

アミオダロン投与中にみられた角膜症

佐久間俊郎¹⁾²⁾, 中安 清夫²⁾, 金井 淳²⁾¹⁾岩手県立磐井病院眼科, ²⁾順天堂大学医学部眼科学教室

要 約

背 景 : アミオダロンを内服した 17 例について検討した。

症 例 : 男性 13 例, 女性 4 例。年齢は平均 65.7 歳で, 経過観察期間は 120~1,085 日であった。経過観察期間中に角膜症がみられたのは 7 例 (41.2%) であった。角膜症の程度は, 年齢, 投与量, 投与期間に一定の傾向はみられず, アミオダロン投与開始から角膜症発症までの期間および量についても相関はなかった。このうち 2 例に対して, 角膜上皮, 結膜上皮, 水晶体前囊, 涙液のアミ

オダロンによる影響について組織学的検索を行った。角膜上皮, 水晶体前囊にはアミオダロンによる影響がみられたが, 結膜上皮, 涙液にはなかった。

結 論 : アミオダロン角膜症は, 長期投与の指標および他の合併症の発症を予想する上で有力な指標となると考えられた。(日眼会誌 105 : 399—405, 2001)

キーワード : アミオダロン, 角膜症, 白内障, 組織学的検索

Amiodarone-induced Keratopathy

Toshiro Sakuma¹⁾²⁾, Kiyoo Nakayasu²⁾ and Atsushi Kanai²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Iwai Hospital²⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

Abstract

Background : We studied 17 patients who received oral administration of amiodarone.

Cases : The patients were 13 males and 4 females with the mean age of 65.7 years. The periods of follow-up observation ranged from 120 to 1,085 days. Keratopathy was found in 7 cases (41.2%), during the follow-up period. The grade of keratopathy showed no fixed tendency in age, total drug dose, or duration of administration, nor was there any correlation between the grade on the one hand and the period from inception of amiodarone administration to the development of keratopathy and total drug dose on the other. The effects of amiodarone on the

cornea, conjunctival epithelium, anterior subcapsular lens, and tear fluid were studied histologically in 2 cases. Effects of amiodarone were found in the cornea and anterior subcapsular lens, but not in the conjunctival epithelium and tear fluid.

Conclusion : It is possible that keratopathy may be an indicator for long-term administration and for predicting the development of other complications of amiodarone. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 399—405, 2001)

Key words : Amiodarone, Keratopathy, Cataract, Histologically study

I 緒 言

アミオダロンは, これまでも各種の不整脈, 特に他剤抵抗性致死性不整脈に有効な薬剤として優れた効果を示すことが報告されている。しかし, 有効性がみられる反面, 副作用の発現率が高く, しかも, その種類が多いこともよく知られている。例えば, 肺線維症, 間質性肺炎, 肝機能異常, 甲状腺機能異常, 光線過敏症や消化器

症状などである¹⁾。その中でも眼科領域では角膜症が最もよく知られており, 他にも白内障²⁾, 霰粒腫への色素沈着³⁾, 視神経症⁴⁾の報告がみられる。

今回, 我々はアミオダロンを内服している 17 例について眼科的検査を行い, 経過を観察し, 検討を行ったので報告する。また, アミオダロンによる眼組織への影響について, 病理組織学的にも検討を行ったので併わせて報告する。

別刷請求先 : 〒113-8421 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 佐久間俊郎

(平成 12 年 4 月 18 日受付, 平成 12 年 12 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to : Toshiro Sakuma, M. D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

(Received April 18, 2000 and accepted in revised form December 12, 2000)

表 1 症例

症例	性別	年齢	基礎疾患	経過観察 期間(日)	総投与量 (g)	角膜症出現ま での期間(日)	角膜症出現まで の投与量(g)	grade の 変化
1	男	69	発作性心房細動	1085	206.8	419	86.6	I → III
2*	男	69	発作性心房細動	831	141.8	363	74.6	I → III
3	女	74	発作性心房細動	825	239.7	193	50.1	I → III
4	男	71	拡張型心筋症, 心房細動	647	52	260	52	I → III
5	男	52	発作性心房細動	357	108.6	~93	~21.4	II → III
6	男	71	発作性心房細動	213	111	~154	~33.6	II → III
7*	男	54	発作性心房細動, 心室性頻拍	210	42	122	27.2	I → III
8	男	50	発作性心房細動	542	161.9			
9	男	66	拡張型心筋症, 心室性頻拍	255	51			
10	女	58	発作性心房細動	254	60.15			
11	女	65	拡張型心筋症, 心室性頻拍	254	50.8			
12	男	65	肥大型心筋症, 心房細動	193	40.2			
13	男	72	拡張型心筋症, 心室性頻拍	158	36.6			
14	男	71	発作性心房細動	149	32.6			
15	女	77	発作性心房細動	120	48			
16	男	64	発作性心房細動	68	13.6			
17+	男	69	発作性心房細動	174	34.8			

