

精神科治療薬に関連した眼科的有害反応： ベンゾジアゼピン眼症を中心に

齊尾 武郎^{*1}

フジ虎ノ門整形外科病院内科・精神科

Ophthalmic adverse reactions related to psychiatric medications: Focusing on benzodiazepine ophthalmopathy

Takeo Saio

Department of Internal Medicine and Psychiatry, Fuji Toranomom Orthopedic Hospital

Abstract

Background : Though psychiatric patients sometimes claim eye symptoms like difficulty in opening their eyelids, double vision, or blurriness, ophthalmic examination often fails to clarify the cause. But there are some adverse reactions related to psychiatric medications in those symptoms.

Purpose : To organize ophthalmic adverse reactions related to psychiatric medications (OAR-PMs), particularly of benzodiazepine ophthalmopathy (BO).

Methods : Narrative, non-systematic review of literature on OAR-PMs.

Results and Discussion : OAR-PMs can be divided into 9 categories: drug eruption, glaucoma, retinal damage, corneal damage, optic neuropathy, eyelid-ocular motility disorder, cataracta, conjunctivitis, and others. Though BO was proposed in 2017 by a Japanese neuro-ophthalmologist as prodromal symptoms of benzodiazepine-induced blepharospasm (BIB), almost all literature on BIB were reported by Japanese authors except for Ashton manual of UK as one of the withdrawal symptom of benzodiazepines.

Conclusion : BO as well as BIB might be not widely recognized as OAR-PMs in the medical community. Though they are not established as disease entities, psychiatrists and ophthalmologists should consider the possibility of eye-movement symptoms of psychiatric patients as OAR-PMs.

Key words

drug adverse reaction, psychotropic medication, involuntary movement of eye, medically unexplained physical symptoms

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2021 ; 49(1) : 77-84.

^{*1} K&S産業精神保健コンサルティング (K&S Consulting Office for Occupational Mental Health)

1. はじめに

精神科で薬物療法（主に向精神薬の投与だが、向精神薬以外の投与も行われている）を受けている患者に、限局性ジストニアのMeige症候群を思わせる開瞼困難¹⁾や複視^{2,3)}が見られることがある。しかし、こうしたケースを眼科に対診しても、眼科的異常が発見されないことも少なくなく、転換性障害や運動チック症、病気不安症と考えられることもある。いっぽう向精神薬の副作用としての眼症状は、教科書的には、thioridazineによる網膜の色素沈着⁴⁾やリチウム中毒の眼振⁵⁾が有名である。また、非定型抗精神病薬の普及する以前では、ブチロフェノン系の抗精神病薬など、高力価の従来型抗精神病薬でしばしば眼球上転発作³³⁾が見られた。本稿では、精神科で薬物療法を受けている患者に起きる種々の眼科学的異常を、精神科治療薬に関連した眼科的有害反応として文献レビューを行い、ベンゾジアゼピン眼症を考察した。

2. 精神科治療薬に関連した眼科的有害反応

さて、薬剤による眼科的有害反応には、1) 点眼薬による眼科的有害反応と、2) 全身投与する薬による眼科的有害反応がある。精神科治療薬関連眼科的有害反応は、全身投与する薬による副作用である。Table 1に精神科治療薬に関連した眼科的有害反応を9つのカテゴリーにまとめた。

なお本稿では、精神科治療薬関連有害反応のうち、全身性有害反応の部分症として眼科的症狀が起きるもの（薬疹や重症筋無力症様症状を除く）は、精神科治療薬関連眼科的有害反応として取り扱わなかった。[例えば、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）等によるセロトニン症候群に於ける散瞳、抗精神病薬（haloperidol, quetiapine）やノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA）（mirtazapine）の過量投与による縮瞳など。³⁸⁾]

