

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

医薬品服用後の「視力が下がる（視力低下・霧視）」、「近くのものにピントが合いにくい（調節障害）」、「色が分かりにくくなる（色覚障害）」、「暗くなると見えにくくなる（夜盲）」、「視野が狭くなる（視野狭窄）」、「視野の中に見えない部分がある（暗点）」、「光りが見える（光視症）」、「ものがゆがんで見える（変視症）」

医療関係者は、上記のいずれかが認められ、その症状の持続あるいは悪化が認められた場合は、早急に眼科に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用から副作用の発現までの期間は一定せず、数日から数ヶ月以上のこともある。なお、これらの副作用は、両眼に同時に同程度に起こるのが一般的であるが、時に片眼から始まることもある。

(3) 患者側のリスク因子

- ・ 網膜や視神経疾患の既往のある患者には、注意して医薬品を使用する。
- ・ 高齢者や、肝・腎機能障害のある患者では、注意して医薬品を使用する。また、これらの患者では、当該副作用を生じた場合、症状が遷延化・重症化しやすい。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、抗腫瘍薬・抗癌剤、抗リウマチ薬、免疫抑制薬、抗てんかん薬、精神神経用薬、インターフェロン製剤、女性ホルモン製剤、副腎皮質ステロイド薬、抗結核薬、抗菌薬・抗真菌薬、抗不整脈薬、強心薬など広範囲にわたり、その他の医薬品によっても発生することが報告されている（参考1参照）。

(5) 医療関係者の対応のポイント

視力低下・霧視、調節障害、色覚障害、夜盲、視野狭窄、暗点、光視症、変視症が主要症状である。

以上の症状が起こった場合は、眼科医に紹介し、診断と症状の程度を確認してもらおう。副作用と診断された場合は、原因医薬品の服用を中止し、引き続き眼科医に症状の推移を注意深く観察してもらい、必要に応じ適切な治療を行うことが重要である。

[早期発見に必要な検査項目]

- ・視力検査（遠方視力、近方視力）
- ・眼底検査（蛍光眼底造影検査を含む）
- ・アムスラー チャート
- ・視野検査
- ・色覚検査
- ・中心フリッカー
- ・網膜電図（ERG）

以下、本マニュアルでは、「網膜障害」と「視路障害」に分けて説明する。

1) 「網膜障害」

2-1. 副作用の概要

薬物投与の副作用として惹起される網膜障害の主たるものとして、網膜浮腫、出血、色素沈着、血管閉塞などが報告されている。

(1) 自覚症状

網膜障害は一般的に病巣に一致した視野障害、視力障害で発症することが多いが、周辺視野の異常は自覚されないことも多い。また、病巣が黄斑に出現すると、典型的な症状として視力低下、中心暗点、歪視症が出現する。また、硝子体出血を起こすと急激な視力低下を来して受診することもある。

(2) 他覚所見

- ・眼科一般検査：網膜障害が疑われる際には、一般的な眼科の検査として、視力検査、視野検査などを行ったのち、眼底検査を行って確定診断を行う。通常は、典型的な眼底所見から診断は容易である。

(3) 画像検査所見

- ・画像診断は補助診断として有用である。
- ・蛍光眼底造影検査が行われる。フルオレセイン蛍光眼底造影検査を行い、鑑別診断や、疾患活動性を判定することができる。
- ・その他の検査としては、網膜浮腫を詳細に観察するために、光干渉断層計(OCT)なども行われる。また、出血などによって眼底検査ができないときには超音波検査(Bモードエコー)が行われる。鑑別診断のために電気生理学的検査(ERG)などが必要となることもある。

(4) 発症機序

- ・黄斑浮腫、網膜浮腫：黄斑浮腫とは黄斑部に浮腫性的変化を来す病態で、さまざまな血管障害の結果として起こる。
- ・網膜出血：網膜血管炎や、血液の粘性の変化、高血圧、新生血管の形成、凝固系の異常などにより生じると考えられる。
- ・網膜色素沈着：網膜色素上皮の障害の結果として生じる。
- ・網膜血管閉塞：
 - 網膜静脈閉塞症は、主として、網膜の動静脈の交叉部位で動脈が静脈を圧迫することによって起きる。静脈から血液成分の漏出が起こり、眼底出血や網膜浮腫を起こす。閉塞はいろいろな部位で起こりうる。血液の粘性が増す場合に起こりやすいとされている。
 - 網膜動脈閉塞症は、動脈硬化、栓子の網膜動脈への付着、網膜動脈炎などによって起こる。