*: アミオダロン投与を途中で中止した症例

+: 経過観察期間中死亡した症例

II 症 例

症例は、岩手県立磐井病院循環器内科でアミオダロン投与を行った 17 例である。男性 13 例, 女性 4 例, 平均年齢 65.7 歳 (50~77 歳) である。基礎疾患は、発作性心房細動 11 例, 拡張型心筋症に伴う心室性頻拍 4 例, 拡張型心筋症に伴う心房細動 1 例, 肥大型心筋症に伴う心房細動 1 例である。経過観察期間は平均 372.6 日 (120~1,085 日) である。眼科的検査は、アミオダロン投与前、投与 1 か月後ならびに投与中は 3 か月毎に行った。観察方法としては、視力検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡所見を基に Orlando の分類⁹⁾に準じて分類を行った (表 1)。症例 5, 6 は、アミオダロン投与前の眼科検査は行われておらず、初診時にすでに角膜症がみられた。また、経過観察期間中に角膜症の程度が増してきたものもあったが、経過観察最終時には、全症例が grade III で進行が止まっていた。角膜症出現例のうち、2 例は全身的な副作用が強く途中で投与を中止し、その後、5 か月経過観察したが、角膜症の程度に変化はなかった。

アミオダロン投与を行った 17 例のうち、7 例 (男性 6 例, 女性 1 例) (41.2%) に角膜症がみられた。角膜症出現例の平均年齢は 65.7 歳 (52~74 歳) で、出現までの期間は平均 223.2 日 (93~419 日), 出現までのアミオダロン投与量は平均 49.4 g (21.4~86.6 g) であった。また、角膜症出現例の平均年齢は 65.7 歳 (50~79 歳) で、経過観察期間は平均 216.7 日 (68~542 日), これまでのアミオダロン総投与量は平均 50.6 g (24~161.9 g) であった。角膜症出現例と非出現例の比較を表 2 に示した。

今回、これらの症例の中で、白内障の 1 例 (症例 3) に対しては、水晶体超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術

表 2 角膜症の出現症例と非出現例の比較

	角膜症出現例	角膜症非出現例
性別	男 6 女 1	男 7 女 3
平均年齢	65.7 歳 (52~74 歳)	65.7 歳 (50~79 歳)
角膜症発症までの平均投与量, 平均総投与量	49.4 g (21.4~86.6 g)	50.6 g (24~161.9 g)
角膜症発症までの平均観察期間, 平均総観察期間	223.4 日 (93~419 日)	216.7 日 (68~542 日)
角膜症の左右差	なし	——
最終観察時の角膜症の程度 (Orlando の分類)	grade 3	——

を施行し、その際に得られた水晶体前囊に対して、アミオダロンによる影響について組織病理学的検索を行った。また、角膜症の病態について検査を希望する患者 (症例 4) の角膜上皮、結膜上皮に対してもアミオダロンによる影響について組織病理学的検索を行った。すなわち、0.4%塩酸オキシプロカイン点眼後、角膜上皮、結膜上皮をゴルフ刀で擦傷し各々の組織片を採取した。得られた角膜上皮、結膜上皮水晶体前囊は 2%グルタルアルデヒドで固定、その後 1%オスミウム酸で固定し、以下型のごとく系列アルコールで脱水し、プロピレンオキサイトで置換し、エポキシ樹脂に包埋した。超薄切片作製後、染色を施し、電子顕微鏡で観察を行った。なお、検査に先立ち、その目的および方法、さらに検査後に想定される症状についても口頭で説明し患者の理解を得た。この 2 例の病歴、細隙灯顕微鏡所見について簡単に記述する。

