

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル  
網膜・視路障害

平成 2 1 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

#### ○財団法人日本眼科学会マニュアル作成委員会

新家 眞	東京大学大学院医学系研究科眼科学教室教授
安田 典子	東京警察病院眼科部長
若倉 雅登	井上眼科病院院長
石川 均	北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授
石川 弘	日本大学医学部視覚科学系眼科分野講師
大野 京子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学准教授
敷島 敬悟	東京慈恵会医科大学眼科学教室准教授
庄司 信行	北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授
鈴木 康之	帝京大学医学部眼科学講座教授
外園 千恵	京都府立医科大学視覚機能再生外科学講師
高橋 現一郎	東京慈恵会医科大学附属青戸病院准教授
丸山 勝彦	東京医科大学八王子医療センター眼科助教
森 隆三郎	日本大学駿河台病院眼科助手
柳 靖雄	東京大学大学院医学系研究科眼科学教室講師
山崎 芳夫	日本大学医学部視覚科学系眼科分野准教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学名誉教授
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山 喬之	千葉大学名誉教授
木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

※松本 和則  
森田 寛

獨協医科大学特任教授  
お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

#### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

#### 【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

#### 【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

#### 【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

#### 【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

もうまく しる  
網膜・視路障害

英語名 : Retina and Optic Pathway Disorders

## A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行ううえでも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

医薬品の中には、ものが見づらくなるなどの目の副作用を引き起こすものがあります。頻度は多くはありませんが、何らかのお薬を飲んでいて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「視力が下がる」、「近くのものにピントが合いにくい」、「色が分かりにくくなる」、「暗くなると見えにくい」、「視野が狭くなる」、「視野の中に見えない部分がある」、「光が見える」、「ものがゆがんで見える」がみられ、その症状が持続あるいは急激に悪くなる。

## 1. 医薬品による網膜・視路障害とは？

網膜・視路障害とは、目で見えた像を写す網膜と、その情報を脳へ伝える視神経やその先の経路（＝視路：網膜の情報が、視神経を経て、脳の後頭葉にある第一次視覚中枢に至る経路全体をさす）に現れる変化です。両方の目に同時に、しかも同じ程度に起こることが一般的ですが、時に片眼からはじまることもあります。必ず起こるものではありませんが、一部の医薬品が原因となることが知られています。放置しておくとう重症となり、元に戻りにくくなるので、早めに対処することが大切です。

発症メカニズムについては、医薬品による網膜や視神経への毒性によるものが考えられていますが、いまだに不明な点が多いのが現状です。

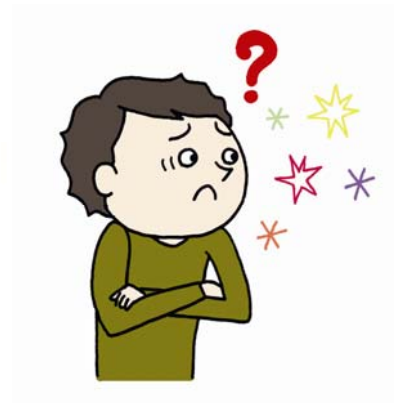
## 2. 早期発見と早期対応のポイント

「視力が下がる」、「近くのものにピントが合いにくい」、「色が分かりにくくなる」、「暗くなると見えにくい」、「視野が狭くなる」、「視野の中に見えない部分がある」、「光りが見える」、「ものがゆがんで見える」がみられ、医薬品を服用している場合は、放置せずに、直ちに医師・薬剤師に連絡してください。

原因と考えられる医薬品の服用からこれらの症状が現れる期間は一定しておりません。数日後、場合によっては数か月経ってから起こることもあります。いずれの症状も両方の目に起こることが一般的ですが、時に片眼からはじまることもあります。

なお、医師・薬剤師に連絡する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらい経っているのかなどを伝えてください。





※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 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（参考資料参照）。

## (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の変化を来す病態で、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 $\alpha$ 、ペグインターフェロン $\alpha$ 、ボリコナゾールの全身投与：網膜出血
- ・ チオリダジン、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 $\alpha$ 使用による網膜症は0.1~5%未満、ペグインターフェロン $\alpha$ 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 $\alpha$ 、ペグインターフェロン $\alpha$ 、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

チオリダジン、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