

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

緑内障

令和元年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○公益財団法人日本眼科学会マニュアル作成委員会

新家 眞	公立学校共済組合関東中央病院病院長
安田 典子	社会福祉法人あそか会あそか病院眼科
若倉 雅登	井上眼科病院名誉院長
石川 均	北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授
石川 弘	日本大学医学部視覚科学系眼科学分野兼任講師
大野 京子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学教授
敷島 敬悟	東京慈恵会医科大学眼科学教室教授
庄司 信行	北里大学医学部眼科学教室主任教授
鈴木 康之	東海大学医学部専門診療系学眼科学主任教授
外園 千恵	京都府立医科大学眼科学教室教授
高橋 現一郎	東京慈恵会医科大学附属葛飾医療センター准教授
丸山 勝彦	東京医科大学臨床医学系眼科学分野講師
森 隆三郎	日本大学医学部視覚科学系眼科学分野准教授
柳 靖雄	旭川医科大学眼科学教室主任教授
山崎 芳夫	東海大学医学部付属東京病院教授

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長

舟越 亮寛 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一 福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進 杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事
上野 茂樹 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PV 部会副部長
薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之 財務省診療所所長
齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田 光明 公益社団法人日本薬剤師会常務理事
多賀谷 悦子 東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田 寛 お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

- ※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。(http://www.pmda.go.jp/)
- また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)

緑内障

英語名 : Glaucoma

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行ううえでも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

医薬品による緑内障は、頻度は高くありませんが、総合感冒薬、アレルギー薬など、何らかのお薬（点眼薬および軟膏も含む）を使った後、次のような症状がみられた場合は、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

- ・ 急激に発症する場合：急激に「目の充血」、「目の痛み」、「目のかすみ」、「頭痛・吐き気」を生じる。遠視眼、中高年女性に発症しやすい。
- ・ 慢性に進行する場合：初期には症状はあっても軽微だが、進行すると「視野の中に見えない部分がある」、「視野が狭くなる」症状がみられる。

1. 緑内障とは？

緑内障とは、眼球でとらえた像を脳に伝える視神経が障害され、視野の中に見えない部分ができたり、視野が狭くなる病気です。散瞳薬、睡眠薬、抗うつ薬、副腎皮質ステロイド薬などでおこる場合があります。医薬品による緑内障は、医薬品の作用により眼球の中を満たしている水（房水）の排出が障害され、眼球の内圧（眼圧）が異常に高まることにより発症します。急激に発症するものと慢性に進行するものがあります。放置すると重篤な視機能の障害を残すので、早めに対処することが大切です。

2. 早期発見と早期対応のポイント

総合感冒薬、抗アレルギー薬などの医薬品を使った後、急激に「目の充血」、「目の痛み」、「目のかすみ」、「頭痛・吐き気」が生じた場合は、放置せずにただちに医師・薬剤師に連絡してください。原因と考えられる医薬品の使用からこれらの症状が現れる期間は数時間以内あるいは1ヶ月以上経ってから起こることもあります。

慢性のタイプは、初期には症状はあっても軽微なことが多いので、特に副腎皮質ステロイド薬を使用している場合は定期的な眼科検査が必要です。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

※ 電話：0120-149-931 (フリーダイヤル) [月～金] 9時～17時 (祝日・年末年始を除く)

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

(1) 初発症状

眼痛、頭痛、吐き気、嘔吐、充血、視力低下など

(2) 好発時期

発症までの期間は、原因薬使用後数時間で生じた症例から、数ヶ月後あるいは1年以上経過して発症したと考えられる症例も報告されており、まちまちである。一日の時間帯としては夜間が多く、季節は冬に多いと言われている。

(3) 患者側のリスク因子

狭隅角眼および原発閉塞隅角緑内障で発症しやすい。これらは高齢、遠視の患者により多く認められ、また、女性の方が多く生じると報告されている。人種による違いもあり、東あるいは南アジア諸国で原発閉塞隅角緑内障の有病率は高いが、日本人は他のアジア諸国に比べて少ない。なお、片眼にすでに急性原発閉塞隅角緑内障を生じていた場合、もう片眼にも5~10年以内に急性原発閉塞隅角緑内障が生じる可能性が高い。