このうち、薬疹による眼障害はもっとも重症で

Table 1 Ophthalmic adverse reactions related to psychiatric medications

薬物有害反応	薬剤	病態
薬疹による眼障害 (Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症など) ^{6,7)}	抗てんかん薬 (carbamazepine, valproate, lamotrigine, gabapentin, oxcarbazepine, topiramate), 非定型抗精神病薬 (quetiapine, clozapine), SSRI (fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine), SNRI (duloxetine), NDRI (bupropion)	● 薬剤過敏
緑内障 ^{8~14)}	三環系抗うつ薬 (amitriptyline, imipramine, doxepin), 四環系抗うつ薬 (mianserin), イミダゾピリジン系非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (zolpidem), ベンゾジアゼピン系抗不安薬 (diazepam, alprazolam), thienodiazepine系抗不安薬 (etizolam, clonazepam), 抗てんかん薬 (topiramate), SSRI (paroxetine, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine), SNRI (venlafaxine, duloxetine), NaSSA (mirtazapine), 非定型抗精神病薬 (aripiprazole, olanzapine), フェノチアジン系抗精神病薬 (perphenazine, trifluoperazine, fluphenazine), チオキサントレン系抗精神病薬 (chlorprothixene, thiothixene), ブチロフェノン系抗精神病薬 (haloperidol), MAOI (phenelzine, tranylcypromine)	● 抗コリン作用 (散瞳作用) ● 虹彩・毛様体に対する直接的セロトニン作用 ● 毛様体浮腫 ● α 1アドレナリン作用 ● 抗ヒスタミン作用
網膜障害 ^{15~20)}	網膜色素沈着 [フェノチアジン系抗精神病薬 (chrolpromazine, thioridazine)], 視野異常・網膜電図異常 [抗てんかん薬 (vigabatrin)], 中心性漿液性脈絡網膜症 [非定型抗精神病薬 (quetiapine, aripiprazole)], 標的黃斑症 [SSRI (sertraline)], 黄斑症 [フェノチアジン系抗精神病薬 (fluphenazine)], 網膜静脈分枝閉塞症 [非定型抗精神病薬 (quetiapine)]	● 黄斑浮腫・網膜浮腫 ● 網膜出血 ● 網膜色素沈着 ● 網膜血管閉塞 (網膜動脈閉塞, 網膜静脈閉塞)

Table 1 Ophthalmic adverse reactions related to psychiatric medications (cont'd)

薬物有害反応	薬剤	病態
角膜障害 (角膜混濁・角膜色素沈着 ²¹⁾)	フェノチアジン系抗精神病薬 (chrolpromazine)	●角膜内皮障害
視神経症 ^{22～24)}	フェノチアジン系抗精神病薬 (chrolpromazine), 抗酒癖剤 (disulfiram), SNRI (duloxetine), リチウム	●メラトニン／アドレナリンのアンバランス ●ドーパミン介在網膜活性低下 ●アドレナリン増加による網膜ガングリオン細胞の虚血 ●リチウムによる偽性脳腫瘍
眼瞼・眼球運動障害 ^{25～38)}	●眼瞼ミオキピア [抗てんかん薬 (topiramate)] ●眼瞼痙攣 [チエノトリアゾロジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬 (eti-zolam), ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (brotizolam, flunitrazepam, triazolam), ベンゾジアゼピン系抗不安薬 (alprazolam, lorazepam, ethyl loflazepate), イミダゾピリジン系非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (zolpidem), 非定型抗精神病薬 (olanzapine, risperidone), SNRI (venlafaxine), フェノチアジン系抗精神病薬 (trifluoperazine, fluphenazine decanoate), プチロフェノン系抗精神病薬 (haloperidol decanoate), ジフェニルブチルピペリジン系抗精神病薬 (pimozide)] ●重症筋無力症様症状 [抗てんかん薬 (phenytoin, gabapentin, carbamazepine, barbiturates, ethosuximide), リチウム, 三環系抗うつ薬, フェノチアジン系抗精神病薬] ●眼球運動異常 [眼振, 輻輳けいれん, 眼球上転発作, オプソクローヌス, saccadic速度低下, 核間性外眼筋麻痺, 注視麻痺, 滑動性運動障害] [リチウム, 三環系抗うつ薬, 抗てんかん薬 (barbiturates, carbamazepine, valproate, lamotrigine, gabapentin, oxcarbazepine), プチロフェノン系抗精神病薬 (haloperidol), チオキサントテン系抗精神病薬 (flupentixol, zuclopenthixol), フェノチアジン系抗精神病薬 (chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine), 非定型抗精神病薬 (sulpiride, amisulpride, sertindole, ziprasidone, olanzapine, aripiprazole, clozapine, risperidone), SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine), ベンゾジアゼピン系薬剤, ラウオルフィア・アルカロイド (reserpine)]	●眼瞼・眼球運動障害が錐体外路症状のひとつとして生じている可能性がある ●眼球上転発作：線条体におけるドーパミンとアセチルコリンのアンバランス ●眼瞼痙攣：脂質過酸化反応もしくは興奮毒性の結果生じる神経変性 (抗精神病薬), GABA _A 受容体のダウンレギュレーション (ベンゾジアゼピン) ³⁹⁾
白内障 ^{40, 41)}	SSRI, SNRI, 三環系抗うつ薬, 気分安定薬, risperidone (ただし, 非定型抗精神病薬はむしろ, 白内障のリスクを低減するという研究がある), フェノチアジン系抗精神病薬 (特に chlorpromazine, thioridazine)	●水晶体蛋白が薬剤による光線過敏で変性する。 ●内因性メラニンが薬剤の生成したフリーラジカルを捕捉し, 水晶体の変色をきたす。
結膜炎	diazepam	●薬剤アレルギー
その他	●涙液中ナトリウム増加による眼刺激 (lithium) ●涙液減少 (三環系抗うつ薬) ●視覚保続 (trazodone) ●眼球突出 (lithium) ●色覚異常 (carbamazepine, valproate) ●コントラスト感度の低下 (carbamazepine, ベンゾジアゼピン系薬剤)	●不詳

