

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

角膜混濁

平成 23 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。

○マニュアル作成委員会

※下村 嘉一	近畿大学医学部眼科学教室主任教授
近間泰一郎	広島大学大学院医歯薬学総合研究科視覚病態学准教授
福田 昌彦	近畿大学医学部眼科学教室准教授
堀 裕一	東邦大学医療センター佐倉病院眼科講師
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部長

※委員長（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
大濱 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部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
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
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部部長

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

秋野	けい子	財団法人日本医薬情報センター理事
飯島	正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田	康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
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	慶應義塾常任理事・薬学部教授
金澤	實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
高杉	敬久	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名誉院長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	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」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。

患者の皆様へ

- ・ 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、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出来ます。

[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)

角膜混濁

英語名 : Corneal opacity

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、必ず起こるという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上でも、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。

医薬品により、まれに角膜混濁が生じることがあります。点眼薬、内服薬を使用中に、次のような症状がみられた場合は、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「目のかすみ」、「充血」、「異物感」、「まぶしさ」

これらの症状が発現するまでの期間は、早いものでは数日、遅いものでは1ヶ月以上たってからの場合があります。

1. 角膜混濁とは？

角膜とは「くろめ」にあたる部分で、透明であれば虹彩と瞳孔が明瞭に観察され黒く見えます。ここが混濁すると白く濁ったようになり、目のかすみを感じるようになります。また、視力が低下し、充血、異物感を伴うこともあります。点眼薬の副作用や使いすぎ、ある種の内服薬で起こる可能性があります。放置すると重い視機能障害を残すこともあるので、このような症状があらわれた場合には早目に対処することが大切です。

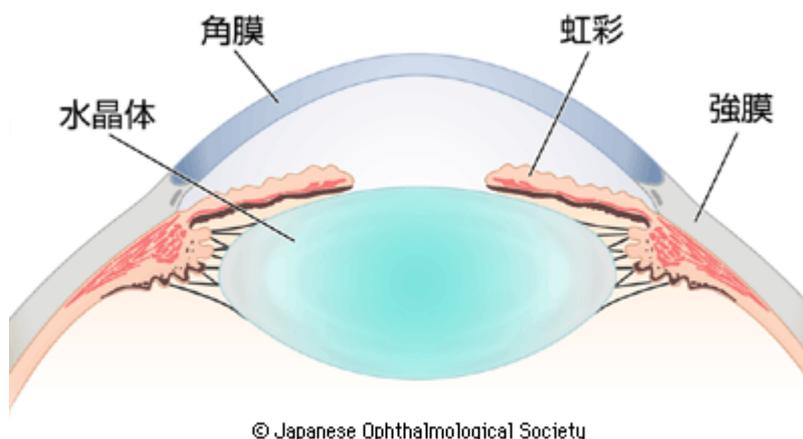
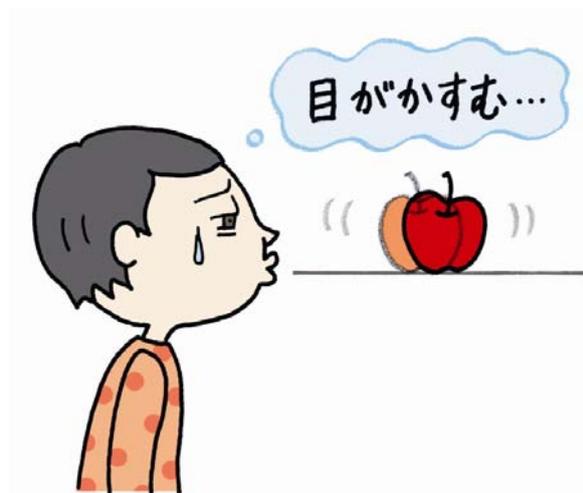
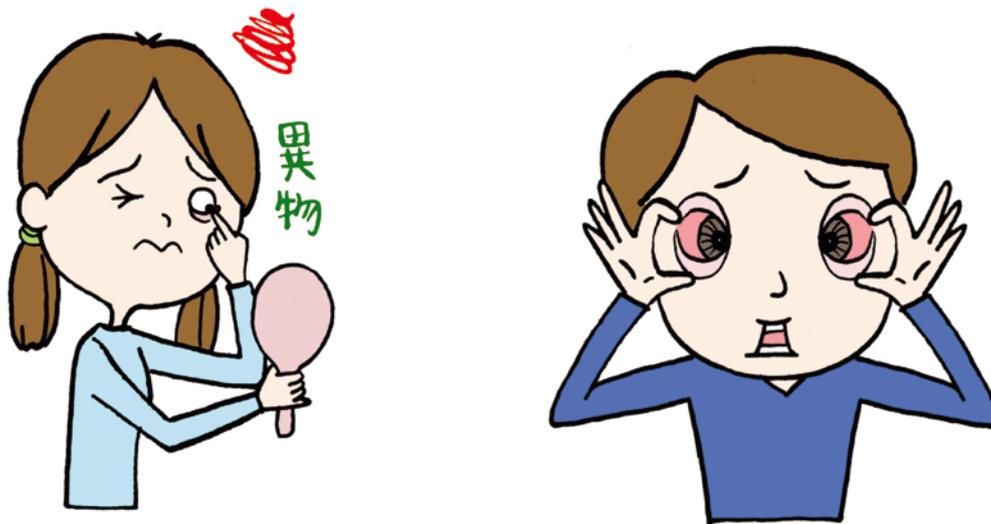


