

白内障術前患者の角膜内皮細胞減少例とその要因

櫻井 美晴 望月 弘嗣 大野 建治 山田 昌和

国立病院機構東京医療センター感覚器センター視覚研究部

要約 白内障手術を予定している 804 例 1,608 眼につき、角膜内皮の細胞密度を計測した。男性 279 例、女性 525 例で、年齢は 25~96 歳、平均 73 歳である。過去に内眼手術の既往がある例は含めていない。すでに報告されている日本人の年代別正常値と比較し、[平均値-2×標準偏差] よりも少ないものを角膜内皮細胞減少と定義した。角膜内皮細胞減少例は 86 例 (10.7%)、112 眼 (7.0%) にあった。角膜内皮細胞が減少する要因として、糖尿病 (23.3%)、狭隅角 (9.3%)、滴状角膜 (7.0%) などが推定された。原因不明が 44 例 (51.2%)、56 眼 (50%) にあった。白内障手術を予定している患者の相当例で角膜内皮細胞が減少していることを示す所見であり、内眼手術を実施する前に角膜内皮細胞を検索することが望ましい。

Factors related to decreased corneal endothelial cell density in patients prior to cataract surgery

Miharu Sakurai Hiroshi Mochizuki Kenji Ohno Masakazu Yamada

Div for Vision Research, National Inst of Sensory Organs, National Tokyo Med Center

Abstract. We evaluated corneal endothelial cells in 1,608 eyes of 804 patients prior to cataract surgery. The series comprised 279 males and 525 females. Their age ranged from 25 to 96 years, average 73 years. Decrease in corneal endothelial cell density was defined as reduction by twice the standard deviation from the known value for healthy persons in each age group. There were 86 patients (10.7%) who had decreased corneal endothelial cell density. The presumed underlying causes were diabetes mellitus (23.3%), closed-angle glaucoma (9.3%), cornea guttata (7.0%) and others. No exact cause could be identified in 44 cases (51.2%). The findings show that reduction in endothelial cells is present in about 10% of cases awaiting cataract surgery. We advocate evaluation of corneal endothelial cells as a routine procedure prior to intraocular surgery.

Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol) 60(1): 73-77, 2006

緒言

従来、角膜内皮細胞密度には人種差があり、日本人では白人よりも角膜内皮細胞密度が高く^{1,2)}、Fuchs 角膜内皮ジストロフィは極めて稀とされて

きた。しかしながら、本邦においても Fuchs 角膜内皮ジストロフィは日常診療において時々みられる疾患であり³⁾、白内障術前検査で角膜内皮細胞減少例をみる機会も少なくない。また、加齢やコンタクトレンズ (以下、CL) 装用による角膜内皮

2005. 7. 25 受付 10. 6 受理

別刷請求先: 櫻井美晴 (さくらい・みはる) 〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1 国立病院機構東京医療センター感覚器センター視覚研究部

Reprint requests to: Miharu Sakurai Division for Vision Research, National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, 2-5-1 Higashigaoka Meguro Tokyo 152-8902, JAPAN

表 1 年代別角膜内皮細胞密度

年代 (歳)	角膜内皮細胞密度 (cells/mm ²)	症例数	平均値-2×標準偏差 (大原ら)	減少例
20~29	3,166	1	2,684	0
30~39	2,925±513	10	2,666	6
40~49	3,004±570	17	2,411	5
50~59	2,896±473	60	2,326	10
60~69	2,811±526	172	2,180	27
70~79	2,897±563	327	2,031	22
80~	2,892±592	217	2,043	16
		804		86

角膜内皮細胞減少例は 804 例中 86 例 (10.7%) 存在した。

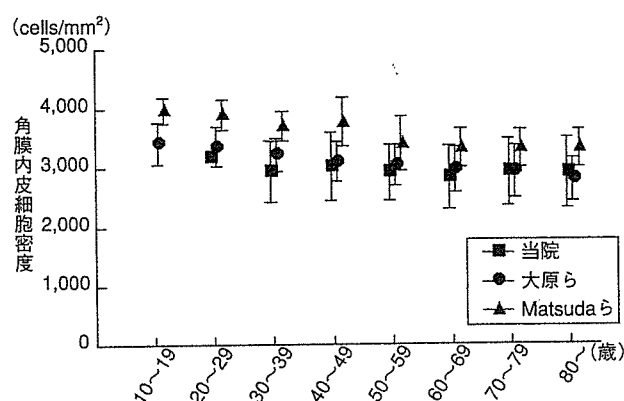


図 1 年代別角膜内皮細胞密度の比較

本院の白内障術前患者の年代別平均値は大原らの日本人正常者の年代別平均値とほぼ一致していた。図の縦線は標準偏差を示す。

細胞数の減少はよく知られており⁴⁻⁶⁾、近年の長寿化や生活様式の変化に伴い、本邦でも角膜内皮細胞減少例の増加が危惧される。

今回、白内障術前に施行した角膜内皮細胞検査の結果から、角膜内皮細胞減少例の頻度とその要因について調査したので報告する。

対象と方法

2003年1月～2004年4月までの間に、国立病院機構東京医療センター（以下、当院）で、初回内眼手術として白内障手術を計画し、術前にスペキュラーマイクロスコープ（非接触型、トプコン社製、SP-2000P）で両眼の角膜内皮細胞を評価できた25～96歳までの804例1,608眼（男性279例、女性525例、平均年齢72.8±10.6歳）を対象とした。

角膜内皮細胞は、スペキュラーマイクロスコー

プで得られた画像から、各症例につき40個以上の細胞を中心法で入力し、digitizer法で解析した。得られた角膜内皮細胞密度をMatsudaら¹⁾、大原ら（接触型、頂点入力法、digitizer法）²⁾の報告した日本人の年代別正常値と比較し、大原ら²⁾の年代別正常値の「平均値-2×標準偏差」より角膜内皮細胞密度の少ない症例を角膜内皮細胞減少例として、その頻度と要因をretrospectiveに検討した。

結果

今回の対象の年代別角膜内皮細胞密度と角膜内皮細胞減少例の症例数を表1に示す。また、今回の対象の年代別角膜内皮細胞密度をMatsudaら¹⁾、大原ら²⁾が報告した日本人正常者の値と比較したものを図1に示す。本院の年代別角膜内皮細胞密度の平均値は、大原ら²⁾の日本人の正常値とほぼ一致していたが、標準偏差が大きく、症例によるばらつきが大きいことが推定され、実際には、角膜内皮細胞減少例は804例中86例（10.7%）112眼（両眼性26例52眼、片眼性60例60眼）と1割以上の症例が角膜内皮細胞減少例に相当した。

角膜内皮細胞が減少していた例の要因として考えられたものは、糖尿病20例（23.3%）25眼、狭隅角眼8例（9.3%）13眼、滴状角膜6例（7.0%）10眼、緑内障6例（7.0%）7眼、アトピー性皮膚炎4例（4.7%）6眼、眼外傷の既往2例（2.3%）2眼であった（表2）。狭隅角眼で角膜内皮細胞減少例と判定された13眼のうち、9眼にレーザー虹彩切開術の既往があった。また、緑内障6例

表 2 角膜内皮細胞減少例の主要因別頻度

	角膜内皮細胞減少例	角膜内皮細胞非減少例
	症例数 (%)	症例数 (%)
	86 (10.7)	718 (89.3)
糖尿病	20 (23.3)	110 (15.3)*
狭隅角眼	8 (9.3)	6 (0.8)*
滴状角膜	6 (7.0)	1 (0.1)*
緑内障	6 (7.0)	12 (1.7)*
アトピー性皮膚炎	4 (4.7)	2 (0.3)*
眼外傷の既往	2 (2.3)	0 (0)*

*p<0.05

角膜内皮細胞減少例における糖尿病、狭隅角眼、滴状角膜などの合併頻度は非減少例と比較し有意に高かった。

表 3 角膜内皮細胞減少例の要因別比較

	年齢 (歳)	角膜内皮細胞密度 (cells/mm ²)	眼数 (%)
角膜内皮細胞減少例	67.1±13.8	1,904±407	112
要因			
糖尿病	66.2±10.3	1,946±318	25 (22.3)
狭隅角眼	74.9±10.9	1,430±499	13 (11.6)
滴状角膜	75.3±9.52	1,441±579	10 (8.9)
緑内障	72.7±10.5	1,919±186	7 (6.3)
アトピー性皮膚炎	45.5±19.5	2,310±382	6 (5.4)
眼外傷の既往	66.5±13.4	1,893±567	2 (1.8)
原因不明	66.4±12.8	1,971±281	56 (50)