症例 3 : 74 歳, 女性。

主 訴 : アミオダロンの眼科的副作用精査。

既往歴・家族歴 : 特記すべき事項はない。

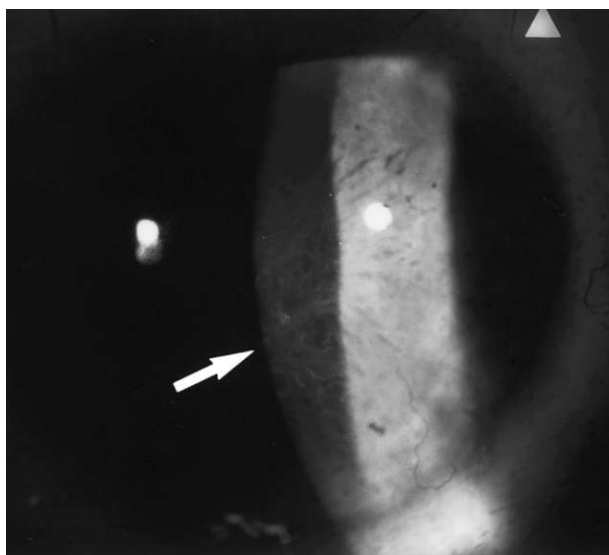


図 1 左眼(アミオダロン投与後 1 年)($\times 16$).

左右差なく、両眼とも瞳孔下縁に沿い水平方向に線状に延びる色素沈着と角膜中央よりやや下に中心をもつ放射状の色素沈着が存在し、渦巻き状になりかけている。角膜混濁の色調は茶褐色で上皮深層にみられる(矢印)。

現病歴：1997 年に胸部不快感を訴え、発作性心房細動と診断された。その後、他剤治療薬抵抗性のため同年 6 月からアミオダロン投与が開始された。本薬剤の導入量は 400 mg/日、維持量は 200 mg/日であった。

投与前眼科的所見：視力は右眼 0.07(0.4 X-1.00 D=cyl-1.75 DAx 15°), 左眼 0.03(0.4 X-7.00 D)で、眼圧は両眼とも 13 mmHg であった。前眼部には異常はなく、中間透光体には老人性白内障があった。眼底検査では、網脈絡膜萎縮、網膜周辺部格子状変性が観察された。

経過：1997 年 12 月(投与開始 6 か月後)、両眼角膜の瞳孔領下縁に沿い、水平方向に線状に延びる茶褐色で微細顆粒状の上皮内色素沈着があった。左右同程度であり、Orlando の分類では grade I に相当した。1999 年 6 月(投与開始 2 年後)には、両眼角膜の色素沈着は渦巻き状に拡大し、Orlando の分類で grade III に進行した(図 1)。この頃から両眼の視力低下を訴え、老人性白内障の進行をみたため、1999 年 6 月 16 日左眼水晶体超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術を、また同年 6 月 23 日右眼水晶体超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術を行った。1999 年 9 月(投与開始 2 年 3 か月後)、角膜所見には変化なく、視力も、右眼 0.05 XIOL (0.6 XIOLX-3.75 D), 左眼 0.05 XIOL (0.8 XIOLX-3.75 D=cyl-0.5 DAx 130°)と改善した。眼底検査所見も変化はみられなかった。

