

薬剤性の偽眼類天疱瘡が疑われた 1 例

久保 勝文¹⁾, 桜庭 知己²⁾, 荒井 優子³⁾, 中沢 満¹⁾¹⁾ 弘前大学医学部眼科学教室, ²⁾ 青森県立中央病院眼科, ³⁾ 弘前市立病院眼科

要 約

背景：進行した角結膜瘢痕性疾患では、高度の涙液分泌低下および涙道閉塞となる。結膜瘢痕化が軽度にもかかわらず、涙道閉塞症を伴った薬剤性の偽眼類天疱瘡が疑われた 1 例を報告する。

症 例：69 歳、女性。緑内障、眼瞼結膜炎、涙嚢炎、涙道障害の診断で、0.5% マレイン酸チモロール、0.1% 塩酸ジピペフリン、0.3% オフロキサシン、0.1% フルオロメトロンの点眼治療を 2 年間続けた。

所 見：軽度の角膜びらん、眼瞼炎および瞼結膜に充血および混濁があった。点眼を継続し涙点閉鎖に至った。涙嚢炎に対し涙嚢鼻腔吻合術を行い、その後、抗緑内障点

眼薬を中止した。涙点部は結膜上皮組織が覆い、球結膜組織では、上皮下に少数のリンパ球、形質細胞が浸潤していた。点眼中止後、眼瞼炎および結膜炎は軽快したが、涙丘部や球結膜内側部の瘢痕化は進行した。

結 論：本症例は除外診断の結果、抗緑内障薬による薬剤性の偽眼類天疱瘡と考えられた。(日眼会誌 105: 189—192, 2001)

キーワード：抗緑内障薬、偽眼類天疱瘡、涙嚢鼻腔吻合術、涙点閉鎖、涙小管閉塞

A Case of Suspected Drug-induced Ocular Pemphigoid

Masabumi Kubo¹⁾, Tomoki Sakuraba²⁾, Yuko Arai³⁾ and Mitsuru Nakazawa¹⁾¹⁾ Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine²⁾ Department of Ophthalmology, Aomori Prefectural Central Hospital³⁾ Department of Ophthalmology, Hirosaki City Hospital

Abstract

Background : Lacrimal obstruction can occur as a complication of ocular cicatricial pemphigoid. We report a patient who was diagnosed as having drug-induced ocular cicatricial pemphigoid associated with acquired lacrimal canalicular obstruction in spite of relatively mild subconjunctival scar formation.

Case : The patient was a 69-year-old woman. She had been treated for glaucoma, blepharoconjunctivitis, dacryocystitis, and lacrimal canalicular obstruction for two years with topical administration including 0.5% timolol maleate, 0.1% dipivefrine hydrochloride, 0.1% fluorometholone, and 0.3% ofloxacin. The patient had moderate conjunctival hyperemia without shortening of the inferior conjunctival sac, corneal ulceration, neovascularization, and keratinization. Lacrimal canalicular obstruction progressed further as topical ocular medications were continued. Topical anti-glaucoma medications were stopped after dacryocystorhinostomy. Although the bleph-

aroconjunctivitis was improved, left inferior conjunctival symblepharon, and medical canthal keratinization was progressive despite the use of topical corticosteroids. The conjunctival biopsy specimen showed the lacrimal punctum covered with proliferated conjunctival epithelium. There was a moderate stromal infiltration of small lymphocytes and plasma cells. We diagnosed this patient as having drug-induced ocular cicatricial pemphigoid caused by topical anti-glaucoma medications.

Conclusion : Lacrimal canalicular obstructions may occur with the topical anti-glaucoma medications even when subconjunctival scarring is mild. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 189—192, 2001)

Key words : Anti-glaucoma medications, Ocular cicatricial pemphigoid, Dacryocystorhinostomy, Lacrimal canalicular obstruction, Lacrimal punctum obstruction

別刷請求先：036-8562 弘前市在府町 5 弘前大学医学部眼科学教室 久保 勝文
(平成 12 年 5 月 2 日受付, 平成 12 年 8 月 23 日改訂受理)

Reprint requests to: Masabumi Kubo, M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifu-cho Hirosaki 036-8562, Japan.

