

総説

中枢性羞明—臨床上見逃されてはならない問題

若倉雅登

要旨：持続的に「まぶしい」「目が痛い」状態が存在すると、その人が本来有している健常な視覚を妨げ、日常動作、生活の質に甚大な影響を与える。羞明を代表としたそうした感覚症状、感覚過敏の原因は、眼球や視路に病変があると考えがちだが、必ずしもそうではない。高度で持続的なものは中枢性（非眼球性）の異常によって生じることが次第に分かってきた。決してまれな状態ではないが、診断のための特異的なバイオマーカーが存在しないため、従来は臨床医学の俎上に載りにくかったにすぎない。すなわち、各科から領域外として軽視もしくは無視されてきたために、特にわが国ではこの問題の認識が遅れ、実態解明がきわめて不十分なままであった。本稿では、羞明を来す病態を、最近認識されはじめた症候群や薬物性も含めて検討し、それらが単に眼科の問題としてではなく、神経系各科や身体科に広く認知され、理解を深めるべき必要性があることを述べる。さらに「中枢性羞明」の現在の考え方、位置付けを最近の研究をレビューしつつ考察する。

キーワード：羞明、眼瞼けいれん、眼球使用困難症候群、向精神薬

はじめに

羞明（photophobia）は、光に対する極度の不耐性の総称である。眼球の疾患、たとえば角膜疾患、白内障、網膜疾患、斜視などで羞明が生じることはあるが、診断の手掛かりとして位置付けられているにすぎない。これに対し、非眼球性、神経学的疾患における羞明は、時に高度で持続的な訴えとなり、日常生活に甚大な影響を与える。しかし臨床では、頭痛や腹痛などのように身体の中心的症状として考慮されることはまれであり、わが国では特に中枢性羞明への認識、実態解明が遅れていた。

羞明は必ずしも単一で特異的な症状ではない。しかも、その存在を示すバイオマーカーや度合いを測る定量性はなく、記述的アプローチしかないため、医学的、科学的テーマとりにくかった。最近になって、海外においてようや

く総説が出て、臨床医学の俎上に載りはじめた<sup>1-3)</sup>感があるが、国内には臨床問題として取り上げた論文はほとんど見当たらない。しかし原因疾患、機序によらず、高度の羞明が臨床的、社会的な重要課題となりつつあることは、厚生労働省が令和2（2020）年度障害者総合福祉推進事業として実態調査を行った（[http://www.crp.co.jp/business/universaldesign/R02\\_syumei.shtml](http://www.crp.co.jp/business/universaldesign/R02_syumei.shtml)）ことでも明らかで、この調査結果からは、羞明や光過敏がその原因においても臨床現場の扱いにおいても、単に眼科の問題ではなく、神経科学、内科学、小児科学をはじめ診療科全体が関心を持つべきテーマであることが見てとれる。

本稿では、特に中枢性（非眼球性）羞明が、いかなる疾患、病態において生じるかを、最近認識されはじめた症候群を含めて概観しつつ、そのメカニズムがどの程度まで解明されているのかを概説する。

わかくら・まさと：医療法人社団済安堂井上眼科病院  
名誉院長

## I. 羞明の定義

Wuらによれば、羞明は1934年にLebensohnが「眼球への光の曝露が原因で疼痛を惹起または悪化させた状態」と記載したのが医学的定義の最初とされる<sup>1)</sup>。この定義では、羞明を一種の疼痛と見なしている（光眼痛症：photoculodynia）点と、羞明を起こす光の性状については一切触れていない点の特徴である。確かに、羞明と眼部疼痛は三叉神経（第一枝）という感覚神経を介する共通ルートを持つが、羞明にはそれだけでなく、光を嫌うあるいは回避したいという感情を司る大脳辺縁系ルートが関与することも指摘されており、疼痛と同義とは言えない。