狭隅角眼、滴状角膜は高齢者に多く、高度な角膜内皮細胞減少を認めた。角膜内皮細胞減少例の半数はその原因が不明であった。

(7.0%) 7 眼の内訳は、原発性開放隅角緑内障 1 例 2 眼、正常眼圧緑内障 5 例 5 眼であった。一方で、角膜内皮細胞が減少する要因が不明な例が 44 例 (51.2%) 56 眼あり、約半数を占めた。

要因別の角膜内皮細胞減少の程度を表 3 に示す。全体の平均としては、角膜内皮細胞密度は 1,900 cells/mm²程度と比較的保たれている例が多く、特にアトピー性皮膚炎は若年者に多いこともあり、角膜内皮細胞減少の程度は軽度であった。一方、狭隅角眼、滴状角膜は他の要因と比べ高齢者に多く、角膜内皮細胞減少の程度も高度であった。

角膜内皮細胞が減少する要因が不明であった 56 眼については、角膜内皮細胞減少をきたす可能性のある背景を可能な限り検索した。その結果、背景として考えられたものは、高度近視 7 例

(16.0%) 9 眼、過熟白内障 2 例 (4.5%) 3 眼、他の眼疾患の存在 2 例 (4.5%) 3 眼 (Wagner 症候群 1 例 1 眼、真性落屑 1 例 2 眼) であった。ただし、明らかな眼疾患、全身疾患がなく、要因や背景が全くわからない例も 33 例 (75.0%) 41 眼存在した。

考 按

角膜内皮細胞のパラメーターは個体差が大きく、年齢により変化するが、その値は正規分布をとり、各年代で「平均値±2×標準偏差」のなかに 95.5%の確率で含まれると考えられる。どこから異常値とするかは難しいところであるが、今回は角膜内皮細胞密度が大原ら²⁾の報告した日本人正常者の「平均値-2×標準偏差」未満のものを角膜内皮細胞減少例と定義した。その結果、当院

の白内障術前患者では、角膜内皮細胞減少例が10.7%と統計学的な期待値以上に存在した。これは、大原ら²⁾の報告が、正常者と眼疾患、全身疾患のない白内障術前患者のみを対象としているのに対し、今回の検討では、白内障術前の全患者を対象としており、糖尿病や緑内障などの眼疾患、全身疾患を有する例も含まれていることがその要因として考えられる。また、測定方法の違いによる測定値の差も考慮すべきであるが、接触型と非接触型では同等の評価が可能とされており⁷⁾、今回の結果から、白内障手術を計画するような症例のなかには、角膜内皮細胞減少例が少なくないことが推測された。

角膜内皮細胞減少の要因としては、糖尿病⁸⁾、狭隅角眼⁹⁾、滴状角膜³⁾、緑内障¹⁰⁾、アトピー性皮膚炎¹¹⁾、眼外傷¹²⁾などの既知の因子が主にみられたが、約半数(51.2%)は明らかな原因のない原因不明例であった。角膜内皮細胞減少例での内皮細胞密度は、全体的には平均1,900 cells/mm²程度と比較的保たれており、臨床的に問題になることは少ないと推測された。しかし、狭隅角眼や滴状角膜は高齢者に多く、角膜内皮細胞減少の程度も高度であったことから、内眼手術に際しては注意が必要と考えられた。今回の症例では、狭隅角眼13眼のうち、急性緑内障発作の既往があり、術前の角膜内皮細胞密度が553 cells/mm²と著明に減少していた1眼で、術後に水疱性角膜症を発症した。滴状角膜もハイリスク例と考えられるが、今回の10眼では、現在のところ水疱性角膜症に至った症例は認めていない。しかしながら、今回の対象は術後経過が1年程度と比較的短いため将来的なことは不明であり、今後も注意深い経過観察が必要と思われた。

原因不明例については、角膜内皮細胞減少をきたす可能性のある背景として、高度近視、過熟白内障、Wagner 症候群や真性落屑などの眼疾患の存在が挙げられた。これらが角膜内皮細胞にどのような影響を及ぼすかについての明確な機序は不明であるが、高度近視では眼軸長の延長に伴う眼球構造の変化が角膜内皮細胞減少をきたすこと¹³⁾が考えられる。また、長期のCL装用による慢性的低酸素状態が角膜内皮細胞障害をきたすことや、CLの度数と角膜内皮細胞障害の程度が相関する

こと^{5,6)}も知られている。今回の対象のうち、高度近視の7例中3例が長期CL装用者であり、CL装用の影響も否定できない。ただし、今回の検討はretrospectiveなものであり、対象に占めるCL装用者の割合、レンズの種類や装用期間など詳細な情報は収集することができなかった。今後はCL装用の最初の世代が白内障手術を受ける年代に入ってくることから、CLによる角膜内皮細胞減少例が増加する可能性があるかと推測される。一方で、明らかな眼疾患、全身疾患がなく、原因が全く不明な例も33例41眼存在した。こうした症例を問診や一般的眼科検査から発見するのは困難であり、スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮細胞検査が必須であると考えられた。

最近では白内障手術の適応が拡大し、手術を行う施設も増加する傾向にあり、ごく一般的な内眼手術として行われるようになってきている。当院では、白内障手術術前には全例に角膜内皮細胞検査を行い、角膜内皮細胞減少例に対しては、粘弾性物質を用いたsoft shell techniqueで対応するなど細心の注意を払うように努めている。内眼手術を計画する際には、角膜内皮細胞減少例は本邦でも決して稀ではなく、その要因として既知の因子の他に、原因不明例も比較的多く存在することを念頭に置き、スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮細胞検査を全例に行うべきであると再認識した。

文献

- 1) Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF et al: Comparison of the corneal endothelium in an American and a Japanese population. Arch Ophthalmol 103: 68-70, 1985
- 2) 大原國俊・水流忠彦・伊野田繁: 角膜内皮細胞形態のパラメーター. 日眼会誌 91: 1073-1078, 1987
- 3) 北川和子・藤沢 綾・水野敏博・他: 原発性滴状角膜の23例. 日眼会誌 104: 260-265, 2000
- 4) Laing RA, Sandstrom MM, Berrospi AR et al: Changes in the corneal endothelium as a function of age. Exp Eye Res 2: 587-594, 1976
- 5) 松田整二・杉田元太郎・水谷由紀夫: コンタクトレンズ長期装用者の角膜内皮に白内障手術の及ぼす影響. あたらしい眼科 17: 1389-1392, 2000
- 6) 深澤あゆみ・金井 淳・糸井素純・他: 使い捨てSCL装用者の角膜内皮細胞の経時的変化. 日コ

レ誌 44 : 172-175, 2002

- 7) Isager P, Hjortdal JO, Guo S et al : Comparison of endothelial cell density estimated by contact and non-contact specular microscopy. *Acta Ophthalmol Scand* 78 : 42-44, 2000
- 8) Larsson LI, Bourne WM, Pach JM et al : Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type I and type II. *Arch Ophthalmol* 114 : 9-14, 1996
- 9) 池田美砂・杉本美由紀・斎藤秀典・他 : 原発閉塞隅角緑内障の角膜内皮障害. *臨眼* 54 : 1081-1084, 2000
- 10) Gagnon MM, Boisjoly HM, Brunette I et al : Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea* 16 : 314-318, 1997
- 11) 出井健之・村田博之・菊池久美子・他 : アトピー性皮膚炎患者における角膜内皮. *臨眼* 44 : 1323-1326, 1990
- 12) Slingsby JG, Forstot SL : Effect of blunt trauma on the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 99 : 1041-1043, 1981
- 13) Chang SW, Tsai IL, Hu FR et al : The cornea in young myopic adults. *Br J Ophthalmol* 85 : 916-920, 2001