(Received May 2, 2000 and accepted in revised form August 23, 2000)

I 緒 言

抗緑内障薬として用いられる点眼薬は、ocular surface に様々な影響を与え、時に副作用を起こすこともある。特に、重大な合併症の一つとして、薬剤性の偽眼類天疱瘡 (drug-induced ocular cicatricial pemphigoid) が Patten ら¹⁾が最初に報告し、以後、角膜上皮障害、ドライアイなどが報告^{2)~8)}されている。偽眼類天疱瘡が進行し末期になれば、高度の涙液分泌低下と結膜瘢痕化から瞼球癒着となり、涙点閉鎖や涙小管閉塞などの涙道障害が出現する⁷⁾⁸⁾。これらの抗緑内障点眼薬による副作用は、今までの報告では角結膜に限定され、一般には点眼を中止すれば症状は改善もしくは停止すると思われる⁴⁾。しかし、今回我々は結膜瘢痕化が軽いにもかかわらず涙点閉鎖および涙小管閉塞となり、点眼中止後も結膜瘢痕化や涙道閉塞が進行し、涙道確保のために行った涙囊鼻腔吻合術も失敗に終わった1例を経験したので報告する。

II 症 例

患 者：69 歳、女性。

初 診：1998 年 3 月 25 日。

主 訴：両眼涙流。

現病歴：1996 年 5 月から、ぶどう膜炎および緑内障を指摘され、0.3% オフロキサシン、0.1% フルオロメトロン、0.5% チモロール、0.1% ジピペフリンを開始した。1996 年 10 月には両流涙症状が出現し、この時点では右鼻涙管閉塞のみであった。その後も同様の点眼薬を継続し、1997 年 3 月から 1998 年 3 月までの 1 年間に両眼とも涙囊炎を繰り返し、右鼻涙管閉塞症および左上上下涙小管閉塞も出現し、涙道手術目的で当科紹介となった。

初診時所見：矯正視力は右眼 1.0、左眼 0.9。眼圧は右眼 16 mmHg、左眼 18 mmHg。両眼に偽落屑症候群が観察された。フルオレセイン染色で全体型の軽度の点状角膜びらんがあり、眼瞼炎も合併していた。結膜は充血、混濁していたが、結膜瘢痕化や瞼球癒着はなく、涙点と思われる凹みの位置は判明可能であった (図 1)。軽度の角膜びらは全体型であるため、抗緑内障点眼薬が原因と考えた。通水検査で、右鼻涙管閉塞症、左上涙点閉鎖および下涙小管閉塞と診断した。眼底検査では両視神経乳頭陥凹/視神経比が 0.8 であり、また、視野所見から緑内障と診断し、0.5% チモロールと 0.1% ジピペフリン点眼を継続した。しかし、鼻涙管閉塞症に対して観血的治療を希望しなかったことや、角膜びらんが軽度であったため同様の点眼で経過観察を続けた。

経過中、眼瞼炎は変化せず涙道閉塞は進行して流涙症状も悪化し、1998 年 11 月に両上下涙点が閉鎖した (図 2)。角膜びらは軽度のままで、変化がなかったにもかかわらず、特に左眼の上下の涙点は全く不明となり、結膜は、著しい充血、混濁、肥厚を呈していた。涙液メニスカス

も 1.0 mm と高く、流涙感を強く訴えたため、涙道の確保を目的に、11月に右眼、12月に左眼涙囊鼻腔吻合術 (DCR) を施行した。まず、顕微鏡下で涙点部分を検索し、涙点を覆っていた組織を切除し涙小管閉塞を穿破し、涙管通水試験により鼻涙管閉塞を確認した。涙点を覆っていた組織は、直ちに 2% グルタルアルデヒドで固定した。左眼 DCR の術中に、結膜の充血、混濁、肥厚に加え、結膜囊の短縮、涙点から結膜に及ぶ偽膜様組織があり、涙点閉鎖の原因は感染性の慢性涙囊炎ではなく、薬剤性結膜上皮障害による涙点閉鎖および涙小管閉塞の可能性もあると判断し、抗緑内障薬をすべて中止した。

