

ラタノプロスト使用患者の眼局所副作用

井上 賢治¹⁾, 若倉 雅登¹⁾, 井上 治郎¹⁾, 松尾 寛²⁾, 原 岳³⁾, 富田 剛司²⁾¹⁾井上眼科病院, ²⁾東京大学大学院医学系研究科眼科学教室, ³⁾原眼科病院

要 約

目 的：ラタノプロストは強力な眼圧下降効果を示す反面、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛多毛などの副作用が発生する。今回ラタノプロストの眼局所副作用を検討した。

対象と方法：ラタノプロストを新規で処方し、6 か月間経過観察した緑内障および高眼圧症患者 101 例 101 眼を対象とした。ラタノプロスト点眼前と点眼 6 か月後に開瞼時、閉瞼時、虹彩を前眼部フォトリットで撮影した。眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛異常(睫毛延長、睫毛剛毛、産毛増加)の有無を写真より判定した。副作用の出現と点眼時間、緑内障病型、男女差、年齢差、点眼薬使用の有無との関連および各副作用の重複状況を前向きに検討した。

結 果：眼瞼色素沈着は 6 例(5.9%)、虹彩色素沈着

は 32 例(31.7%)、睫毛延長は 51 例(50.5%)、睫毛剛毛は 29 例(28.7%)、産毛増加は 38 例(37.6%)でみられた。眼瞼色素沈着はラタノプロスト点眼前に薬剤を使用していた症例(16.7%)で抗緑内障点眼薬を使用していない症例(1.6%)や点眼薬の切り替えでラタノプロストを使用した症例(6.3%)に比べ有意に多く出現した($p=0.03$)。

結 論：ラタノプロストによる副作用出現頻度は、睫毛、虹彩、眼瞼の順に多かった。(日眼会誌 110:581-587, 2006)

キーワード：ラタノプロスト、副作用、眼瞼色素沈着、眼瞼多毛・剛毛、虹彩色素沈着

Adverse Reaction after Use of Latanoprost in Japanese Glaucoma Patients

Kenji Inoue¹⁾, Masato Wakakura¹⁾, Jiro Inoue¹⁾, Hiroshi Matsuo²⁾
Takeshi Hara³⁾ and Goji Tomita²⁾¹⁾Inouye Eye Hospital²⁾Department of Ophthalmology, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine³⁾Hara Eye Hospital

Abstract

Purpose: Although latanoprost has proven to have a strong hypotensive effect, some patients show adverse reactions such as eyelid pigmentation, iridial pigmentation, or hypertrichosis. We prospectively investigated these adverse reactions.

Subjects and Methods: One hundred and one Japanese glaucoma or ocular hypertension patients were included. Iridial, eyelid, and eyelash photographs were taken before and at 6 months after latanoprost treatment. Increased eyelid pigmentation, iridial pigmentation, eyelash pigmentation, vellus hair of the lid, and hypertrichosis were assessed from these photographs. The correlation between the incidence of these adverse reactions and the time of instillation, type of glaucoma, sex, age, or concomitantly used eye drops, and the overlap of these were evaluated.

Results: Increased pigmentation of the eyelid was found in 6 cases(5.9%), of the iris in 32 cases

(31.7%), of the eyelashes in 29 cases(28.7%), vellus hair of the lid in 38 cases(37.6%), and hypertrichosis in 51 cases(50.5%). Pigmentation of the eyelid was more frequently observed in patients who used latanoprost concomitantly (16.7%) than in those who did not use anti-glaucomatous eye drops before latanoprost treatment(1.6%), or in those treated with latanoprost who had switched from other anti-glaucomatous eye drops(6.3%) ($p=0.03$).

Conclusions: The incidence of adverse reactions caused by latanoprost was higher in the eyelashes and iris than in the eyelid.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 110:581-587, 2006)

Key words: Latanoprost, Adverse reactions, Lid pigmentation, Lid trichosis, Iris pigmentation

別刷請求先：101-0062 東京都千代田区神田駿河台 4-3 井上眼科病院 井上 賢治

(平成 17 年 8 月 16 日受付, 平成 18 年 1 月 6 日改訂受理) E-mail: inoue-k@fd5.so-net.ne.jp

Reprint requests to: Kenji Inoue, M. D. Inouye Eye Hospital. 4-3 Kanda Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan

(Received August 16, 2005 and accepted in revised form January 6, 2006)

I 緒 言

プロスタグランジン F2 α 誘導体であるラタノプロストは、房水排出路の一つであるぶどう膜強膜経路を促進させることにより眼圧を下降させる。ラタノプロストは1日1回点眼で、既存の緑内障治療薬と比べても強力な眼圧下降効果を有する^{1)~4)}。しかし、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛多毛、産毛増加などの眼局所の副作用が出現し、問題になっている^{1)~20)}。