注：本表の各副作用について、文献42も参考にした。また、例示した薬物有害反応には、異論のあるものもある。

略号：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI), ノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬 (NDRI), ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA), モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI)

緊急性が高く、失明のリスクが高く、早急に対応しなければならない。中でもlamotrigineによる全身症状を伴う重篤な皮膚障害は添付文書上も、「警告」欄に記載されているほど重大な副作用であり、うちStevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症では角結膜炎を伴う。精神科の実務上、もっとも頻繁に遭遇するのは多治見スタディー⁴³⁾で40歳以上の人での有病率が5%にも上ることが判明した緑内障であり、さまざまな抗うつ薬や抗不安薬で眼圧上昇を起こすことがあり、処方には注意が必要である。

眼瞼・眼球運動障害は神経眼科的な検討を行わなければならない。薬物有害反応として認識されがたいので注意が必要である⁴⁴⁾。そうした薬物有害反応として、以下、ベンゾジアゼピン眼症を取り上げる。

3. ベンゾジアゼピン眼症

ベンゾジアゼピン眼症は、2016年11月、ベンゾジアゼピン系薬剤の神経眼科的な有害反応として、若倉雅登氏（井上眼科病院）が第54回日本神経眼科学会総会（宮崎市）で提唱したもので⁴⁵⁾、ベンゾジアゼピン系薬剤服用中の患者に眼瞼痙攣（単純運動チックと似た症状で、瞬目したり、顔をしかめたりしているように見え、症状は、まぶしい、目が開けにくい、目が痛い、モノがぼやけて見える、目に違和感があるなど）が多いことに若倉氏が気づき、その疫学データを集積したことに始まる。

ベンゾジアゼピン眼症の定義が明示された文献を見つけることはできなかったが、提唱者である若倉氏の記載をまとめると、ベンゾジアゼピンおよび類薬の連用している者で、原因不明の羞明や光過敏、眼痛、霧視、眼部違和感のあるものを指すものと考えられる⁴⁶⁾。ベンゾジアゼピン眼症は、ベンゾジアゼピン性眼瞼痙攣の前駆状態・初期症状と位置付けられており、ベンゾジアゼピンおよび類薬の離脱症候群として、わずかな光にも過敏に反応し、重い場合は失神に至るケースもあるとされる⁴⁷⁾。また、「(ベンゾジアゼピンおよび類薬

の)服用中に、眩しさ、痛み、霧視感を自覚する症例は少なくない」が、「一般眼科では、ドライアイ、眼精疲労などとして片づけられたり、眼は健康なのに理に合わない訴えをする、神経質な患者として遠ざけられたりすることもある」⁴⁸⁾とも記載されている。

