

「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 I

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

本研究は、視力・視野といった通常の視機能検査では異常を認めないにもかかわらず、羞明・眼痛・開瞼困難などによって日常生活に著しい支障をきたす「眼球使用困難症候群」に着目し、その病態生理の解明および客観的診断指標の確立を目的とした。全国3施設による多施設共同研究体制のもと、2024年度末までに92名の対象者を登録し、症状、診断名、生活の質（QOL）および視覚負荷に関する包括的なデータを収集した。

生理学的検査では、色刺激に対する瞳孔対光反射と羞明自覚度との関連を明らかにし、羞明の強い症例ほど瞳孔反応時間の延長や自律神経機能（特に副交感神経系）の低下がみられた。また、標準的羞明評価スケール（UPSIS）では片頭痛症例以外に対する感度が不十分である可能性が示され、独自の評価指標の必要性が示唆された。

さらに、重症例の中には視機能を十分に使用できないにもかかわらず、現行の視覚障害認定制度では非該当となるケースが多数確認された。今後は、生活の質との関連性解析や、PET・fMRIによる脳機能画像解析、重症例への非来院型インタビュー調査を通じて、より精緻かつ多角的な診断体系の構築を目指す。本研究は、従来見過ごされてきた「視機能の使用困難」による生活障害に対し、新たな医学的理解とそれに基づく支援の在り方の検討が提起され、眼科・神経科学・公衆衛生領域における重要な橋渡し研究として位置づけられる。

A. 研究の目的

本研究は、「眼球使用困難症候群」と呼ばれる病態に着目し、その病態生理の解明および臨床で応用可能な客観的評価指標の確立を目的とする。眼球使用困難症候群とは、羞明、眼痛、混乱視、開瞼失行などの多様な症状により、視力・視野といった通常の視機能検査では異常が認められないにもかかわらず、日常生活において視機能の実質的な使用が著しく制限される状態を指す。

この病態は国内では若倉ら（2021）、蒲生ら（2021）により報告されているが、依然として発症機序は未解明であり、国際的にも独立した疾患概念としての確立には至っていない（Wu and Hallett, 2017）。多くの患者は、現行の視覚障害認定制度では障害者と判定されない一方で、実際の社会・職業生活では視機能の持続的使用が困難なため、深刻な生活機能障害を抱えている。特に開瞼が困難である例や、わずかな光刺激によって全身的な不調が生じる例では、従来の視機能検査では障害の実態を捉えることができない。

また、羞明の評価には現在もアンケート形式の主観的指標が用いられており、他覚的かつ定量的な評価手法は極めて限られているのが現状である。こうしたギャップが、患者の症状と公的支援や治療方針との間に乖離を生んでいる。

その病態の背景にあるメカニズムを探索する。あわせて、視機能使用の制限の程度を臨床現場で客観

的に把握可能とする新たな診断指標の開発と、その信頼性・妥当性の検証を行う。

最終的には、本研究成果を基盤として、視覚障害等級認定制度の再考を促し、実態に即した障害認定基準の提案と、患者に対する適切な医療的・社会的支援の実現に資することを目指す。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

本研究は、「眼球使用困難症候群」の病態解明および客観的診断方法の確立を目的とした前向き観察研究（consecutive, prospective observational study）として実施した。

2. 研究対象

＜対象者＞

登録数目標：100名

登録時年齢：20～65歳 性別：不問

選定基準：包括基準（IC）

医師の臨床診断により、以下のすべてに該当すると判断された症例、眼球使用困難症候群に該当（羞明、眼痛、混乱視、開瞼失行などを呈する）

除外基準（EC）：明らかな視力低下・視野障害など、通常の視覚機能検査で異常を認める場合、精神疾患に起因する症状が支配的と判断される場合

対象疾患（ICD-10/11コード）

眼瞼痙攣 (G24.5)、メージュ症候群 (G24.5)、羞明 (H531)、慢性疼痛 (MG30.Z) (慢性片頭痛・感覚過敏を伴うものを含む)、視覚障害 (H539)、開瞼失行 (R482)、