臨床経験的には、羞明は光に対する過敏性、光を避けたいという感覚、疼痛と混同または共存する感覚、発光または反射する対象物を見続けていると発現・増強する症状であり、さらに暗くても出現したり、人工光あるいは自然光で出現する場合もあり多様である。つまり、必ずしも「弱い光を強く感じる」といった定量可能な性質は持っていない。

「グレア」（不能グレア、不快グレア）という用語を使って説明する場合もある<sup>2)</sup>が、現状ではKatzら<sup>3)</sup>の「光が眼球や脳に不快を引き起こす感覚状態」という定義が受け入れやすい。また、同氏らは眼病疾患以外にさまざまな病態で羞明が存在することを示しており、羞明は臨床上の問題としては従来低く見られてきたが、生活の質を大きく低下させる重要な問題であることも指摘している<sup>3)</sup>。

## II. 眼疾患による羞明と中枢性（非眼球性）羞明の違い

羞明には眼疾患によるものと、眼球や視路は正常なのに生じる非眼球性のものがある。前者は、教科書的に角結膜から網膜までの眼球のどの部位での疾患でも生じうる。平見らは、眼球

における羞明は光の散乱、散瞳、錐体の減少のどれかと、ある程度結び付けられるとしている<sup>2)</sup>。また、眼疾患による羞明の多くは常時生じている感覚ではなく、周囲の光の状況（直射日光、逆光など）で偶発的に一過性に発現しやすいのに対し、非眼球性、すなわち中枢性では常時自覚し続け、時に眼性では見られないほど高度である。さらに、物を見続ける（光に曝露し続ける）と症状が悪化し、頭痛、眼痛、悪心、めまい感、重篤な疲労感、失神などの身体症状が生じることがあり、一度起こると容易に回復しなくなる。したがって、その性質は感覚過敏性など中枢神経系メカニズムの関与が強いことが推測され、一般に視覚情報入力時に局所で生じる光学的、物理的に説明可能な眼球性羞明とは、区別できる。

## III. 中枢性（非眼球性）羞明の主な原因疾患

中枢性（非眼球性）羞明の原因疾患として、古くから髄膜炎、頭部外傷（打撲）、硬膜下血腫、頭蓋内腫瘍などが知られており、これらによって髄膜刺激症状、脳硬膜に分布する侵害受容体の刺激症状などが起こると説明されてきた。文献上または神経眼科、心療眼科を専門とした筆者の臨床経験から、羞明が愁訴の中心となりやすい病態を表1に示す。この中で、一般臨床家にやや馴染みが薄いと思われる病態について以下に解説する。

### 1. 眼瞼けいれん

眼瞼に生じる局所性ジストニアである blepharospasm という疾患単位の和訳は「眼瞼けいれん」である。しかし、この用語は「眼瞼に起こる痙攣」と誤解され、片側顔面痙攣や眼瞼ミオキミアが「眼瞼けいれん」と誤認されることがある。また、古くから両側の眼瞼や顔部に不随意運動（ジストニア）が生じる疾患（メージュ症候群）とほぼ同列と理解されてきたため、ジストニアが前面に出ないタイプの多数の眼瞼けいれん症例が見逃されている。