抗緑内障薬中止後は、0.3% オフロキサシン、0.1% フルオロメトロンのみ点眼を継続し、結膜の充血、混濁、肥厚および眼瞼炎は著しく改善した。しかし、結膜瘢痕化や瞼球癒着は停止せずに逆に進行した (図 3)。特に左眼の涙点、涙丘付近の瘢痕化および角化が進行し、それにつれて留置したシリコンチューブが埋没しはじめ、患者がシリコンチューブに対する違和感を訴えたため、1999 年 3 月にシリコンチューブを抜去した。しかし、シリコンチューブ抜去後も特に左眼の瞼球癒着は進行し、鼻涙管は再閉塞した (図 4)。この時点で行ったシルマテス I 法では、右眼 12 mm、左眼 10 mm であった。術中に除去した涙点を覆っていた部分の組織のトルイジンブルー染色所見では (図 5)、結膜上皮様組織が覆っていた。同時期に 6 時の輪部から採取した球結膜では、多層の立方上皮や扁平上皮が観察されたが、goblet 細胞は観察されなかった。上皮下に少数のリンパ球、形質細胞および好中球が浸潤していた (図 6)。また免疫染色を行ったが、IgG、IgA、C₃、C₄、Clq はすべて陰性であった。DCR 時に採取した涙囊にも、多数の炎症細胞が浸潤していた (図 7)。

III 考 按

偽眼類天疱瘡は、抗緑内障点眼薬を長期に使用している患者に発症し、一見眼類天疱瘡に類似の臨床所見を呈する疾患であると Patten ら¹⁾が最初に報告し、その後も報告^{2)~8)}されている。原因とされている抗緑内障点眼薬は、点眼初期から ocular surface に対して影響を与えていることも報告⁹⁾¹⁰⁾されている。偽眼類天疱瘡が進行し stage 3 や stage 4 となれば、涙液が減少し角結膜上皮が角化し涙点閉塞や涙小管閉塞も出現する⁷⁾。しかし、涙点、涙小管および鼻涙管への影響について重点を置いた報告¹¹⁾は少ない。

偽眼類天疱瘡の鑑別診断としては、Stevens-Johnson 症候群、角結膜化学腐食などが考えられる。関節痛や全身の皮膚に水疱を伴う滲出性の紅斑がないため Stevens-Johnson 症候群は否定され、また既往歴や職業歴からも角結膜化学腐食は否定された。

本症例は、抗緑内障点眼薬使用中に瞼結膜の充血、混濁、肥厚が増悪し、抗緑内障点眼薬中止後に眼瞼結膜炎は

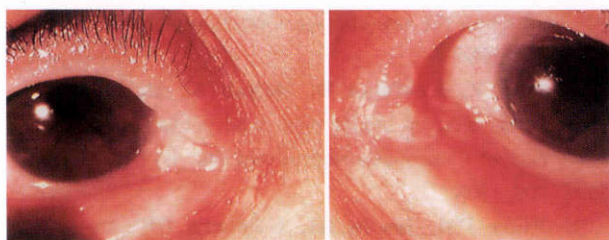


図 1 強い眼瞼結膜炎で、涙点の位置がかるうじて判別できる。



図 2 眼瞼結膜炎があり、上下涙点が閉鎖、涙点の部位が判別できない。



図 3 緑内障点眼薬を中止し、結膜炎は改善したが、特に左眼涙丘付近に強い癒痕化。



図 4 シリコンチューブを抜去したが、癒痕化は進行した。

速やかに改善したことから、薬剤性であると考えられる。また、今回の症例では、角膜びらんは軽度で、涙液産生状態も正常で、また 6 時の輪部から採取した球結膜の免疫染色で陽性所見はなかった。しかし、内眼角部の癒痕化や角化が強く、加えて涙小管閉塞や涙嚢炎を合併していた。そのため、今回の症例は内側部の結膜および涙小管や涙嚢が炎症の標的であったと思われる。