なお、ベンゾジアゼピン眼症概念の初出とされる和文論文の文献⁴⁵⁾には、これに相当する英熟語として、抄録中に“benzodiazepine ophthalmopathy”と記載されており、その後2018年に発表された英文論文⁴⁹⁾では、“benzodiazepine-induced ophthalmopathy”もしくは“benzodiazepine-induced ocular hypersensitivity”と記載されているが、その定義は詳らかではない。

しかし、文献検索したところ、意外な結果であった (Table 2)。PubMedで検索したところ、8件がヒットしたが (2021年2月8日検索)、うち若倉氏らの論文1報⁵⁴⁾のみがベンゾジアゼピン系薬剤やチエノトリアゾロジアゼピン系薬剤の有害反応としての眼瞼痙攣を報告していた。医学中央雑誌検索では、原著論文が10報あるが、ベンゾジアゼピンの副作用としての眼瞼痙攣の疫学データを示したものは高木美昭氏らの1報、ベンゾジアゼピンの眼瞼痙攣についての症例報告は3報であった。google scholar検索では、英文でベンゾジアゼピンの有害反応としての眼瞼痙攣を報告しているものは7報でいずれも日本人が著者であった。和文ではベンゾジアゼピンの有害反応としての眼瞼痙攣を論じているものは4報であった。以上より、ベンゾジアゼピンの有害反応としての眼瞼痙攣は日本では症例報告や総説・解説論文があるが、海外からの報告はなかった。これは諸外国でのベンゾジアゼピンの使用量が日本よりも格段に少ないことを反映している可能性がある⁵⁵⁾。

なお、Table 1には、眼瞼・眼球運動障害の一部として、眼瞼痙攣を挙げ、文献25を参照し、関連が推定される薬剤にベンゾジアゼピン系薬剤やチエノトリアゾロジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬を挙げたが、海外からの報告はなかった。また、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のzolpidemについて

Table 2 Literature searches on benzodiazepine related blepharospasm

データベース	検索式	ポイント
PubMed	("Benzodiazepines/adverse effects"[Mesh]) AND "Blepharospasm"[Mesh]=8 hits	●ベンゾジアゼピンの副作用としての眼瞼痙攣を論じているのは、若倉氏の文献1報（文献49）のみ。
医学中央雑誌	(Benzodiazepines/TH or ベンゾジアゼピン/AL) and (眼瞼けいれん/TH or 眼瞼痙攣/AL)=52 hits	●総説・解説が30報。 ●原著論文が10報あるが、ベンゾジアゼピンの副作用としての眼瞼痙攣の疫学データを示したものは1報（文献50）のみ。 ●症例報告は14例あるが、ベンゾジアゼピンの眼瞼痙攣については3報（文献51, 52, 53）のみ。
google scholar	● intitle:blepharospasm AND benzodiazepine ● intitle:眼瞼痙攣	●英文で87報ヒットし、うち日本人著者の論文が10報。 ●英文でベンゾジアゼピンの有害反応としての眼瞼痙攣を報告しているものは7報でいずれも日本人が著者であった。 ●和文で31報ヒットし、うちベンゾジアゼピンの有害反応としての眼瞼痙攣を論じているものは4報であった。

検索日：2021年2月8日

も、PubMed検索やgoogle scholar検索でも、zolpidemを眼瞼痙攣を誘発する薬剤としている海外論文はなく、むしろ、zolpidemで眼瞼痙攣が改善したとする報告が2報あった^{56, 57)}。

したがって、ベンゾジアゼピンの有害反応としての眼瞼痙攣はもちろん、ベンゾジアゼピン眼症という疾患概念は、医学界で広く認知されたものとはいえないものと考えられる。しかしながら、ベンゾジアゼピンの有害反応・離脱徴候に関する基本書として名高いAshton manual⁵⁸⁾の第3章“Benzodiazepine withdrawal symptoms, acute & protracted”の“Muscle symptoms”の項にも、典拠は明らかでないが、“In addition, the muscles, especially the small muscles of the eye, are not well co-ordinated, which may lead to blurred or double vision or even eyelid spasms (blepharospasm).”と記載されており、ベンゾジアゼピン系薬剤が離脱期に眼瞼痙攣を誘発する可能性については、20年余前の段階で、すでに日本以外でもある程度は認識されていたとも考えられる。