フルオロキノロン剤が角膜上皮細胞および実質細胞に与える影響

櫻井美晴 羽藤 晋 望月弘嗣 山田昌和

国立病院機構東京医療センター感覚器センター

In Vitro Effects of Fluoroquinolones on Corneal Epithelial Cells and Keratocytes

Miharu Sakurai, Shin Hatou, Hiroshi Mochizuki and Masakazu Yamada

National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center

各種フルオロキノロン剤〔レボフロキサシン (LVFX), ガチフロキサシン (GFLX), モキシフロキサシン (MFLX), トスフロキサシン (TFLX)〕の角膜上皮細胞および、実質細胞への細胞障害性をヒト角膜上皮細胞、ウサギ角膜実質細胞を用いた細胞培養系で比較検討した。培養した角膜上皮細胞あるいは、実質細胞に種々の濃度でフルオロキノロン剤を添加して72時間培養した後、MTS〔3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2*H*-tetrazolium, inner salt〕アッセイにより生細胞活性測定を行い、細胞障害性の指標とした。その結果、いずれのフルオロキノロン剤も濃度依存的に角膜上皮細胞および、実質細胞の細胞増殖を抑制した。角膜上皮細胞に対するフルオロキノロン剤の50%抑制濃度 (IC₅₀) (μg/ml) は、LVFX 440.2, GFLX 288.6, MFLX 223.1, TFLX 27.1, 実質細胞ではLVFX 354.4, GFLX 128.6, MFLX 132.2, TFLX 12.4であった。いずれのフルオロキノロン剤においても細胞障害性は角膜上皮細胞より実質細胞で強いと考えられ、角膜潰瘍など上皮が欠損した病態では、フルオロキノロン剤の実質細胞障害性が問題となる可能性が示唆された。

To determine the effects of fluoroquinolones on the cornea, we investigated the effects of levofloxacin (LVFX), gatifloxacin (GFLX), moxifloxacin (MFLX) and tosufloxacin (TFLX) on corneal epithelial cell and keratocyte proliferation. The proliferation rates of human corneal epithelial cells and rabbit keratocytes were determined by MTS [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2*H*-tetrazolium, inner salt] assay after 72-hour incubation with various fluoroquinolones. All fluoroquinolones inhibited cell proliferation in a dose-dependent manner. The IC₅₀ (50% inhibitory concentration) of LVFX, GFLX, MFLX and TFLX for human corneal epithelial cells was 440.2 μg/ml, 288.6 μg/ml, 223.1 μg/ml and 27.1 μg/ml, respectively. The IC₅₀ of LVFX, GFLX, MFLX and TFLX for rabbit keratocytes was 354.4 μg/ml, 128.6 μg/ml, 132.2 μg/ml and 12.4 μg/ml, respectively. All fluoroquinolones inhibited keratocyte proliferation at a lower concentration, as compared to corneal epithelial cell.

[Atarashii Ganka (Journal of the Eye) 23(9) : 1209~1212, 2006]

Key words : 抗菌薬, 細胞障害, 角膜, フルオロキノロン, 角膜実質細胞, antibiotics, cell toxicity, cornea, fluoroquinolone, keratocyte.

はじめに

フルオロキノロン剤は広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し、眼感染症の治療や予防に広く用いられている。フルオロキノロン剤の点眼薬は重篤な副作用がなく、一般的には安全な薬剤と考えられているが、細菌性角膜炎の治療にフルオロキノロン剤を用いた場合、角膜穿孔率が有意に上昇する

という報告¹⁾があり、フルオロキノロン剤の副作用である可能性が指摘されている。実験的にも、フルオロキノロン剤の点眼は matrix metalloproteinases (MMPs) の活性を上昇させるという報告²⁾や、角膜実質細胞の減少をきたすという報告³⁾がある。

一般に、フルオロキノロン剤は細菌の DNA ジャイレース

〔別刷請求先〕 櫻井美晴 : 〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1 国立病院機構東京医療センター感覚器センター

Reprint requests : Miharu Sakurai, M.D., National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152-8902, JAPAN

を阻害することにより抗菌活性を示すが、同時に哺乳動物細胞における DNA ジャイレース類縁酵素であるトポイソメラーゼ II に対しても阻害活性を示すことが報告されており⁴⁾、細菌のみならず、正常な生体細胞にも影響を与える可能性がある⁵⁾。

今回、筆者らは、各種フルオロキノロン剤が角膜上皮細胞および、実質細胞の細胞増殖に及ぼす影響を培養細胞系を用いて比較検討したので報告する。

I 方 法

用いたフルオロキノロン剤はレボフロキサシン (LVFX)、ガチフロキサシン (GFLX)、モキシフロキサシン (MFLX)、トスフロキサシン (TFLX) の 4 剤である。いずれも点眼薬としてすでに臨床で用いられているか、開発中の薬剤である。

角膜上皮細胞は細胞種として SV40 不死化ヒト角膜上皮細胞を用い、培養液として 15% FBS (fetal bovine serum) 含有 DMEM/F-12 (gentamicin 含有 Dulbecco's modified Eagle medium : nutrient mixture F-12) を用いた。角膜実質細胞は細胞種としてウサギ角膜実質細胞を用い、培養液として、5% FBS 含有 Medium199 を用いた。

培養した細胞を 96 well プレートに播種 [角膜上皮細胞 (2.5×10^3 cells/well), 実質細胞 (1.0×10^3 cells/well)] し、インキュベータ内で 24 時間培養し、細胞を接着させた。ついで、各種の濃度のフルオロキノロン剤を含む培養液と交換し、インキュベータ内で 72 時間培養を継続した後、MTS [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt] アッセイにより生細胞活性測定を行い、細胞障害の指標とした。薬剤の希釈系列は、LVFX, GFLX, MFLX については 0~1,000 $\mu\text{g/ml}$ とし、TFLX については溶解性の問題から 0~100 $\mu\text{g/ml}$ とした。

MTS アッセイは、細胞により組織培養液に可溶なホルマザン化合物へと変換された MTS テトラゾリウム化合物 (Owen's 試薬) の 490 nm における吸光度値が、培養液に含まれる生細胞数と直接的に比例することを利用したもので、CellTiter 96[®] Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay キット (Promega 社) の方法に準じて行った。細胞増殖率は次式で算出した。

$$\text{細胞増殖率 (\%)} = (\text{ODs} - \text{ODb}) / (\text{ODc} - \text{ODb}) \times 100$$

ODs: 細胞を各濃度の薬剤を含む培養液で培養した well の吸光度。

ODc: 細胞を薬剤を含まない培養液で培養した well の吸光度。

ODb: 細胞および薬剤を含まない well の吸光度。

II 結 果

角膜上皮細胞、実質細胞の細胞増殖に与える各種フルオロキノロン剤の影響を検討した結果を図 1, 2 にそれぞれ示す。いずれのフルオロキノロン剤も濃度依存的に角膜上皮細胞、実質細胞の細胞増殖を抑制した。

増殖抑制曲線から算出した各種フルオロキノロン剤の角膜上皮細胞および、実質細胞の 50% 抑制濃度 (IC_{50}) を表 1 に示す。角膜実質細胞の IC_{50} は、いずれのフルオロキノロン剤においても角膜上皮細胞の IC_{50} より低値を示した。今回検

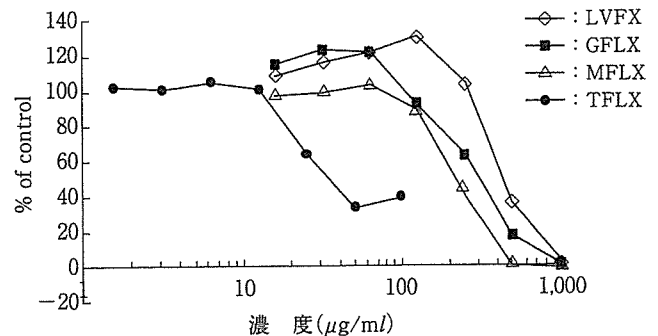


図 1 各種フルオロキノロン剤のヒト角膜上皮細胞への影響
いずれのフルオロキノロン剤も濃度依存的に細胞増殖を抑制した。

希釈系列:

LVFX, GFLX, MFLX: 0, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 。

TFLX: 0, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ (100 $\mu\text{g/ml}$ が溶解限界濃度)。

