

Figure 1A-D. Slit-lamp photographs of corneas of the two patients with late-onset lattice corneal dystrophy. **A** Central opacities with grayish nodular deposits and discrete, thick lattice lines can be seen in patient 1. The patient was reported previously to have LCD type III (case 2 in reference 1). **B** The thick lattice lines can be better seen with retroillumination in patient 1. **C** The central opacities with grayish nodular deposits and discrete thick lattice lines in the left eye in patient 2. The appearance of corneal opacities was similar to the appearance in patient 1. **D** Congo red stain. The deposits in the anterior stromal layer and deposits in the deeper stroma show birefringence and red-green dichroism under polarized light.

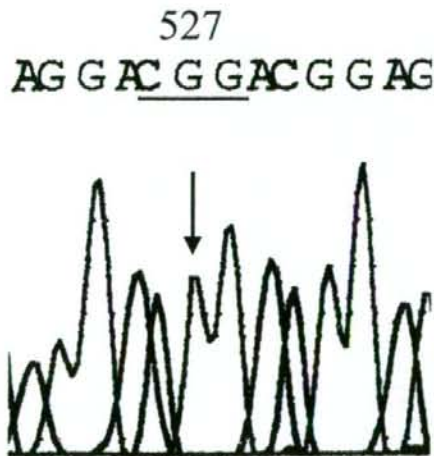


Figure 2. Result of direct sequencing of sense strands around codon 527 in the *TGFBI* gene in patient 1. A homozygous T-to-G base change (CTG to CGG) at codon 527 was detected.

Key Words: L527R mutation, late onset, lattice corneal dystrophy, *TGFBI* gene, type III lattice corneal dystrophy

Tomoyo Funayama¹, Yukihiko Mashima¹, Motoko Kawashima¹, and Masakazu Yamada²

¹Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; ²National Tokyo Medical Center, National Institute of Sensory Organs, Tokyo, Japan

Received: November 5, 2004 / Accepted: March 14, 2005

Correspondence to: Yukihiko Mashima, Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan
e-mail: mashima@sc.itc.keio.ac.jp

DOI 10.1007/s10384-005-0260-6

References

- Hida T, Tsubota K, Kigasawa K, et al. Clinical features of a newly recognized type of lattice corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1987;104:241-248.

2. Stock EL, Feder RS, O'Grady RB, Sugar J, Roth SI. Lattice corneal dystrophy type IIIA. Clinical and histopathologic correlations. *Arch Ophthalmol* 1991;109:354-358.
3. Fujiki K, Hotta Y, Nakayasu K, et al. A new L527R mutation of the *beta1GH3* gene in patients with lattice corneal dystrophy with deep stromal opacities. *Hum Genet* 1998;103:286-289.
4. Hirano K, Hotta Y, Nakamura M, et al. Late-onset form of lattice corneal dystrophy caused by Leu527Arg mutation of the *TGFBI* gene. *Cornea* 2001;20:525-529.
5. Kawashima M, Yamada M, Funayama T, Mashima Y. Six cases of late-onset lattice corneal dystrophy associated with the transforming growth factor beta induced gene mutations. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc)* 2005;109:93-100.

A Case of Conjunctival Leech Infestation

Conjunctival leech infestation is a rare type of conjunctival foreign body. Several cases have been reported in Japan.¹⁻⁴ However, only one case of human conjunctival infestation has been reported in the English literature, to our knowledge.⁵ In this paper, we present a case of conjunctival leech infestation and discuss its clinical significance and differential diagnosis.

Case Report

A 38-year-old woman had been walking in a stream searching for river fish on June 15, 1993. She presented at the Hatanaka Eye Clinic with foreign body sensation in the right eye 1 week later. The best-corrected visual acuity was 20/20 OU. The intraocular pressure was 20 mmHG OD and 19 mmHG OS. Slit-lamp examination of the right eye revealed a black-brown foreign body measuring 7 mm in length in the lower fornical conjunctiva (Fig. 1). Although it seemed like a case of a protruding uvea with associated scleral perforation, there were no inflammatory cells in the anterior chamber or the vitreous cavity. Results of a fundus examination were unremarkable. There was mild subconjunctival hemorrhage in the nasal bulbar conjunctiva. The superior tarsal conjunctiva had marked papillary hypertrophy (Fig. 2). During examination, the foreign body moved onto the nasal bulbar conjunctiva.

