

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)。

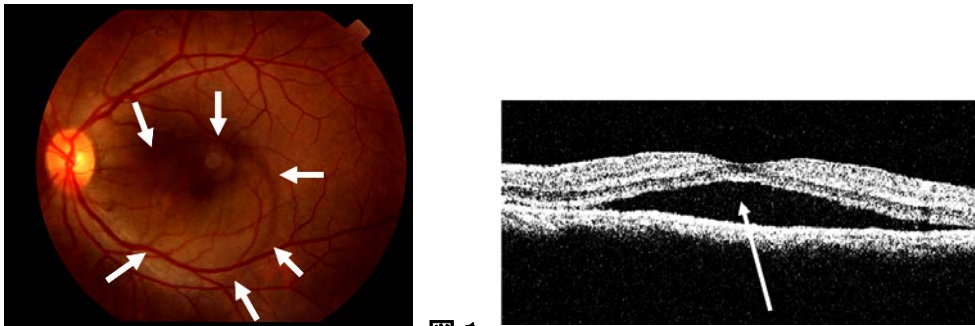


図 1

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)。

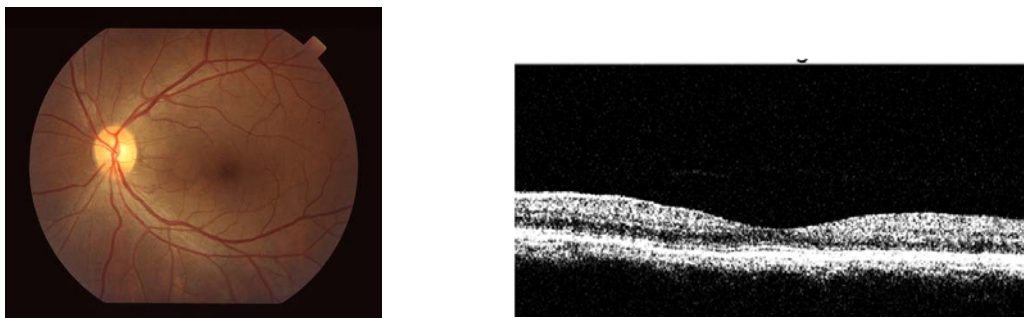


図 2

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。

7-1. 引用文献・参考資料

- 1) Chiou GCY (Ed) : Ophthalmic toxicology, 2nd Edition. Taylor & Francis, Philadelphia, 1999.
- 2) 湯沢美都子, 竹田宗泰 : 実践 眼底疾患—どのように診断・治療したらいいのか. メディカル葵出版, 東京, 1998.
- 3) Kawano T, Shigehira M, Uto H, Nakama T, Kato J, Hayashi K, Maruyama T, Kuribayashi T, Chuman T, Futami T, Tsubouchi H : Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 91 : 309-313, 1996.
- 4) Ogata H, Suzuki H, Shimizu K, Ishikawa H, Izumi N, Kurosaki M : Pegylated interferon-associated retinopathy in chronic hepatitis C patients. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 293-295, 2006.
- 5) Nouredin BN, Seoud M, Bashshur Z, Salem Z, Shamseddin A, Khalil A : Ocular toxicity in low-dose tamoxifen : a prospective study. *Eye* 13 : 729-733, 1999.
- 6) Arcieri ES, Santana A, Rocha FN, Guapo GL, Costa VP : Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia : a 6-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 123 : 186-192, 2005.
- 7) Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S : Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 119 : 387-394, 2001.
- 8) Wakakura M, Song E, Ishikawa S : Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 180-185, 1997.

2) 「視路障害」

2-2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

見えにくい、見えない、見ようとしている場所が見えない、雲がかかって見える、霧の中で見ているようだ、色が鮮明でないなど。

(2) 他覚所見

視力低下、視野障害（中心暗点、盲斑中心暗点、時に水平半盲）、色覚異常（色覚異常は視力が温存されている時期より発症することもある）、中心フリッカー値の低下（鋭敏）、コントラスト感度の低下。

(3) 検査所見

検眼鏡的に乳頭発赤、腫脹。原因薬物によっては球後視神経症のかたちをとり乳頭は正常にみえることもある。いずれも萎縮期に入ると乳頭は蒼白となる。対光反射が減弱することが多い。頭部 MRI、CT 検査では異常が検出できないことが多い。

(4) 病理組織所見

薬物により異なるが、脱髄、神経節細胞の消失、最終的に視神経がびまん性萎縮に陥る。エタンブトール視神経症では視神経・視交叉視神経の他、網膜のアマクリン細胞、双極細胞への影響も考えられている。