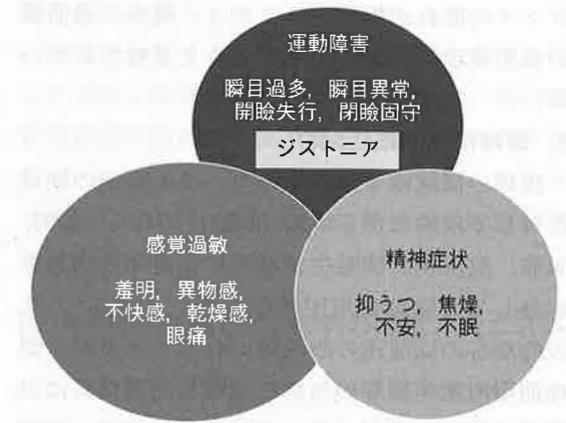
表1 中枢性（非眼球性）羞明を起こす主な病態

A. 神経眼科・神経内科領域	
(1) 脳の炎症、血管性、変性病変	
① 髄膜炎、髄膜刺激症状	
② 下垂体病変、視床病変	
③ 進行性核上性麻痺	
④ 片頭痛	
(2) 主として外傷に起因する病変	
① 頭頸部外傷後遺症（軽度外傷性脳損傷を含む）	
② 脳脊髄液減少症	
(3) 脳内神経伝達異常が示唆される病変	
① 眼瞼けいれん、眼球使用困難症候群	
② 線維筋痛症	
③ 慢性疲労症候群	
④ 化学物質過敏症	
⑤ ビジュアルスノウ症候群	
B. 精神神経科・心療眼科領域	
(1) 発達障害（ADHD など）	
(2) 学習障害（Meares-Irlen 症候群 など）	
(3) 広場恐怖、パニック障害	
(4) 向精神薬の副作用	

本症は本態性、症候性、薬物性（後述）に分類されるが、ここでは本態性を中心に述べる。

臨床症状は、運動系、感覚系、精神系の3要素から成り立っている（図1）。開瞼持続困難、瞬目過多、瞬目制御異常、開瞼失行、閉瞼固守で代表される運動障害、羞明、眼痛、眼乾燥感、眼不快感、異物感といった感覚異常（感覚過敏）、さらに抑うつ、不安、焦燥、不眠などの精神症状がその3要素であるが、これらは必ずしも均等に出現するのではなく、症例ごとに各要素の占める割合が異なる。

高頻度の訴えは開瞼持続困難と羞明で<sup>4,5)</sup>、最も典型的な訴えは「まぶしくて目を開けてられない」「目を開けているとまぶしくて閉じてしまう」である。日本神経眼科学会による診療ガイドラインでは、潜在的な運動異常を検出するため、本症を疑う愁訴がある場合には瞬目テストを推奨している<sup>4)</sup>。本症を非常に少ない疾患と考えている医師がいるが、当院では毎年千数百例以上の本症の患者が受診しており、むしろありふれた疾患である<sup>5)</sup>。日常生活動作、生活



症例により各要素の占める割合は異なる

図1 眼瞼けいれんを構成する臨床所見の3要素

の質を著しく低下させ、実際に車の運転や歩行中の事故がかなり発生している<sup>6)</sup>。

病名の「けいれん」という用語への誤解もあり、当院を受診する前に前医が疑いも含めて正確な診断名を示していたのはわずか19%（172/884例）にすぎなかった<sup>5)</sup>のを見ても、正確に診断できる医師はまだ少ないと考えられる。

眼瞼けいれんには感覚過敏症状として、乾燥感、沁みるなどドライアイ類似の自覚症状が見られるため、眼科では「ドライアイ」や「加齢性眼瞼下垂」などと診断されがちである。本症では光の入力を避けるため目を細め、閉瞼しがちな外見上から後者と診断されるが、上眼瞼挙筋力低下はないことで加齢性眼瞼下垂との鑑別ができる。精神症状が強く出ている場合には、神経内科、心療内科などで「身体症状症」「自律神経障害」「うつ」「不安障害」「更年期障害」といった必ずしも適切ではない診断をされていることがある。

眼瞼けいれん患者が高頻度で高度な羞明や光過敏を有することは、本症を多く扱う国内外の臨床家の間で等しく認められている<sup>1,3,4-9)</sup>。メカニズムは十分解明されていないが、本症の脳機能画像検査の結果から、基底核、視床を含む神経回路の誤作動が認められ、感覚・運動系のバ

ランスの崩れが指摘されており、視床の過活動が羞明発現の一因になっていると考察されている<sup>8)</sup>。

## 2. 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要因(眼瞼けいれん、羞明、眼痛、混乱視、開瞼失行など)を有する病態を総称して「眼球使用困難症候群」と呼ぶ<sup>9)</sup>。代表的なものは前述の眼瞼けいれんであるが、眼球使用困難症候群の名称を提唱した背景には以下のようなことがある。