(5) 医薬品ごとの特徴

- ・アドレナリン、ピロカルピン、ニプラジロール、ラタノプロスト、チモロール、カルテオロールなどの点眼、イマチニブ、タモキシフェンの内

服：黄斑浮腫

- ・ プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンの内服：網膜浮腫
- ・ ワルファリン、インターフェロン α 、ペグインターフェロン α 、ボリコナゾールの全身投与：網膜出血
- ・ クロルプロマジンなどのフェノチアジン系抗精神病薬の内服：網膜色素沈着
- ・ 経口避妊薬、ノルゲストレル、エチニルエストラジオール、ラロキシフェンの内服：網膜血管閉塞

(6) 副作用発現頻度

インターフェロン α 使用による網膜症は0.1~5%未満、ペグインターフェロン α 使用による網膜症は1~5%未満との報告が存在する。その他の薬物については、頻度は不明のものが多い。

(7) 自然発症の頻度

自然発症の頻度は明らかではない。

3-1. 副作用の判別基準

(1) 概念

薬物を服用後に眼底に出血、色素沈着、黄斑浮腫などを生じる。視力障害を認めることがある。薬物服用後に視力低下、変視などの自覚症状がみられた場合には眼底検査を施行し、以下の主要所見の有無を判断する。

(2) 主要眼底所見

①黄斑浮腫、網膜浮腫

アドレナリン、ピロカルピン、ニプラジロール、ラタノプロスト、チモロール、カルテオロールなどの点眼により生じる。イマチニブ、タモキシフェンの内服により黄斑浮腫を生じることがある。プレドニゾロン、メチルプレドニドロンなどの副腎皮質ステロイド薬の全身投与により中心性漿液性脈絡網膜症に類似した網膜浮腫を生じることがある。

②網膜出血

ワルファリン、インターフェロン α 、ペグインターフェロン α 、ポリコナゾールの全身投与により網膜出血を生じることがある。

③網膜色素沈着

クロルプロマジンなどのフェノチアジン系抗精神病薬の内服により網膜に線状、点状の色素沈着を生じることがある。

④網膜血管閉塞（網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞）

経口避妊薬、ノルゲストレル、エチニルエストラジオール、ラロキシフェンの内服により網膜血管閉塞を生じることがある。

4-1. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 網膜出血を生じる他の眼底疾患

糖尿病網膜症、高血圧網膜症、網膜静脈閉塞症、加齢黄斑変性などが代表的である。糖尿病網膜症、高血圧網膜症については全身的な糖尿病、高血圧の有無をチェックする必要がある。インターフェロン網膜症などの場合には糖尿病網膜症に類似した網膜出血を生じ鑑別診断に苦慮する場合も多い。黄斑浮腫、網膜浮腫のみで網膜出血がみられない場合には、中心性漿液性脈絡網膜症、多発性後極部網膜色素上皮症、などとの鑑別を要する。

(2) 網膜色素沈着を生じる疾患

網膜色素変性（症）、Vogt-小柳-原田病の長期経過後の症例などが鑑別の対象となる。網膜色素変性（症）については遺伝歴、網膜電図などの電気生理学的検査により鑑別する。Vogt-小柳-原田病についてはぶどう膜炎のエピソードの有無や脱色素、脱毛などの他の全身症状を参考とする。

5-1. 治療方法

まず被疑薬の服用を中止あるいは減量する。

原因疾患に対する被疑薬の代替薬がない場合で、中止あるいは減量により原因疾患の身体への影響が被疑薬の副作用を上回る場合には、嚴重な眼科的管理のもと被疑薬の服用を継続する。

①黄斑浮腫、網膜浮腫

中心性漿液性脈絡網膜症に類似した網膜浮腫が遷延する場合、浮腫の原因となる部位にレーザー光凝固を行う。

②網膜出血

血管強化・止血剤（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムとして1日30～90mgを3回に分服）。

③網膜動脈閉塞

発症早期に速やかな治療を要する。眼圧下降を目的とする眼球マッサージや前房穿刺を行い、線溶療法（血栓溶解剤ウロキナーゼ12万～24万単位を1日1回の点滴）（承認適応外）や血管拡張療法として亜硝酸アミルの吸入（承認適応外）、硝酸イソソルビド舌下投与（承認適応外）、高圧酸素療法、星状神経節ブロックなどを行う。