これらの眼局所副作用のうち虹彩色素沈着に関する報告^{1)~16)}が多く、眼瞼色素沈着、睫毛多毛、産毛増加に関する報告^{12)~20)}は少ない。出現頻度は、眼瞼色素沈着は0-68.1%^{12)~19)}、虹彩色素沈着は0-97.6%^{1)~16)}、睫毛多毛は0-82.4%^{9)~12)~18)~20)}である。これらの副作用の出現頻度には報告によってかなりの差があり、ラタノプロストの点眼期間、人種、点眼方法、副作用出現の判定方法などが影響していると思われる。さらに、これらの副作用を個々に検討した報告は多いが、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛多毛、産毛増加の4症状を同一症例群で検討した報告は少ない^{12)~16)}。そのため各副作用の相互関連性や出現した症例の背景因子については十分な検討がなされていない。

今回、新規にラタノプロストを処方し、6か月間点眼をした緑内障および高眼圧症患者における眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛異常の出現頻度、出現の重複状況、および出現の関連因子を検討した。

II 対象と方法

2002年11月から2003年5月の間に井上眼科病院においてラタノプロストを処方し、6か月間経過観察した緑内障および高眼圧症患者101例101眼(男性45例、女性56例)を対象とし、前向きに検討した。病型は原発開放隅角緑内障(狭義)25例、正常眼圧緑内障49例、高眼圧症23例、原発閉塞隅角緑内障2例、外傷による続発緑内障1例、ぶどう膜炎による続発緑内障1例であった。年齢は57.4 $\pm$ 13.4歳(平均値 $\pm$ 標準偏差)で、14~86歳だった。エントリー期間中にラタノプロストが新規に投与された症例は61例、他の抗緑内障点眼薬に追加して投与された症例は24例、切り替えて投与された症例は16例であった。追加投与された症例でラタノプロスト投与前に使用されていた抗緑内障点眼薬は、 β 遮断薬22例、塩酸ブナゾシン2例であった。点眼薬の切り替えて処方された症例で、中止になった薬剤は β 遮断薬9例、イソプロピルウノプロストン7例であった。両眼に点眼した症例では右眼を解析に用いた。

ラタノプロストを1日1回、夕方以降の入浴前あるいは就寝前に点眼するよう指示して投与を開始した。投与時に医師から患者へラタノプロスト点眼による眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛多毛、産毛増加などの副作用

出現の可能性を説明し、さらに就寝前に点眼する場合は、点眼5分後の洗顔を指導した。ラタノプロストへの切り替え症例ではwashout期間を設けず投与を開始した。

対象患者には本研究内容を十分説明し、同意を得た上でラタノプロスト点眼前と点眼6か月後に1)虹彩、2)開瞼状態の前眼部、および3)閉瞼状態の前眼部の撮影を行った。撮影にはフォトリットランプ(SC-1200, Kowa社)、140万画素CCD(KD-140 C, Kowa社)、および外眼部光ファイバー補助照明ユニットを用いた。まず虹彩全体が写るようにdiffuseで撮影(16倍)した。次に、下眼瞼と睫毛が写るように開瞼状態で補助照明ユニットを用いて撮影した(6倍)。最後に、上眼瞼と睫毛が写るように閉瞼状態で補助照明ユニットを用いて撮影した(6倍)。画像記録には画像ファイリングシステム(VK-2 server, Kowa社)を、画像出力には昇華型プリンタ(CP 770 D, 三菱電機)を用いた。写真撮影は2名の熟練した写真撮影技師が行った。

対象患者を診察したことのない3名の眼科専門医(H-M, TH, GT)が別々に、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛異常(睫毛延長、睫毛剛毛、産毛増加)の有無をラタノプロスト点眼開始前および点眼開始6か月後の写真を比べて判定した。3名のうち2名以上の一致により副作用出現とした。写真には患者のほかに眼科点眼薬をまったく使用していない正常者30名30眼の同様の写真を混ぜ、判定者はこれらの情報をマスクされた状態で判定した。正常者は井上眼科病院の有志職員を用いた。男性13例、女性17例で、年齢は49.1 $\pm$ 6.5歳(40~66歳)だった。本研究の内容と写真撮影の内容を十分説明し、同意を得た上でラタノプロスト点眼患者と同様の時期に1回目の写真撮影を行い、その6か月後に2回目の撮影を行った。

虹彩色素沈着は原⁵⁾の分類に従い、同心円状(虹彩の周辺部に顆粒状の黒い色素斑が増加、沈着しており、瞳孔縁や中央には色素の増加が観察されない)、放射状(点眼前からの色素の強い場所に選択的に色素が増加、沈着しており、局所的に沈着の顕著な部位と顕著でない部位が混在している)、下方中心(下方のみに黒い色素斑が増加、沈着している)に分けて判定した。睫毛延長、睫毛剛毛、あるいは産毛増加のいずれか一つ以上の症状が出現した症例を睫毛異常ありとした。眼瞼、虹彩、睫毛の変化については原ら^{5)~20)}の判定基準を元に、論文中の写真を参考にして判定医が協議し、共通の認識を持った上で判定した。眼瞼および虹彩の色素沈着は各部位の色調を元に判定した。睫毛延長はラタノプロスト投与前後の睫毛の長さを、産毛増加は眼瞼部の細い毛の増加を、睫毛剛毛は睫毛1本1本が太くなり、睫毛全体のボリュームの増加を判定基準とした。眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛異常の各副作用が重複して出現しているか否か