なお、日本でベンゾジアゼピン系薬剤と眼瞼痙

攣の関連を初めて指摘した文献は、神経眼科医のグループが眼瞼痙攣の小冊子⁵⁹⁾として2009年に出版した書籍であろう。本稿では詳細を述べないが、同書の刊行当時に同書を読んだことがきっかけで、さまざまな眼瞼痙攣のケースや種々の眼症状を不定愁訴とされたケースについて、その精神症状や身体症状を綿密に再検討したことが思い出される。

4. まとめ

本稿では、精神科治療薬に関連した眼科的有害反応を文献的に概観し、特にベンゾジアゼピンに誘発されてさまざまな眼症状を起こし、悪化すると眼瞼痙攣に至るといふベンゾジアゼピン眼症について考察した。ベンゾジアゼピン眼症は日本で提唱されたものだが、悪化した場合に生じるとされるベンゾジアゼピン誘発性眼瞼痙攣については日本以外での研究は見つからなかった。しかし、すでに2002年の段階でAshton manualにベンゾジアゼピン系薬剤の離脱期に眼瞼痙攣が誘発される

可能性がある旨の記載があり、ベンゾジアゼピン系薬剤の有害反応としての眼瞼痙攣は海外でもある程度、認識されていたものと思われる。

経験的には、精神科治療薬に関連した眼科的有害反応のうち、眼瞼痙攣など神経眼科的な症状である眼瞼・眼球運動障害は、一般的な眼科診療では、なかなか診断されがたく、診療現場では精神疾患に由来する症状と判断される傾向にある。また、薬剤性の眼球上転発作など、比較的経験の長い、従来型抗精神病薬の処方に向けた精神科医は熟知しているものの、非定型抗精神病薬になじんだ若手から中堅の精神科医や眼科医にはほとんど知られていない症状もある。こうした神経眼科的な薬物有害反応について、今後、精神科医や眼科医に周知する必要がある。

付記

本稿は、第116回 日本精神神経学会（2020年9月29日、ライブ配信／9月28日～10月31日、オンデマンド配信）にて、「向精神薬関連眼疾患：ベンゾジアゼピン眼症を中心に」（演題番号 2-O28-1）と題してオールセッションにて発表した内容を中心に、新たに議論を展開してまとめたものである。

なお、本論文に関し、筆者には日本精神神経学会利益相反（COI）指針に鑑み、申告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Pandey S, Sharma S. Meige's syndrome: History, epidemiology, clinical features, pathogenesis and treatment. *J Neurol Sci.* 2017; 372: 162-70.
- 2) Lucca JM, Ramesh M, Parthasarathi G, Ram D. Lorazepam-induced diplopia. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46(2): 228-9.
- 3) Hosseini SH, Ahmadi A. Diplopia; an adverse effect of citalopram. *Pharm Biomed Res.* 2019; 5(3): 45-6.
- 4) Weekley RD, Potts AM, Reboton J, May RH. Pigmentary retinopathy in patients receiving high doses of a new phenothiazine. *Arch Ophthalmol.* 1960; 64: 65-76.
- 5) Jørgensen JS, Landschoff Lassen L, Wegener M. Lithium-induced downbeat nystagmus and horizontal gaze palsy. *Open Ophthalmol J.* 2016; 10: 126-8.
- 6) Mufaddel A, Osman OT, Almugaddam F. Adverse cutaneous effects of psychotropic medications. *Expert Rev. Dermatol.* 2013; 8(6): 681-92.
- 7) Bliss SA, Warnock JK. Psychiatric medications: adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol.* 2013; 31(1): 101-9.
- 8) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 緑内障. 平成21年5月（令和元年9月改定）[cited 2021 Feb. 7]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o05_r01.pdf
- 9) Kahraman N, Durmaz O, Durna MM. Mirtazapine-induced acute angle closure. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(6): 539-40.
- 10) Zhou N, Zhao JX, Zhu YN, Zhang P, Zuo Y. Acute angle-closure glaucoma caused by venlafaxine. *Chin Med J.* 2018; 131(12): 1502-3.
- 11) Shen E, Farukhi S, Schmutz M, Mosaed S. Acute angle-closure glaucoma associated with aripiprazole in the setting of plateau iris configuration. *J Glaucoma.* 2018; 27(2): e40-e43.
- 12) Achiron A, Aviv U, Mendel L, Burgansky-Eliash Z. Acute angle closure glaucoma precipitated by olanzapine. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015; 30(10): 1101-2.
- 13) Razeghinejad MR, Pro MJ, Katz LJ. Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye.* 2011; 25(8): 971-80.
- 14) Boonyaleephan S. Drug-induced secondary glaucoma. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93 Suppl 2: S118-22.
- 15) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害. 平成21年5月（令和元年9月改定）[cited 2021 Feb. 7]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01_r01.pdf
- 16) Jain M. Quetiapine associated central serous chorioretinopathy: implicit role of serotonin and dopamine pathways. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(2): 292-4.
- 17) Faure C, Audo I, Zeitz C, Letessier JB, Robert MP. Aripiprazole-induced chorioretinopathy: multimodal imaging and electrophysiological features. *Doc Ophthalmol.* 2015; 131(1): 35-41.
- 18) Mason JO 3rd, Patel SA. Bull's eye maculopathy in a patient taking sertraline. *Retin Cases Brief Rep.* 2015; 9(2): 131-3.
- 19) Yong KC, Kah TA, Ghee YT, Siang LC, Bastion