3. 実施施設と登録体制

- ・井上眼科病院 登録70例 (アンケート調査、脳波検査対象症例を含む)
- ・聖マリアンナ医科大学附属病院 登録10例 (脳波検査を含む)
- ・神奈川歯科大学附属横浜クリニック 登録20例 (自律神経解析検査を含む)

4. 研究手順と評価項目

評価項目

- 1) 問診症状、既往歴、生活状況を聴取
 - 2) 眼科一般検査 視力、眼圧、細隙灯顕微鏡、眼底鏡観察
 - 3) 瞬目試験 医師による自然瞬目・反射瞬目の確認
 - 4) アンケート調査、生活の質のQOL調査票
- ①若倉質問票 (眼科医により)
- ②GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder -7)
- ③PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9)
- ④生活のしづらさなどに関する調査票 (松永千恵子氏により行われる)。
- ⑤光刺激時の脳波反応を評価 (聖マリアンナ医科大学)
- ⑥心拍変動および瞳孔対光反射計測による自律神経機能評価 (神奈川歯科大学附属横浜クリニック)

(倫理面への配慮)

本研究「『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」(研究課題番号: E24-0016) は、順天堂大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施されたものであり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的配慮のもとに研究を遂行した。

研究対象者に対しては、事前に書面および口頭により十分な説明を行い、研究の目的、方法、得られた情報の取り扱い、プライバシーの保護、ならびに研究参加における自由意志を明確に説明した上で、インフォームド・コンセント (自由意思による文書同意) を取得した。

対象者に不利益が生じないように、診療の一環として実施された検査・問診情報をもとに後ろ向きに解析を行い、追加の検査や侵襲的技法は一切伴っていない。これにより、身体的・心理的な負担や危険性は極めて低いと判断している。また、研究に関連して生じうる不安や疑問に対しては、説明担当者が適切に対応し、同意撤回の権利がいつでもあることを保証した。

個人情報保護の観点からは、データは匿名化処理を行い、個人を特定できる情報は記録・公開していない。研究成果の公表時にも、対象者のプライバシ

ーが侵害されることのないよう最大限の配慮を行った。

なお、本研究はヒトを対象とする臨床研究であり、動物実験は一切含まれていないため、動物愛護上の配慮に関する事項は該当しない。

以上のように、本研究は対象者の人権を尊重し、倫理的に適正な手続きのもとで実施されたものであり、倫理面での問題はないと判断する。

C. 研究結果

本研究では、眼球使用困難症候群に関する全国的実態調査および羞明の生理学的機序解明を目的に、多施設共同研究としてデータ収集と解析を行った。

1. 登録状況と対象者の背景

総登録者数は91名のうち、現時点で86名の患者背景の解析を終えた。対象者の平均年齢は 47.4 ± 13.2 歳 (範囲: 21~64歳) で、年齢層別では20歳代13名、30歳代13名、40歳代11名、50歳代21名、60歳代10名であった。性別は女性61名 (71%)、男性25名 (29%) であり、本疾患が女性に多くみられる傾向が明らかとなった。

医学的調査の他に福祉に係る調査は①生活のしづらさ調査、② 不安尺度アンケート GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder -7) 日本語版 (2018)、③ うつ尺度アンケート PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) 日本語版 (2018) の3つの調査票を用いて2024年8月から2025年3月までに86名の調査が終了した。これまでのところ、生活のしづらさ調査問5 - ⑥「心配、緊張、負担等をどのくらいの頻度で感じますか」の問いに対し、4択中、1. 毎日、2. 週に一回程度 の回答で100%であり、患者の心理的な不安が大きいことが判明した。

2. 原因疾患と主症状

疾病分類 (ICD-10) に基づく主な診断は以下のとおりであった: 眼瞼けいれん: 52名、羞明: 45名、片頭痛: 24名、慢性疼痛: 13名、開瞼失行: 10名、メージュ症候群: 1名。

また、主な症状は、羞明: 78名、眼痛: 48名、開瞼困難: 46名、頭痛: 38名、片頭痛: 24名、その他の症状: 8名であった。特に羞明と眼痛の訴えが多く、本症候群における代表的な症状であることが示された。