も調査した。さらに、各副作用の出現頻度に対する点眼時間(入浴前と就寝前)、緑内障病型(原発開放隅角緑内障, 正常眼圧緑内障, 高眼圧症), ラタノプロスト投与前の点眼薬使用の有無による影響, および男女差をそれぞれ Fisher の直接確率法および χ^2 検定で検討した。各副作用が出現した症例と出現しなかった症例の年齢を対応のない t 検定で比較した。有意水準は, $p < 0.05$ とした。

III 結 果

眼瞼色素沈着は 6 例(5.9%), 睫毛延長は 51 例(50.5%), 睫毛剛毛は 29 例(28.7%), 産毛増加は 38 例(37.6%), 虹彩色素沈着は 32 例(31.7%)にみられた。虹彩色素沈着は同心円状が 12 例, 放射状が 1 例, 下方中心が 2 例で, 他は判定者の一致をみなかった。正常者に対して副作用出現とした判定はなかった。睫毛延長, 睫毛剛毛, あるいは産毛増加をまとめた睫毛異常は 55 例(54.5%)にみられた。それぞれの典型例を示す(図 1, 2)。

各副作用の重複状況は, 副作用出現なし 39 例, 虹彩色素沈着のみ 7 例, 睫毛異常のみ 28 例, 虹彩色素沈着 + 睫毛異常 21 例, 眼瞼色素沈着 + 睫毛異常 2 例, 眼瞼色素沈着 + 虹彩色素沈着 + 睫毛異常 4 例だった(図 3)。

ラタノプロストの点眼時間は入浴前が 45 例, 就寝前が 55 例, 起床時が 1 例であった。ラタノプロスト点眼時間と副作用(眼瞼色素沈着, 虹彩色素沈着, 睫毛延長, 睫毛剛毛, 産毛増加)出現頻度の間に差はなかった(表 1)。

緑内障病型と副作用出現頻度の間に差はなかった(表 2)。ラタノプロスト点眼前に使用していた薬剤の有無および切り替え症例と虹彩色素沈着, 睫毛延長, 睫毛剛毛, あるいは産毛増加の出現頻度に差はなかった(表 3)。しかしながら, 眼瞼色素沈着はラタノプロスト点眼前に薬剤を使用していた症例(4 例, 16.7%)で薬剤を使用していない症例(1 例, 1.6%)と切り替え症例(1 例, 6.3%)に比べ有意に多く出現した($p = 0.03$, Fisher の直接確率法)。男女差による副作用出現頻度に差はなかった(表 4)。

平均年齢は, 眼瞼色素沈着が出現した症例(59.2 ± 7.7 歳)と出現しなかった症例(57.3 ± 13.5 歳)で同等だった($p = 0.74$) (図 4)。睫毛延長が出現した症例(59.5 ± 12.7 歳)と出現しなかった症例(55.4 ± 13.6 歳)で同等だった($p = 0.12$)。睫毛剛毛が出現した症例(59.6 ± 14.0 歳)と出現しなかった症例(56.6 ± 12.9 歳)で同等だった($p = 0.30$)。産毛増加が出現した症例(61.6 ± 11.5 歳)は出現しなかった症例(55.2 ± 13.6 歳)に比べ有意に高年齢だった($p = 0.02$)。虹彩色素沈着が出現した症例(60.9 ± 9.4 歳)と出現しなかった症例(55.8 ± 14.5 歳)で同等だった($p = 0.07$)。

IV 考 按

ラタノプロストによる眼局所副作用として結膜充血, 角膜上皮障害, 眼瞼色素沈着, 睫毛延長・多毛, 虹彩色素沈着などが報告されている^{1)~20)}。このうちラタノプロストなどのプロスタグランジン関連薬に比較的特有と考