- ML. Branch retinal vein occlusion associated with quetiapine fumarate. *BMC Ophthalmol.* 2011; 11: 24.
- 20) Lee MS, Fern AI. Fluphenazine and its toxic maculopathy. *Ophthalmic Res.* 2004; 36(4): 237-9.
- 21) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 角膜混濁. 平成23年3月(令和元年9月改定) [cited 2021 Feb. 7]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o09_r01.pdf
- 22) 中島秀樹. 薬物性視神経症. *新しい眼科.* 2018; 35(10): 1351-7.
- 23) Bicer T, Kosker M, Celikay O, Gurdal C. A case of retrobulbar optic neuritis caused by duloxetine. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016; 35(3): 251-3.
- 24) Fujii S, Oku H, Takahashi R, Kanbara Y, Sugasawa J, Ikeda T. Optic nerve dysfunction secondary to long-term use of lithium carbonate. *Jpn J Ophthalmol.* 2007; 51(1): 79-81.
- 25) 若倉雅登. 全身薬による眼瞼や眼球運動の障害. *新しい眼科.* 2018; 35(10): 1359-63.
- 26) Mendhekar DN, Yajuvendra B, Aggarwal A. Amisulpride-induced both oculogyric crisis and trismus. *Indian J Med Sci.* 2008; 62(6): 239-41.
- 27) Tutuncu R, Gunay H. Oculogyric crisis with sertindole monotherapy. *Pharmacopsychiatry.* 2010; 43(3): 119-20.
- 28) Viana Bde M, Prais HA, Camargos ST, Cardoso FE. Ziprasidone-related oculogyric crisis in an adult. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009; 111(10): 883-5.
- 29) Chakraborty R, Chatterjee A, Chaudhury S. Olanzapine-induced oculogyric crisis in a patient with schizophrenia. *Indian J Med Sci.* 2008; 62(6): 238-9.
- 30) Lim HK, Pae CU, Lee C, Lee CU. Tardive dystonic symptoms associated with aripiprazole treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32(2): 589-90.
- 31) Uzun O, Doruk A. Tardive oculogyric crisis during treatment with clozapine: report of three cases. *Clin Drug Investig.* 2007; 27(12): 861-4.
- 32) Faulk RS, Gilmore JH, Jensen EW, Perkins DO. Risperidone-induced dystonic reaction. *Am J Psychiatry.* 1996; 153(4): 577.
- 33) Barow E, Schneider SA, Bhatia KP, Ganos C. Oculogyric crises: etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 36: 3-9.
- 34) Arora T, Maharshi V, Rehan HS, Nagar P. Blepharospasm: an uncommon adverse effect caused by long-term administration of olanzapine. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2017; 28(1): 85-7.
- 35) Lee Y, Yeh WC, Chong MY, Lin PY, Chang YY. Venlafaxine and tardive blepharospasm: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31(5): 1139-40.
- 36) Mullen A. Risperidone and tardive dyskinesia: a case of blepharospasm. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000; 34(5): 879-80.
- 37) Sachdev P. Tardive blepharospasm. *Mov Disord.* 1998; 13(6): 947-51.
- 38) Pula JH, Kao AM, Kattah JC. Neuro-ophthalmologic side-effects of systemic medications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24(6): 540-9.
- 39) 鈴木幸久. ベンゾジアゼピン系薬と眼瞼痙攣. *日本医事新報.* 2014; 4717: 53.
- 40) Balamurugan R, Gupta PC, Kashyap H, Ram J. Risperidone-induced cataract in a young female. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68(1): 214.
- 41) Andrade C. Antidepressants, Mood stabilizers, antipsychotics, and the risk of cataract. *J Clin Psychiatry.* 2019; 80(1): 19f12744.
- 42) Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs.* 2010; 24(6): 501-26.
- 43) 日本緑内障学会. 日本緑内障学会多治見緑内障疫学調査(通称:多治見スタディ)報告 [cited 2021 Feb. 7]. Available from: <https://www.ryokunaisho.jp/general/ekigaku/tajimi.html>
- 44) 若倉雅登. 心療眼科の臨床より. *総合臨床.* 2010; 59(11): 2261-4.
- 45) 若倉雅登. 「見ていれば, 見えてくるもの」日本神経眼科学会とともに40年. *神経眼科.* 2017; 34(2): 130-8.
- 46) 若倉雅登. 全身薬による眼瞼や眼球運動の障害. *新しい眼科.* 2018; 35(10): 1359-63.
- 47) 若倉雅登. 心療眼科医が教えるその目の不調は脳が原因. 集英社: 東京; 2019.
- 48) 若倉雅登. 快適な視覚とそれを乱すもの. *化学と教育.* 2017; 65(3): 142-3.
- 49) Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M. Blepharospasm