3. 生理学的評価 (神奈川歯科大学附属横浜クリニックにおける検査)

羞明の機序解明を目的として生理学的検査を実施した。対象者の内訳は、20~60歳の男女19名 (平均年齢 41.1 ± 13.9 歳、中央値39歳) で、男性2名 (59歳、60歳)、女性17名 (平均 39.2 ± 13.3 歳、中央値37歳) である。

瞳孔対光反射の解析においては、青色光刺激に対して強い縮瞳反応が認められ、さらに散瞳までの回復

が遅延する傾向が示された。これは、短波長光に対する瞳孔の高い感受性とその影響の持続性を示唆する結果である。一方、心拍変動解析では、副交感神経指標の低下がみられ、羞明を有する症例では自律神経機能、特に副交感神経の活動が抑制されている可能性が示された。羞明評価スケール（若倉アンケートおよびUPSIS-17）において有意な相関が認められ、羞明の訴えが強い患者ほどQOLが低い傾向が明らかとなった。今後、厚生労働省による質問票（羞明評価票）との統計学的比較検討が必要である。また、不安・抑うつとの関連評価として、GAD-7（全般的な不安障害スケール）日本語版（2018）およびPHQ-9（うつ病評価票）日本語版（2018）を用いた結果、羞明の程度とこれらの指標との間に一定の相関がみられた。羞明の強い患者は不安傾向が高いことが示唆され、先行研究における「不安症では羞明を強く訴える」との報告を支持する結果となった。

D. 考察

本研究は、眼球使用困難症候群に関する病態解明および客観的診断方法の確立を目的に行われ、92名の症例登録を達成した。研究開始当初の仮説通り、羞明や眼痛といった症状により日常生活や職業活動に著しい支障をきたす症例が多数認められたが、通常の視覚機能検査ではほとんど異常が検出されなかった。この事実は、現行の視覚障害認定制度の枠組みでは救済できない患者群が一定数存在することを改めて裏付けるものである。

羞明の評価においては、視感透過率の低い遮光レンズを必要とする症例が多く、羞明の重症度と遮光レンズ使用に一定の関連が認められたものの、標準的な羞明評価スケール（UPSIS）では有意差を捉えきれなかった。UPSISが片頭痛特化型の指標であること、また羞明を主体とする病態がより多様である可能性が示唆され、眼球使用困難症候群専用の新たな重症度スケールの開発が望まれる。

また、強い羞明を呈する患者群において瞳孔径が小さい傾向が観察され、羞明の発症・持続における自律神経系異常の関与が考えられた。さらに、ドライアイと片頭痛に共通するCGRP経路の関与も想定され、今後は眼科疾患のみならず神経生理学的視点を取り入れた病態解析が必要である。

脳波検査では、光刺激によるてんかん様反応は誘発されなかったが、脳の視覚刺激に対する反応性に個人差が大きいことが確認された。羞明・眼痛の本態に迫るためには、今後、fMRIやPETを用いた脳機能イメージングによるさらなる検討が求められる。重症度の高い症例では、外出困難により通常の臨床データ取得が難しいことも問題となった。このことから、非来院型調査（電話・オンラインインタビュー等）を組み合わせた新しい評価手法の導入が必須であることが示された。

以上の結果から、眼球使用困難症候群は既存の視機能評価指標では十分に捉えきれない独立した病態概念である可能性があり、患者支援には新たな診断体系及びそれに基づく支援の在り方の検討が急務であると考えられる。

E. 結論

本研究により、「眼球使用困難症候群」は通常の視力・視野検査では明確な異常を示さない一方で、羞明・眼痛・開眼困難などにより、日常生活や社会参加に深刻な支障をきたす独立した病態概念である可能性があることが明らかとなり、更に病態解明を進めるべきである。特に、視感透過率の低い遮光レンズを必要とする症例や、羞明の強さと瞳孔対光反射・自律神経指標との関連が確認され、主観的訴えと生理学的変化が一定の関係を持つ可能性が示唆された。

