

症例報告

トスフロキサシン点眼の配合変化による角膜混濁の2例

多根記念眼科病院

倉石隆弘 木下太賀 林 仁 川村 肇
齋藤伊三雄 櫻井寿也

要 旨

トスフロキサシン点眼と他剤との併用で角膜沈着物を生じた2例を経験したので報告する。症例1は86歳女性で、近医にて角膜上皮剥離に対してトスフロキサシン点眼を1日4回処方されていた。経過観察を行っていたが、前房内炎症が出現したため角膜潰瘍疑いで当院へ紹介受診となった。症例2は88歳女性で、近医にて眼違和感に対してトスフロキサシン点眼を処方されたが、自己判断にて規定回数以上使用していた。その後、視力低下をきたし角膜潰瘍疑いで当院へ紹介受診となった。両症例ともトスフロキサシン点眼を中止し、ステロイドの点眼により改善効果を認めた。角膜沈着物による角膜混濁は不可逆的な視力障害をきたす可能性があるため、トスフロキサシン点眼を使用する際には併用点眼の有無について十分に注意する必要がある。

Key words: トスフロキサシン; 角膜沈着物; 角膜混濁

はじめに

点眼薬による副作用は、アレルギー反応や角膜障害など多岐に渡る。単剤で副作用が生じることもあるが、時として複数の薬剤を併用することで副作用が発現することがある。トスフロキサシン点眼の添付文書には、「同点眼薬は酸性に調整されており、pHが中性領域になると溶解度が低下する。このため他の点眼を併用すると有効性成分が不溶化、析出することがあり注意が必要である」と記載されている¹⁾。われわれはトスフロキサシン点眼と他剤との併用によって、それらの配合変化から角膜混濁を生じた2例を経験したので報告する。

症 例

〈症例1〉

患者: 86歳, 女性。

主訴: 右眼視力低下, 右眼痛。

既往歴: 糖尿病網膜症, 緑内障, 白内障, ドライアイ。

現病歴: 右眼痛のため近医を受診。角膜上皮欠損と軽度の角膜混濁から細菌性角膜炎が疑われ、トスフロキサシン点眼とオフロキサシン眼軟膏を1日4回処方された。4日後に角膜後面沈着物と前房内炎症を認めため、0.1%フルオロメトロン点眼が追加された。1週間には前房内炎症の改善を認めため加療を継続しつつ経過観察したところ、2週間後に角膜混濁範囲が拡大したため、3週間後に多根記念眼科病院へ紹介受診となった。

初診時検査所見: 右眼視力 RV=0.03 (0.03×S+4.00D), 左眼視力 LV=0.8 (1.0×S-0.25D: C -1.00D Ax 80), 右眼圧 RT=28 mmHg, 左眼圧 LT=16 mmHg。

初診時診察所見: 角膜全体に及ぶ角膜上皮浮腫ならびにデスメ膜皺襞, 上方から中央部にわたる角膜上皮欠損ならびに白色顆粒状かつ均一微細な沈着物, 色素性角膜後面沈着物, 前房蓄膿, 結膜充血, フルオレセイン染色で角膜上皮欠損に一致して, 発色にムラのある過蛍光を認めた (図1)。