眼瞼けいれんは、元来局所性ジストニアに含まれるので、特に神経内科領域では眼瞼部の不随意運動の存在は必須と考える。しかし、神経眼科の領域では、瞬目テストで運動障害が検出されなくても、羞明、眼痛、眼部不快感・乾燥感など、眼瞼けいれんの感覚過敏と酷似した愁訴を持つ症例も決して少なくない。このように、典型的なジストニアが前面に出ない眼瞼けいれん例が存在すると思われ、現在、日本神経眼科学会で策定中の「眼瞼けいれん診療ガイドライン」改訂版では、こうした症例の扱いを検討中である。

なお、令和3(2021)年度の厚生労働省障害者総合福祉推進事業の指定課題名に「眼球使用困難症」という用語があるように、この名称に含まれるさまざまな症例の病態解明が進み、医学的分類が成立するまでの仮称として、しばらくこの名称が用いられるであろう。

ちなみに、これらの一部に線維筋痛症、化学物質過敏症、頭頸部外傷後遺症、慢性疲労症候群、片頭痛などの合併や、これらと区別のつきにくい症候を併せ持つ場合があり、後に述べる「中枢性感作症候群(central sensitivity syndrome)」として扱うほうが適切と思われる症例も少なからずある<sup>10)</sup>。この点は将来の眼瞼けいれんを含む一連の同症候群として扱われる疾患群の病態解明の手掛かりになるだろうと考える。

## 3. 羞明と学習障害

「まぶしくて読めない」「字が躍る」「行を間違える」「クリアファイル越しに見ると見やすい」など、主に小児期に眼球や視力に異常はないのに、羞明や学習困難、読字困難が存在する場合に検討すべき症候群として、Meares-Irlen症候群<sup>11)</sup>がある。これは学校の心理士や教員の報告から、羞明を訴え、学習に支障が出ることで認知されるようになったもので、暗順応感受性症候群などの名称もあるが、まだ医学的認知、研究は不十分で、DSM-5における限局性学習障害との異同についても明確な結論は出ていない。

また、DSM-5で神経発達症群に分類されるようになったADHDは不注意、多動性、衝動性を特徴とする、学習に支障を来しやすい症候群であるが、ADHD患者に羞明の訴えが多いことに注目したオランダの調査研究によると、ADHDグループは光感受性が高い人が69%、非ADHDでは28%で有意な差( $p<0.001$ )があった<sup>12)</sup>。

## 4. ビジュアルスノウ症候群

視界に常時小雪のような無数の細かい白点や砂嵐状の細粒が見える視覚陽性現象を主訴とするもので、日本では「小雪症候群」「視界砂嵐症候群」などとも呼ばれる。

自覚症状は体験している当事者にしか分からず、症状を口頭で表現することが困難で、当該症状を他覚的に検出できないため、医学上、その存在は最近まで知られてこなかった(東京五輪卓球混合ダブルス金メダリストの水谷 隼選手が、自著で自分の病気と明かしたことから、この病名を知っている一般人が増えた印象である)。

2014年にSchankinらが提唱した診断基準では、①動的で持続する小さい点(小雪、砂嵐状)が3か月以上持続く、②残像(視覚保続、反復視)、内視現象の亢進、羞明、夜が苦手(暗い所でビジュアルスノウが目立つ)のうち2つ以上、③片頭痛の前兆ではない、④他の疾患では説明不能の4項目を満たすものをビジュアル

スノウ症候群と称した<sup>13)</sup>。

現時点では、ICD-10にもDSM-5にも記載されていない。当初は閃輝暗点の類型で片頭痛関連視覚症状として報告されたが、現在は閃輝暗点とは別物と解釈されている。われわれは「小雪症候群」と称して集積した日本人21症例の検討を最近報告し、上記の診断基準はほぼ妥当なもので、日本人にも決してまれではないことを示した<sup>14)</sup>。本検討ではその有無を聴取した11例中10例が羞明を有しており、高度な例もあった。また片頭痛の既往は57%を占めた。