(4) 原因となる医薬品とリスク

①散瞳作用によるもの

散瞳薬（アトロピン、シクロペントラート、トロピカミド、フェニレフリン）、チエノジアゼピン系抗不安薬（エチゾラム、クロチアゼパム）、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン、イミプラミン）、カテコラミン系昇圧薬（アドレナリン）、ベンゾジアゼピン系全身麻酔薬（ミダゾラム）、ベラドンナアルカロイド（スコポラミン）、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（ゾルピデム）、抗てんかん薬（トピラマート）その他、抗コリン作用を有する薬剤。

②毛様体浮腫によるもの

スルホンアミド系薬剤

(5) 早期発見のポイントと必要な検査

急性原発閉塞隅角緑内障が生じると、眼内の房水循環が障害されて眼圧が急上昇する。そのため、三叉神経第一枝領域に一致した痛みが眼部だけでなく、前頭部、耳、副鼻腔、歯などに放散することがある。また、角膜浮腫が生じ、かすみ目、霧視、あるいは光源の周りに光の輪や虹が見える現象が生じる。眼圧の上昇によって、さらに迷走神経反射による吐き気、嘔吐、徐脈、発汗などが生じる。毛様充血と呼ばれる角膜周囲の結膜充血や、瞳孔の麻痺による中等度散瞳、あるいは対光反射の消失などが認められる。眼圧下降が遅れると、不可逆的な視神経障害とそれに基づく視野障害が生じ、数日で失明に至る可能性がある。

これらの症状は時間とともに増悪し、一刻も早い眼科専門医での対応が望まれるが、頭痛や消化器症状を伴うことから脳外科や他科を受診し、眼科の処置が遅れて重篤な視機能の喪失をもたらすこともあるので注意を要する。

診断に必要な検査は眼科で行われるが、救急外来などで眼科医以外が診察を行う際には、触診による眼球の硬化や、視診による角膜周囲の結膜充血、角膜の混濁を確認し、眼圧上昇を予測する。眼科で行う検査としては、眼圧測定、細隙灯顕微鏡による前眼部所見、隅角鏡を用いた隅角検査などが必要である。

なお、開放隅角眼でも散瞳によって眼圧上昇が生じることがあるが、落屑症候群を合併しない限り、あっても眼圧上昇は軽度であり、瞳孔径の回復により眼圧は下降することが多い。そのため、自覚症状は軽度であり、結膜充血や角膜混濁もみられないことが多く、実際に眼圧測定を行わなければ、眼圧上昇を確認できないことが多い。一方、落屑症候群を合併する場合は開放隅角眼でも散瞳による眼圧上昇が問題となる場合があり注意を要する。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

(1) 初発症状

初期には全く無症状で、あっても充血、虹輪視、羞明、霧視、軽い眼痛、頭痛程度であり、進行すると視野欠損、視力低下を来す。なお、幼児では流涙、角膜混濁、角膜径拡大などを認めることがある。

(2) 好発時期

副腎皮質ステロイド薬投与後の眼圧上昇までの期間はさまざまであり、薬物の種類、投与方法、投与量、投与頻度、他の眼科疾患あるいは全身疾患の有無など多くの因子に依存するが、従来から眼圧上昇の程度には個体差があることが知られている。投与後 1~2 週間ほどで眼圧上昇を来す症例がある一方で、短期間では副腎皮質ステロイド薬による眼圧上昇が証明されていない症例でも長期使用で眼圧上昇を来すことがあり注意を要する。

(3) 患者側のリスク因子

副腎皮質ステロイド薬を頻回、あるいは長期間使用している患者では眼圧が上昇しやすく、原発開放隅角緑内障患者とその近親者、糖尿病患者、強度近視眼、膠原病患者、幼少児では特に眼圧が上昇しやすいことが報告されている。

(4) 原因となる医薬品とリスク

ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、フルオロメトロン、クロベタゾール、ジフルプレドナート、フルオシノロン、クロベタゾン、アルクロメタゾンなどがある。