LVFX: レボフロキサシン, GFLX: ガチフロキサシン, MFLX: モキシフロキサシン, TFLX: トスフロキサシン。

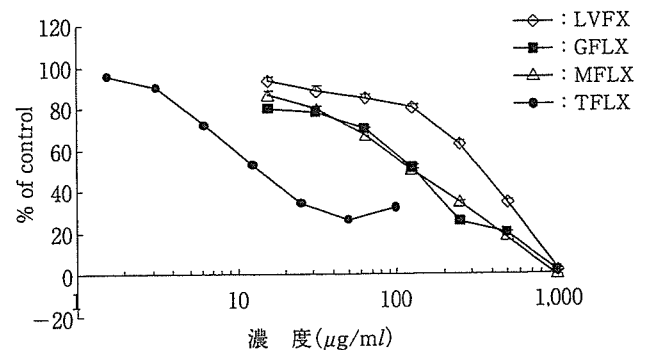


図 2 各種フルオロキノロン剤のウサギ角膜実質細胞への影響
いずれのフルオロキノロン剤も濃度依存的に細胞増殖を抑制した。

希釈系列:

LVFX, GFLX, MFLX: 0, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 。

TFLX: 0, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ (100 $\mu\text{g/ml}$ が溶解限界濃度)。

LVFX: レボフロキサシン, GFLX: ガチフロキサシン, MFLX: モキシフロキサシン, TFLX: トスフロキサシン。

表1 各種フルオロキノロン剤の50%抑制濃度 (IC₅₀)

フルオロキノロン剤	IC ₅₀ (μg/ml)	
	ヒト角膜上皮細胞	ウサギ角膜実質細胞
LVFX	440.2	354.4
GFLX	288.6	128.6
MFLX	223.1	132.2
TFLX	27.1	12.4

いずれのフルオロキノロン剤においても角膜実質細胞のIC₅₀は角膜上皮細胞のIC₅₀より低い値を示した。

LVFX: レボフロキサシン, GFLX: ガチフロキサシン, MFLX: モキシフロキサシン, TFLX: トスフロキサシン.

討したフルオロキノロン剤の細胞障害性は、角膜上皮細胞ではLVFX<GFLX<MFLX<<TFLX, 実質細胞ではLVFX<GFLX≐MFLX<<TFLXの順であった。

III 考 察

フルオロキノロン剤 (LVFX, GFLX, MFLX, TFLX) の角膜上皮細胞, 実質細胞に与える影響を培養細胞系を用いて細胞障害性を指標に検討した。その結果, いずれのフルオロキノロン剤も濃度依存的に角膜上皮細胞, 実質細胞の細胞増殖を抑制したが, その程度は角膜上皮細胞よりも実質細胞で強いと考えられた。

点眼として用いられる抗生物質, 抗菌薬の薬剤毒性は, これまでに角膜上皮への影響を中心に検討されてきた。アミノ配糖体系の上皮細胞障害性が強いことはよく知られている⁶⁾一方で, ペニシリン系やβラクタム系の抗生物質, フルオロキノロン剤は上皮細胞障害性が低いとされている⁷⁾。今回のヒト培養角膜上皮細胞を用いた結果でも, TFLXを除くとIC₅₀は高い値を示した。LVFXは第三世代, GFLXとMFLXは第四世代とよばれるフルオロキノロン剤であるが, これらの新しいフルオロキノロン剤でも角膜上皮毒性が低い傾向は変わらないと推測された。

一方, 角膜実質細胞に関しては角膜上皮とは異なる結果がこれまでも報告されている。Seitzら⁸⁾はオフロキサシン, シプロフロキサシン, ノルフロキサシンを用いて, Leonardiら⁹⁾はオフロキサシンを用いて, フルオロキノロン剤の培養角膜実質細胞への影響はアミノ配糖体系の薬剤よりも強いことを報告している。今回, 筆者らが用いたフルオロキノロン剤においても角膜実質細胞に対する影響は上皮細胞よりも強いことが明らかとなった。

実際の臨床例における点眼薬の角膜内, 房水中濃度^{10~12)}は数μg/mlのレベルであり, 今回得られたIC₅₀値とはかけ離れているように見える。実際, 点眼された薬剤はまず角膜上皮に接触するため, 角膜上皮への影響は現れやすいが, 角膜上皮が健全な場合では, 角膜上皮のバリア機能により薬剤

の角膜実質への移行は制限され, 角膜実質細胞への影響はまず問題にならないと考えられる。しかし, 角膜上皮欠損のある場合は, 点眼された薬剤が直接角膜実質に到達するため, 角膜内の薬剤濃度が数倍から数十倍に高まることが報告されている^{13,14)}。フルオロキノロン剤は細菌性角膜潰瘍など角膜上皮が欠損している状況下で用いられることも少なくない。このような場合, 点眼回数も頻回となるため, 角膜実質は高濃度の薬剤に曝露されることになり, 実際に実質細胞に障害を生じるレベルにまで薬剤濃度が高まる場合もありうると推測される。

したがって, 内眼手術前の滅菌化や術後感染症の予防など, 健全な角膜にフルオロキノロン単剤が1日数回の点眼で用いられる場合には, 薬剤の実質細胞障害性は問題にならないと考えられるが, 眼感染症の治療など病的な角膜に頻回点眼を必要とする場合には, フルオロキノロン剤による実質細胞障害性についても考慮に入れる必要があると思われる。特に複数の点眼薬を併用する場合は, たとえばアミノ配糖体系薬剤と併用する場合には, 角膜上皮がアミノ配糖体系薬剤によって障害され, フルオロキノロン剤の角膜内移行をいっそう促進する可能性があり, 留意すべきと考えられた。

文 献

- 1) Mallari PL, McCarty DJ, Daniell M et al: Increased incidence of corneal perforation after topical fluoroquinolone treatment for microbial keratitis. *Am J Ophthalmol* 131: 131-133, 2001
- 2) Reviglio VE, Hakim MA, Song JK et al: Effect of topical fluoroquinolones on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea. *BMC Ophthalmol* 3: 10, 2003
- 3) Pollock GA, McKelvie PA, McCarty DJ et al: In vivo effects of fluoroquinolones on rabbit corneas. *Clin Exp Ophthalmol* 31: 517-521, 2003
- 4) Hussy P, Maass G, Tummler B et al: Effect of 4-quinolones and novobiocin on calf thymus DNA polymerase alpha primase complex, topoisomerases I and II, and growth of mammalian lymphoblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 1073-1078, 1986
- 5) Aranha O, Wood DP, Sarkar FH et al: Ciprofloxacin mediated cell growth inhibition, S/G2-M cycle arrest, and apoptosis in a human transitional cell carcinoma of the bladder cell line. *Clin Cancer Res* 6: 891-900, 2000
- 6) Lass JH, Mack RJ, Imperia PS et al: An in vitro analysis of aminoglycoside corneal epithelial toxicity. *Curr Eye Res* 8: 299-304, 1989
- 7) Cutarelli PE, Lass JH, Lazarus HM et al: Topical fluoroquinolones: antimicrobial activity and in vitro corneal epithelial toxicity. *Curr Eye Res* 10: 557-563, 1991
- 8) Seitz B, Hayashi S, Wee WR et al: In vitro effect of aminoglycosides and fluoroquinolones on keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 656-665, 1996
- 9) Leonardi A, Papa V, Fregona I et al: In vitro effects of

- fluoroquinolone and aminoglycoside antibiotics on human keratocytes. *Cornea* **25** : 85-90, 2006
- 10) Yamada M, Mochizuki H, Yamada K et al : Aqueous humor levels of topically applied levofloxacin, norfloxacin, and lomefloxacin in the same human eyes. *J Cataract Refract Surg* **29** : 1771-1775, 2003
- 11) Yamada M, Ishikawa K, Mochizuki H et al : Corneal penetration of simultaneously applied topical levofloxacin, norfloxacin and lomefloxacin in human eyes. *Acta Ophthalmol Scand* (in press)
- 12) Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP et al : Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology* **112** : 1992-1996, 2005
- 13) Fukuda M, Inoue A, Sasaki K et al : The effect of the corneal epithelium on the intraocular penetration of fluoroquinolone ophthalmic solution. *Jpn J Ophthalmol* **48** : 93-96, 2004
- 14) 川原めぐみ, 中村雅胤, 藤井 忍ほか : クラビット®点眼液とタリビッド®点眼液の角膜上皮創傷治癒に対する影響および角膜上皮剝離後の眼内移行性の比較. *あたらしい眼科* **19** : 793-796, 2002