④網膜静脈閉塞

網膜新生血管、血管新生緑内障、硝子体出血などの合併症が生じていたり、生じる可能性がある場合は、レーザー光凝固や硝子体手術を行う。

6-1. 典型的症例概要

プレドニゾン服用中に発症した中心性漿液性脈絡網膜症に類似した網膜浮腫

【症例】 40歳代、女性

（初診）：2004年6月

（主訴）：左眼 視野の中心部のゆがみ

（家族歴）：特記すべきことなし

（既往歴）：潰瘍性大腸炎にて1999年と2001年に約1か月の入院（プレドニゾンは未使用）。

（現病歴）：

2004年4月入院にて潰瘍性大腸炎に対してサラゾスルファピリジン内服に加え、プレドニゾン（PSL）点滴（50mg/日）3日、PSL点滴（40mg/日）3日、PSL内服（40mg/日）7日、PSL内服（30mg/日）6日、PSL内服（25mg/日）10日、PSL内服（50mg/日）1日、PSL点滴（50mg/日）13日、PSL点滴（40mg/日）7日、PSL投与開始から47日目でゆがみを自

覚し、眼科受診となった。

(初診時現症) :

視力 : 右 0.8 (矯正 1.2)、左 0.5 (矯正 0.8)

眼底検査にて左眼黄斑部に中心性漿液性脈絡網膜症に類似した網膜浮腫を認めた (図 1)。

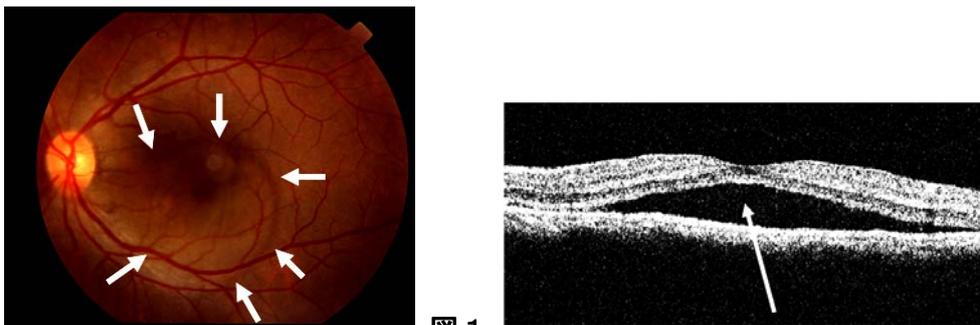


図 1

左図 : 左眼眼底写真。黄斑部に網膜浮腫 (漿液性網膜剥離) を認めた (→に囲まれた範囲)。

右図 : 左眼光干渉断層計。黄斑部中心窩下に網膜下液を認めた (→)。

(経過) :

PSL は、徐々に減量し、中止となる。PSL 点滴 (40 mg/日) 5 日、PSL 点滴 (30 mg/日) 7 日、PSL 点滴 (10 mg/日) 7 日、PSL 点滴 (5 mg/日) 6 日で PSL 使用中止。

2004 年 9 月 ; 左眼矯正視力 1.0 網膜浮腫は消失した (図 2)。

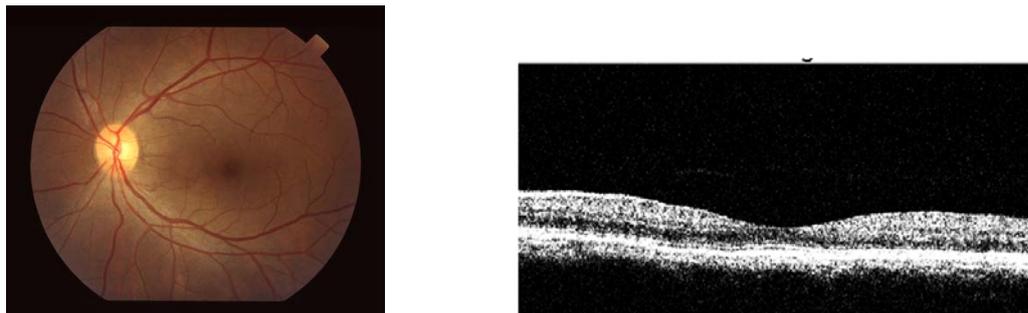


図 2

左図 : 左眼眼底写真。黄斑部に網膜浮腫 (漿液性網膜剥離) は認めなかった。

右図 : 左眼光干渉断層計。黄斑部中心窩下に網膜下液を認めなかった。