The doctor (HO) tried to remove the foreign body with forceps, but it was firmly adhered to the nasal bulbar conjunctiva. Next, he administered commercially available bupivacaine eye drops (Benoxil; Santen, Osaka, Japan). A few minutes later, the foreign body was easily extracted with forceps.

The removed foreign body was a long, narrow leech with a single longitudinal line on its back. From this characteristic feature it was identified as *Hirudo nipponia* at the Department of Parasitology, Nara Medical University.

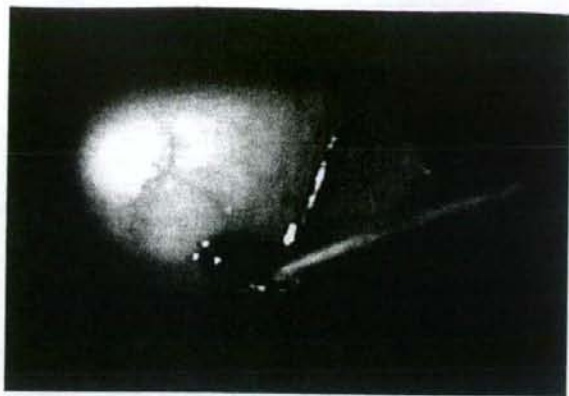


Figure 1. A leech was observed on the inferior fornical conjunctiva of a 38-year-old woman who had been walking in a stream searching for river fish.

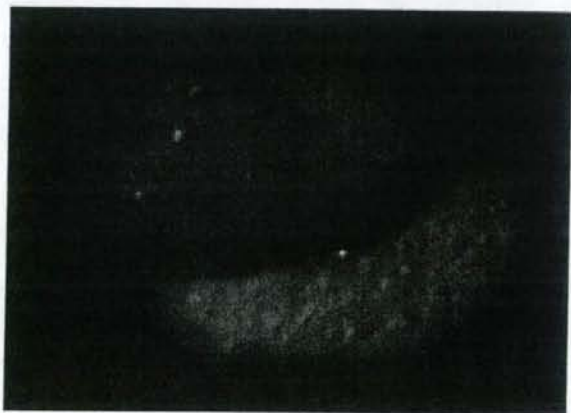


Figure 2. The upper tarsal conjunctiva showed marked papillary hypertrophy.

Comments

Conjunctival leech infestation may be rare in foreign countries. Only one patient with a conjunctival leech infestation has been reported in the English literature.⁵ The patient (a 7-year-old boy) had a history of swimming in a stream. He had pain, burning, itching, foreign body sensation, and severe blepharospasm. There was a localized lesion of subconjunctival hemorrhage and superficial corneal epithelial defect. The area corresponded to where the leech was adherent.

In the Japanese reports, the subjective symptoms include foreign body sensation,¹ epiphora,² itching,³ and no symptoms.⁴ The objective symptoms include mild conjunctival injection^{1,3} and no description.²⁻⁴ In none of the reports was follicular or papillary hypertrophy of the conjunctiva

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)-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 (IC_{50}) ($\mu\text{g/ml}$) 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 tosofloxacin (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)-2H-tetrazolium, inner salt] assay after 72-hour incubation with various fluoroquinolones. All fluoroquinolones inhibited cell proliferation in a dose-dependent manner. The IC_{50} (50% inhibitory concentration) of LVFX, GFLX, MFLX and TFLX for human corneal epithelial cells was 440.2 $\mu\text{g/ml}$, 288.6 $\mu\text{g/ml}$, 223.1 $\mu\text{g/ml}$ and 27.1 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The IC_{50} of LVFX, GFLX, MFLX and TFLX for rabbit keratocytes was 354.4 $\mu\text{g/ml}$, 128.6 $\mu\text{g/ml}$, 132.2 $\mu\text{g/ml}$ and 12.4 $\mu\text{g/ml}$, 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性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