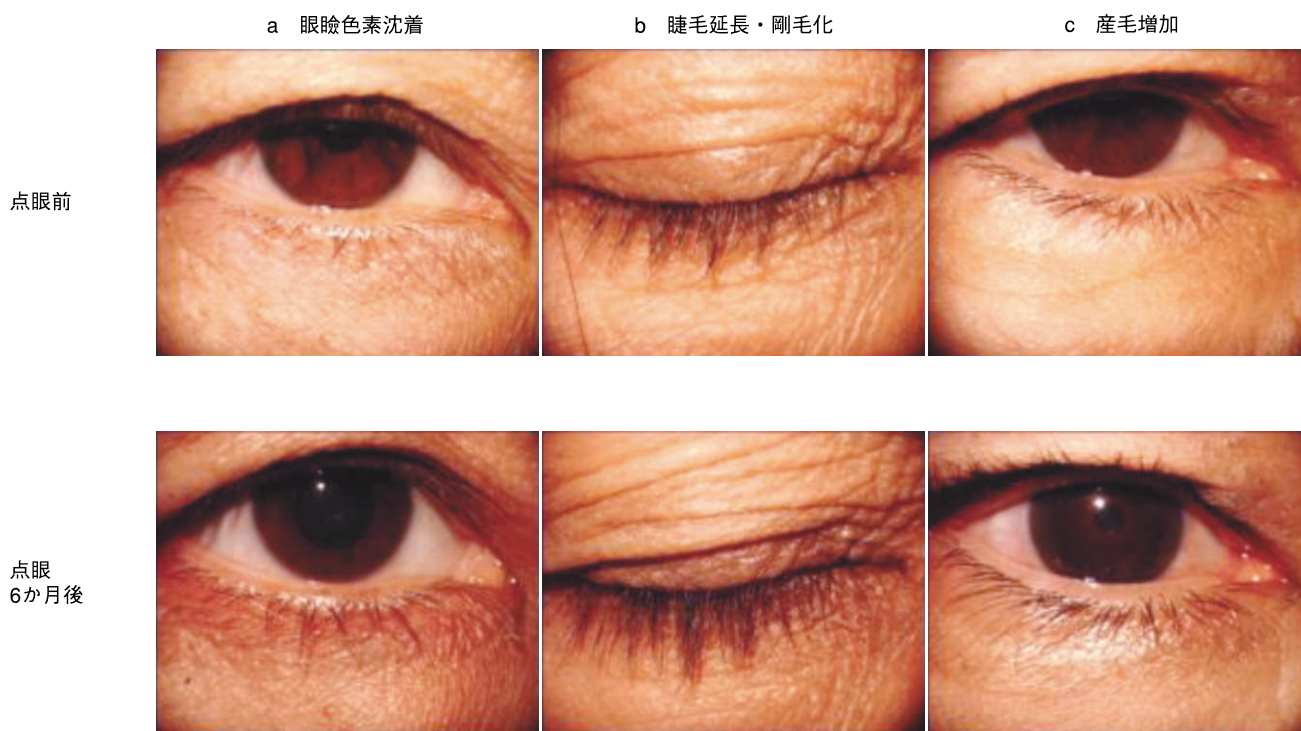


図 1 ラタノプロストによる(a)眼瞼色素沈着, (b)睫毛延長・剛毛化, (c)産毛増加。

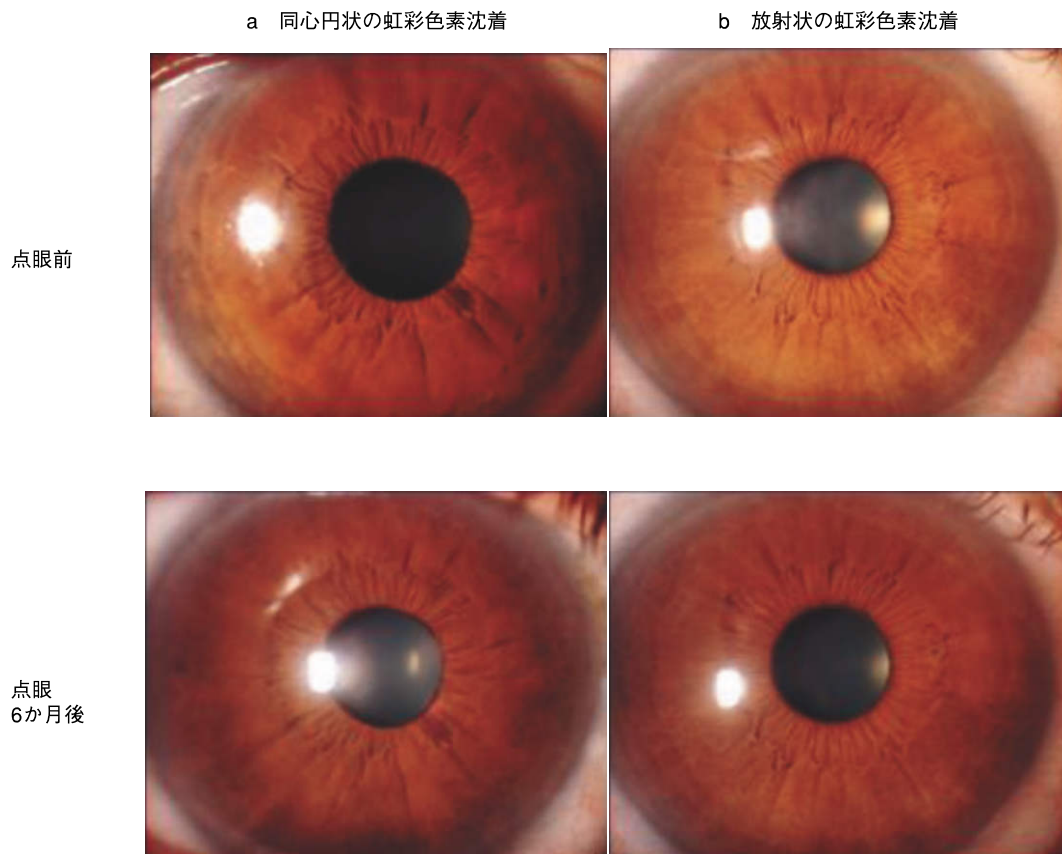


図 2 ラタノプロストによる(a)同心円状の虹彩色素沈着, (b)放射状の虹彩色素沈着.