瞼球癒着については、下球結膜の癒痕化が観察されて、Mondino の分類⁷⁾では stage 2 の 25~50% の結膜短縮に相当すると考えられた。長期間抗緑内障薬を使用してい

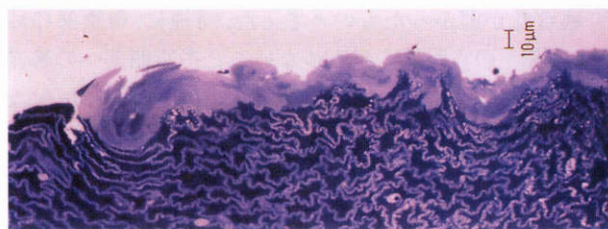


図 5 涙点を覆っていた組織(トルイジンブルー染色)。瞼結膜の上皮様組織と考えられる。



図 6 球結膜のヘマトキシリン・エオジン染色。多層の立方上皮や扁平上皮がある。上皮下に少数のリンパ球、形質細胞および好中球が浸潤している。

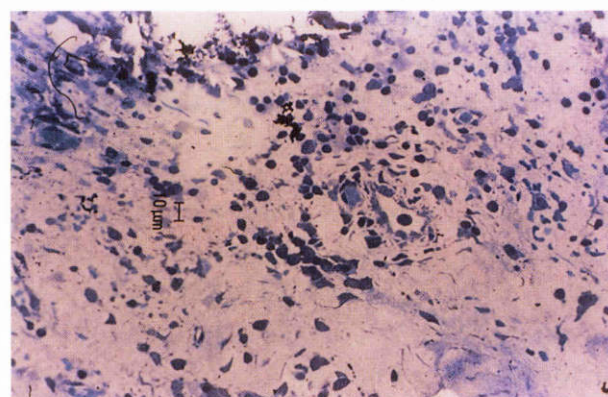


図 7 涙嚢のトルイジンブルー染色。炎症細胞が多数浸潤している。

た症例では、全体で 7 例/14 例、特に 1 年以上抗緑内障薬を使用している症例では 7 例/7 例(100%)に結膜癒痕化、円蓋部の短縮化、内眼角部の上皮化、強い内側部の瞼球癒着が発生したと報告¹¹⁾されている。今回、なぜ内側部に強い癒痕化を起こしたかははっきりとした理由は不明であった。しかし、瞬目により抗緑内障薬が内眼角部に集められ濃度が高い状態となり、さらに涙点が閉鎖したため暴露時間が長くなるという条件が重なり、内側部は癒痕化が強くなったと考えた。また、外側部では主涙腺からの涙液の分泌により抗緑内障薬の濃度が低い状態であったた

め、癍痕化が弱かったものと考えた。同様に、角膜部の障害は角膜上の点眼液の量が少ないことや点眼薬への暴露時間が少ないことで、眼瞼結膜に比較して障害が少なかったと考えられた。原因として考えられるチモロールとジピペフリンは、ピロカルピンと同様に、偽類天疱瘡の原因であると知られている点眼成分である¹¹⁾²⁾⁹⁾¹⁰⁾。また、点眼成分やこれらに含まれる防腐剤による細胞障害の影響も考えられ¹²⁾、慢性的な上皮障害も遷延していたと思われる。涙液中の薬剤が結膜に影響を及ぼすなら、涙液は涙道内を通過するので涙小管内壁および涙嚢にも同様の影響を与える¹¹⁾と考えられた。