副腎皮質ステロイド薬であれば種類や投与方法にかかわらず眼圧上昇を来しうるが、その眼圧上昇作用は主に糖質コルチコイド作用の力価と眼内移行性、および各投与方法の眼内移行の程度に相関するとされている。

(5) 早期発見のポイントと必要な検査

初期には自覚症状がなく、診断には眼科での精査を要するため、被疑薬、特に副腎皮質ステロイド薬を使用している患者には定期的眼科受診をすすめるべきである。必要な検査として細隙灯顕微鏡検査、眼圧検査、隅角検査、眼底検査、視野検査などがある。

2. 副作用の概要

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

(1) 自覚症状

視力低下、霧視、虹視症、眼痛、頭痛、悪心、嘔吐など。

(2) 他覚症状

対光反射の減弱ないし消失、瞳孔の中等度散大、結膜充血および毛様充血、角膜混濁など。

(3) 検査結果

正常値 20 mmHg を超える眼圧上昇、時に 40～80 mmHg に及ぶこともある。隅角検査で広範な隅角閉塞。眼底検査では乳頭腫脹、静脈うっ滞、乳頭出血などを認めることがある。

(4) 発生機序

1) 散瞳作用によるもの

抗コリン作用（副交感神経遮断作用）による瞳孔括約筋の麻痺、あるいはアドレナリン作用（交感神経刺激作用）による瞳孔散大筋の収縮によって散瞳が生じる。散瞳状態においては、下記の2つの眼圧上昇機序が単独に、あるいは複合して生じると考えられる。

i) 相対的瞳孔ブロック

狭隅角眼では、水晶体前面と虹彩の接触範囲が広く、元々房水は通過しにくい。何らかの原因で瞳孔が散大したのち、通常瞳孔に回復する過程において、虹彩と水晶体の接触はさらに高度となり、房水の通過障害が起こる（＝相対的瞳孔ブロック）。そのため、後房圧が上昇し、虹彩がさらに前面に屈曲することによって虹彩根部が房水の流出路である隅角を閉塞し、房水は貯留し眼圧が上昇する。相対的瞳孔ブロックの機序以外に、下記のプラトー虹彩機序を合併し眼圧上昇を来す症例も少なくない。

ii) プラトー虹彩機序

虹彩付着部の形態異常により、特徴的な隅角構造を有する患者に生じる。相対的瞳孔ブロックの機序なしに、散瞳によって虹彩が弛緩し、虹彩根部が隅角を閉塞することによって房水流出は阻害され、眼圧上昇が生じる。

2) 毛様体浮腫によるもの

スルホンアミド系薬剤などにより毛様体浮腫を起こした場合、毛様体の浮腫により虹彩根部が前方に偏位し、隅角が閉塞したり、水晶体が前方に偏位し、相対的瞳孔ブロックが誘発されることによって眼圧上昇が生じる。

(5) 薬剤ごとの特徴

抗コリン薬などの散瞳作用を有する薬剤、スルホンアミド系薬剤などで起きるが、現時点では、原因薬剤ごとの特徴についての知見は得られていない。しかし、一般的には、交感神経刺激作用よりも副交感神経遮断作用によって生じる散瞳径の方が大きく、眼圧上昇発作を誘発する可能性は高いと考えられている。

(6) 副作用発現頻度

頻度については不明のものが多い。

(7) 自然発症の頻度

日本における緑内障疫学調査によると 40 歳以上の原発閉塞緑内障の有病率は 0.6% (男性 0.3%、女性 0.9%) であるが、続発閉塞隅角緑内障の有病率は明らかになっていない。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

(1) 自覚症状

初期には全く無症状 (あっても充血、虹輪視、羞明、霧視、軽い眼痛、頭痛程度) で、進行すると視野欠損、視力低下。

(2) 他覚症状

初期には全く無症状で、あっても結膜充血程度。幼児では羞明、流涙などを認めることがある。

(3) 検査結果

高眼圧、開放隅角、眼炎症所見なし、緑内障性視神経症と対応する視野障害、被疑薬中止後の眼圧正常化。小児では角膜混濁、乳幼児では角膜径拡大など、早発型発達緑内障に類似した所見を認めることがある。