経過: 当院初診時に入院加療を開始すると同時に、



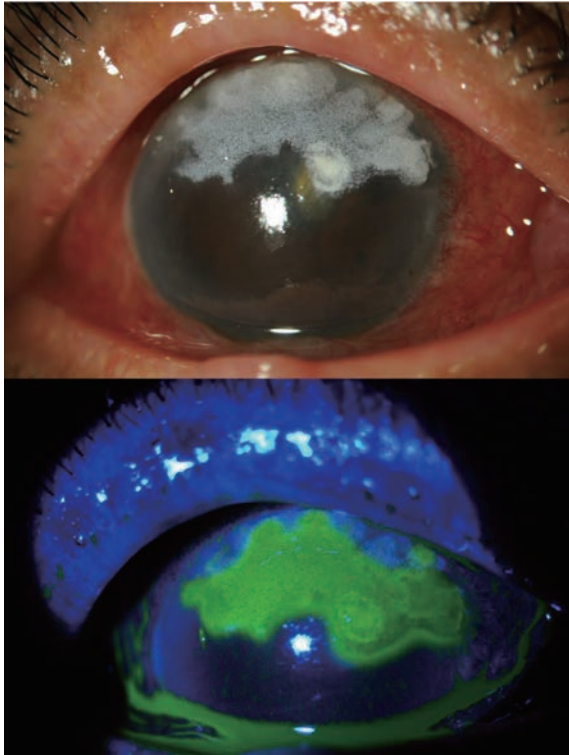


図1 〈症例1〉 初診時角膜所見
(上段：カラー，下段：フルオレセイン染色)
(電子版カラー掲載)

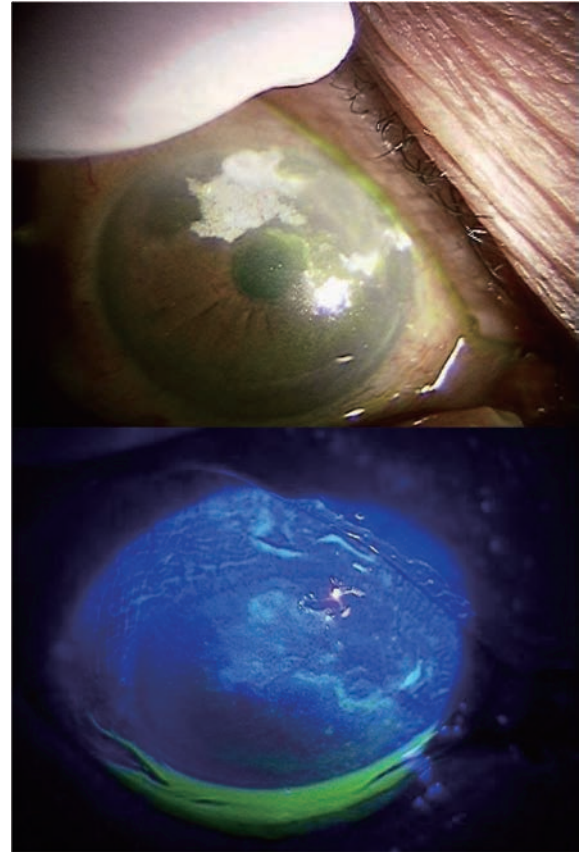


図2 〈症例1〉 受診1か月後角膜所見
(上段：カラー，下段：フルオレセイン染色)
(電子版カラー掲載)

直近での使用薬剤を詳しく聴取した。すると前述の抗菌薬以外にも、タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼、ヒアルロン酸ナトリウム点眼の併用があったことが判明して、角膜表面の広汎な顆粒状沈着物がトスフロキサシンと併用薬による配合変化による所見であることが強く疑われた。そこでまずトスフロキサシン点眼、オフロキサシン眼軟膏を中止した。角膜上皮障害の一因としては真菌性角膜炎の可能性を否定できないため、フルコナゾール点眼1日6回、ガチフロキサシン点眼1日4回であらためて加療開始した。角膜浮腫、白色沈着物は徐々に改善を認め、前房内炎症も軽快したので入院4日後から0.1%サンベタゾン点眼を開始した。角膜浮腫、白色沈着物、角膜上皮欠損や前房内炎症などの全ての所見のさらなる改善が得られたので、点眼回数を漸減して、入院2週間後には抗真菌薬点眼を中止した。入院3週間後に退院の運びとなり、さらに1か月後には角膜混濁はさらに縮小し(図2)、角膜上皮欠損はほぼ消失していた。角膜浮腫、デスメ膜皺襞は軽度に残存していたが改善傾向であったため、以後は紹介元クリニックでの加療観察となった。

〈症例2〉

患者：88歳，女性。

主訴：右眼視力低下，右眼痛。

既往歴：なし。

現病歴：右眼の強い違和感と視力低下を訴えて近医眼科を受診し，右角膜潰瘍疑いで多根記念眼科病院へ紹介受診となった。

初診時検査所見：右眼視力 RV= 0.06 (矯正不能)，左眼視力 LV=0.1(0.7p×S -1.25D: C -1.50D Ax100)，右眼圧 RT=8 mmHg，左眼圧 LT= 10 mmHg。