治療については、抗緑内障薬を中止しステロイド点眼薬を用い眼瞼結膜炎は消退させることはできたが、癍痕化の進行を抑制できなかった。DCRについては、以前の報告¹¹⁾や広範な涙小管閉塞でも閉塞を穿破した後であればDCRは可能と考え¹³⁾行った。今回のような涙点閉鎖を合併した鼻涙管閉塞症では、まず涙点切開が選択されるべきであるが、今回は癍痕化が強いので、涙点閉鎖治療とDCRの術後成績を良くするため、初回からDCRにシリコーンチューブ留置を併せて行った¹⁴⁾。しかし、内眼角部の角化とともに涙点、涙小管は再閉塞し涙道の確保はできなかった。結果から考えると、様々な合併症や治療成績が不良であることの問題があるが、全身的な免疫抑制剤やステロイドの使用⁸⁾¹⁵⁾¹⁶⁾やマイトマイシンCの点眼¹⁷⁾なども同時期に考慮する余地があったかも知れず、今後の検討課題と思われた。

したがって、抗緑内障点眼薬を用いている場合、重篤な角結膜病変が生じる可能性に加え涙点閉鎖を含んだ涙道閉塞病変が起こる可能性を念頭に置き、逆に結膜炎、涙点閉鎖および涙小管閉鎖などの初期変化があった場合、抗緑内障薬に対する副作用である可能性を考慮に置いて重篤になる前に未然に対処することが重要であると考えられる。

本論文の要旨は第23回日本眼科手術学会(平成12年1月27日、名古屋)において報告した。

文 献

- 1) Patten JT, Cavanagh HD, Allansmith MR: Induced ocular pseudophthalmoid. *Am J Ophthalmol* 82: 272—276, 1976.
- 2) Pouliquen Y, Patey A, Foster CS, Goichot L, Savoldelli M: Drug-induced cicatricial pemphigoid

- affecting the conjunctiva. *Ophthalmology* 93: 775—783, 1986.
- 3) Butt Z, Kaufman D, McNab A, McKelvie P: Drug-induced ocular cicatricial pemphigoid: A series of clinicopathological reports. *Eye* 12: 285—290, 1998.
- 4) Fiore PM, Jacobs IH, Goldberg DB: Drug-induced pemphigoid. A spectrum of diseases. *Arch Ophthalmol* 105: 1660—1663, 1987.
- 5) Herbort CP, Matter M, Uffer S: Topical retinoic acid treatment of drug-induced pseudophthalmoid. *Ophthalmologica* 193: 27—33, 1986.
- 6) 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.
- 7) Mondino BJ, Brown SI: Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 88: 95—100, 1981.
- 8) Mondino BJ, Brown SI: Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 96: 453—459, 1983.
- 9) 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.
- 10) 宮崎正人, 青山裕美子, 落合恵蔵, 上野聰樹: 抗緑内障点眼薬の角膜上皮バリアー機能への影響に関する検討. *眼紀* 49: 811—816, 1998.
- 11) Alan A McNab, FRACO, FRACS: Lacrimal canalicular obstruction associated with topical ocular medication. *Aust Ophthalmol* 26: 219—223, 1998.
- 12) 大竹雄一郎, 山田昌和, 佐藤直樹, 濱野 孝, 今安正樹, 坪田一男: 点眼薬中の防腐剤による角膜上皮障害について. *あたらしい眼科* 8: 1599—1603, 1991.
- 13) 宮本寛知, 吉井 大, 中谷 智, 菊池泰弘, 沖坂重邦, 海江田純彦: 広範な涙小管閉塞部の手術経験. *眼科手術* 11: 117—119, 1998.
- 14) 吉井 大, 伊藤 玲, 沖坂重那: 涙点・涙小管閉塞5症例の手術経験. *眼科手術* 12: 475—477, 1999.
- 15) Foster CS, Wilson LA, Ekins MB: Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 89: 340—353, 1982.
- 16) Neumann R, Tauber J, Foster CS: Remission and recurrence after withdrawal of therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 98: 858—862, 1982.
- 17) 河野政信, 盛 隆興, 久保田浩, 下奥 仁, 松岡孝昌: マイトマイシンC点眼が奏功した眼類天疱瘡の1例. *あたらしい眼科* 10: 133—136, 1993.