図1 前眼部の構造（日本眼科学会ホームページ「目の病気」より転載）。

2. 早期発見、早期対応のポイント

点眼薬、内服薬を使用していて「目のかすみ」、「充血」、「異物感」、「まぶしさ」などを自覚したら、放置せずにただちに医師・薬剤師に連絡してください。原因と考えられる医薬品を使用してから、これらの症状が発現するまでの期間は、早いものでは数日で、遅いものでは1ヶ月以上経ってからの場合があります。



- ※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)
- また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。<http://www.pmda.go.jp/index.html>

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（ β 遮断薬、ピロカルピン、プロスタグランジン製剤、炭酸脱水酵素阻害薬）、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、癌治療など、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

風邪薬や解熱消炎鎮痛薬などではスティーブンス・ジョンソン症候群を発症し、全身の皮膚と粘膜に広範囲に炎症を起こす。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、消化器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（ティーエスワン）でも角膜上に異型上皮が侵入する。

(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薬は、緑内障治療薬(β遮断薬、ピロカルピン、プロスタグランジン製剤、炭酸脱水酵素阻害薬)、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、消化器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(ティーエスワン)でも角膜上に異形上皮が侵入する。

(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（ティーエスワン）では異形上皮の侵入、点状表層角膜症となる。

(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。

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、内服薬の種類の確認が重要である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

1) スティーブンス・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ブンス・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。

スティーブンス・ジョンソン症候群については当該マニュアルを参照。

2) 点眼薬によるもの

中毒性角膜症による角膜上皮障害と薬剤の角膜沈着を見分ける必要がある。

3) 内服薬によるもの

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（ティーエスワン）による角膜上皮障害を見分ける必要がある。

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（ティーエスワン）による角膜上皮障害が生じた場合は可能であれば点眼薬、内服薬を中止する。

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、近医で塩酸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。