初診時診察所見：右眼角膜中央部から下方に及ぶ角膜上皮欠損ならびに白色顆粒状の均一微細な沈着物，結膜充血，瞼結膜および球結膜にも広汎に角膜同様の白色顆粒状沈着物，フルオレセイン染色では角膜上皮欠損に一致する過蛍光を認めた(図3, 4)。

経過：症例1と同様にトスフロキサシン点眼と併用薬による配合変化と角膜沈着が疑われたため，まずはあらためて薬剤使用歴について詳細に問診聴取した。するとまず右眼の違和感を主訴に近医内科を受診してトスフロキサシン点眼が処方されており，違和感を自覚する度に頻回使用していた。自己判断での頻回点眼は約2年間にわたっており，同時に市販点眼薬を頻回

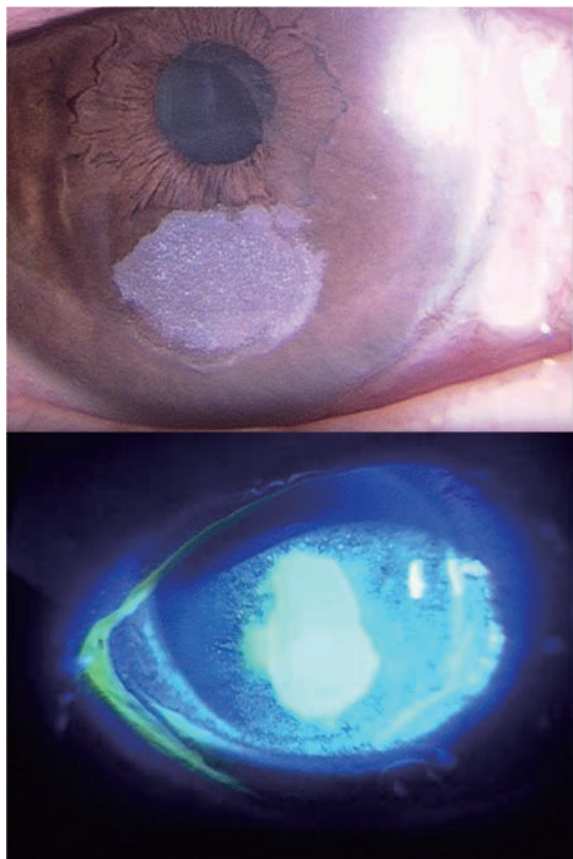


図3 〈症例2〉 初診時角膜所見
 (上段：カラー，下段：フルオレセイン染色)
 〈電子版カラー掲載〉

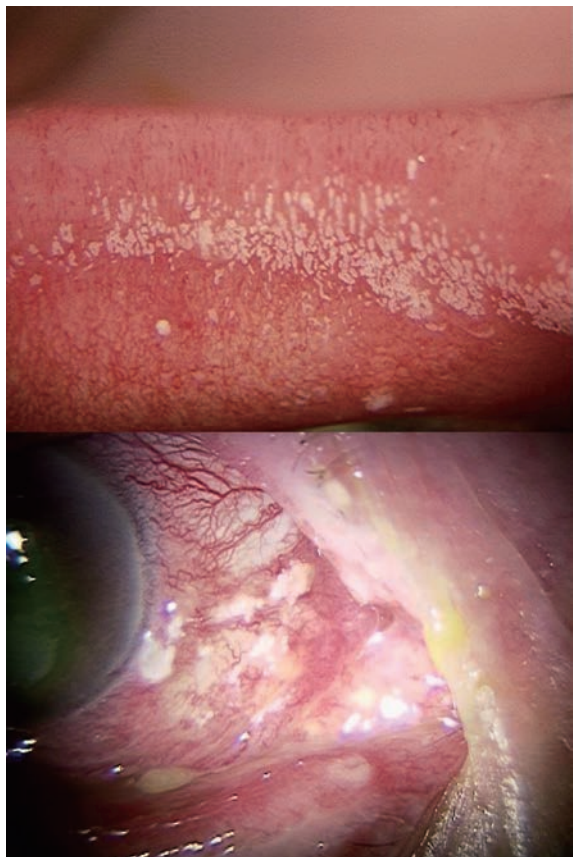


図4 〈症例2〉 初診時結膜所見
 (上段：瞼結膜，下段：球結膜)
 〈電子版カラー掲載〉

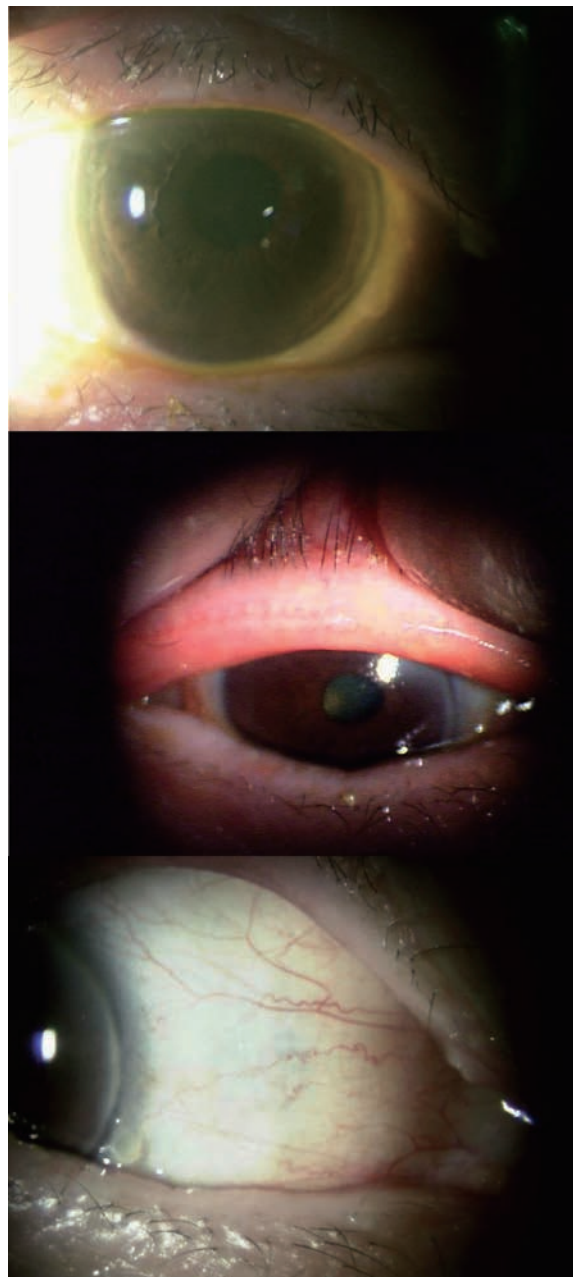


図5 〈症例2〉 受診2か月後前眼部所見
 (上段：角膜，中段：瞼結膜，下段：球結膜)
 〈電子版カラー掲載〉

併用していたことが判明した。そこでスフロキサシン点眼を中止し、ガチフロキサシン点眼、0.1%フルメロン点眼を処方した。また角膜上皮欠損に対して治療用ソフトコンタクトレンズを装用し経過観察を行った。加療開始から1週間後には角膜表面の白色顆粒状沈着物は徐々に消失して、角膜上皮単純びらんの所見になっていた。2週間後には沈着物の範囲はさらに縮小し、角膜上皮びらんも改善していたので、治療用ソフトコンタクトレンズ装用を中止した。1か月後にはガチフロキサシン点眼を中止して0.1%フルメロン点眼のみで経過観察を行ったところ、2か月後(図5)には角膜、瞼結膜および球結膜の白色沈着物

はすべて消失したため、以後は紹介元での加療観察となった。

考 察

トスフロキサシンはニューキノロン系の抗菌薬であり、本邦では内服薬としては1990年から臨床使用されており、2006年からは点眼薬としても上市されている。現在までに単剤での重篤な副作用は報告されていない。

