症例とも抗 CGRP 薬の注射治療開始直後から頭痛は激減し、羞明の程度も大幅に改善した。頭痛・眼痛を改善するとともに羞明にも軽減効果を示した。羞明に対する薬物治療として期待される。

羞明・眼痛を主訴に来院される患者の特徴に関する報告

神奈川歯科大学市民公開講座にて、市民向けに講義を行った。それ以後同様の訴えで受診される患者が急増している。神奈川歯科大学附属横浜クリニック眼科では、51 名・50±18 歳（男 12 名、女 39 名）（2024 年 3 月 31 日時点）であった。女性が大半であること、疾患としては片頭痛が多いこと、不安症、

うつのために向精神薬を内服しているものが多かった。また光により羞明症状や眼痛、頭痛が起きていることを認識していない患者も多かった。しっかりと疾病の診断が必要であること、更なる啓発運動も必要と考える。

図 3



C. 研究発表 論文発表

1. 原 直人. 自律神経のサイエンス 眼自律神経障害からみた computer vision syndrome—生活習慣病としてのデジタル機器による視覚への影響 医学のあゆみ 285: 6: 639-645, 2023
2. 原 直人. 中学・高校保健ニュース デジタル機器の視覚への影響. 光が引き起こす「羞明」～光による眼痛・頭痛そして不眠～ 少年写真新聞 第 1896 号 2-3, 2023
3. 原 直人. 中学・高校保健ニュース デジタル機器の視覚への影響 急性内斜視や眼の疲れ 少年写真新聞 第 1897 号, 2-3, 2023
4. 原 直人. 日本の眼科: プチビジョンケア通信. 視覚前兆としての閃輝暗点. 日本の眼科 94:9, 2023
5. 原 直人. 新編眼科プラクティス 第 10 巻. 神経眼科 はじめの一步 II. 瞳孔異常 1. 総論 文光堂 10: 78-83, 2023
6. 原 直人. 新編眼科プラクティス 第 7 巻. だれでもロービジョン V. 知っておくべきロービジョン関連疾患 1. 眼球使用困難症候群 文光堂 7:142-143, 2023
7. 原 直人. ビジュアル神経眼科<病態から説き起こす> 6 章 神経眼科症候 3 眼痛・頭痛. 日本医事新報社 . 219-228, 2023

学会発表

1. 原 直人, 鎌田泰彰, 新井田孝裕. 自律神経応答を用いた羞明 (photophobia) の機序解明とその情動に関する研究 ～羞明を訴える神経学疾患に対す

る遮光の実態～ 第 13 回国際医療福祉大学学会学術大会 2023/9/3

2. 蒲生真里, 原 直人, 君島真純, 市邊義章. 片頭痛予防薬抗 CGRP が羞明に対し軽減効果を示した 1 例 第 61 回日本神経眼科学会総会. 東京 2023/12/1

研究成果による知的財産権の出願・取得状況: なし

研究により得られた成果の今後の活用・提供: 本研究の結果を踏まえ、片頭痛患者の光過敏症状の評価と管理において、青色光に対する瞳孔反応の詳細な分析が重要であることが示された。片頭痛患者において、瞳孔対光反射の異常と羞明の強さとの相関は、交感神経障害および動的適応能現象 (allostasis) に関連している。これらの知見は、片頭痛に伴う羞明と瞳孔反応の評価は、片頭痛患者の自律神経機能障害の評価および管理において有用なバイオマーカーとなり得るであろう。また片頭痛の病態生理を理解する上で重要であり、今後の診断と評価方法および新しい内服治療としての抗 CGRP など治療戦略の開発が期待される。