* * *

III

副作用とその対策・治療
症状・検査所見から早期発見まで

眼 症 状

羽藤 晋・山田 昌和

Shin HATOU Masakazu YAMADA

国立病院機構東京医療センター感覚器センター

◀ キーポイント ▶

全身投与される薬剤のうち視力障害、眼症状をきたす薬剤は多様で、生じる眼症状も多岐にわたる。使用している薬剤の副作用として眼障害があるかを知っておき、薬剤使用が長期、大量になる場合、副作用が疑われる場合には、眼科医に診察依頼することが重要である。

点眼薬による全身的な副作用の防止には、正しい診断のもとに、薬物の効果を十分に考慮した点眼薬の投与方法が必要で、点眼による副作用が発生したと考えられる場合も、速やかに眼科医による診断や加療を依頼すべきである。

早期発見のポイント

薬剤の全身投与による副作用として、眼症状の発生頻度はそれほど多くない。しかし、ときに診断困難な眼症状を呈する場合があります、注意を要する。薬剤の全身投与による眼副作用を早期発見するための第一歩は、薬剤の副作用を念頭に浮かべることに つきる。

成人の場合は視力の低下や、充血、眼脂といっ

た眼症状を自ら訴えることができ、自発的に眼科を受診することもできるが、小児の場合は自覚症状を訴えない場合が多く、この際眼科受診を勧めるのは薬剤を処方している主治医である。使用している薬剤の副作用として視力障害があるかどうかを知っておくことは、副作用の早期発見に役立つと思われる。

☑副作用としての眼症状

① 視力低下、調節障害（ピントが合いにくい）、色覚障害、中心暗点、視野異常、羞明（眼がまぶしい）、眼の乾燥感などさまざまなものがある。

② 眼症状は通常両眼性に出現するが、片眼のこともある。また、現在のように薬剤を含めて多種類の化学物質に曝されていると、薬剤との因果関係を明らかにすることが困難なこともある。

③ 薬剤あるいはその代謝物が沈着してはじめて発現するものもあるので、症状の発現と使用薬剤の関係を使用时期も含めてよく検討する必要がある。

本稿の前半では、全身投与薬剤の副作用について、比較的遭遇しやすいと思われる主なもの

表 眼科的副作用と全身投与薬剤

① 眼瞼, 結膜	眼筋麻痺
<p>涙液減少</p> <p>アルプレノロール (アプロバル®) アミトリプチリン (ラントロン®, トリプタノール®, アデプレス®) イミプラミン (トフラニール®, クリテミン®, エフラノール®, イミドール®) ラベタノール (トランデート®) ノルトリプチリン (ノリトレン®) オクスプレノロール (トラサコール®) プロプラノロール (インデラル®)</p>	<p>カルバマゼピン (テグレート®) バルビタール酸系誘導体 ピペラジン (ベキシン®) ストレプトマイシン ピンクリスチン (オンコピン®) ビタミン A</p>
<p>流涙</p> <p>グアチネジン (イスメリン®) ピレンゼピン (ガストロゼピン®)</p>	<p>oculogyric crisis (注視発症) クロルジアゼポキシド (コントール®, バランス®) ジアゼパム (セルシン®, ホリゾン®) ドロペリドール フルフェナジン (フルメジン®, アナテンゾール®) ペルフェナジン フェノチアジン プロクロルペラジン (ノバミン®) トリフロペラジン</p>
<p>充血</p> <p>アルサーオキシシン (エガリン®) レセルピン (アポプロン®) トラゾリン (イミダリン®)</p>	<p>眼振 フルオロウラシル (5-FU)</p>
<p>眼瞼皮膚炎, 結膜炎</p> <p>サリチル酸系製剤 (アスピリン® ほか) バルビタール酸系誘導体 臭素化合物 クロルプロマジン (コントミン®, ウインタミン®) 金製剤 (ペニシラミン®, オーラノフィン®, リドーラ®, シオゾール®) エチルフェニルヒダントイン スルファジアジン</p>	<p>眼瞼下垂 バルビタール酸系誘導体 コルチコステロイド 抱水クロラル (エスクレ®) グアチネジン (イスメリン®) レセルピン (アポプロン®, セルパシル®) ピンクリスチン (オンコピン®)</p>
<p>② 眼瞼, 眼球運動</p>	<p>眼球突出 コルチコステロイド ビタミン A</p>
<p>複視</p> <p>アセチルサリチル酸 (アスピリン®) カルバマゼピン (テグレート®) バルビタール酸系誘導体 アモバルビタール (イソミタール®) フェノバルビタール (フェノバル®, ワコビタール®) ペントバルビタール (ラボナ®) クロルジアゼポキシド (コントール®, バランス®) ジアゼパム (セルシン®, ホリゾン®) エチルフェニルヒダントイン イミプラミン (トフラニール®, クリテミン®, エフラノール®, イミドール®) ビタミン A</p>	<p>③ 角膜</p> <p>表層角膜炎 コルヒチン (コルヒチン®) エメチン</p> <p>角膜上皮沈着 クロロキン クロルプロマジン (コントミン®, ウインタミン®) フルフェナジン (フルメジン®, アナテンゾール®) プロクロルペラジン (ノバミン®) プロペリシアジン (アパミン®, ニューレプチル®)</p> <p>角膜上皮下の Ca 沈着 (帯状角膜変性) ビタミン D 中毒</p>

表 (つづき)

角膜実質への沈着および混濁

- 金製剤
- クロロキン
- クロルプロマジン(コントミン[®], ウインタミン[®])
- アセトヘキサミド(ジメリン[®])

④ 水晶体

- アロプリノール(サロベール[®])
- コルチコステロイド
- クロルプロマジンなどの抗精神病薬
- イミプラミン(トフラニール[®], クリテミン[®], エフラノール[®], イミドール[®])
- イソトレチノン

⑤ 眼 圧

- 上昇
- アミトリプチリン(ラントロン[®], トリプタノール[®], アデプレス[®])
 - 亜硝酸アミル(亜硝酸アミル[®])
 - カフェイン
 - コルチコステロイド
 - デカメソニウム
 - フラボキサート(ブラダロン[®])
 - イミプラミン(トフラニール[®])などの抗うつ薬
 - 塩酸ピペタナート配合剤(イリコロンM[®])
 - ケタミン
 - ノルトリプチリン(ノリトレン[®])
 - スキサメトニウム(サクシン[®], レラキシン[®])
- 下降
- アミノフィリン
 - 心臓配糖体
 - キニーネ

⑥ 屈折、調節

- 近視化
- アセチルサリチル酸(アスピリン[®])
 - アセタゾラミド(ダイアモックス[®])
 - クロロチアジド(フルイトラン[®])
 - ヒドロクロロチアジド(ダイクロトライド[®], エンドレックス[®])
 - プロメタジン(ヒベルナ[®], ピレチア[®])
 - パーキンソニズム薬
 - スルホンアミド
 - テトラサイクリン

調節障害

- サリチル酸系製剤
- カルバマゼピン(テグレートール[®])
- プトロピウム(コリオパン[®])
- ブチルスコポラミン(ブスコパン[®])
- 塩酸ジフェニドール
- 鎮うん剤
- フロボキサート(ブラダロン[®])
- 塩酸ピペタナート配合剤(イリコロン[®])
- インスリン
- 塩酸メクリジン(ボナミン[®])
- メベンゾラート(トランコロン[®])
- フェニトイン
- チメピジウム(セスデン[®])
- トロスピウム(スパスマックス[®])
- 臭素製剤
- 抱水クロラール(エスクレ[®])
- 鎮痙薬配合消化性潰瘍治療薬(メサフィリン[®], ファイナリン[®], コランチル[®])

⑦ 瞳 孔

- 散瞳
- アミトリプチリン(ラントロン[®], トリプタノール[®], アデプレス[®])
 - カルバマゼピン(テグレートール[®])
 - イミプラミン(トフラニール[®], クリテミン[®], エフラノール[®], イミドール[®])
 - 亜硝酸アミル
 - カンシル散トリメタファン(アルフォナード[®])

- 縮瞳
- エルゴタミン製剤(カフェルゴット[®], ヘクトM[®], ミグタミンA[®], クリアミンA[®])
 - 抱水クロラール(エスクレ[®])
 - フェノチアジン系抗精神病薬

- 虹彩萎縮
- キニーネ

⑧ 網脈絡膜

- 暗順応障害
- ジギタリス

- 網膜浮腫
- クロラムフェニコール
 - キニーネ

表 (つづき)