スペキュラマイクロスコープによる角膜内皮細胞密度は、右眼 2141/mm², 左眼 2090/mm²で角膜内皮に異常はみられなかった。

白内障手術時に得られた水晶体前囊および水晶体上皮

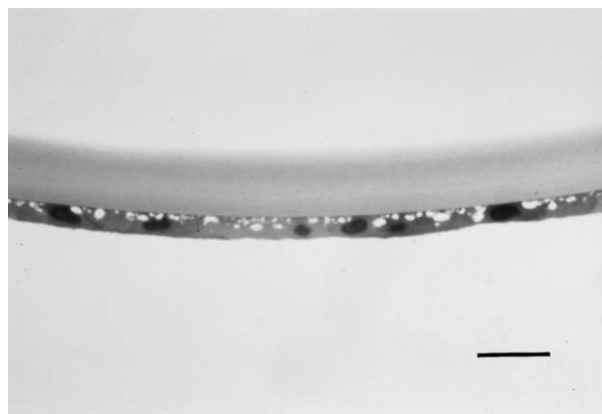


図 2 症例 3 の水晶体前囊光学顕微鏡写真(トルイジンブルー染色)。

水晶体上皮細胞には空胞変性がみられる。バーは 20 μ m

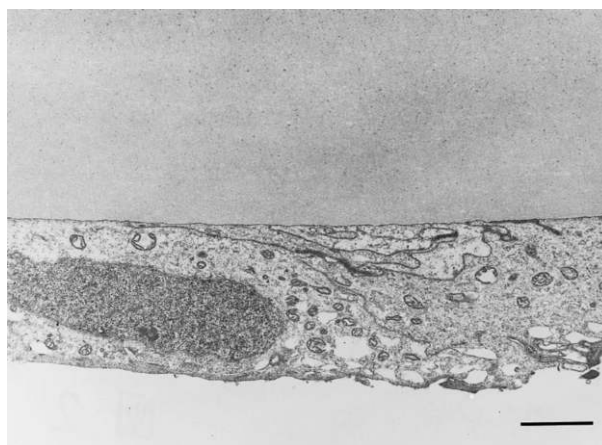


図 3 症例 3 の水晶体前囊電子顕微鏡写真(弱拡大)。

水晶体上皮細胞には空胞変性がみられる。また、前囊外側 3 分の 1 付近に、電子密度の高い細かい沈着物が僅かにみられる。バーは 2 μ m

細胞の組織学的観察：

光学顕微鏡および電子顕微鏡による観察では、水晶体上皮細胞に空胞変性がみられた(図 2)。また、一部のミトコンドリアは膜様構造を失い、細胞質内の電子密度は、一様に低下していた。水晶体前囊は外側 3 分の 1 付近に、電子密度の高い細かい沈着物がみられた(図 3)。強拡大で観察すると、沈着物は約 10~80 nm の粉状、顆粒状を呈していることが、より明瞭に確認できた(図 4)。

以後、3 か月毎に経過観察を行っているが、角膜所見に変化はみられていない(1999 年 12 月現在)。

症例 4：71 歳、男性。

主 訴：アミオダロンの眼科的副作用精査。

既往歴・家族歴：特記すべき事項はない。

現病歴：1998 年に拡張型心筋症と診断された。その後、拡張型心筋症に伴う心房細動のため、同年 1 月からアミオダロン投与が開始された。本薬剤の導入量は 400 mg/日、維持量は 200 mg/日であった。

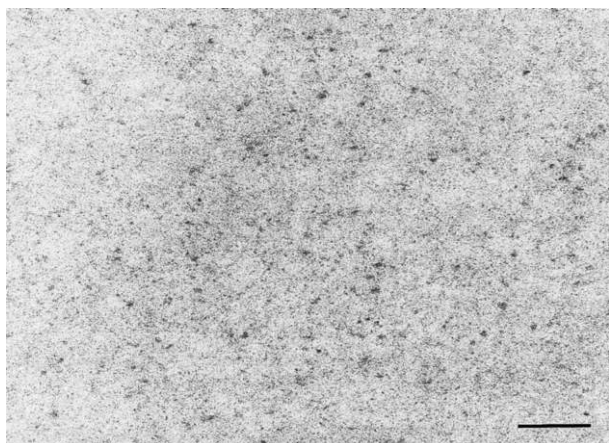


図 4 症例 3 の水晶体前嚢電子顕微鏡写真(強拡大).
強拡大では、電子密度の高い細かい顆粒状の沈着物がより明瞭にみられる。バーは 0.5 μm

投与前眼科的所見：視力は右眼 0.1(1.0 X-1.75 D=cyl-1.0 DAx 40°), 左眼 0.1(1.0 X-1.75 D=cyl-1.0 DAx 170°)で、眼圧は両眼とも 13 mmHg であった。前眼部、中間透光体、眼底の検査では、水晶体に軽度白内障をみる以外には異常はみられなかった。

経過：1998 年 7 月(投与開始 6 か月後)、両眼角膜の瞳孔領下縁に沿い、水平方向に線状に延びる茶褐色で微細顆粒状の色素沈着を上皮内、時に上皮深層部にみられた。左右同程度であり、Orlando の分類では、grade I に相当した。1999 年 1 月(投与開始 1 年後)には、角膜所見で色素沈着が放射状に拡大しており、Orlando の分類では grade III に変化した(図 5)。1999 年 7 月(投与開始 1 年 6 か月後)、角膜所見は変化なく、視力も右眼 0.1(1.0 X-1.75 D=cyl-1.0 DAx 40°), 左眼 0.1(1.0 X-1.75 D=cyl-1.0 DAx 170°)と変わらず、前眼部、中間透光体、眼底検査所見でも変化はみられなかった。