(4) 発生機序

副腎皮質ステロイド薬による眼圧上昇は前房隅角での房水流出障害が原因と考えられているが、その発現機序は下記のような種々の説が報告されているものの、今のところ統一した見解はない。

- ・ 副腎皮質ステロイド薬が線維柱帯において線維柱帯細胞のライソゾームの膜を安定化し、グリコサミノグリカンの分解を調節する酵素の放出を抑制するため線維柱帯にグリコサミノグリカンが蓄積する。
- ・ 副腎皮質ステロイド薬により線維柱帯細胞が細胞外成分を盛んに産生し、線維柱帯細胞に多量の細胞外成分が蓄積する。
- ・ 副腎皮質ステロイド薬が線維柱帯細胞の内皮細胞の食作用を阻害することで、残渣が線維柱帯に沈着する。
このように線維柱帯での流出抵抗が増大することで眼圧が上昇すると考えられる。また、副腎皮質ステロイド薬がプロスタグランジンの産生を抑制することにより眼圧が上昇するとの説もあるが、依然不明の点が多い。

(5) 薬剤ごとの特徴

現在臨床に用いられている副腎皮質ステロイド薬には多くの種類があるが、その眼圧上昇作用は主に糖質コルチコイド作用の力価と眼内移行性、および各投与方法の眼内移行の程度に相関することが知られており、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロンは眼圧上昇作用が強いとされている。

また投与方法と眼圧上昇の関連については、点眼薬による眼圧上昇の報告が多くなされているが、眼周囲（球後、結膜下、テノン嚢下）注射でも眼圧が上昇しやすく、特に貯留型の薬剤（例：トリアムシノロン）では顕著であることが分かっている。また、顔面や眼瞼、さらには遠隔部の皮膚への軟膏など外用薬の投与でも、眼圧を上昇させるのに十分な量が吸収され眼組織に到達し、眼圧上昇を来すことが知られている。このことから、特にアトピー性皮膚炎患者への副腎皮質ステロイド外用薬使用の際には眼圧上昇の発現に注意する必要がある。なお、副腎皮質ステロイド薬の全身投与でも眼局所投与と比較し影響は少ないものの眼圧が上昇する可能性がある。

(6) 副作用発現頻度

報告により差があるが代表的な報告では 0.1%デキサメタゾン点眼液投与により正常者の 5~6%に高度、30%前後で中等度の眼圧上昇を認めるとされている。

（7）自然発症の頻度

日本における緑内障疫学調査によると、40歳以上の副腎皮質ステロイド薬の副作用によるものを含む全続発緑内障の有病率は0.3%（男性0.3%、女性0.4%）である。

3. 副作用の判別基準

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

明視下で前眼部を観察し、患側と健側の比較により、浅前房、角膜浮腫混濁、散瞳、結膜毛様充血など、閉塞隅角緑内障に特徴的な前眼部所見を把握する。眼瞼上より眼球硬度を触診し、高眼圧を確認する。頭痛や嘔吐など全身症状が強い場合には、患者が内科を受診し、頭蓋内疾患や消化器疾患と診断される場合もあり、鑑別を要する。問診において、眼科手術の既往の確認も重要である。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

まず、眼圧および眼底検査による管理を行う。眼圧の上昇や視神経乳頭の陥凹、神経線維束欠損などの緑内障を疑わせる眼底所見を認めたら、視野検査により緑内障性障害の有無を調べる。また、隅角検査により、新生血管や周辺虹彩前癒着などを確認することが他の疾患との鑑別に有用である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

（1）原発閉塞隅角緑内障

前眼部所見からの鑑別は困難である。症状発現前の加療歴、検査内容、投薬中の薬剤について正確に聴取することが必要である。

（2）悪性緑内障

原発閉塞隅角緑内障に対するレーザー虹彩切開術や観血的手術後も浅前房と眼圧上昇が持続して初めて気づくことが多い。房水の硝子体内腔への流入、毛様体突起の浮腫、毛様体の前方回旋などにより硝子体圧上昇、浅前房を来す。