<p>網膜出血</p> <ul style="list-style-type: none"> エタンブトール 経口避妊薬 ビタミンA ワルファリン (ワーファリン®) 	<p>⑩ 色覚異常</p> <ul style="list-style-type: none"> 亜硝酸アミル アセチルサリチル酸 (アスピリン®) カフェイン ジギタリス 臭素製剤 フェナセチン (フェナセチン®) キネタゾンなどのサイアザイド系薬物 (ハイドロモックス® など) トリクロルメチアジド (フルイトラン®)
<p>網膜変性</p> <ul style="list-style-type: none"> クロロキン ハイドロキシクロロキン キニーネ チオリダジン (メレリル®) 	<p>⑪ 脳浮腫, 頭蓋内圧亢進</p> <ul style="list-style-type: none"> コルチコステロイド ペニシリン テトラサイクリン ビタミンA
<p>⑨ 視神経</p> <p>乳頭浮腫</p> <ul style="list-style-type: none"> アセチルサリチル酸 (アスピリン®) クロラムフェニコール 経口避妊薬 コルチコステロイド イソニアジド DL-ペニシラミン ペニシリン スルホンアミド テトラサイクリン ビタミンA 	<p>⑫ その他</p> <p>Stevens-Johnson 症候群</p> <ul style="list-style-type: none"> アセトアミノフェン (フェナセチン®, アンヒバ®, カロナール®) アセチルサリチル酸 (アスピリン®) カルバマゼピン (テグレート®) 金製剤 臭素製剤 バルビタール酸系誘導体 その他非常に多くの薬剤が原因となる。
<p>視神経炎</p> <ul style="list-style-type: none"> エルゴタミン製剤 (カフェルゴット®, ヘクト M®, ミグタミン A®, クリアミン A®) パラアミノサリチル酸カルシウム (PAS) クロラムフェニコール シスプラチン (ランダ®, プリフラチン®) ダブゾン デフェロキサミン ジギタリス ジギトキシン ジスルフィラム (アンタプス®) エタンブトール イブプロフェン (ブルフェン®) イソニアジド イソトレチノン フェナセチン (フェナセチン®) フェニプラジン キニーネ ストレプトマイシン スルホンアミド ピンクリスチン (オンコピン®) 	<p>幻視</p> <ul style="list-style-type: none"> 臭素製剤 カルバマゼピン (テグレート®) 抱水クロラル (エスクレ®) <p>霧視感</p> <ul style="list-style-type: none"> クロミフェン (クロミッド®) フルシトシン (アンチコル®) ヒドロクロロチアジド (エシドレックス®, ダイクロトライド®) オクスプレノロール (トラサコール®) ラウオラフィラ製剤 (エシドライ®) ベタニジン (ベタリング®) トリクロルメチアジド (フルイトラン®)

(宮田幹夫, 1991¹⁾)

を述べ、その他のものについては表で示した¹⁾。薬剤とその副作用は非常に多岐にわたるので、そのすべてを網羅することはできないが、日常診療においては参考になるのではないかと思われる。

また、点眼薬を使用している患者に全身的な副作用を伴う場合があるが、副作用の症状が発現した際、なかなか点眼薬が原因と気付かれない場合もある。成人の場合、薬物依存的（薬好き）で点眼薬の勝手な使用や、OTC（over the counter drug、一般用医薬品）のつけすぎが副作用を助長する面もあるが、小児の場合は医師の処方、または保護者によって使用されるために、全身的な副作用の発生頻度は多くない。しかしそれがゆえに一層保護者や医療関係者は注意しなければならない。今回、後半部分では主な点眼薬による全身副作用についてもあげたので、参考になれば幸いである。

全身投与薬剤による眼症状

◆抗精神病薬

すべてのフェノチアジン誘導薬は網膜に変性を起こすといわれている。また角膜、水晶体に微細な色素沈着をきたすことがある。

① チオリダジン（メレルル®）

初期の所見として、眼底に微細な色素斑が乳頭黄斑部を避ける形で出現する。進行すると色素斑は粗大となり、広範な網膜色素上皮萎縮巣を混在するようになる。夜盲、視野狭窄などが出現し、網膜色素変性症と同様の病態となる。網膜症は投与量 800~1,000 mg/日以上で起こりやすく、600 mg/日以下ではまれとされている。発症早期であれば休薬により、視力、網膜異常の回復が期待できるが、進行例では休薬によっても網膜の変性は進行し、有効な治療法はない²⁾。

② クロルプロマジン（ウインタミン®、コントミン®）

水晶体の前囊下に顆粒状混濁が認められ、進行すると前皮質星状の混濁となる。角膜上皮には微細な沈着物が認められ、進行すると実質深層に及ぶ。一般に、水晶体混濁は総投与量と相関して現れ、1日投与量 200 mg、総投与量 500 g 以上、経過年数が5年以上で発生を認めたとの報告がある³⁾。網膜障害は少ないが、1,200~2,400 mg/日、1~2年投与で発症したとの報告がある。休薬により、水晶体および角膜内の沈着物は徐々に消失するが、進行したものでは白内障手術を必要とすることもある。

◆抗コリン作用をもつ薬剤

① 感冒薬、抗精神薬など抗コリン作用を有する薬剤については、急性緑内障発作を誘発するとの報告があるが、Durkee⁴⁾によると、点眼などの局所投与では危険が高いが、経口投与においてはわずかであり、眼科医の指導のもとに使用すれば、まず危険はない。

② 発作眼には前房深度が浅いなどの解剖学的基盤を有しており、抗コリン作用で散瞳が起こると隅角はますます狭くなり、発作に移行する。これらは加齢により増強されるもので、通常前房の深い小児では発作を起こすことはまれである。

③ 前房の深い開放隅角緑内障でもまず発作は起こらないので、緑内障の既往があるからといって、不必要にこれらの薬物の投与を控えるのは間違いである。疑わしい場合には眼科医に相談するとよい。

④ 抗コリン薬には毛様体の機能障害をもたらし、近見障害や眼精疲労の原因となることもある。

◆抗結核薬

エタンブトール（EB）による眼障害は多種多様であるが、重篤な視神経障害をきたす薬剤として知られている。

① 症状としては両眼性の視力低下・色覚異

常・視野異常（中心暗点，周辺視野沈下，マリ
オット盲点の拡大）がある。通常は球後視神経
炎の状態を示し，眼底に異常所見は認められな
いことが多いが，ときに，乳頭の発赤，蒼白，
線状出血などが認められることがある。

② EB 使用者の 1~5% に発症をみるが，大多
数は内服開始後 1 年以内の発症で，とくに 5 カ
月以内の発症が多い。副作用の点から現在は 15
mg/kg/日以下が安全量とされているが，これ
以下の投与量でも視神経症の発症が報告されて
いる²⁾。高血圧，糖尿病，動脈硬化などの末梢循
環不全，腎機能不全，アレルギー体質などは眼
障害の危険および助長因子としてあげられる。
EB 視神経症の初期は可逆性の障害であるが，
進行すれば不可逆性となる可能性が高く，定期
検査による早期発見が重要である。

③ 視力低下，色が違ってみえるなどの自覚症
状を軽視しないようにすることが大切で，とく
に視力低下の自覚は視神経障害の進行した段階
である場合が多く，注意が必要である。実際には
EB 投与開始前からの異常のチェックに加え，
投与中は少なくとも月に 1 回の定期検査を行
う。

④ 視神経症と診断されれば投与中止，疑いは
定期検査を月 2 回以上行う。投与終了時には各
種検査による障害の有無あるいは，程度を確認
し，投与後出現した異常については異常がなくな
るまで，あるいは少なくとも 1 年間は定期検
査を続行する。

■治療は視神経障害の早期発見による EB の
投与中止が唯一であるが，その他に各種ビタミ
ン剤（ビタミン B1，B6，B12），循環改善薬，
代謝改善薬の投与も行われる。近年，リポプロ
スタグランディン E₁ などの使用も報告されて
いる。また，イソニアジド（INH）も乳頭浮腫
や視神経障害を起こすことが知られており，EB
の投与を中止しても視力の改善が得られないと
きは，INH の副作用も念頭におくべきである。

◆副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬による副作用には，緑
内障，白内障のほかに，中心性漿液性網脈絡膜
症・球後視神経炎などの報告がある。