また、スペキュラマイクロスコープによる角膜内皮細胞密度は、右眼 2521/mm², 左眼 2682/mm²で角膜内皮に異常はみられなかった。

角結膜上皮の組織学的観察：

光学顕微鏡および電子顕微鏡による観察では、結膜上皮には特に異常をみなかった。角膜上皮の光学顕微鏡(図 6)では、沈着部位は明らかではなかったが、電子顕微鏡では、層状構造のみられる封入体が翼状細胞から基底細胞にかけての細胞内の所々に一塊となってみられた。また、表層細胞にはほとんどみられなかった。封入体は、同心円を描くもの、層状構造のできかかった不完全なものや形は様々であった。大きさは、およそ 0.2~0.3 μm であった(図 7, 8)。

以後、3 か月毎に経過観察を行っているが、角膜所見に変化はない(1999 年 10 月現在)。

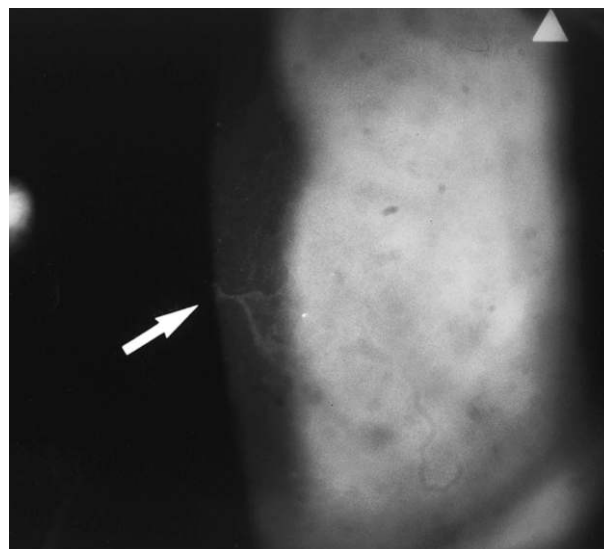


図 5 右眼拡大図(アミオダロン投与後 1 年 3 か月)($\times 40$).

左右差なく、両眼とも瞳孔下縁に沿い水平方向に線状に延びる色素沈着と角膜中央よりやや下に中心をもつ放射状の色素沈着が存在する。角膜混濁の色調は茶褐色で上皮深層にみられる(矢印)。

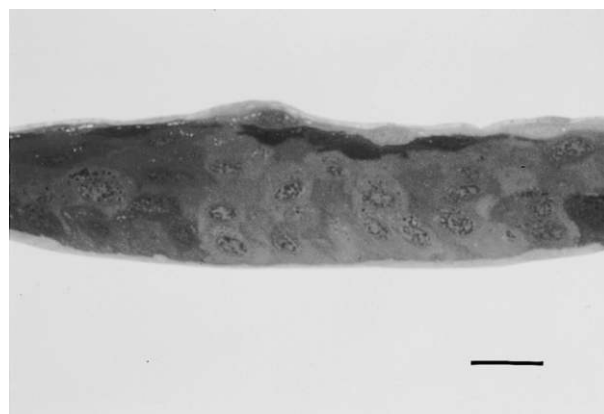


図 6 症例 4 の角膜上皮光学顕微鏡写真(トルイジンブルー染色)。バーは 20 μm

III 考 按

アミオダロンは、1962 年にフランスで抗狭心症薬として開発され、1970 年代から他剤抵抗性の難治性不整脈に優れた効果を示す薬剤として用いられている。本邦でも 1990 年 12 月に臨床治験が終了し、1992 年 10 月から一般使用が許可された。市販後も毒薬指定となり 1998 年 4 月まで投与患者の登録と市販後調査が義務づけられていた。1992~1998 年までの副作用の報告によると、甲状腺機能異常 16.19%が最も多く、次いで呼吸器障害 12.18%、視覚障害 11.62%の順であった。他にも本薬剤は、人体の様々な組織に蓄積して多彩な副作用を惹き起こすことが知られている。全身的には消化器障害、皮膚障害などが知られている。眼科的には角膜症の頻度が