- in Japan: a clinical observational study from a large referral hospital in Tokyo. *Neuro-ophthalmology*. 2018; 42(5): 275-83.
- 50) 高木美昭, 小谷博和, 黒住浩一, 峯 克彰, 園 真, 国本善昌, 永松孝志, 奥田隆章, 中平洋政. 向精神薬内服中の患者における眼瞼けいれんの検討. *臨床眼科*. 2010; 64(3): 297-301.
- 51) 河本ひろ美, 山上明子, 井上賢治, 若倉雅登. 4組の眼瞼痙攣の親子症例. *臨床眼科*. 2015; 69(5): 715-8.
- 52) 後藤禎久, 若倉雅登, 大塚慎一. 向精神薬の中止および変更により症状が改善した薬剤性眼瞼痙攣の症例. *日本視能訓練士協会誌*. 2014; 43: 351.
- 53) 若倉雅登. 冷や汗ファイル 目を開いてられないと訴えて受診した47歳女性例. *日本医事新報*. 2006; 4278: 47-8.
- 54) Wakakura M, Tsubouchi T, Inouye J. Etizolam and benzodiazepine induced blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(3): 506-7.
- 55) 厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」(研究代表者: 中川敦夫). 平成22年度統括・分担研究報告書. 2011年3月 [cited 2021 Feb. 7]. Available from: https://www.ncnp.go.jp/tmc/pdf/22_report10.pdf
- 56) Garretto NS, Bueri JA, Rey RD, Arakaki T, Nano GV, Mancuso M. Improvement of blepharospasm with Zolpidem. *Mov Disord*. 2004; 19(8): 967-8.
- 57) Sunwoo M, Cho J, Lee JH, Kim GS, Kim JH, Choi SA. A case with improvement of blepharospasm by zolpidem. *J Mov Disord*. 2011; 4(1): 53-4.
- 58) Ashton CH. *Benzodiazepines: how they work and how to withdraw*. 2002 [cited 2021 Feb. 7]. Available from: <https://benzo.org.uk/manual/bzcha03.htm>
- 59) 清澤源弘, 江本博文, 若倉雅登. 目がしょぼしょぼしたら…眼瞼けいれん?片側顔面けいれん?—正しい理解と最新の治療法. *メディカル・パブリケーションズ*: 東京; 2009.

(投稿日: 2021年2月6日)

(受理日: 2021年3月5日)

* * *