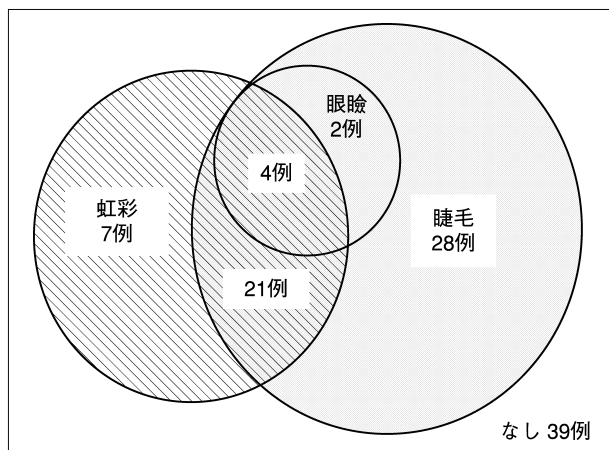


図 3 ラタノプロスト点眼 6 か月後の眼局所副作用の出現状況.

表 1 点眼時間による副作用発現

	入浴前(n=45)	就寝前(n=55)	p 値
眼瞼色素沈着	3(6.7)	3(5.5)	>0.99
虹彩色素沈着	15(33.3)	17(30.9)	0.83
睫毛延長	24(53.3)	26(47.3)	0.69
睫毛剛毛	11(24.4)	18(32.7)	0.39
産毛増加	21(46.7)	17(30.9)	0.15

() : %, Fisher の直接確率法

表 2 緑内障病型による副作用発現

	NTG (n=49)	POAG (n=25)	OH (n=23)	p 値
眼瞼色素沈着	3(6.1)	1(4.0)	2(8.7)	0.80
虹彩色素沈着	15(26.5)	10(40.0)	6(26.1)	0.44
睫毛延長	22(44.9)	12(48.0)	14(60.9)	0.44
睫毛剛毛	11(22.4)	10(40.0)	6(26.1)	0.27
産毛増加	14(28.6)	10(40.0)	11(47.8)	0.25

NTG : 正常眼圧緑内障, POAG : 原発開放隅角緑内障(狭義), OH : 高眼圧症 () : %, χ^2 検定

表 3 ラタノプロスト点眼追加および切り替えによる副作用発現

ラタノプロスト点眼前薬剤

	有(n=24)	無(n=61)	切り替え(n=18)	p 値
眼瞼色素沈着	4(16.7)	1(1.6)	1(6.3)	0.03
虹彩色素沈着	9(37.5)	22(36.1)	1(6.3)	0.06
睫毛延長	13(54.2)	30(49.2)	8(50.0)	0.92
睫毛剛毛	9(37.5)	16(26.2)	4(25.0)	0.55
産毛増加	11(45.8)	22(36.1)	5(31.3)	0.60

() : %, Fisher の直接確率法

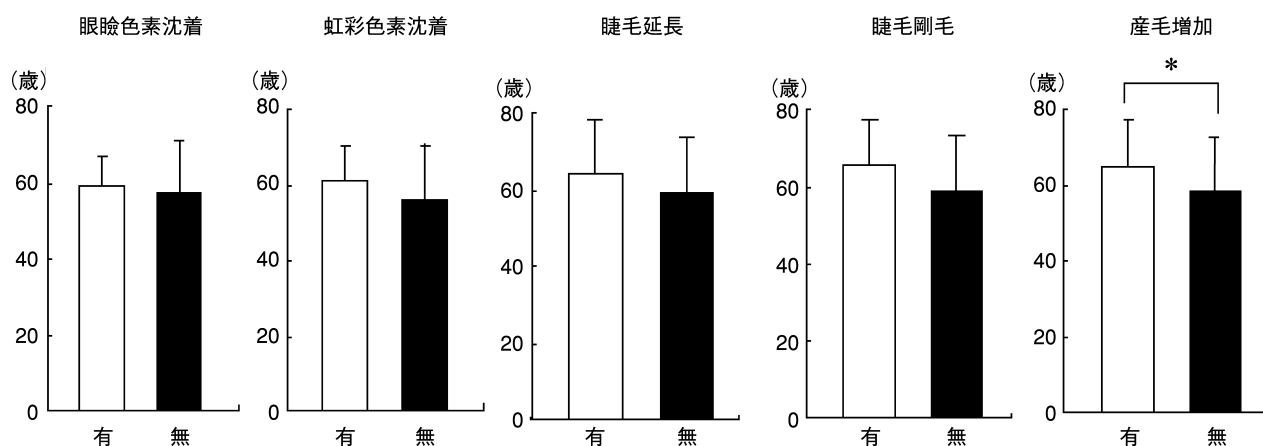


図 4 ラタノプロストによる眼瞼色素沈着、睫毛延長、睫毛剛毛、産毛増加、虹彩色素沈着の出現の有無と平均年齢 (* : $p < 0.05$).