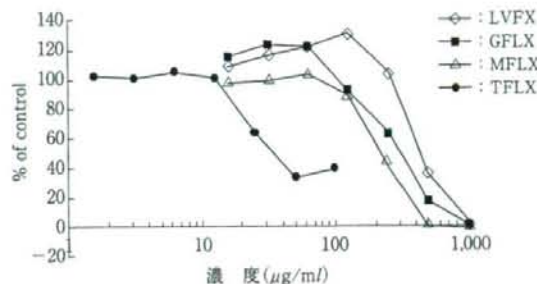


図 1 各種フルオロキノロン剤のヒト角膜上皮細胞への影響
いずれのフルオロキノロン剤も濃度依存的に細胞増殖を抑制した。

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。

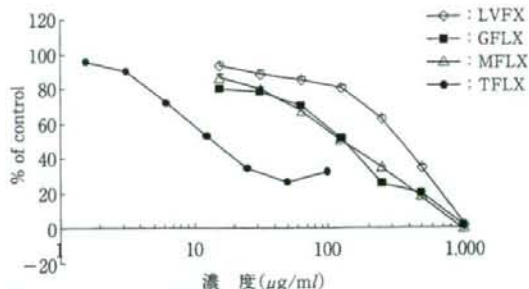


図 2 各種フルオロキノロン剤のウサギ角膜実質細胞への影響
いずれのフルオロキノロン剤も濃度依存的に細胞増殖を抑制した。

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, 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

- 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
- 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
- Pollock GA, McKelvie PA, McCarty DJ et al: In vivo effects of fluoroquinolones on rabbit corneas. *Clin Exp Ophthalmol* **31**: 517-521, 2003
- Hussy P, MaassG, Tummeler 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
- 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
- Lass JH, Mack RJ, Imperia PS et al: An in vitro analysis of aminoglycoside corneal epithelial toxicity. *Curr Eye Res* **8**: 299-304, 1989
- 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
- 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
- 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 penetra-

tion 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療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時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>アルブレノロール (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 (トランテート®) 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 (インテラル®)</p>	<p>カルバマゼピン (テグレートール®) バルビタール酸系誘導体 ビペラジン (ベキシ®) 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®) ビレンゼピン (ガストロゼピン®)</p>	<p>oculogyric crisis (注視発症)</p> <p>クロルジアゼポキシド (コントロール®, 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>アルサーオキシム (エガリン®) レセルピン (アポブロン®) トラゾリン (イミダリン®)</p>	<p>眼振</p> <p>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®, リドラー®, 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</p> <p>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 (アポブロン®, セルバシル®) 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</p> <p>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 (テグレートール®) 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®) ベントバルビタール (ラボナ®) クロルジアゼポキシド (コントロール®, 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</p> <p>コルヒチン (コルヒチン®) エメチン</p> <p>角膜上皮沈着</p> <p>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 (アバミン®, ニューレプテル®)</p> <p>角膜上皮下への Ca 沈着 (帯状角膜変性)</p> <p>ビタミン D 中毒</p>

表 (つづき)