今回の2症例ではトスフロキサシン点眼の使用開始直後から角膜上皮欠損と同部に一致する白色顆粒状の沈着物が発現しており、本剤との因果関係が強く疑われた。薬剤起因性の眼部沈着物に関する既報としては、ノルフロキサシン²⁻⁴⁾、シクロスポリン⁵⁾、オキシプロコカイン⁶⁾、ベタメタゾン⁷⁾、シプロフロキサシン⁸⁻¹⁰⁾、オフロキサシン^{11,12)}、ガチフロキサシン¹³⁾の点眼による角膜沈着物が報告されており、その成分はカリウムまたはカルシウム化合物であった。また角膜沈着物のみならず虹彩炎を併発した症例も報告されている¹⁴⁾。2021年に報告された独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の有害事象自発報告データベースによる医療用点眼薬の角膜障害についての調査では、緑内障治療薬、抗炎症薬、抗菌薬の使用に関するもので276件が報告されている。この内訳として、抗菌薬の中ではトスフロキサシンが最も多く、6件が報告されていた¹⁵⁾。トスフロキサシンには薬理学上での配合変化リスクがあり、2007年6月改訂の添付文書にも「白濁は、本剤の溶解機構であるトスフロキサシンとアルミニウムイオンのキレート平衡が、他の点眼液中のエデト酸、クエン酸、リン酸などにより影響をうけ、有効成分が析出するためと推測された」と記載されている。配合変化リスクが判明している併用薬は、リンデロン[®]点眼・点耳・点鼻液0.1%、ニフラン[®]点眼液0.1%、ジクロード[®]点眼液0.1%、プロナック[®]点眼液0.1%、点眼・点鼻用リンデロン[®]A液、リザベン[®]点眼液0.5%、インタール[®]点眼液2%、タチオン[®]点眼液2%、ミドリン[®]M点眼液0.4%、キサラタン[®]点眼液0.005%、チモプトール[®]点眼液0.25%、チモプトール[®]XE0.5%、トルソプト[®]点眼液1%、ミケラン[®]点眼液2%、リズモン[®]TG点眼液0.5%、フラビタン[®]点眼液0.05%、レスキュラ[®]点眼液0.12%等が挙げられる¹⁾。またトスフロキサシンは、中性領域での水への溶解度が低いいため、角膜実質へ薬剤沈着すると角膜上皮化が阻害される¹⁾ことが懸念されている。涙液分泌が低下している患者への頻回投与で角膜沈着を生じた例も報告されている¹⁶⁾。

今回経験した症例1では、前述の配合変化リスクが知られている点眼薬との併用が病態の主因と思われた。症例2では、市販点眼薬も併用されており、安定剤として添加されていたエデト酸とトスフロキサシンのキレート形成(配合変化)が疑われた。

結 語

今回、トスフロキサシン点眼と併用点眼薬による配合変化によって生じた副作用として、角膜上皮欠損、角膜白色沈着物、虹彩炎を発症した2症例を経験した。これらの副作用は不可逆的な視力障害をきたす可能性があるため、トスフロキサシン点眼を使用する際には併用点眼の有無について十分に注意する必要がある。

文 献

- 1) 水野嘉信, 山田昌和: トスフロキサシンについて教えてください。あたらしい眼科, 26 (臨増): 194-196, 2009
- 2) 落合万理, 山上 聡, 大川多永子, 他: 角膜移植後, 移植片中央部に白色物質沈着を繰り返した1症例. 日眼紀, 49 (11): 906-908, 1998
- 3) Castillo A, Benitez del Castillo JM, Toledano N, et al: Deposits of topical norfloxacin in the treatment of bacterial keratitis. Cornea, 16 (4): 420-423, 1997
- 4) Konishi M, Yamada M, Mashima Y: Corneal ulcer associated with deposits of norfloxacin. Am J Ophthalmol, 125 (2): 258-260, 1998
- 5) 加地 秀, 平野耕治, 武末佳子, 他: シクロスポリン点眼後に白色の角膜沈着物を生じた1例. 眼科, 41 (12): 1571-1574, 1999
- 6) 高橋章子, 水流忠彦, 蕪城俊克: 塩酸オキシプロコカイン点眼によるカルシウム沈着を伴う重篤な角膜障害. 日眼紀, 47 (10): 1169-1172, 1996
- 7) 高綱陽子, 若山美紀, 水野谷智, 他: 全層角膜移植後にカルシウムと思われる白色沈着物を反復した放射線角膜症の1例. 眼科手術, 19 (2): 241-244, 2006
- 8) Leibowitz HM: Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis. Am J Ophthalmol, 112 (4 Suppl): 34S-47S, 1991
- 9) Kanellopoulos AJ, Miller F, Wittpenn JR: Deposition of topical ciprofloxacin to prevent re-epithelialization of a corneal defect. Am J