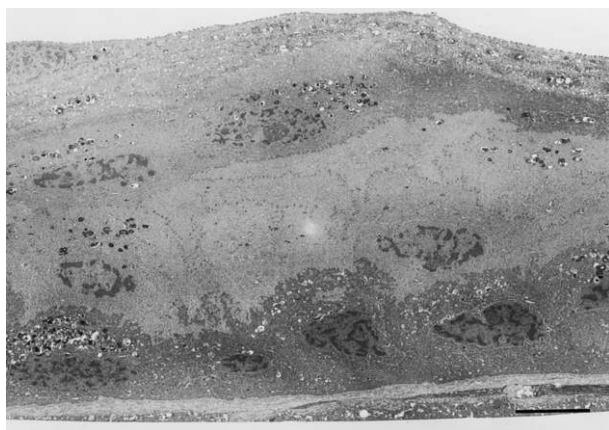


図 7 症例 4 の角膜上皮電子顕微鏡写真(弱拡大).
層状構造のみられる封入体が翼状細胞から基底細胞にかけての細胞内の所々に一塊となつてみられ、表層細胞にはほとんどみられなかった。バーは 1 μm

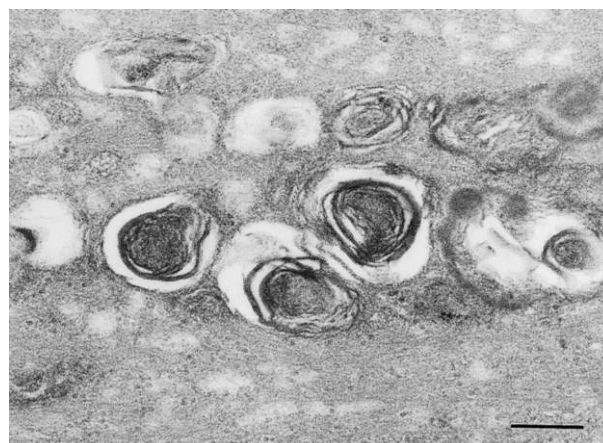


図 8 症例 4 の角膜上皮電子顕微鏡写真(強拡大).
封入体は、同心円を描くもの、層状構造のできかかった不完全なものとは形は様々である。バーは 0.25 μm

高いが、稀に白内障、霰粒腫への色素沈着、視神経症の報告もされている。本症の出現頻度は、D'Amico ら⁶⁾は 1 日 200~800 mg の投与で投与開始後 1~4 か月、早いときで 2 週間で 76~100% の症例に角膜症が出現するとしており、Ingram⁷⁾は総投与量が 9 g を超えた頃、投与開始から約 1 か月で出現するとしており、Orlando ら⁵⁾は初期投与量と総量が角膜症発症までの期間を決めるのではないかとしている。早い例で投与後 6 日で出現するが、通常は 1~3 か月に出現しやすく、3 か月で 94% の症例に角膜症がみられたと報告している。本邦のこれまでの報告^{8)~17)}では、アミオダロン投与開始から角膜症発症までの期間および 1 日当たりのアミオダロン投与量は、角膜症の程度とは無関係であり、総投与量とも必ずしも関連しないことが推定されている。

今回、多重ロジスティック・モデルを使用し解析した結果(表 3)、我々の症例でも、年齢、総投与量、投与期間には、角膜症出現例と非出現例との間に明らかな相関はみられず、本邦におけるこれまでの報告と一致していた。

角膜症は、角膜上皮全層にわたり混濁を示すとする報告¹⁸⁾もあるが、我々の症例は茶褐色で主に上皮深層に存在し、すべて両眼性で左右差がなく、瞳孔下縁を中心とした放射状であった。角膜症発見時の混濁の程度は、Orlando の分類で grade I~II 程度であり、年齢、投与量、投与期間には一定の傾向はなかった。

これまでの報告によると、アミオダロン投与の中止により次第に沈着物は減少し、ほぼ 3 か月後には消失するとされている⁷⁾。今回の症例中、途中で投与を中止した 2 例については、その後 5 か月経過観察したが、角膜症の程度に変化はなかった。長期間投与した際、投与中止後の消失半減期は 19~53 日と長く、投与を中止しても血漿および脂肪組織に長期間残存しており、アミオダロンの蓄積しやすい条件や投薬内容により角膜症の出現時

表 3 多重ロジスティック・モデル解析結果(各変数 1 単位当たりの推定オッズ比と信頼区間)

