

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) 点眼薬によるもの

(1) 初発症状

視力低下、霧視、眼痛、充血、流涙、羞明など。

(2) 好発時期

点眼後、早期に起こりうる場合もあるが、発症までの期間は一般的には長く1ヶ月以上のことが多い。

(3) 患者側のリスク因子

ドライアイの場合、涙液量が少なく点眼薬の効果が強く現れることが考えられるためリスクが高い。また、複数の点眼薬を使用している場合や点眼薬の使用が頻回にわたる場合などもリスクが高い。

(4) 原因となる医薬品とリスク

原因となる主剤を含む点眼薬は、緑内障治療薬（遮断薬、ピロカルピン、プロスタグランジン関連薬、炭酸脱水酵素阻害薬、受容体非選択性交感神経刺激薬、Rhoキナーゼ阻害薬）、抗菌薬（アミノグリコシド系）、抗ウイルス薬（アシクロビル）、抗真菌薬（ピマリシン）、非ステロイド性抗炎症薬（ジクロフェナクナトリウム）、副腎皮質ステロイド薬、人工涙液、表面麻酔薬などがあり、防腐剤としては塩化ベンザルコニウム、パラベン類、クロロブタノールなどがあり、薬剤の種類による特徴はない。

また、薬剤の沈着に関しては、ニューキノロン系抗菌薬の沈着では白色結晶状となり、点眼薬による二次的な沈着では瞼裂に沿った帯状角膜変性となる。

(5) 早期発見のポイントと必要な検査

点眼薬を使用している患者が目のかすみや充血を訴えた場合は、速やかに眼科受診を促す。眼科受診がすぐにできない場合、ペンライトなどを用いて視診で角膜の混濁と結膜の充血の状態を観察する。眼科においては細隙灯顕微鏡にて詳細に角膜、結膜を観察する。

2) 内服薬・注射薬によるもの

- (1) 初発症状
視力低下、霧視、眼痛、充血、流涙、羞明など。
- (2) 好発時期
発症までの期間は一般的には長く 1 ヶ月以上のことが多い。
- (3) 患者側のリスク因子
不整脈、がん治療など、特殊な薬剤を使用する場合にリスクが高くなる。
- (4) 原因となる医薬品とリスク
抗不整脈薬であるアミオダロンは角膜上皮の色素沈着を起こす。また、がん治療によく使われるテガフル・ギメラシル・オテラシルでは角膜上に異型上皮が侵入したり、上皮障害を起こしたりする。抗がん剤では、パクリタキセル、ドセタキセル、トラスツマブなどでも角膜障害の症例が報告されている。
精神活動改善・パーキンソン症候群の治療薬で A 型インフルエンザウイルス感染症にも用いられるアマンタジンでは角膜内皮障害からの角膜混濁（角膜浮腫）を起こすことがある。また、精神神経安定剤であるクロルプロマジンにおいても角膜混濁や角膜への色素沈着が報告されている。
- (5) 早期発見のポイントと必要な検査
内服薬を使用している患者が目のかすみや充血を訴えた場合は、速やかに眼科受診を促す。眼科受診がすぐにできない場合、ペンライトなどを用いて視診で角膜の混濁と結膜の充血の状態を観察する。眼科においては細隙灯顕微鏡にて詳細に角膜、結膜を観察する。

2 . 副作用の概要

- 1) 点眼薬によるもの
 - (1) 自覚症状
視力低下、霧視、眼痛、充血、流涙、羞明など。
 - (2) 他覚症状
角膜の混濁、結膜充血および毛様充血、視力低下など。
 - (3) 臨床所見
細隙灯顕微鏡で角膜混濁を認める。

(4) 発生機序

角膜混濁は一般に中毒性角膜症 (toxic keratopathy) と呼ばれる状態である。角膜が毒性を有する物質に曝露されたため、生理的な上皮構造を維持することができず、種々の上皮障害を起こしている状態である。障害は点眼薬の主剤の毒性によるもの、溶解液に含まれる防腐剤などの添加物によるものなどがある。