また、羞明の程度はUPSISやGAD-7、PHQ-9といった心理・精神的指標とも相関を示し、視覚過敏と不安傾向の相互作用が推測される結果となった。脳波検査ではてんかん様反応は認められなかったものの、今後はfMRIやPETなどによる視覚刺激に対する脳機能反応の個体差の評価が必要である。

さらに、羞明重症例では外来受診自体が困難であることから、オンライン問診・非来院型アセスメントの導入も含めた柔軟な評価体制の整備が求められる。既存の視覚障害認定制度では本症候群の実態を十分に反映できていないことから、QOL評価を含めた多面的な指標に基づく新たな診断・認定基準の構築が急務である。

本研究の成果は、羞明・眼痛を中心とする未認知の視機能障害に対する診断・評価体系の刷新と、それに基づく社会的支援体制の整備、さらには眼科・神経科学分野の新たな臨床研究の展開に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

該当するものなし

G. 研究発表

論文発表

1. Yasuaki Kamata, Naoto Hara, Takahiro Nozaki, Takahiro Niida. Effect of Tinted Lenses on Migraine Patients as Assessed by Pupil Response and Heart Rate Variability Analysis Neurology and Clinical Neuroscience <https://doi.org/10.1111/ncn3.12869>
2. 原直人、菊池光一、東川拓治、石井清一. 新しい瞳孔計測機 KIKU-NAC による身体・精神健康状態の評価. 自律神経 62 : 32-38, 2025 doi: 10.32272/ans.62.1_32
3. Tomoe Hayakawa, Shun Nakano, Naoko Inada, Ayako Saneyoshi, Masaki Tsujita,

Shinichiro Kumagaya, Naoto Hara.
Pupillary responses to bright and dark
stimuli in individuals with autism spectrum
disorders. PLoS One. 2025;20(4):e0319406.

学会発表

1. Hara, Naoto; Kamata, Yasuaki; Niida, Takahiro. Measurement of Photophobia Severity in Japanese Migraine Patients Using Pupillary Light Reflex The ARVO Annual Meeting 2024 シアトル/米国 2024/5/6
2. 原直人、菊池光一、東川拓治、石井清一. 新しい瞳孔計測機KIKU-NACにより身体・精神的な健康状態の把握はできるか（その2）第77回日本自律神経学会総会京都市 2024/10/25
3. 鎌田泰彰, 原直人 瞳孔・脈絡膜・心拍変動からみたラベンダーの香りが自律神経に及ぼす影響. 第77回日本自律神経学会総会 京都市. 2024/10/25
4. 原直人, 鎌田泰彰, 新井田孝裕. 羞明による日常生活困難との関わりとその機序解明の研究～瞳孔対光反射による片頭痛患者の羞明(photophobia)の度合いの測定とその評価～ 第14回国際医療福祉大学学会. 成田キャンパス：対面＋Web開催. 2024/9/16
5. 栗原彩花、原直人、君島真純、蒲生真里、市邊義章 遮光による羞明軽減に伴い頭痛も軽減した小児片頭痛の2例 第65回日本視能矯正学会 宇都宮市 2024/11/2
6. 野崎貴大、原直人、鎌田泰彰、新井田孝裕、森圭介 羞明により生活に困難を来たし国際医療福祉大学病院を受診した患者の実態 第65回日本視能矯正学会 宇都宮市（栃木県）現地＋Web開催 2024/11/2
7. 原直人 シンポジウム1：「神経眼科と羞明」羞明・疼痛を訴える患者からみた羞明の機序解明と治療の模索について第62回日本神経眼科学会総会 金沢市 2024/11/29
8. 原直人. 羞明と眼痛に対する診方・考え方とその治療 神奈川歯科大学附属横浜クリニック 診々連携会 横浜市 2024/7/27
9. 山上明子. シンポジウム1：「羞明・疼痛をきたす疾患とその治療」羞明をきたす疾患の診断と治療. 第65回日本視能矯正学会 宇都宮市 2024/11/2
10. 山上明子. シンポジウム1：「神経眼科と羞明」羞明と神経眼科疾患. 第62回日本神経眼科学会総会 金沢市 2024/11/29

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし