

ラタノプロストによる角膜上皮障害

小室 青, 横井 則彦, 木下 茂

京都府立医科大学眼科学教室

要 約

背景：新しい抗緑内障点眼薬であるプロスタグランジン F₂α 誘導体, ラタノプロストとβ遮断点眼薬との併用によって角膜上皮障害が生じたと考えられる2症例を経験した。

症例：症例1(82歳, 男性)および症例2(50歳, 女性)ともに, 高眼圧症で抗緑内障点眼薬を処方されていた。

所見：症例1ではβ遮断点眼薬とラタノプロスト点眼薬を併用開始1か月後, 症例2では併用開始10日後に透過性亢進型角膜上皮障害があった。角膜上皮障害

は, ラタノプロストの点眼中止および人工涙液の点眼で速やかに改善した。

結論：ラタノプロスト点眼薬とβ遮断点眼薬を併用するに当たっては, 角膜上皮障害を生じ得る可能性も考慮して, 慎重に経過を観察しながら投与する必要があると考えられた。(日眼会誌 104: 737—739, 2000)

キーワード：プロスタグランジン F₂α 誘導体, ラタノプロスト, β遮断点眼薬, 角膜上皮障害

Corneal Epithelial Disturbance During Topical Use of Latanoprost

Aoi Komuro, Norihiko Yokoi and Shigeru Kinoshita

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Abstract

Purpose : To report two cases with corneal epithelial disturbance during topical use of the new prostaglandin F₂α derivative latanoprost and a β-blocker.

Cases : Both case 1 (82-year-old male) and case 2 (50-year-old female) were treated with topical antiglaucoma drugs for ocular hypertension.

Findings : One month (case 1) and 10 days (case 2) after treatment with topical β-blocker and latanoprost, corneal epithelial disturbance occurred. The

corneal epithelial disturbance improved over several weeks with the preservative-free artificial tears after discontinuation of latanoprost and the β-blocker.

Conclusion : Careful observation is necessary during the course of treatment with latanoprost and a β-blocker. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 737—739, 2000)

Key words : Prostaglandin F₂α derivative, Latanoprost, β-blocker, Corneal epithelial disturbance

I 緒 言

1999年6月から, プロスタグランジン F₂α 誘導体の新しい緑内障点眼薬(ラタノプロスト)が臨床的に使用可能となった。本薬剤は, 従来のプロスタグランジン F₂α 誘導体点眼(イソプロピルウノプロストン)と同様に, ぶどう膜流出経路からの房水流出を促進することにより眼圧下降作用を有する。これまでイソプロピルウノプロストンとβ遮断点眼薬の併用により重症の角膜上皮障害を起こす例が報告^{1)~3)}されている。また, 最近ラタノプロストによると考えられる角膜上皮障害も報告⁴⁾されてい

るが, 本邦での報告は, 臨床試験 phase IIで副作用として角膜上皮障害が2%に発生したという報告があるが, 上皮障害の詳細は不明であるというデータ以外にはまだない。著者らは今回, β遮断点眼薬とラタノプロストの併用例にも同様の角膜上皮障害のあった症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例1: 82歳, 男性。

主 訴: 異物感。

初診日: 1995年3月17日。

別刷請求先: 602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室 小室 青
(平成12年1月18日受付, 平成12年4月17日改訂受理)

Reprint requests to: Aoi Komuro, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine,
465 Hirokoji-agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan

(Received January 18, 2000 and accepted in revised form April 17, 2000)

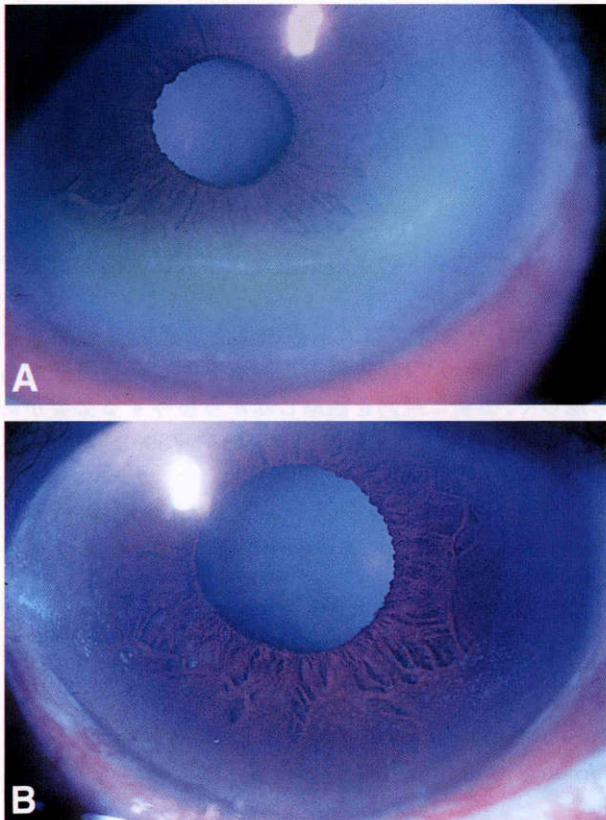


図1 症例1.

A: ラタノプロスト点眼に0.5%ベタキサロール点眼追加1か月後の角膜のフルオレセイン染色所見. Epithelial crack lineを伴う透過性亢進型角膜上皮障害がある。
B: 人工涙液点眼(両眼8回/日)1週間後の角膜のフルオレセイン染色所見. 点状表層角膜症はほぼ消失している。

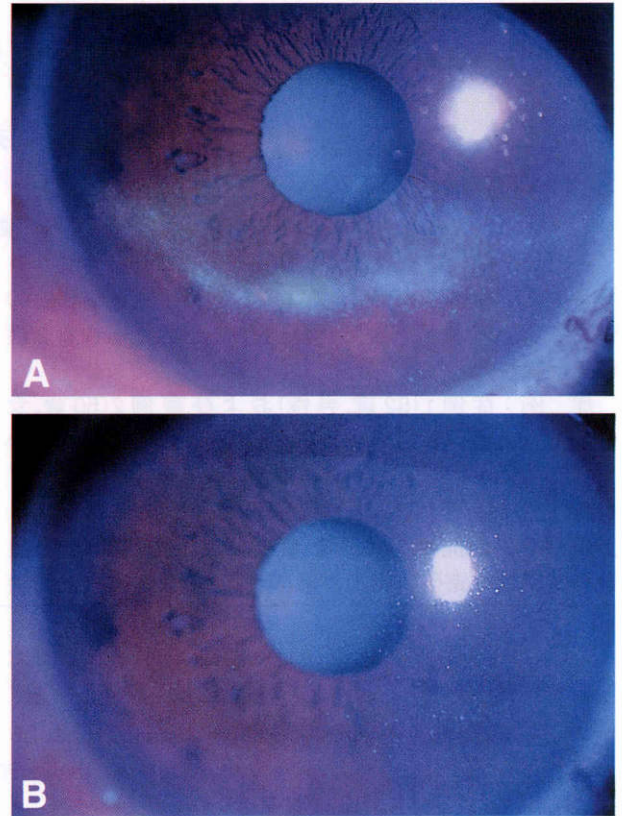


図2 症例2.

A: ラタノプロスト点眼に変更10日後の角膜のフルオレセイン染色所見. 線状に分布する角膜上皮障害と上皮の透過性亢進がある。
B: 人工涙液点眼(両眼8回/日)1か月後の角膜のフルオレセイン染色所見. 軽度の点状表層角膜症があるのみとなった。