点眼により角膜知覚低下が生じる場合は涙液の反射性分泌が減少してドライアイとなり、角膜知覚低下に伴い上皮の再生力が低下する。

また、まれに薬剤が角膜に沈着を起こすことがある。これは点眼薬そのものが沈着する場合と、点眼薬による涙液中の電解質や pH の変化がカルシウム塩などの二次的な沈着を引き起こす場合とに分けられる。

(5) 薬剤ごとの特徴

原因となる主剤を含む点眼剤 (眼軟膏を含む) は、緑内障治療薬 (遮断薬、ピロカルピン、プロスタグランジン関連薬、炭酸脱水酵素阻害薬、受容体非選択性交感神経刺激薬、Rho キナーゼ阻害薬) 抗菌薬 (アミノグリコシド系) 抗ウイルス薬 (アシクロビル) 抗真菌薬 (ピマリシン) 非ステロイド性抗炎症薬 (ジクロフェナクナトリウム、プロムフェナクナトリウム) 副腎皮質ステロイド薬、人工涙液、表面麻酔薬などがあり、防腐剤としてはベンザルコニウム塩化物、パラベン類、クロロブタノールなどがあるが、薬剤の種類による特徴はない。

また、薬剤の沈着に関しては、ニューキノロン系抗菌薬の沈着では白色結晶状となり、点眼薬による二次的な沈着では瞼裂に沿った帯状角膜変性となる。

(6) 副作用発現頻度

発現頻度に関する報告はない。

(7) 自然発症の頻度

自然発症の頻度に関する報告はない。

2) 内服薬によるもの

(1) 自覚症状

視力低下、霧視、眼痛、充血、流涙、羞明。

(2) 他覚症状

角膜の混濁、結膜充血および毛様充血、視力低下など。

(3) 臨床所見

細隙灯顕微鏡で角膜混濁を認める。

(4) 発生機序

抗不整脈薬であるアミオダロンは角膜上皮の色素沈着を起こす。また、がん治療によく使われるテガフル・ギメラシル・オテラシルでは角膜上に異型上皮が侵入したり、上皮障害を起こしたりする。抗がん剤では、パクリタキセル、ドセタキセル、トラスツマブなどでも角膜障害の症例が報告されている。

精神活動改善・パーキンソン症候群の治療薬で A 型インフルエンザウイルス感染症にも用いられるアマンタジンでは角膜内皮障害からの角膜混濁（角膜浮腫）を起こすことがある。また、精神神経安定剤である塩酸クロルプロマジンにおいても角膜混濁や角膜への色素沈着が報告されている。

(5) 薬剤ごとの特徴

アミオダロンは渦巻き状の色素沈着、テガフル・ギメラシル・オテラシルでは異型上皮の侵入、点状表層角膜症となる。クロルプロマジンやオーラノフィン、非ステロイド系抗炎症薬であるイブプロフェン、インドメタシンなどでは薬剤沈着による角膜混濁をきたすことがある。さらにクロルプロマジンでは、角膜内皮障害がおこり角膜浮腫による角膜混濁を来すこともある。アマンタジンでも角膜内皮障害による角膜浮腫からの角膜混濁を来すことがある。

(6) 副作用発現頻度

発現頻度に関する報告はない。

(7) 自然発症の頻度

自然発症の頻度に関する報告はない。

3. 副作用の判断基準（判別方法）

明視下で前眼部を観察し、角膜の混濁や結膜の充血などを観察する。問診においては使用している点眼薬の種類と回数、内服薬の確認が重要である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

1) スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）

風邪薬や解熱消炎鎮痛薬などで発症するスティーヴンス・ジョンソン症候群は全身の皮膚と粘膜に広範囲に炎症を起こし、角膜上皮障害を来し角膜

混濁となる。

スティーヴンス・ジョンソン症候群については当該マニュアルを参照。

5 . 治療方法

中毒性角膜症、アミオダロンの色素沈着、テガフル・ギメラシル・オテラシルによる角膜上皮障害が生じた場合は可能であれば原因と思われる点眼薬、内服薬を中止する。また、人工涙液を点眼することを推奨する。