① ステロイド緑内障

ステロイド緑内障は点眼などによって眼局所
投与されたものに発症することが多いが，全身
投与によって生じることもある。自覚症状が少
なく，末期まで視力が保たれるため，発見が遅
れることが多く注意が必要である。

■診断は高眼圧を認め，緑内障特有の視神経
障害（視神経，視野異常）があり，ステロイド
投薬中止により眼圧が下降することによりなさ
れる。眼圧上昇は，初期には可逆性であり，投
薬中止にて眼圧は正常化するが，緑内障に移行
すると一度出現した視神経，視野障害は回復し
ないので，早期発見が重要である。

■治療はステロイドの中止ないし減量と，眼
圧下降治療からなる。ステロイド全身投与例
では生命予後などの問題から投薬の中止，減量
は困難であることが多く，眼科医の管理下で点
眼，手術などの眼圧下降治療が必要となる²⁾。

② ステロイド白内障

ステロイド白内障の発症は緑内障とは異な
り，点眼などの局所投与より全身投与による
ものが多い。典型的には後囊直下にガラス屑状
の混濁を示す。ペンライトなどでは見つけにく
く，診断確定には眼科医による細隙灯顕微鏡
検査が必要である。したがって，視力障害があ
る場合には，眼科医への定期的な consultation
が必要である。

一般に白内障の発生はステロイド薬の使用
総量よりも，1 日量と長期にわたる連日使用
（プレドニン 1 日 10~15 g，1~2 年使用）の例
にみられる。しかし，2~3 カ月で発生したとの
報告もある。一方，小児では 20 mg/日，体
表面積にして 15 mg/日/m²，体重にして 0.5
mg/日/kg 以上を 6 カ月以上継続投与された
場合，約半数に出現するという³⁾。間欠投与
での発生は少な

い。ただし、最近ステロイド緑内障と同様に個体、ないし遺伝的な感受性が指摘されており“安全量”はないとの考えもある²⁾。

☑治療には手術により視力の回復が期待できるが、ステロイド緑内障や高眼圧を合併することもあり、副腎皮質ステロイド薬使用の際には、両者の合併を念頭におくべきである。

◆インターフェロン

最近、C型肝炎や悪性腫瘍、ウイルス疾患などにインターフェロン（IFN）が使われるようになったが、その使用に伴って網膜障害によると思われる視力障害、網膜出血や白斑の報告がなされるようになった^{6)~8)}。白斑や網膜出血の形に特徴的なものはないため、診断のためにはIFNの投与前後で眼底所見を比較することが重要であり、IFN投与前からの眼科的検査が必要である。また、糖尿病や高血圧症を合併している症例においては、網膜症の発症や悪化をきたす危険性があり注意を要する。

◆その他

クロラムフェニコールやワクチン接種による視神経炎²⁾などの報告がある。また、近年、種々の抗癌薬による眼障害が報告されている。β-ブロッカーによる眼瞼下垂や涙液分泌減少、抗不整脈治療薬アミオダロンによる角膜症の報告がある。薬害として社会問題となったものには、キノホルムによるSMON（subacute myelo-optic neuropathy 亜急性脊髄視神経症）、クロロキンによる角膜症や網膜症⁹⁾がある。しかし、この2つの薬剤はわが国では発売が中止されており、新たな発症はないと思われる。

薬物中毒ではないが、免疫抑制薬使用によるサイトメガロウイルス網膜炎や経中心静脈高カカリ輸液（IVH）によるカンジダ性内因性眼内炎、血液透析による眼圧の変動、網膜病変の変化、角結膜のカルシウム沈着なども注意すべきである。

☑副作用の防止・対策

全身投与薬による眼副作用の対策としては次

のようにまとめられる。

① 視力障害、眼症状をきたす薬剤は多様であり、使用している薬剤の副作用として眼障害があるかどうかを知っていることが早期発見に役立つ。

② 薬剤の副作用による眼症状は多岐にわたっているので、薬剤の使用と症状発現との関係を念頭におき、症状を具体的に聞き出すことが大切である。

③ 眼障害の評価には眼科医の診察が必要であり、薬剤使用が長期、大量になる場合、副作用が疑われる場合には眼科医に診察依頼することが重要である。

点眼薬による全身症状

◆主成分による副作用

① アドレナリン作用薬

比較的一般的に用いられているものに塩酸または硝酸ナファゾリンがある。これは血管収縮作用によって結膜の充血などを抑制する効果があり、手術時などでは出血抑制などを目的として用いるが、単に結膜充血除去を目的として用いると、ocular surface（眼球表層系）に対して循環障害に伴う角結膜の障害などが発生する。この種の薬物は正しい眼科的な診断のもとに原因療法とともに用いるべきである。医療用点眼薬に比較して1/10以下の濃度に設定されているが、OTCにも含有されているものがあり、むやみに長期・頻回に使用することは避けるべきである¹⁰⁾。

同様な薬効を有するエピネフリン、フェニレフリンは医療用では眼圧降下、散瞳や止血目的に用いられることがあるが、いずれも薬剤の濃度に十分注意する必要がある。小児の循環系に対して重篤な影響も発生することがあるので、十分な注意が必要である。

② アドレナリン受容体遮断薬(β 受容体遮断薬)

眼科的に主として緑内障治療薬として用いられ、OTCとしては用いられていない。喘息誘発、循環系に対する全身的影響が起こることがあり、異常が発生したと思われる場合には直ちに眼科の医師に相談する必要がある¹⁰⁾¹¹⁾。

③ 抗コリン作用薬

硫酸アトロピン、トロピカミド、塩酸シクロペンラートはOTCに用いられることはないが、眼科的に調節麻痺作用、散瞳作用を目的として用いることがある。これらも新生児、小児に対しては顔面紅潮、消化器などに重篤な副作用が発生することがある¹⁰⁾。アトロピン点眼薬1滴(50 μ l)に含まれる薬剂量は注射薬1アンプルと同じであり、これは成人の全身麻酔の前投薬に用いられる量である。古くからアトロピンカタルやアトロピン中毒が知られており、投与する際には点眼法など、十分な説明を行う必要がある。また、トロピカミドなどを散瞳目的に点眼した際に急性眼瞼結膜炎を発生することがあるが、パッチテストなどでは陰性であることが多く、原因は不明である。

④ 副腎皮質ステロイド薬

全身的な副作用と同様に、局所的には感染に対する抵抗性低下や、アレルギー性結膜炎、副腎皮質ステロイド薬感受性のある症例では眼圧上昇を起こすことがある。とくに小児の場合には眼圧上昇の頻度が高いこと、眼圧の測定が容易ではなくステロイド緑内障の発見が遅れがちであることから、細心の注意を払う必要がある¹⁰⁾¹²⁾。

⑤ 抗生物質など

感染症に対する薬物ではアレルギー性結膜炎を起こす場合もあり、注意が必要である。原因となっている病原体に感受性のある薬物を用いるべきで、点眼によっても薬物耐性菌を発生させる危険性がある¹⁰⁾。

⑥ 抗ウイルス薬

眼球表層系の正常細胞の代謝障害を発生することがあり、慎重に経過観察を行い、用法・用量に応じた点眼回数などの指示をしなければならない。副作用に対しては眼科的な適切な診断と対応が必要である。

⑦ 抗アレルギー薬

基本的には膜安定化剤または抗ヒスタミン作用薬で、多種類の薬物があり、対症的に眼痒痒感の軽減作用を目的としている。アレルギーの根本的な治療薬ではないことを十分に説明して用いるべきで、アレルゲンに対する自己防衛の指導も必要である。また、この薬剤によってもアレルギー性結膜炎や接触性皮膚炎が発生することもある¹⁰⁾。

⑧ 非副腎皮質ステロイド消炎薬

外眼部炎症に対して用いられる薬物で、副作用として非特異的な眼瞼結膜炎などを起こすことがある。

◀溶媒による副作用

点眼薬には主薬物の溶解性の調整、安定性、点眼液の刺激性、薬物の結膜嚢内滞留時間の調整などを目的とした薬物が含有されているものが多く、副作用の原因となることがある。