現病歴: マイボーム腺機能不全に伴う軽度の点状表層角膜症で経過観察されていた。涙液分泌減少および涙液分泌減少を惹き起こすような基礎疾患は特になかった。1999年6月7日, 左眼32 mmHg, 右眼21 mmHgと左眼に高眼圧があったため, 左眼のみに0.5% ドルゾラミド点眼(左眼3回/日)を開始した。その後, 左眼の眼圧コントロール不良(30 mmHg)のため, 7月26日から0.5% ドルゾラミドを中止し, ラタノプロスト点眼(左眼1回/日)を開始した。8月2日には, 左眼28 mmHg, 右眼28 mmHgと眼圧下降が不十分であったため, 両眼に0.5% ベタキサロール点眼(両眼2回/日)を追加した。約1か月後の8月30日, 左眼に軽度の epithelial crack lineを伴う透過性亢進型角膜上皮障害があった。薬剤毒性による角膜上皮障害が考えられたため, ラタノプロストのみを中止し人工涙液点眼(両眼8回/日)で約1か月後に軽快した。

症例2: 50歳, 女性。

主訴: 結膜充血。

初診日: 1999年3月29日。

現病歴: 1999年3月29日に結膜充血を主訴に紹介されて受診した。涙液分泌減少および涙液分泌減少を惹き

起こすような基礎疾患は特になかった。4月6日, 右眼26 mmHgと高眼圧のため, 0.5% チモロール点眼(右眼2回/日)を開始した。両眼の結膜浮腫, 上強膜静脈の拡張, および眼球圧迫による容易な網膜中心動脈の拍動があったため, 内頸動脈海綿静脈洞瘻を疑い, 脳外科に紹介されて受診した。4月15日, 脳血管造影を施行され, 両内頸動脈海綿静脈洞瘻と確定診断された。5月11日, 右眼28 mmHg, 左眼20 mmHgと右眼の眼圧コントロールが不良のため, 右眼のみにイソプロピルウノプロストン点眼(右眼2回/日)を追加した。5月17日には, 両眼の眼圧上昇があったため(右眼25 mmHg, 左眼24 mmHg), 左眼にも0.5% チモロール(両眼2回/日), イソプロピルウノプロストン(両眼2回/日)を開始した。しかし, 眼圧コントロールが得られず, 8月23日(右眼24 mmHg, 左眼16 mmHg)両眼ともイソプロピルウノプロストンを中止し, ラタノプロスト点眼(両眼1回/日)に変更した。9月3日両眼(右眼>左眼)に透過性亢進型角膜上皮障害があったため, すべての点眼を中止し人工涙液点眼(両眼8回/日)で, 1週間後には軽度の点状表層角膜症があるのみとなった。

III 考 按

プロスタグランジン製剤による角膜上皮障害は、単独では少なく、 β 遮断点眼薬との併用によって生じやすいことが報告されている。このメカニズムとして、 β 遮断薬は、角膜上皮の特にバリアー機能が障害されやすいため⁵⁾⁶⁾、 β 遮断薬の長期使用によって角膜上皮のバリアー機能が低下した状況下では、プロスタグランジン系製剤の細胞毒性がより深層にまで影響する結果であるためと推定されている。この際、プロスタグランジン系製剤の一つであるイソプロピルウノプロストンは、上皮基底細胞に働いてその分裂・増殖を抑制するため、より強い薬剤性角膜上皮障害を生じるのではないかと考えられている⁷⁾。今回の症例でも、症例 2 では入院中の患者であったため、経過観察がよく行われており、バリアー機能が強く低下し始めたより早い時期に、その薬剤毒性に気づくことができた。一方、症例 1 では薬剤毒性に気づいた時期には、すでに epithelial crack line が生じていた。Epithelial crack line は、上皮欠損を生じる前段階の病変であるとされ、強い薬剤毒性の所見の一つである⁸⁾。この病態は、上皮の進展・移動によって上皮がメンテナンスされている状況を示しており、基底細胞の分裂が抑制されていることを暗示する所見であると考えられる。つまり、今回の症例 1 から、同じプロスタグランジン系製剤であるラタノプロストにおいてもイソプロピルウノプロストン同様の細胞分裂の抑制作用が毒性として現れるのではないかと考えられた。また、症例 2 ではイソプロピルウノプロストンからラタノプロストに点眼を変更して約 1 週間後に強い角膜上皮障害があり、ラタノプロストは 1 日 1 回点眼で強い眼圧下降作用を有するところから、角膜に対する薬剤の影響がイソプロピルウノプロストンより強い可能性も考えられる。Sudesh ら⁴⁾は 4 例のラタノプロストに起因したと考えられる角膜上皮障害について報告しているが、4 例中 2 例は糖尿病を合併していた。糖尿病においては、上皮障害をフルオレセイン染色で観察されなくとも既に角膜上皮バリアー機能が低下していることが知られている⁹⁾¹⁰⁾ため、上皮バリアー機能障害の観点からは、 β 遮断点眼薬と同様の状況にあると考えられる。今回の結果から、ラタノプロスト点眼時にも β 遮断薬点眼時には、イソプロピルウノプロストンと同様に角膜上皮障害に注意しながら慎重に経過観察する必要があると考えられた。著者らはイソプロピルウノプロストン単独点眼では角膜上皮バリアー機能の低下を示さないこと¹¹⁾¹²⁾、 β 遮断点眼薬とイソプロピルウノプロストン点眼薬を併用