## 5. 向精神薬の副作用

年間1,000例以上の眼瞼けいれんの臨床観察研究で、およそ1/3はベンゾジアゼピン系、もしくは同効薬の連用に起因する薬物性の可能性が高いことをわれわれは示した<sup>5)</sup>。もともと遅発性ジストニア(あるいはジスキネジア)は、種々の抗精神病薬の副作用として遅発することは医学的常識であった。多用されるベンゾジアゼピン関連薬が眼瞼けいれんの原因とは思われていなかったが、われわれは2004年にその可能性を報告した<sup>15)</sup>。

該当する薬物はベンゾジアゼピン関連薬全般にわたるが、実際に頻度が多いのはエチゾラム、ゾルピデム、プロチゾラム、フルニトラゼパム、アルプラゾラムである。中枢神経系に作用する薬剤の添付文書の多くに、羞明、霧視、複視、錯視などの自覚症状が副作用として記載されているが、多くは「精神神経系」に分類されている。こうした中、「羞明」はリスペリドン、アリピプラゾールで見られるほか、トリアゾラム、クロナゼパム、エチゾラムなどベンゾジアゼピン関連薬で記載されている。特にエチゾラムでは上記の報告<sup>15)</sup>を受けて添付文書に「眼瞼痙攣」と記載されており、「瞬目過多、羞明感、眼乾燥感等の眼症状が認められた場合には適切な処置を行うこと」と具体的に書かれている。適切な処置とは「減薬、変更、中止」のはずだが、記載上はいかにも眼科的処置で改善しそうな印象

を与えてしまう。

国際的に見ても日本で多用されているベンゾジアゼピン関連薬は、視覚系、調節系、特に視覚関連高次脳機能に乱れを起こしやすいことから、「ベンゾジアゼピン眼症」と称してわれわれは警告しており、最近これに関連する総説が精神科領域から発表された<sup>16)</sup>。

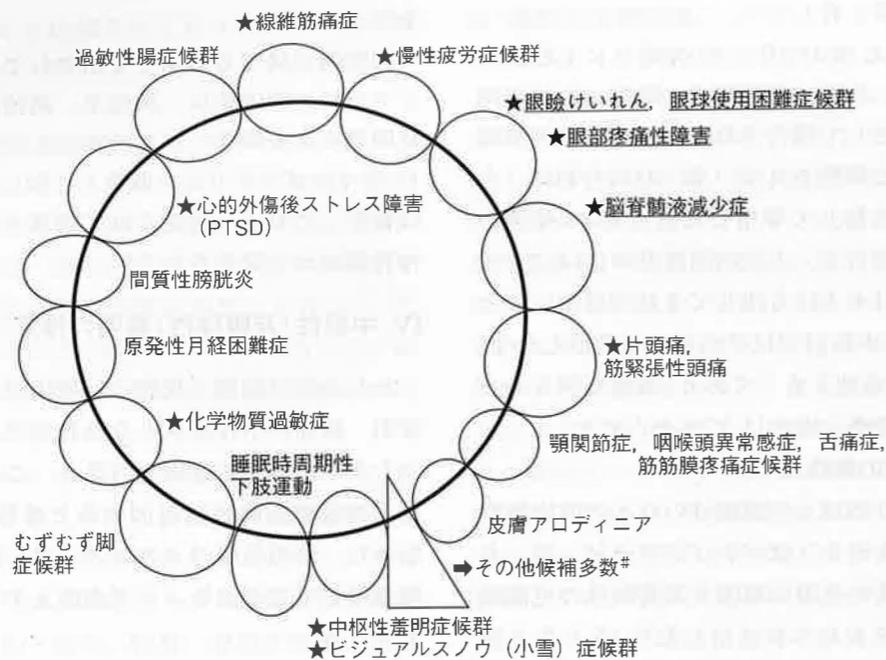
## IV. 中枢性(非眼球性)羞明の推定メカニズム

われわれは眼球、視路には原因がないのに、羞明、眼痛が中核症状となり日常の実践視機能に大きく影響する症例を収集し、これを視覚関連高次脳機能障害に起因すると考察した<sup>8)</sup>。すなわち、羞明発現のメカニズムは、視覚情報処理過程で生じる信号ノイズが混入するためと捉えている。