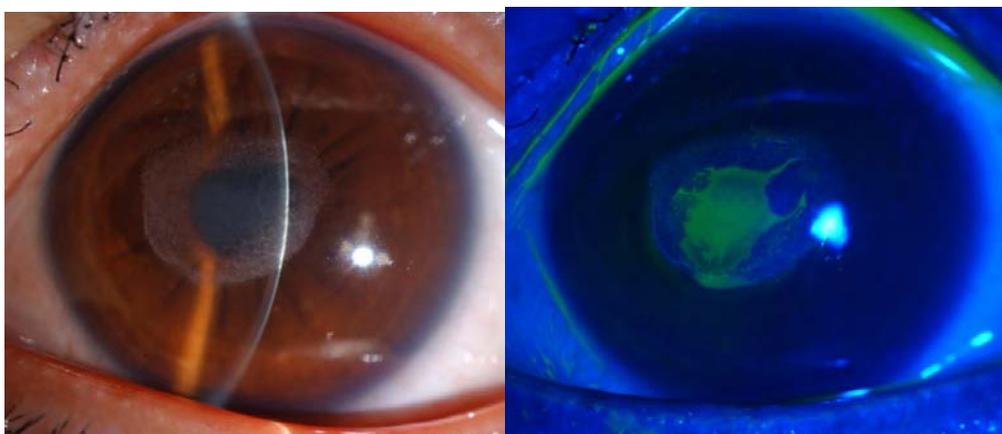


図 2 点眼麻酔薬の濫用による角膜混濁例の細隙灯顕微鏡所見.

2) 内服薬によるもの：テガフル・ギメラシル・オテラシル (ティーエスワン) 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 (ティーエスワン) 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。ティーエスワン内服は中止され、中止後7ヶ月で追加処置を行うことなく左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)。

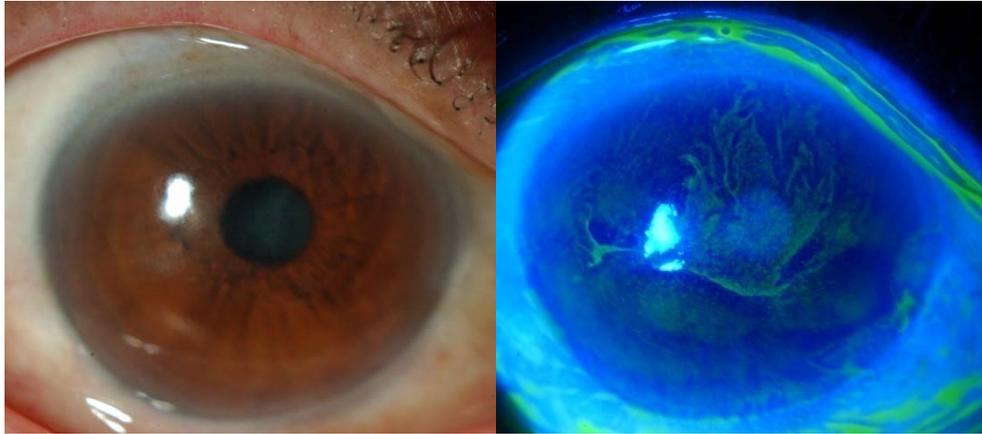


図3 テガフル・ギメラシル・オテラシル(ティーエスワン)による角膜混濁例の細隙灯顕微鏡所見.

7. 引用文献・参考資料

- 1) 西田輝夫：中毒性角膜症：角膜テキスト. エルセビア・ジャパン株式会社, 東京, 174-178, 2010.
- 2) Chikama T, Takahashi N, Wakuta M, Nishida T : Noninvasive direct detection of ocular mucositis by in vivo confocal microscopy in patients treated with S-1. Mol Vis 15 : 2896-2904, 2009.

参考 1 薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第 77 条の 4 の 2 の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したものの。

注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害 1 件・肺障害 1 件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 12.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 20 年度	角膜混濁	タクロリムス水和物	1
		リン酸ベタメタゾンナトリウム	1
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	1
		合計	3
平成 21 年度	角膜混濁	イブプロフェン	1
		合計	1

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.14.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「角膜混濁」とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「角膜障害 (SMQ)」があり、これを利用すれば対象範囲は広がるが、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) 角膜混濁	Corneal opacity
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) クロコダイルシャグリーン	Crocodile shagreen
角膜混濁、詳細不明	Corneal opacity, unspecified
角膜上皮混濁	Corneal epithelium opacity
角膜薄濁	Corneal haze
角膜斑	Macula corneae
軽度角膜混濁	Minor opacity of cornea
周辺部角膜混濁	Peripheral opacity of cornea
上皮下混濁	Subepithelial opacities
中心部角膜混濁	Central opacity of cornea