表 4 ラタノプロスト点眼の男女差による副作用発現

ラタノプロスト点眼の男女差

	男 (n=45)	女 (n=56)	p 値
眼瞼色素沈着	1 (2.2)	5 (8.9)	0.22
虹彩色素沈着	11 (24.4)	21 (37.5)	0.20
睫毛延長	23 (51.1)	28 (50.0)	>0.99
睫毛剛毛	11 (24.4)	18 (32.1)	0.51
産毛増加	15 (33.3)	23 (41.1)	0.54

() : %, Fisher の直接確率法

えられる眼局所副作用の眼瞼色素沈着、睫毛延長・多毛、虹彩色素沈着について今回は検討した。これらの副作用の機序については詳細には解明されていない。虹彩や眼瞼の色素沈着はメラノサイト内にあるメラニン合成の亢進が原因であり、ラタノプロストによりメラニン合成に関与するチロシナーゼが mRNA レベルで増加していると報告されている^{21)~23)}。睫毛延長・多毛はプロスタグランジン F2 α による細胞の DNA 合成や分裂を促進させる作用をプロスタグランジン F2 α のアナログであるラタノプロストが有していることや、毛嚢周囲の血流増加、発毛サイクルの変化、ホルモンの変化などが関与していると考えられている²⁴⁾。

ラタノプロストによる虹彩色素沈着の報告は多い^{1)~16)}。海外での頻度はラタノプロスト点眼 8 週間で 0%¹⁰⁾、6 か月で 10.1%¹⁾、1 年で 4.9-16.1%³⁾¹⁰⁾¹¹⁾、2 年で 18.4%⁹⁾、5 年で 33.4%⁶⁾である。本邦での頻度はラタノプロスト点眼 1 か月で 3.5%⁷⁾、8 週間で 0%²⁾、3 か月で 9.7-10.1%⁵⁾⁷⁾、6 か月で 5.9-35.0%⁵⁾⁷⁾¹²⁾、9 か月で 50.1%⁵⁾、1 年で 8.1-51.6%⁵⁾⁸⁾¹³⁾、2 年で 79.5%¹⁴⁾、3 年で 96.7%¹⁵⁾、5 年で 97.6%¹⁶⁾である。頻度の差には上記したようにラタノプロスト点眼期間や人種の違い、あるいは虹彩の色調、判定方法の違いなど様々な要因が影響していると思われる。人種の違いについてはラタノプロスト点眼 12 か月後に虹彩色素沈着の頻度が同一基

準で判定した場合にアメリカでは 12%、イギリスでは 23%、スκανジナピアでは 11% と報告されている¹¹⁾。虹彩の色調は、緑-茶、黄-茶、青-茶色、あるいは混合色の虹彩で色素沈着が起こりやすかった⁹⁾¹¹⁾。単色茶色の虹彩では色素沈着が起こりにくいと海外では報告されている⁹⁾¹¹⁾、単色茶色の虹彩を持つ日本人での虹彩色素沈着の報告は多数ある^{2)5)7)12)~16)}。単色茶色の虹彩は外国人では少なく、見慣れていないために判定が困難であったと予想されている⁵⁾。背景因子との関連については年齢、性別、点眼薬使用の有無による頻度の差はないと報告している⁷⁾。虹彩色素沈着の部位についての検討は少ない^{12)~14)}が、過去の報告では同心円状 (58.8-76.5%) が放射状 (11.4-41.2%) を上回っており今回も同様の結果だった。

ラタノプロストによる眼瞼色素沈着は 1997 年に初めて報告されている¹⁷⁾¹⁹⁾。65 歳の女性がラタノプロストを片眼使用した際に投与 3 か月後ぐらいから眼瞼色素沈着に気付いて、投与前の写真と比較して確認された¹⁹⁾。この症例では虹彩色素沈着は認めなかった。本邦では、山田¹⁸⁾はラタノプロストを 49~238 日投与した 317 例の緑内障患者のうち 128 例 (40.4%) で眼瞼の色調変化を認めたと報告した。これらの症例での点眼指導は、はじめは溢れた点眼液の拭き取りは特に指示しなかったが、途中からは溢れた点眼液をティッシュペーパーで拭き取るよう、さらにその後濡らしたタオルでよく拭き取るか顔を洗うよう指示していた。小川らはラタノプロスト単剤投与を行い、眼瞼色素沈着の出現は 6 か月間で 17.6%¹²⁾、1 年間で 26.4%¹³⁾、2 年間で 68.1%¹⁴⁾、3 年間で 18.9%¹⁵⁾、5 年間で 9.4%¹⁶⁾と報告している。点眼指導は、2 年後までは点眼後、洗顔は行わず、余分な薬液をティッシュペーパーで吸い取るよう^{12)~14)}に、2 年後以降 3 年後まではぬれタオルで拭き取り、特に色素沈着が濃い場合には点眼後に軽く洗顔すること¹⁵⁾を、3 年後以降は水で濡らしたティッシュペーパーによる拭き取り¹⁶⁾

を指示した。Suzuki ら⁸⁾はラタノプロストを1年間投与した124例のうち1例(0.8%)で眼瞼色素沈着を認めたと報告した。また、眼瞼色素沈着の判定方法も報告ごとに異なり、片眼にラタノプロストを点眼し左右眼を比較する¹⁷⁾¹⁹⁾、点眼開始後の眼瞼を担当医が観察し判定する¹⁸⁾、肉眼的に複数の検者が眼瞼、睫毛異常を観察し、疑わしい症例はポラロイド撮影を行い、写真から判定する^{12)~16)}などがあった。