一般に高次脳機能と言えば、記憶、注意、遂行機能、認知機能などに目が行きがちであるが、そもそも眼球に入った視覚情報は後頭葉の第一次視覚中枢(V1)に伝達された後、第二次以降の連合野で情報処理して初めて意味のある視覚となるので、視覚関連高次脳は出力としての視覚にとって重要な脳機能である。その経路上で不具合が起こり、羞明など視覚情報処理を妨げる信号ノイズが発生すれば、当然実践的視機能の低下、ひいては生活の質の低下が生じる。

そうした信号ノイズは具体的にはどこでどのように生じるのか。光過敏、光回避反応を総称して羞明としているが、原因疾患により発現機序はさまざまであろう。しかし、ある程度の共通項があると推察できる。羞明患者はしばしば青色光を極端に嫌う傾向がある。これは、比較的近年発見されたメラノプシン含有網膜神経節細胞を刺激することで生じると考えられる。このとき、同細胞から視神経を通った信号は、視床、三叉神経核、上丘において強い活動を引き起こしているとの証拠が示されている。

羞明の神経回路の仮説としてよく引用されるものに、Katzら<sup>3)</sup>、Digreら<sup>7)</sup>の説があるが、こ



★：羞明を随伴しやすい疾患。# 慢性疼痛に関連する症候群など。

図2 中枢性感作症候群と考えられる疾患群

中枢性感作症候群と考えられる疾患群を環状に並べた。

ツリー状に連なっているのは、基盤には共通のメカニズムがあり、互いに合併しやすいことを示している。下線は筆者がここに加えるべきと考えて本稿で触れた症候群、それ以外は従来想定されてきた症候群。△部分は今後参入するだろう各診療領域の症状や疾患候補があることを示している。

(Yunus MB : *Semin Arthritis Rheum* 2008 ; 37 : 339-352 より作成)

れらは視神経が切断されて視覚信号が中枢に伝達されなくなってもなお、光に対して瞬目反射が残る実験的事実に基づいており、以下の3種のルートがある。

(1) 網膜-視神経から脳幹の視蓋前核オリープ核を経て、副交感神経系の上唾液核、翼口蓋神経節を介する経路。

(2) 網膜-視神経(光感受性網膜神経節細胞)から直接視床に投射する経路。感覚系皮質、高次脳へも信号を送っている。

(3) 虹彩のメラノプシン含有神経節細胞や(1)の副交感神経刺激系が眼球の侵害受容器から三叉神経求心路に入り、硬膜に疼痛を生じさせ、同時に三叉神経核を経て視床に伝達する経路。

視床、視床下部、帯状回、視交叉上核、前頭前野、辺縁系など側脳室周囲の器官は、光刺激

と関係する概日リズム、感覚疼痛調節系、精神的ストレス調節系機能に深くかかわっており、Kuroiwaは「脳室周囲器官制御破綻症候群(CODS)」を提唱している<sup>17)</sup>。

また中枢性羞明は、線維筋痛症など身体のさまざまな部位の器質的変化を同定できない疼痛や高度の不快感を有する中枢性感作症候群<sup>18)</sup>(図2)を合併している例がまれでない。逆に、中枢性感作症候群に属するとされてきた疾患で、羞明や光過敏を伴う例もある。片頭痛は最も有名な例だが、ほかにも線維筋痛症の70%で羞明を訴えるとの報告<sup>19)</sup>、脳脊髄液減少症と関連した「下船病」で羞明がしばしば確認されたとの報告<sup>20)</sup>がある。