<p>角膜実質への沈着および混濁</p> <p>金製剤</p> <p>クロロキン</p> <p>クロルプロマジン(コントミン[®], ウインタミン[®])</p> <p>アセトヘキサミド(ジメリン[®])</p>	<p>調節障害</p> <p>サリチル酸系製剤</p> <p>カルバマゼピン(テグレート[®])</p> <p>ブトロピウム(コリオバン[®])</p> <p>ブチルスコポラミン(ブスコパン[®])</p> <p>塩酸ジフェニドール</p> <p>鎮うん剤</p> <p>フロボキサート(ブラダロン[®])</p> <p>塩酸ピベタナート配合剤(イリコロン[®])</p> <p>インスリン</p> <p>塩酸メクリジン(ボナミン[®])</p> <p>メベンゾラート(トランコロン[®])</p> <p>フェニトイン</p> <p>チメピジウム(セステン[®])</p> <p>トロスビウム(スバスメックス[®])</p> <p>臭素製剤</p> <p>抱水クロラル(エスクレ[®])</p> <p>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[®])</p>
<p>④ 水晶体</p> <p>アロプリノール(サロベール[®])</p> <p>コルチコステロイド</p> <p>クロルプロマジンなどの抗精神病薬</p> <p>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[®])</p> <p>イソトレチノン</p>	<p>⑦ 瞳 孔</p> <p>散瞳</p> <p>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[®])</p> <p>カルバマゼピン(テグレート[®])</p> <p>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[®])</p> <p>亜硝酸アミル</p> <p>カンシル散トリメタファン(アルフォナード[®])</p>
<p>⑤ 眼 圧</p> <p>上昇</p> <p>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[®])</p> <p>亜硝酸アミル(亜硝酸アミル[®])</p> <p>カフェイン</p> <p>コルチコステロイド</p> <p>デカメソニウム</p> <p>フロボキサート(ブラダロン[®])</p> <p>イミプラミン(トフラニール[®])などの抗うつ薬</p> <p>塩酸ピベタナート配合剤(イリコロン M[®])</p> <p>ケタミン</p> <p>ノルトリプチリン(ノリトレン[®])</p> <p>スキサメトニウム(サクシン[®], レラキシン[®])</p>	<p>縮瞳</p> <p>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[®])</p> <p>抱水クロラル(エスクレ[®])</p> <p>フェノチアジン系抗精神病薬</p>
<p>下降</p> <p>アミノフィリン</p> <p>心臓配糖体</p> <p>キニーネ</p>	<p>虹彩萎縮</p> <p>キニーネ</p>
<p>⑥ 屈折, 調節</p> <p>近視化</p> <p>アセチルサリチル酸(アスピリン[®])</p> <p>アセタゾラミド(ダイアモックス[®])</p> <p>クロロチアジド(フルイトラン[®])</p> <p>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[®])</p> <p>プロメタジン(ヒベルナ[®], ビレチア[®])</p> <p>パーキンソニズム薬</p> <p>スルホンアミド</p> <p>テトラサイクリン</p>	<p>⑧ 網脈絡膜</p> <p>暗順応障害</p> <p>ジギタリス</p> <p>網膜浮腫</p> <p>クロラムフェニコール</p> <p>キニーネ</p>

表 (つづき)

網膜出血 エタンプトール 経口避妊薬 ビタミンA ワルファリン (ワーファリン®)	⑩ 色覚異常 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®)
網膜変性 クロロキン ハイドロキシクロロキン キニーネ テオリダジシ (メレリル®)	⑪ 脳浮腫, 頭蓋内圧亢進
⑫ 視神経	⑫ 脳浮腫, 頭蓋内圧亢進
乳頭浮腫 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-ベニシラミン 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	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
⑬ 視神経炎	⑬ その他
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®) ダブソン 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®) エタンプトール 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®) フェニブラジン 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®)	Stevens-Johnson 症候群 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 (テグレートール®) 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。
	幻視
	臭素製剤 カルバマゼピン (テグレートール®) 抱水クロラル (エスクレ®)
	霧視感
	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 (エンドレックス®, 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, 1991¹¹⁾)

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、抗精神病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す。近視障害や眼精疲労の原因となることもある。

◆抗結核薬

エタンプトール（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ジン 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，ステロイド投与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，投与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与の中止，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，約半数に出現とするという²⁾。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³⁾、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ため、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 (眼球表面層) 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られることがある。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)に含まれる薬剤量は注射薬1アンブルと同じであり、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一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⁾。

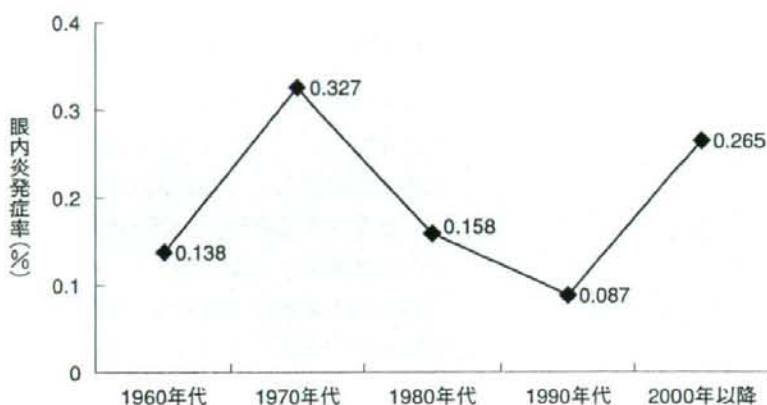


図1 白内障術後眼内炎に関する215編（手術314万例）のデータをもとにした年代別の眼内炎発症率

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（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