ラタノプロストによる睫毛異常(睫毛延長、睫毛剛毛、産毛増加)の報告は少ない^{12)~18)20)}。Johnstone¹⁷⁾はラタノプロストを片眼単剤使用した際に10週間以降に睫毛乱生・延長・剛毛化、産毛の増加および濃・太・長大化を認めたと報告した。特に睫毛延長に関しては、30例で下眼瞼睫毛の長さを測定し、その最長値を比較した。点眼側の睫毛(6.95 ± 0.91 mm)は、非点眼側(5.83 ± 0.76 mm)に比べ有意に延長していた($p < 0.0001$)。山田¹⁸⁾は眼瞼の産毛が濃く太く長くなった人が77.0%(244例/317例)だったと報告した。原ら²⁰⁾は6か月間以上ラタノプロストを片眼のみに使用していた患者の外眼部写真を撮影して、7名の眼科医が独立して判定した結果、使用眼と未使用眼では睫毛の長さに明らかな差がみられたと報告した。小川らは睫毛の濃・太・長大化は6か月間で16.3%¹²⁾、1年間で12.6%¹³⁾、2年間で44.9%¹⁴⁾、3年間で16.3%¹⁵⁾、5年間で10.6%¹⁶⁾、眼瞼部産毛の濃・太・長大化は6か月間で13.4%¹²⁾、1年間で10.1%¹³⁾、2年間で21.7%¹⁴⁾、3年間で3.3%¹⁵⁾、5年間で2.4%¹⁶⁾と報告している。2年後までは経時的に頻度が増加しているが、2年後以降は点眼指導が変更になった影響もあり頻度が減少している。

今回はラタノプロストによる眼局所副作用の出現の有無を客観的に判定しようと考えた。そこで担当医の主観に寄らない写真判定とした。写真撮影は患者の情報を知らされていない写真撮影技師が行った。さらに、写真判定は対象患者を診察したことのない3人の医師が別々に、しかも正常者の写真を混ぜた状態で行った。このように正常者を混ぜた判定方法による眼瞼色素沈着や睫毛多毛・延長の報告は過去になく、虹彩色素沈着の報告は1報のみある⁷⁾。Chiba ら⁷⁾はラタノプロストによる虹彩色素沈着を判定する際に点眼前後の虹彩の写真を撮影し(69例)、それに8例の正常ボランティアの写真を混ぜて、3名の緑内障専門医が別々に患者情報を知らされずに判定した。虹彩色素沈着の出現はラタノプロスト点眼1か月後で3.5%、3か月後で9.7%、6か月後で35.0%で、今回の6か月後の結果(31.7%)もほぼ同等だった。しかしながら、今回は判定医3名のうち2名以上の一致により副作用出現としたが、3名が一致して副作用出現と判定した症例は、眼瞼色素沈着は0例(0%)、睫毛延長は11例(21.6%)、睫毛剛毛は1例(3.4%)、産毛増加は8例(21.1%)、虹彩色素沈着は20例(62.5%)であっ

た。このように写真判定者の基準によっては、副作用出現の頻度が変化する可能性は否めない。

今回、各副作用出現の重複状態を調査したが、眼瞼色素沈着が出現した全ての症例で睫毛異常がみられた。眼瞼、睫毛、虹彩異常が出現する原因として各部位へのラタノプロストの暴露が考えられる。睫毛や眼瞼への経路は主に2つ考えられ、第一の経路は点眼液が睫毛に付着し、瞬目により下眼瞼に飛散する、第二の経路は溢れた点眼液が直接睫毛や眼瞼に付着する。他にも洗顔、入浴による洗い流しが不十分なため、あるいは体質的に色素沈着を起こしやすい可能性もある。虹彩へは角膜、前房水を通過して到達するため、点眼後の拭き取り、洗顔、入浴の効果は少ないと考えられる。虹彩への点眼液の経路は眼瞼や睫毛とは異なることが、虹彩色素沈着のみが出現した症例がみられたことの一因と考えられる。さらに、今回はラタノプロスト点眼によるこれらの副作用出現の可能性を説明し、ラタノプロスト点眼5分後の洗顔あるいは点眼後の入浴を徹底的に指導した。そのため過去の報告^{12)~19)}よりも眼瞼色素沈着の発現頻度が低かったとも考えられる。

副作用出現の背景因子に関して、ラタノプロスト点眼時間、緑内障病型、男女の間に関連はなかった。しかしながら、ラタノプロスト点眼前に薬剤を使用していた症例で使用していない症例や切り替え症例よりも眼瞼色素沈着が多く出現した。これら4例がラタノプロスト点眼前に使用していた薬剤は、ニブラジロール2例、マレイン酸チモロール2例であった。原因としてラタノプロスト点眼前に使用していた薬剤とラタノプロストとの相互作用、切り替え症例とは異なり点眼薬の追加により点眼回数が増えたため洗顔が指導通りにできなかった、あるいは先行して使用していた薬剤と同じ方法で点眼し洗顔や入浴前の点眼が行えなかったためなどが考えられるが、どの理由によるかは不明である。また、ラタノプロストが新規に投与された症例ではラタノプロストにより副作用が出現した場合に自己判断で薬剤を中止する可能性がある。一方、ラタノプロスト点眼前に他の抗緑内障点眼薬を使用していた症例では緑内障の病状が悪化していることを自覚しており、眼局所副作用を我慢してでも点眼を続行すると考えられる。しかし、今回の症例では6か月の観察期間中に眼瞼、睫毛、虹彩に副作用が出現して患者の申し出により中止となった症例はなかった。