(3) 続発閉塞隅角緑内障（代表的な原因疾患を以下に記載する）

1) 膨隆白内障

白内障の進行により水晶体が膨化し相対的瞳孔ブロックが生じ、閉塞隅角緑内障を発症する。細隙灯顕微鏡検査により瞳孔縁に白内障を認める。

2) 水晶体脱臼

自然にあるいは外傷、Marfan 症候群、ホモシスチン尿症により水晶体が脱臼し、浅前房や隅角閉塞を来す。体位変換により水晶体が移動し、眼圧が変動する。

3) 虹彩後癒着

虹彩炎や前部ぶどう膜炎により生じた虹彩後癒着により瞳孔ブロックが生じ、閉塞隅角緑内障を発症する。細隙灯顕微鏡検査で角膜後面沈着物、虹彩結節を伴い、隅角検査では周辺虹彩前癒着、隅角結節などを認める。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

(1) 原発開放隅角緑内障

眼圧、眼底（視神経乳頭など）、視野では鑑別は困難である。過去や現在の薬剤、特に点眼薬の使用状況を正確に聴取することが必要である。

(2) 続発緑内障（代表的な疾患を以下に記載する）

1) 落屑緑内障

細隙灯顕微鏡により瞳孔縁や水晶体前面に偽落屑を認める。また、線維柱帯に色素沈着を認める。

2) ぶどう膜炎

細隙灯顕微鏡により角膜後面沈着物を認めることがある。隅角検査により周辺虹彩前癒着、隅角結節や線維柱帯における色素沈着などを伴うことがある。

3) 血管新生緑内障

隅角に新生血管を伴う。進行例では、虹彩、特に瞳孔縁に新生血管がみられる。眼底に糖尿病網膜症や網膜静脈（分枝）閉塞症などの虚血性病変を認める。

5. 治療方法

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

散瞳作用による相対的瞳孔ブロックが眼圧上昇機序とされる場合には、副交感神経刺激薬の頻回点眼により速やかに相対的瞳孔ブロックを解除すると同時に、高浸透圧薬や炭酸脱水酵素阻害薬の点滴、内服、併せて、緑内障治療薬の点眼を行うことにより、眼圧を可能な限り下降させ、その後、レーザー虹彩切開術（あるいは虹彩切除術）や水晶体摘出術を行うことが治療の原則である。

毛様体浮腫によるものについては、副交感神経遮断薬、交感神経刺激薬点眼により散瞳を行って前房形成を図ると同時に、高浸透圧薬や炭酸脱水酵素阻害薬の点滴、内服を行うことにより、眼圧の正常化をめざす。薬物療法が奏効しない場合は、水晶体摘出や硝子体切除術などの手術療法を行う。

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

可能であれば、まず被疑薬を中止する。同時に眼圧、眼底や視野障害の程度に応じて、緑内障治療薬の点眼や炭酸脱水酵素阻害薬の内服を行う。薬物療法が奏効しない場合は、レーザー線維柱帯形成術または線維柱帯切開術や線維柱帯切除術などの手術療法を行う。

6. 典型的症例概要

1) 散瞳作用および毛様体浮腫によるもの

【症例】60歳代、男性

(主訴)：右眼の眼痛と視力低下

(家族歴)：特記すべきことはない。

(既往歴)：特記すべきことはない。

(現病歴)：

会社検診で胃潰瘍疑いの指摘を受け、精査目的で消化器内科にて上部消化管内視鏡検査を施行。ブチルスコポラミン臭化物の投与を受けた。検査終了後、右眼の眼痛と視力低下を自覚したため、眼科を救急受診した。

(初診時現症)：

視力：右手動弁（矯正不能）、左 1.2（矯正不能）。眼圧：右 58 mmHg、左 16 mmHg。

細隙灯顕微鏡検査にて、右眼の瞳孔は散瞳し、角膜浮腫、結膜毛様充血、浅前房を認めた（図1）。左眼には異常を認めない。

（経過と治療）：

20%マンニトール 300 mL の点滴静注を開始、同時に2%ピロカルピンの頻回点眼を行った。瞳孔は次第に縮瞳し、角膜浮腫も改善。眼圧も下降し、眼痛も軽快した。翌日、再診し、レーザー虹彩切開術を施行した。