眼などが用いられているが、これらの効果は必ずしも証明されていない。Ciullaらの有名な総説⁴⁾では、エビデンスレベル（ここではA～Dの4段階）がAであったものではなく、ポピドンヨードによる洗眼がBになった以外はCとされ、眼科医の間で波紋をよんだ。エビデンスのランクが低いのは、眼内炎の発症率が低いこともあり、結膜嚢や前房水の細菌検査を代替アウトカムとして用いている研究が多いためである⁴⁾。

真のアウトカムである眼内炎発症の予防効果を比較することは容易ではない。仮に眼内炎の発症率を0.1%とし、これを半分(0.05%)に下げる予防法があるとしよう。相対危険率では50%の減少だが、絶対危険率では0.05%の減少にすぎず、NNT (number needed to treat; 1例の治療効果の差を出すために必要な症例数)は2,000例となるからである。エビデンスとして確立するには症例対照研究が必要なのだが、事実上不可能と思われ、代替アウトカムを用いるしかないのである。

考えられる方策の1つは大規模な前向きコホート研究である。さまざまな予防対策の実施状況は施設によって異なるのが現状であるが、これを利用して眼内炎発症のリスク要因を解析することができる。米国やドイツなどいくつかの国でこうした大規模な研究が行われており、ポピドンヨードによる洗眼、前房内の抗菌剤灌流、結膜下注射などの有用性が示唆されている³⁾。眼手術の周術期抗菌剤使用はCDCガイドラインにも1999年から記載されている方法であるが、この点に関しては相反する結果が報告されている。本邦でも白内障手術例の全数調査のようなNational Surveyが必要なかもしれない。

B. 感染性角膜炎とコンタクトレンズ

Erieらによると米国では感染性角膜炎の発症数は40年前に比べて約4倍に増加しているという⁵⁾。増加の最大の要因はコンタクトレンズ(CL)装用者の増加であり、本邦でも決して少なくない疾患の1つである。感染性角膜炎の発症率はCL装用者10,000人あたり年間2.7～4.1人、アcantアメーバ角膜炎では0.25～0.31人とされている^{6,7)}。CLによる角膜炎の1割弱にアcantアメーバが含まれている計算となり、留意したい点である。

どのようなCLが感染性角膜炎を生じやすいのかについてはいくつかの有名な疫学研究がある(表2)⁸⁾。いずれの研究でもRGP (rigid gas permeable; ガス透過性レンズ)のリスクを1とした場合の相対危険率を示すが、PMMA (polymethyl methacrylate; 酸素非透過性ハードレンズ)はRGPと同等であるのに対して、ソフトコン

表2 コンタクトレンズタイプ別の感染性角膜炎発症の相対危険率

RGP	PMMA	終日装用 SCL	連続装用 SCL	DsCL (含連続装用)	報告者(年)
1×	1.3	3.6	20.8		Dart(1991)
1×	0.5	2.1	10.5		Schein(1989)
1×		1.1	4.1	13.3	Matthews(1992)
1×		1.0	2.7	13.0	Schein(1994)
1×		1.1	2.1	15.8	Buehler(1992)

RGP(ガス透過性レンズ)のリスクを1とした場合の相対危険率を示す。PMMA:酸素非透過性ハードレンズ、SCL:ソフトコンタクトレンズ、DsCL(使い捨てコンタクトレンズ)には連続装用をベースにしたものも含んでいる(文献8より改変して引用)。

タクトレンズ(SCL)では終日装用で2~3倍、連続装用では10~20倍と高率になっており、連続装用が感染性角膜炎の大きなリスクファクターであることが示されている。

一方、使い捨てコンタクトレンズ(DsCL)に関しては意外な結果となっている。表2に挙げた3つの臨床研究は一致して、DsCLはRGPの10倍以上と高い相対危険率を有することを報告しているのである⁸⁾。ただし、これらの研究ではDsCLのなかに連続装用のものも含まれている。DsCLを終日装用と連続装用に分けた研究では、DsCLは通常のSCLとほぼ同程度のリスクであるという報告と、通常のSCLと比べてDsCLは終日装用で4.1倍、連続装用で4.8倍ハイリスクであるという報告の2つがあり、結果は一致していない。DsCLは安全(に違いない)という神話は、感染性角膜炎のリスクに限っては通用しないことを知っておく必要がある。この理由としては、DsCLが使い捨てとして使われていなかったり、終日装用のはずなのに連続装用していたりといったルーズな使い方が関係しているようである。