◀防腐剤による副作用

点眼薬の使用の際、開封後の大気との接触、点眼時の皮膚や結膜などへの容器先端の接触からの汚染を防止する目的で防腐剤が添加されている。従来から点眼薬による副作用として結膜炎の原因には、添加された防腐剤によるものが重要視されている。点眼による結膜充血、眼瞼腫脹、痒痒感など症状の増悪がある場合には、直ちに眼科医に受診する必要がある¹⁰⁾。

◀副作用の防止・対策

点眼薬による全身的な副作用の防止および対策としては次のようにまとめられる¹⁰⁾。

① 点眼薬は正しい診断のもとに、薬物の効果を十分に考慮した投与法が必要で、不必要な薬物依存性を軽減するように指導する。

② OTC は一般商品と同じで副作用防止に関して医師による管理はできない。OTC 点眼薬と医療用点眼薬とは明確に異なったものであることを啓蒙すべきである。

③ 点眼薬の投与に際しては点眼部位、回数、時間、点眼量、点眼間隔を明確に指示する。

④ 点眼薬の鼻粘膜からの吸収などを抑制するためには涙嚢部を圧迫するよう指導し、眼瞼などの必要のない部位に付着した薬物は清拭する必要がある。

⑤ 薬物による副作用が発生したと考えられる場合は直ちに薬物の使用を中止し、眼科医による診断や加療を依頼すべきである。

◆参考文献

- 1) 宮田幹夫：全身投与薬剤と眼に対する副作用。眼科 **33**：523-532, 1991
- 2) 望月弘嗣, 田中靖彦：視力障害, 眼症状. 高橋隆一 (編)；薬の副作用チェックマニュアル第2版, 中外医学社, 東京, pp 340-350, 1998
- 3) Kassman T et al: Lens opacities and porphobilinogen-like substance in urine associated with levomepromazine. Acta Psychiat Scand **43**：163-168, 1967
- 4) Durkee D: Drugtherapy of glaucoma. Am J Hospital Pharmacy **35**：682-690, 1978
- 5) Davidson SI: Reported adverse effects of oral contraceptives on the eye. Trans Ophthalmol Soc UK **91**：561-574, 1971
- 6) 大口正樹：副腎皮質ホルモン剤と副作用。眼科 **22**：601-606, 1980
- 7) 宮本和久：インターフェロン α 投与中にみられた網膜血管障害の検討。あたらしい眼科 **10**：497-500, 1993
- 8) Guyer DR et al: Interferon-associated retinopathy. Arch Ophthalmol **111**：350-356, 1993
- 9) Weiner A et al: Hydroxychloroquine retinopathy. Am J Ophthalmol **112**：528-534, 1991
- 10) 高浦典子, 森 茂：点眼薬による副作用。小児科別冊診療上のアクシデント インフォームドコンセント・予防・対処, 金原出版, 東京, pp 159-162, 1998
- 11) 坂本恵美ほか： β ブロッカー点眼常用患者において全身麻酔中に反射性徐脈をきたした1例。日本歯科麻酔学会雑誌 **29**：249-250, 2001
- 12) 雑賀寿和：アレルギー性結膜炎と点眼薬—特にステロイド含有点眼薬の面から。アレルギーの臨床 **18**：826-829, 1998

眼感染症 —古くて新しい問題—

山田昌和 国立病院機構東京医療センター感覚器センター

はじめに

感染症は古くて新しい問題である。人類の歴史のうえではほとんどといってよいくらいの長い期間、感染症は死因の首位の位置を占めてきた。この状況は抗生物質、抗菌剤の登場によって大きく様変わりしたが、後天性免疫不全症候群（AIDS）、狂牛病（ウシ海綿状脳症；BSE）、鳥インフルエンザなど感染症は形を変えて人類の脅威となっており、耐性菌の蔓延も現代医学の大きな問題となっている。

ここでは、術後眼内炎、感染性角膜炎、性感染症（STD）としての結膜炎の3つを取り上げて、眼感染症の動向について概説する。

A. 術後眼内炎—頻度は減っているか？—

内眼手術の合併症として眼内炎は最も重篤なものの1つである。術後眼内炎はどの内眼手術でも起こりうるし、強膜バックリング術や斜視手術などの外眼手術でも報告例がある。リスクが高いのは緑内障の濾過手術後や角膜移植とされているが、臨床上最も問題となるのは白内障術後である。白内障の手術件数は他の眼手術と比べ圧倒的に多く、本邦では年間100万件近いという事情によるものである。

「白内障術後眼内炎の頻度は？」という問いには、0.1%かそれよりやや低い値（1,000例に1例あるかないか）を答える人が多いと思う。実際に、超音波乳化吸引術が主流となった1990年代の論文の多くでは、Aabergら¹⁾の0.082%に代表されるように0.1%以下の値が多い。周術期の抗菌剤や消毒薬による低菌化処置、水晶体嚢内、嚢外摘出術から超音波乳化吸引術、さらには小切開白内障手術に至る術式の進歩が眼内炎の発症頻度低下に寄与してきたと信じられてきた。

しかし、最近、眼内炎の発症頻度はむしろ上昇しているとする系統的総説が2つ発表されている^{2,3)}。Tabanら²⁾は1963年以降の白内障手術に関する臨床研究論文をPubMedで検索し、術後眼内炎

の記載のある215編（手術314万例）のメタ分析を行っている。これによると、減少傾向であった術後眼内炎は1992年を境として逆に上昇傾向にあり、2000年以降では0.265%に上るといふのである（図1）。さまざまな国からのさまざまな論文を集めたメタ分析であり、バイアスの混入は避けられないが、気になるデータではある。これほどではないが、最近の大規模な一次研究の結果をみると、いずれも発症頻度が0.1%を超えていることがわかる（表1）³⁾。

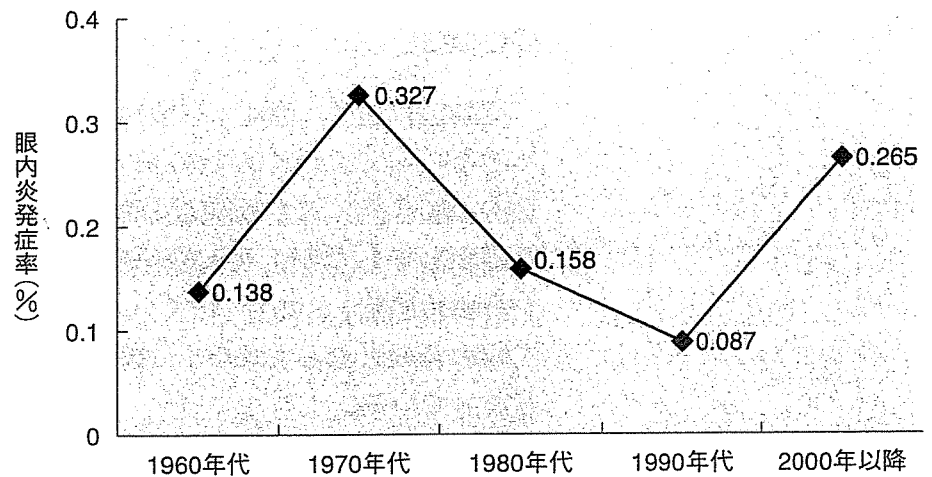


図1 白内障術後眼内炎に関する215編（手術314万例）のデータをもとにした年代別の眼内炎発症率

減少傾向であった術後眼内炎は1992年を境として逆に上昇傾向にあり、2000年以降では0.265%に上るといふ（文献2のデータをもとに作図）。

表1 白内障術後眼内炎に関する最近の主な疫学研究の結果

報告者	場所	調査の期間	眼内炎発症率 (%)
Javitt	アメリカ	1986～1987	0.08
Kattan	アメリカ	1984～1989	0.07
Schmitz	ドイツ	1996	0.15
Mayer	イギリス	1991～2001	0.16
Kamalarajah	イギリス	1999～2000	0.14
Sandvig	ノルウェー	1996～1998	0.16
Montan	スウェーデン	1998	0.10
Nagaki	日本	1998～2001	0.13

1990年以降の手術症例を対象とした研究ではいずれも発症頻度が0.1を超えていることがわかる（文献3より改変して引用）。

角膜切開の増加や薬剤耐性菌、日帰り手術などを要因として指摘する報告もあるが、本当のところは明らかではない。

眼内炎の予防対策として、抗菌剤の術前点眼、術野の消毒、洗眼、ドレーピング、抗菌剤の前房内灌流、結膜下注射、術後の点