変数名	オッズ比	95%信頼区間
年齢(歳)	0.976	0.832~1.145
観察期間(日)	1.019	0.985~1.053
総投与量(g)	0.932	0.819~1.061

オッズ比は、角膜症非出現例を 1.0 としたときの値である。

期、程度が左右され、投与を中止した症例は 3 か月以上の経過観察が必要と考えられた。

アミオダロンの組織蓄積は、化学構造上の特徴によるところが大きく、脂質に高い親和性を示すため、薬剤・脂質複合体が形成され、これらが次第にライソゾーム中に取り込まれて蓄積されることにより、人体に副作用を惹き起こすと考えられている。角膜症も薬剤起因性の部分症として理解されている。Toussiant ら¹⁹⁾は沈着物がリポフスチンを含有するライソゾーム様の封入体から成ると報告した。Kaplan ら²⁰⁾は組織学的検索により沈着物は角膜上皮の基底細胞層にみられたと報告し、D'Amico ら⁶⁾は電子顕微鏡(電顕)で角膜上皮、結膜上皮、水晶体上皮にみた報告している。しかし、どのように、薬物またはその代謝産物が角膜上皮に到達するかは不明のままである。Verin ら²¹⁾はシンチグラフィを用いてアミオダロンが涙腺に集積する傾向があることを確認し、角膜症が涙液中のアミオダロンに由来するものと考えた。しかし、Nielsen ら²²⁾は涙液中のアミオダロン濃度と角膜変化、および血清中アミオダロン濃度と角膜変化の間には相関がなく、したがって、角膜沈着物が涙液を経て到達するのか、毛様体を経て到達するのか不明であると報告した。後者であるとしたら角膜内皮に何らかの影響を与えることが考えられる。Bockhardt ら²³⁾はラットに 2% アミオダロンを胃ゾンデを用い注入し、組織学的に検討を行い、網膜では色素上皮細胞および神経

節細胞内にライソゾーム様封入体をみ、また、角膜では上皮細胞層の基底細胞層および、その周囲細胞内にライソゾーム様構造物がみられたとしている。後藤ら²⁴⁾は実験的にアミオダロンの点眼を作製し、家兎での眼組織への直接的影響および薬物の到達を検討した結果、アミオダロンは角膜表面から角膜内に到達し沈着することを確認し、また、その他の眼組織内には、特に異常はみなかったとしている。現時点では、涙液中、血漿中のアミオダロン濃度やリン脂質濃度と、角膜症との相関関係を確定するには至っていない。今回、我々も数症例について高速液体クロマトグラフィを用いて涙液中のアミオダロン含有量の測定を試みたが、残念ながら測定限界以下でアミオダロンの定量はできなかった(データ未発表)。

角膜症以外の眼科的異常所見としては、1例に白内障をみるのみであった。

Flach ら²⁾の報告するアミオダロン白内障の特徴としては、水晶体前囊下の混濁である。我々の経験した白内障は皮質の混濁であり、アミオダロン性の白内障の典型ではなく、老人性白内障と診断した。D'Amico ら⁶⁾は水晶体上皮にライソゾーム様の封入体をみたと報告しているが、我々の電顕結果では、水晶体上皮内に封入体はみられなかった。しかし、前囊には、電子密度の高い沈着物がみられ、この沈着物は、アミオダロンまたはその代謝産物である可能性が考えられた。水晶体への色素沈着の経路としては、房水からの移行が最も疑われる。我々は白内障手術を行った症例について術中前房水を採取し、その含有しているアミオダロンを検査したが、アミオダロンは測定限界以下であった(データ未発表)。その他の眼球組織では、結膜²⁵⁾への沈着が報告されている。また動物実験²³⁾では、網膜への沈着も報告がある。今回の我々の症例では、検索した範囲では結膜、網膜に特に異常はなかった。しかし、これからも網膜症を含めた注意深い眼科的観察が必要であると考えられる。

角膜症の発症頻度は高率で、眼科的主病変であるが、視力低下などの重篤な症状も少なく、角膜症出現で投与を中止する必要性はないと考えられている。アミオダロン角膜症は、必ずしも全身的な副作用に先駆けて発症するものではないが、現段階では長期投与の指標として、また他の合併症の発症を予想する上で有力な指標と考えて良いと思われる。