(5) 発症機序

詳細な発症メカニズムはほとんどの薬物で不明である。視神経の脱髄、変性、網膜神経節細胞の萎縮、消失が一般的であるが、血管炎、血管周囲炎による二次的なもの、頭蓋内圧亢進によるくも膜視神経圧迫も一因との報告をみる。

エタンブトールは視神経内でミエリン蛋白質のリン酸化阻害作用を有することが悪化要因となる。さらに代謝障害、栄養障害、腎機能障害、糖尿病、貧血、アルコール中毒、高齢なども悪化要因となる。一方、エタン

ブトールに対してキレート作用を持つ亜鉛が欠乏することが一つの要因とする説があり、低亜鉛血漿（0.7mg/L 以下）も危険因子として挙げられている。動物実験では亜鉛分布の希薄な視交叉部に異常が起こりやすいことが指摘されている。

（6）医薬品ごとの特徴

ある種の抗癌剤、抗菌薬、また抗不整脈薬であるアミオダロンなどは、エタンブトールのように用量依存的に副作用が生じると考えられている。ただし、アミオダロン関連視力障害の病型は、虚血性視神経症に類似したもの、脳圧亢進症に匹敵するものなど種々のものが報告されていて、その発症機序は不明で、単一ではない可能性も指摘されている。また、メタノール中毒のように少量でも不可逆性の視神経症を生じるものもある。

（7）副作用発現頻度

報告によりまちまちであるもののエタンブトールでは 1～3%に起こるとされている。抗菌薬、抗癌剤などによる視神経への副作用は単発、数例の症例報告をみるが発現頻度は明らかではない。

3-2. 副作用判別基準

（1）概念

被疑薬投与後、通常数日から数か月を経て視力、視野障害を生ずる。網膜神経節細胞からその軸索突起である視神経のどこかに、薬物性の障害が惹起された場合をいう。外側膝状体より中枢側に病変が生ずる場合もまれにあるが、ここでは取り上げない。

（2）主要所見

- 1) 自覚症状 視覚障害を意味する種々の自覚症状がありうる。視力、視野異常の自覚の他、霧視、色覚変化、暗いなどで気づくこともある。両眼性が原則だが、左右差がある場合や、発症初期に片眼性のこともある。

- 2) 対光反射の減弱は種々の程度みられるが、視神経炎や虚血性視神経症ほど明確でない例も少なくない。相対的瞳孔求心性障害 (RAPD) は両眼性でも多くの例に検出されるが、左右差がほとんどない場合は検出しにくいことがある。
- 3) 矯正視力の低下、視野異常 (種々の形があるが、中心暗点、傍中心暗点、盲斑中心暗点の形をとる場合が多い) はほぼ必発である。
- 4) 視神経乳頭は正常か腫脹している。後期には萎縮する。進行につれて神経線維層欠損も種々の程度みられる。

(3) 副所見

中心フリッカー値の低下、色覚検査における異常、コントラスト感度低下など、視機能異常が併発している。視覚誘発電位の振幅低下もしくは消失もみられる。

4-2. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 既存疾患

種々の原因による弱視、視神経低形成、異形成など先天異常、開放隅角緑内障などによる視力低下、視野異常は除外すべきである。これらは、必ずしも自覚していない場合があり、判別が難しいことがある。さらに難しいのは、こうした既存疾患があったうえに薬物副作用が重複した場合である。したがって、リスクのある薬物投与前には眼科的視機能評価をしておくことが望ましい。

(2) 特発性視神経炎

特発性視神経炎は、成人人口十万人に対し年間 1、2 例の発生をみる。他疾患で薬物投与中に偶発的に発症することはありうる。一般に 20~50 代の女性にやや多い。多くは片眼性に比較的急激な視力低下が生じるが、詳細な検索では約 60%は他眼にも何らかの視機能異常が証明される。典型例では発症前後に球後痛や眼球運動痛をみる。頭部 MRI で視神経の高信号や脱髄プラークがみられるときは本症の可能性が高くなる。しかし、典型例は別にして、リスクのある薬物が投与されている場合は、薬物性の可能

性を常に考慮すべきである。

(3) 虚血性視神経症

特発性視神経炎とともに二大視神経疾患であり、やはり 60 代以上の高齢者に多いこともあって何らかの薬物投与が行われている例に偶発的に発症することはありうる。動脈炎（側頭動脈炎）性と非動脈炎性に分けられるが、後者が圧倒的に多い。乳頭腫脹（しばしば蒼白腫脹）がみられる前部虚血性視神経症と、みられない後部虚血性視神経症とがある。急激な視力低下または視野欠損で始まる。前部型では水平、特に下半盲を呈することが多い。非動脈炎性では通常、高血圧、動脈硬化、糖尿病、心疾患など循環障害の危険因子を有するが、夜間低血圧や睡眠時無呼吸をリスクに挙げる研究もある。若年者に生ずる場合は、小乳頭など局所因子の存在も重要視される。薬物性との判別は容易でなく、本症の典型例は別にして、リスクのある薬物（参考資料参照）が投与されている場合は、薬物性の可能性を常に考慮すべきである。