- Ophthalmol, 117 (2) : 258-259, 1994
- 10) Essepian JP, Rajpal R, O'Brien TP : Tandem scanning confocal microscopic analysis of ciprofloxacin corneal deposits in vivo. *Cornea*, 14 (4) : 402-407, 1995
- 11) Mitra A, Tsesmetzoglou E, McElvanney A : Corneal deposits and topical ofloxacin—the effect of polypharmacy in the management of microbial keratitis. *Eye (Lond)*, 21 (3) : 410-412, 2007
- 12) Sinnaeve BA, Decaestecker TN, Claerhout IJ, et al : Confirmation of ofloxacin precipitation in corneal deposits by microbore liquid chromatography—quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 785 (1) : 193-196, 2003
- 13) Awwad ST, Haddad W, Wang MX, et al : Corneal intrastromal gatifloxacin crystal deposits after penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens*, 30 (3) : 169-172, 2004
- 14) 綾木雅彦, 谷口重雄, 小出良平, 他 : トスフロキサシン点眼液によると思われる強い副作用を発症した3例. *昭和医学会誌*, 69 (2) : 190-193, 2009
- 15) 中田雄一郎, 向井健悟, 曾根高沙紀, 他 : 医療用点眼剤の製剤情報と安全性. *あたらしい眼科*, 38 (6) : 699-704, 2021
- 16) Kamiya K, Kitahara M, Shimizu K : Corneal deposits after topical tosufloxacin in a patient with poor tear secretion. *Cornea*, 28 (1) : 114-115, 2009

Editorial Comment

トスフロキサシン点眼は小児に対する適応もあり、第3世代のニューキノロン系抗菌薬であるが比較的耐性菌が少ない薬剤であるので、日常の診療で使いやすい薬剤である。しかし、本論文にある通り他の点眼薬との併用により配合変化が認められることは添付文書に記載されているにもかかわらず、あまり認識されていないのではないかと。難治性角膜潰瘍の症例にはつい2剤、3剤と使いたくなる心情は、眼科医であれば非常に理解できるが、もう一度よく認識すべきであろう。また、緑内障の点眼等日常から使用している点眼薬がないかについても、しっかりと問診すべきである。

本論文の主旨から少し逸れてしまうが、実はわが国は諸外国に比して圧倒的なキノロン点眼消費国である。特に、「眼脂が出るから」「結膜充血があるから」と結膜炎に対して、安易に抗菌薬、特にキノロン点眼を安易に処方してはいないか。キノロンに繰り返しさ

らされることにより、キノロン耐性菌は増加し続け、この耐性菌が原因となった病巣に対してさらに抗菌薬を使用するという悪循環が生み出されている。眼脂、充血の原因は、アレルギーではないか、薬剤毒性ではないか、改めてよく考えたい¹⁾。

トスフロキサシンによる配合変化、キノロン点眼乱用による耐性菌の増加等、われわれ眼科医の無知が病気を作ってはいないかと考えさせられる論文であった。

稲澤クリニック

稲澤かおり

文献：

- 1) 佐々木香る : 抗菌薬点眼・内服は熟考して処方すべきもの、これが基本. *眼科抗菌薬適正使用マニュアル*, 三輪書店, 東京, 52-54, 2021