副作用が出現した症例と出現しなかった症例の年齢を比較したところ、今回検討した全ての副作用で出現した症例が出現しなかった症例に比べ年齢が高い傾向がみられ、特に産毛増加では出現した症例で有意に高い年齢を示していた。年齢の高い人の方が、点眼行為が上手でないために1回に何滴も点眼したり、また点眼したことを忘れてしまいもう一度点眼してしまうことなどによる点眼薬の暴露の多さが原因の一つとも考えられるが、今後

さらなる検討が必要と思われる。

以上、結論としてラタノプロスト点眼 6 か月間による眼局所副作用出現の頻度は、睫毛、虹彩、眼瞼の順に多かった。また、ラタノプロストを追加投与した症例で眼瞼色素沈着が多くみられ、追加投与の際には注意が必要である。

今回の臨床研究において、筆者らはラタノプロスト点眼の製造会社、あるいは販売会社などとの間に利害関係はないことを明記する。

文 献

- 1) **Watson P, Stjernschantz J, the Latanoprost Study Group** : A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 103 : 126—137, 1996.
- 2) **Tsukamoto H, Mishima HK, Kitazawa Y, Araie M, Abe H, Negi A, et al** : A comparative clinical study of latanoprost and isopropyl unoprostone in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma* 11 : 497—501, 2002.
- 3) **Camras CB, the United States Latanoprost Study Group** : Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 103 : 138—147, 1996.
- 4) **Jampel HD, Bacharach J, Sheu W-P, Wohl LG, Solish AM, Christie W** : Randomized clinical trial of latanoprost and unoprostone in patients with elevated intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 134 : 863—871, 2002.
- 5) **原 岳** : ラタノプロスト点眼で生じた単色茶色の日本人の虹彩における色素増加. *日眼会誌* 105 : 314—321, 2001.
- 6) **Alm A, Schoenfelder J, McDermott J** : A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol* 122 : 957—965, 2004.
- 7) **Chiba T, Kashiwagi K, Kogure S, Abe K, Shibuya T, Furuichi M, et al** : Iridial pigmentation induced by latanoprost ophthalmic solution in Japanese glaucoma patients. *J Glaucoma* 10 : 406—410, 2001.
- 8) **Suzuki M, Mishima HK, Masuda K, Araie M, Kitazawa Y, Azuma I** : Efficacy and safety of latanoprost eye drops for glaucoma treatment : A 1-year study in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 33—38, 2000.
- 9) **Watson PG, the Latanoprost Study Group** : Latanoprost. Two years' experience of its use in the United Kingdom. *Ophthalmology* 105 : 82—87, 1998.
- 10) **Camras CB, Wax MB, Ritch R, Weinreb R, Robin AL, Higginbotham EJ, et al** : Latanoprost treatment for glaucoma : Effects of treating for 1 year and of switching from timolol. *Am J Ophthalmol* 126 : 390—399, 1998.
- 11) **Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K** : The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol* 41 (Suppl 2) : S 129—S 138, 1997.
- 12) **小川一郎, 今井一美** : ラタノプロスト点眼による眼瞼虹彩色素沈着眼瞼部多毛. *あたらしい眼科* 17 : 429—433, 2000.
- 13) **小川一郎, 今井一美** : ラタノプロスト点眼による眼瞼虹彩色素沈着眼瞼部多毛 : 1 年後の成績. *あたらしい眼科* 17 : 1559—1563, 2000.
- 14) **小川一郎, 今井一美** : ラタノプロスト点眼による虹彩・眼瞼色素沈着・眼瞼多毛—2 年後の成績—. *あたらしい眼科* 19 : 377—381, 2002.
- 15) **小川一郎, 今井一美** : ラタノプロスト点眼による正常眼圧緑内障の 3 年後視野. *あたらしい眼科* 20 : 1167—1172, 2003.
- 16) **小川一郎, 今井一美** : ラタノプロスト点眼による正常眼圧緑内障の長期視野—5 年後の成績—. *眼紀* 56 : 342—348, 2005.
- 17) **Johnstone MA** : Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol* 124 : 544—547, 1997.
- 18) **山田西之** : ラタノプロスト点眼による眼瞼の色調変化と多毛. *臨眼* 54 : 1437—1440, 2000.
- 19) **Wand M** : Latanoprost and hyperpigmentation of eyelashes. *Arch Ophthalmol* 115 : 1206—1208, 1997.
- 20) **原 岳, 小島孚允** : ラタノプロスト点眼で生じる睫毛変化の評価. *あたらしい眼科* 17 : 1567—1570, 2000.
- 21) **Dutkiewicz R, Albert DM, Levin LA** : Effects of latanoprost on tyrosinase activity and mitotic index of cultured melanoma lines. *Exp Eye Res* 70 : 563—569, 2000.
- 22) **Stjernschantz JW, Albert DM, Hu D-N, Drago F, Wistrand PJ** : Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol* 47 (Suppl 1) : S 162—S 175, 2002.
- 23) **久保田久世, 小早川信一郎, 田中康一郎, 柄久保哲男** : ラタノプロスト使用後の虹彩病理像. *あたらしい眼科* 19 : 809—814, 2002.
- 24) **Johnstone MA, Albert DM** : Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 47 (Suppl 1) : S 185—S 202, 2002.