角膜内皮は細胞増殖をしないため、重症の角膜内皮障害が発生した場合には角膜移植が必要なこともある。

6 . 典型的症例概要

1) 点眼薬によるもの：点眼麻酔薬の濫用による中毒性角膜症

【症例】30歳代、女性。

(主訴)：左眼の痛みと視力障害。

(現病歴)：

両眼の流行性角結膜炎後の痛みに対して、近医でオキシブプロカインを処方され、頻回点眼を行っていたところかすみが出現し、他院で角膜上皮欠損と診断され精査加療目的にて紹介受診となった。

(初診時現症)：

視力：右 1.0 (矯正不能), 左 0.03 (矯正不能)。

註：矯正不能とは、いかなる眼鏡やコンタクトレンズを装用しても視力が向上しない状態。

細隙灯顕微鏡検査で、角膜中央部に白色の混濁と上皮欠損が存在している(図2)。

(経過と治療)：

沈着物を除去し点眼を中止したところ、1ヶ月後に視力は0.1(矯正0.4)まで回復した。



図2 点眼麻酔薬の濫用による角膜混濁例の細隙灯顕微鏡所見。

2) 内服薬によるもの：テガフル・ギメラシル・オテラシルによる角膜混濁例²⁾

【症例】60歳代、男性。

(主訴)：右眼の視力低下。

(現病歴)：

3年前に直腸癌に対し直腸切除。翌年、肝転移に対して肝部分切除され術後よりテガフル・ギメラシル・オテラシルの内服開始(100 mg/日)。約2ヶ月前より右眼の視力低下が出現し、紹介受診となる。

(初診時現症)：

視力：右0.04(矯正0.05)、左0.6(矯正0.7)。

細隙灯顕微鏡にて、右角膜中央部にかかる異常上皮の侵入が観察された(図3)。

(経過と治療)：

角膜上皮搔爬術にて改善し、以後再発はみられない。テガフル・ギメラシル・オテラシル内服は中止され、中止後7ヶ月で追加処置を行うことなく右眼の上皮障害は完全に消失した。

最終診察時視力：右1.0(矯正不能)、左0.7(矯正0.8)。

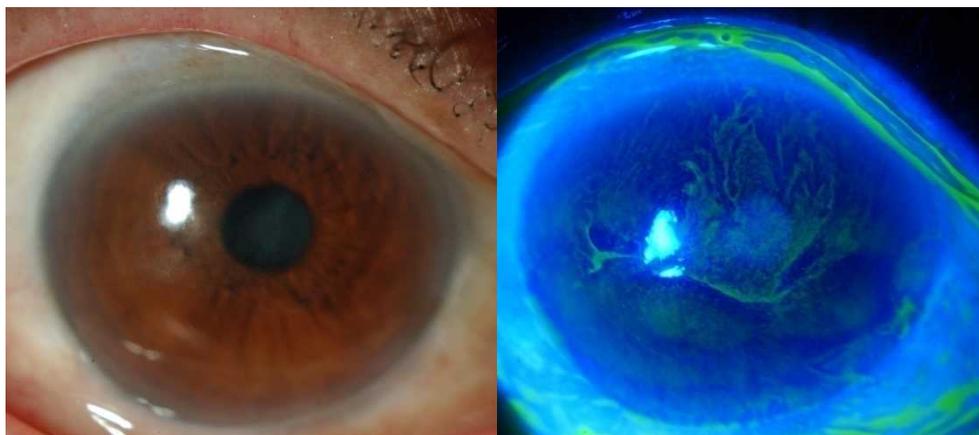


図3 テガフル・ギメラシル・オテラシル(ティーエスワン)による角膜混濁例の細隙灯顕微鏡所見。