稿を終えるに当たり、統計解析に際して、ご指導いただいた順天堂大学医学部衛生学教室稲葉 裕教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 山口 巖: 塩酸アミオダロン. 現代医療 24: 2088—2091, 1992.
- 2) Flach AJ, Dolan BJ, Sudduth B, Weddell J: Amiodarone-induced lens opacities. Arch Ophthalmol 101: 1554—1556, 1983.
- 3) Reifler D M, Verdier D D, Davy C L, Mostow N D, Wendt V E: Multipule chalazia and rosacea in a patient treated with amiodarone. Am J Ophthalmol 103: 594—595, 1987.
- 4) Nazarian S M, Jay W M: Bilateral optic neuropathy associated with amiodarone therapy. J Clin Neuro-ophthalmol 8: 25—28, 1988.
- 5) Orlando RG, Dangle ME, Schaal SF: Clinical experience and grading of amiodarone keratopathy. Ophthalmology 91: 1184—1187, 1984.
- 6) D'Amico DJ, Kenyon KR, Ruskin JN: Amiodarone keratopathy. Drug-induced lipid strage disease. Arch Ophthalmol 99: 257—261, 1981.
- 7) Ingram DV: Ocular effcts in long-term amiodarone therapy. Am Heart J 106: 902, 1983.
- 8) 中野秀樹, 河野恵子, 山口 巖, 早乙女俊一: Amiodarone keratopathy. 臨眼 42: 533—536, 1988.
- 9) 大山光徳, 高橋信夫, 北川和子, 佐々木一之, 竹越 襄: アミオダロン長期投与例にみられた角膜症. 眼紀 43: 588—599, 1992.
- 10) 奥 洋子, 塩谷信行: アミオダロンによる角膜障害. 眼臨 81: 1028, 1987.
- 11) 陳 志堂, 秋山健一, 石川真一郎: アミオダロンによる渦状角膜病変の1例. 眼臨 86: 713, 1992.
- 12) 倉知 裕, 竹越 襄, 橋本明久: アミオダロンによる角膜障害. 眼臨 81: 196—197, 1987.
- 13) 西岡木綿子, 重藤真理子, 川崎貴子, 田原昭彦: アミオダロン投与例にみられた角膜症. 眼紀 47: 1051—1053, 1996.
- 14) 丹羽一司: アミオダロン角膜症の3例. 眼科 32: 807—811, 1990.
- 15) 児玉達夫, 早坂征次, 福山順一郎, 瀬戸川朝一, 村上 陽: アミオダロン角膜症の1例. 眼臨 85: 2520—2522, 1991.
- 16) 小川恵子, 大野 仁, 鎌田芳夫: アミオダロン角膜症の3症例. 眼臨 86: 16—18, 1992.
- 17) 貝田智子, 小川月彦, 雨宮次生, 早野元信, 矢野捷介: アミオダロン角膜症の3例. 臨眼 51: 631—634, 1997.
- 18) Wilson FM: Amiodarone induced cornea verticillata. Ann Ophthalmol 12: 657—660, 1980.
- 19) Toussaint D, Pohl S: Histologic and ultrastructural aspects of the corneal deposits caused by amiodarone hydrochloride. Bull Soc Belge Ophthalmol 153: 675—686, 1969.
- 20) Kaplan LJ, Cappaert WE: Amiodarone keratopathy. Correlation to dosage and duration. Arch Ophthalmol 100: 601—602, 1982.
- 21) Verin PH, Gendre P, Barchewitz G, Laurent-Brachal G, Yacoubi M, Morax S: Thesaurismose corneene medicamenteuse par codarone. Arch Ophthalmol 31: 581—596, 1971.
- 22) Nielsen CE, Andereasen F, Bjerregaard P: Amiodarone induced cornea verticillata. Acta Ophthalmol 61: 474—480, 1983.

- 23) **Bokhardt H, Drenckhalm D, Lullmann-Rauch R** : Amiodarone induced lipidosi-s-like alterations in ocular tissue of rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 207 : 91—96, 1978.
- 24) 後藤伸彰, 大木 薫, 宮里和明, 川辺幹男, 小柴良博, 清水由規 : Amiodarone keratopathy の 2 例お

よび実験的アミオダロン角膜症の電顕的検索. *眼科* 34 : 1389—1393, 1992.

- 25) 中野秀樹, 山口 巖, 河野邦雄 : アミオダロン角膜症患者結膜の Impression Cytology による組織学的検索. *眼紀* 47 : 1157—1160, 1996.
-