(4) レーベル遺伝性視神経症

10～40 代の男性に発症しやすい遺伝性視神経症で、比較的急激な視力低下が両眼ほぼ同時に、時に片眼から生じ、時をおいて両眼性になる。発症様式や初期には眼底所見が比較的正常なこと、対光反射が比較的保たれることなど、薬物性と類似した臨床所見があるが、ミトコンドリア DNA の特異的な点変異を確認すれば判別は容易である。

(5) その他の視神経症など

視神経障害や視神経乳頭に腫脹所見を呈するあらゆる疾患が判別対象になる。特に、薬物投与の対象となっている原疾患の合併症としての視神経症は時に鑑別が困難である。例えば、自己免疫的機序が想定される全身性エリテマトーデス（SLE）に伴う視神経症や自己免疫性視神経症、結核、腎症、悪性腫瘍、悪性リンパ腫などに伴う視神経、視路の合併症には注意すべきであろう。この中には、新生物随伴症候群（paraneoplastic syndrome）も含まれる。

5-2. 治療方法

薬物性視神経症は多い合併症ではないが、一度起こすと、回復せず、しかも両眼性の重篤な視力低下を来す。エタンプトールによる視神経症も回復傾向があるといわれているが、予後不良のものも決して少なくはない。

以下の事項に細心の注意を払い、早期発見に努め、早期中止を行うことが最も望ましい。

(1) 視神経症を起こしうる薬物を理解しておくこと

(2) 投与量の配慮

エタンプトール中毒性視神経症の発症は1日における体重あたりの投与量に依存し、総投与量や投与日数とは相関せず、25 mg/kg/日以下では発症は少なく、15 mg/kg/日以下で発症は比較的まれと報告されている¹¹⁾。このため、用量への留意が必要である。

(3) 投与前の眼科的診察

視力、視野、視神経疾患（緑内障を含む）などの既往の有無などを精査しておく。

(4) 早期発見

亜急性ないし慢性の視力低下が初期症状の典型である。両眼性に発症するが、必ずしも同時発症とは限らない。他に、視野の狭窄や色覚異常のこともある。早期発見には次のことが大切である。

①患者教育

投与前に初期の自覚症状について患者に十分に説明して、理解してもらう。かすんで見える（霧視）、注視しているものが見づらい、黒ずんで見える、色調が変わって見えるなどの初期のわずかな変化を見逃さず、早期発見に努める。毎朝、片眼ずつ隠して新聞を見てもらうなどもひとつの方法である。

②投与後の頻回の経過観察

視力、視野、色覚、眼底検査などを定期的に行う。

(5) 早期中止

中毒性視神経症が疑われたら、躊躇せずに直ちに投与中止に踏み切る。

(6) ビタミン薬の投与

ビタミンB₁₂薬やビタミンB複合薬 (B₁、B₂、B₆、B₁₂) を投与する (承認適応外)。

(7) 副腎皮質ステロイド薬の効果は期待できない。

過去の報告では、効果はあっても一時的ないし軽微で、無効例も多い。むしろ、結核などの感染症が背景にある場合は悪化を招くので推奨されない。

6-2. 典型的症例概要

【症例1】 20歳代、男性 (体重 65 kg)

(主 訴) : 両眼視力低下

(現病歴) :

2005年5月20日頃から、咳が続き、軽快しないため、6月13日近医を受診した。胸部レントゲン検査による肺結核の疑いにて当病院内科へ紹介された。肺結核の確定診断のもとエタンブトール (EB) (750 mg/日=11.5 mg/kg/日)、イソニアジド (INH) (300 mg/日)、リファンピシン (REF) (450 mg/日) の内服加療を6月20日から開始した。投与前の眼科的診察では、両眼とも矯正視力1.0で、眼底も含め特記すべき異常は認められなかった。9月26日朝 (投与3ヶ月後) 視力低下を自覚し、同日眼科再診となった。

(眼科再診時所見 (2005年9月26日)) :

矯正視力 : 右 (0.5)、左 (0.6)

眼底 : 両眼視神経乳頭は正常

視野 : 両眼中心暗点

同日よりEBを中止し、ビタミン薬の投与を開始した (承認適応外)。

ビタミンB₁₂薬 1,500 μg/日

ビタミンB複合薬 (ビタメジン) 3錠/日 (チアミン塩化物塩酸塩 75mg/