C. STD 関連結膜炎について

STDとは性感染症(sexually transmitted diseases)のことであり、性的接触によって感染する感染症のことである。その数は20を超えるとされるが、五類感染症に指定されている淋菌感染症、性器クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、性器ヘルペスウイルス感染症の4つに、全数調査がなされている梅毒とAIDSを加えた6つが代表的である。改めてみると眼合併症を伴う疾患が多く、眼科医もSTDの眼合併症に留意する必要があると思われる。定点調査によるSTDの最近の動向を図2に示すが、いずれの疾患も決して減少していないことに注意したい⁹⁾。

STDのうち結膜炎を生じるのはクラミジアと淋菌である。その頻度はクラミジアでは性器クラミジア感染症の1/300とされており、淋菌はさらに頻度が低い。クラミジアは難治性の濾胞性結膜

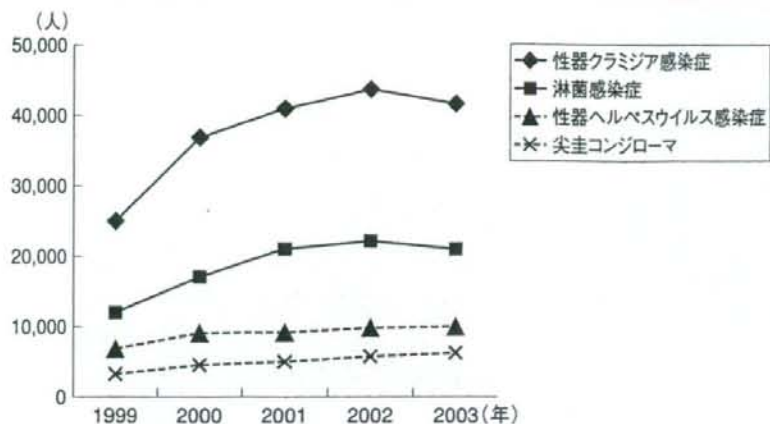


図2 定点調査による性感染症の最近の動向

図の4疾患について全国約900の医療機関による定点調査が行われているが、いずれの疾患も決して減少していないことに注意したい（厚生労働省健康局のデータをもとに作図）。

炎、淋菌は大量の眼脂を伴う急性結膜炎で時に角膜穿孔に至るといふ異なった病像を示すが、いずれも正しい診断がなされないことと治癒しにくいこと、STDであり全身の治療を行わないとピンポン感染が生じることなどの問題がある¹⁰⁾。本来、STDは性交渉が盛んな年代に限局した疾患であるはずであるが、最近の小児（新生児ではない）や高齢者にも発症例の報告がみられ、注意したい点である。淋菌では薬剤耐性菌の存在が報告されており、治療上の問題点となっている。

文 献

- 1) Aaberg TM Jr, et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey: A 10-year review of incidence and outcomes. *Ophthalmology* 1998, 105: 1004-1010.
- 2) Taban M, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery. A systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2005, 123: 613-620.
- 3) Soriano ES, et al. Endophthalmitis: Incidence and prevention. *Curr Opin Ophthalmol* 2005, 16: 65-70.
- 4) Ciulla TA, et al. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: An evidence-based update. *Ophthalmology* 2002, 109: 13-24.
- 5) Erie JC, et al. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1998. *Arch Ophthalmol* 1993, 111: 1665-1671.
- 6) Stapleton F. Contact lens-related microbial keratitis: What can epidemiologic studies tell us? *Eye Contact Lens* 2003, 29(1S): S85-S89.
- 7) Seal DV. Acanthamoeba keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. *Eye* 2003, 17: 893-905.
- 8) Liesegang TJ. Contact lens-related microbial keratitis: Part I: Epidemiology. *Cornea* 1997, 16: 125-131.
- 9) 橋戸円ほか. わが国における性感染症の現状. *化療の領域* 2005, 21: 1083-1089.
- 10) 池田愛ほか. 感染性結膜炎とSTD. *眼科* 2002, 44: 1093-1098.