もともと中枢性感作は痛覚過敏を伴う慢性疼痛の機序として提案されたものだが、現在は慢

性疼痛のみならず羞明、聴覚過敏、皮膚アロディニアなどを含む種々の頑強な痛覚過敏の説明として考えられるようになってきている。この仮説においては、まだ中枢神経系の詳しいメカニズムにまでは、研究が十分及んでいない。今回取り上げた中枢性羞明の研究の展開において、中枢性羞明を中枢性感作症候群の1つとして理解することで、先述したCODSにかかわる神経サーキットなどとの関連性も明確になるかもしれない。

[COI開示] 本論文に関して筆者に開示すべきCOI状態はない

文献

- 1) Wu Y, Hallett M : Photophobia in neurologic disorders. *Transl Neurodegener* 2017 ; 6 : 26.
- 2) 平見恭彦, 栗本康夫 : [眼が眩しい] 原因究明のコツ. *あたらしい眼科* 2010 ; 27 : 575-580.
- 3) Katz BJ, Digre KB : Diagnosis, pathophysiology, and treatment of photophobia. *Surv Ophthalmol* 2016 ; 61 : 466-477.
- 4) 三村 治, 河原正明, 清澤源弘他 : 眼瞼けいれん診療ガイドライン. *日眼会誌* 2011 ; 115 : 617-628.
- 5) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M : Blepharospasm in Japan : a clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. *Neuroophthalmology* 2018 ; 42 : 275-283.
- 6) 河本ひろ美, 岩佐真弓, 山上明子他 : 眼瞼痙攣患者の日常生活の不自由度と危険度. *臨眼* 2020 ; 74 : 577-581.
- 7) Digre KB, Brennan KC : Shedding light on photophobia. *J Neuroophthalmol* 2012 ; 32 : 68-81.
- 8) Emoto H, Suzuki Y, Wakakura M, et al : Photophobia in essential blepharospasm—a positron emission tomographic study. *Mov Disord* 2010 ; 25 : 433-439.
- 9) 若倉雅登, 山上明子, 岩佐真弓 : 眼球使用困難症候群と

- しての眼瞼痙攣. *神経眼科* 2017 ; 34 : 421-428.
- 10) 若倉雅登, 曾我部由香, 原 直人他 : 高次脳機能の関与が疑われる羞明・眼痛. *神経眼科* 2021 ; 38 : 7-13.
- 11) Alanazi MA, Alanazi SA, Osuagwu UL : Evaluation of visual stress symptoms in age-matched dyslexic, Meares-Irlen syndrome and normal adults. *Int J Ophthalmol* 2016 ; 9 : 617-624.
- 12) Kooij JJS, Bijlenga D : High prevalence of self-reported photophobia in adult ADHD. *Front Neurol* 2014 ; 5 : 256.
- 13) Schankin CJ, Maniyar FH, Sprenger T, et al : The relation between migraine, typical migraine aura and "visual snow". *Headache* 2014 ; 54 : 957-966.
- 14) 光畑みずほ, 若倉雅登, 岩佐真弓他 : Visual snow syndrome の日本人 21 例の検討. *日眼会誌* 2021 ; 125 : 438-445.
- 15) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J : Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : 506-507.
- 16) 齊尾武郎 : 精神科治療薬に関連した眼科の有害反応—ベンゾジアゼピン眼症を中心に. *臨評価* 2021 ; 49 : 77-84.
- 17) Kuroiwa Y : Circumventricular organs dysregulation syndrome (CODS). *自律神経* 2019 ; 56 : 1-5.
- 18) Yunus MB : Central sensitivity syndromes : a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008 ; 37 : 339-352.
- 19) Watson NF, Buchwald D, Goldberg J, et al : Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2839-2844.
- 20) 高橋正紘 : 下船病とその周辺疾患—下船病 33 名の集計・分析. *Equilibrium Res* 2014 ; 73 : 158-166.

受付日 2021年7月29日

連絡先 〒101-0062 千代田区神田駿河台4-3  
井上眼科病院  
若倉雅登