した場合に有意に角膜上皮バリアー機能が低下すること¹²⁾を過去に報告している。ラタノプロスト点眼がイソプロピルウノプロストン点眼と同様、単独では角膜上皮バリアー機能の低下を示さない¹¹⁾¹²⁾かどうかは興味のあるところであり、現在、角膜上皮バリアー機能の観点から検討中である。

文 献

- 1) 阪本吉広, 岩崎直樹, 前田直之, 渡部 仁, 切通 彰, 井上幸次, 他: プロスタグランディン F2 α 点眼薬による角膜上皮障害. 臨眼 49: 1845—1848, 1995.
- 2) 粉川範子, 横井則彦, 松本康宏, 西田幸二, 小室 青, 新谷明子, 他: 抗緑内障点眼薬により難治性角膜上皮障害を生じた 7 症例. 臨眼 50: 1105—1108, 1996.
- 3) 橘 信彦, 木村泰朗, 石井るみ子, 藤田邦彦, 土至田宏, 佐渡一成, 他: イソプロピルウノプロストン(レスキュラ)点眼薬によると思われる角膜上皮障害. あたらしい眼科 13: 1097—1101, 1996.
- 4) Sudesh S, Cohen EJ, Papuano CJ, Wilson RP: Corneal toxicity associated with latanoprost. Arch Ophthalmol 117: 539—540, 1999.
- 5) 新谷明子, 横井則彦, 松本康宏, 石橋 健, 木下 茂: β 遮断薬点眼の角膜上皮バリアー機能に対する影響. 臨眼 49: 395—397, 1995.
- 6) 瀬川雄三, 永井智子, 田中紀子, 西山敬三: β 遮断点眼剤の家兎角膜への影響. 臨眼 79: 2284—2288, 1995.
- 7) 俊野敦子, 岡本茂樹, 島村一郎, 宮本二美, 原 祐子, 児玉俊夫, 他: プロスタグランディン F2 α イソプロピルウノプロストン点眼薬による角膜上皮障害の発症メカニズム. 日眼会誌 102: 101—105, 1998.
- 8) 大橋裕一, 木下 茂, 細谷比左志, 李 三榮, 荒木かおる, 切通 彰, 他: 角膜上皮の新しい病態—epithelial crack line. 臨眼 46: 1539—1543, 1992.
- 9) Chang SW, Hsu HC, Hu FR, Chen MS: Corneal autofluorescence and epithelial barrier function in diabetic patients. Ophthalmic Res 27: 74—79, 1995.
- 10) Göbbels M, Spitznas M, Oldendoerp J: Impairment of corneal epithelial barrier function in diabetics. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 227: 142—144, 1989.
- 11) 小室 青, 横井則彦, 松本康宏, 木下 茂: イソプロピルウノプロストン点眼の角膜上皮バリアー機能に及ぼす影響. あたらしい眼科 13: 442—444, 1996.
- 12) 小室 青, 横井則彦, 松本康宏, 木下 茂: PGF2 α 点眼の角膜上皮バリアー機能に及ぼす影響. 臨眼 50: 1109—1111, 1996.