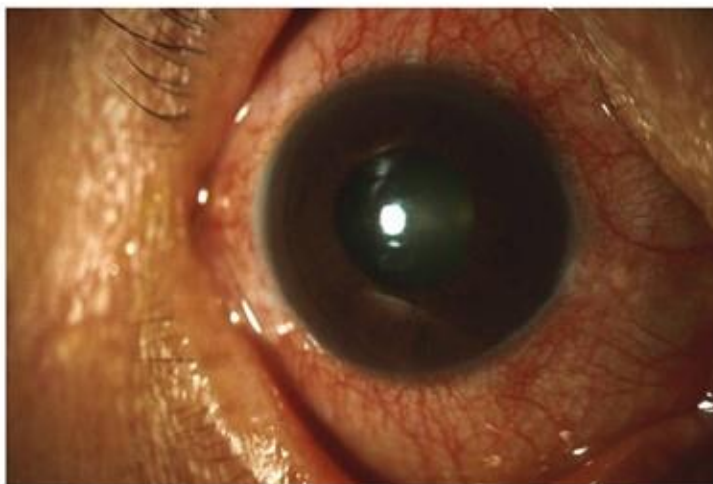


図1

2) 副腎皮質ステロイド薬によるもの

【症例】30歳代、男性

（主訴）：視野異常

（家族歴）：特記すべきことはない。

（既往歴）：アトピー性皮膚炎、春季カタル

（現病歴）：

10年来、アトピー性皮膚炎に対して、眼瞼を含めて顔面に副腎皮質ステロイド薬を含有した軟膏を使用していた。また、春季カタルに対して、抗アレルギー剤および副腎皮質ステロイド薬の点眼を行ってきた。

（初診時現症）：

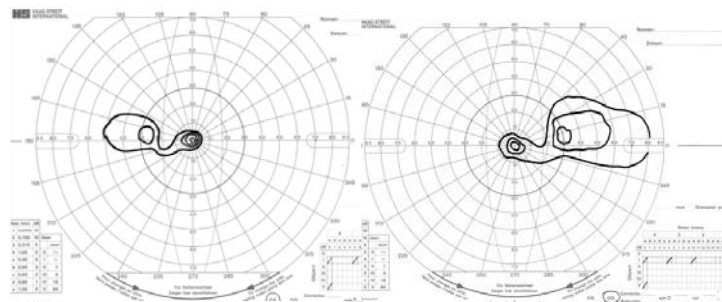
視力：右 0.2（矯正 1.2）、左 0.5（矯正 1.0）。眼圧：右 24 mmHg、左 26 mmHg。

前眼部、中間透光体に特記すべき所見は認めなかった。眼底は、両眼ともに乳頭は蒼白であった。視野検査では、両眼ともに中心 10 度とそれに続く耳側の視野が残存するのみであった（図 2）。

（経過と治療）：

前医から処方されていたチモロールとラタノプロスト点眼薬に追加して炭酸脱水酵素阻害薬の点眼薬を処方した。現在は、両眼ともに眼圧は 20 mmHg 以下である。

図 2 視野



7. 引用文献・参考資料

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会：緑内障診療ガイドライン（第 4 版）。日眼会誌 122：5-53, 2018.
- 2) Chiou GCY (Ed)：Ophthalmic Toxicology, 2nd Edition. Taylor & Francis, Philadelphia, 1999.
- 3) 北澤克明（監）、白土城照、新家 眞、山本哲也（編）：緑内障. 医学書院, 東京, 2004.

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものの。
- 注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 21.1 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 28 年度	緑内障	プレドニゾロン	5
		トリアムシノロンアセトニド	3
		レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル	2
		その他	36
		合計	46
平成 29 年度	緑内障	プレドニゾロン	10
		プレガバリン	4
		ラニビズマブ（遺伝子組換え）	2
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	2
		トリヘキシフェニジル塩酸塩	2
		チオトロピウム臭化物水和物	2
		その他	30
		合計	52

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 21.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下に緑内障の表現を含む PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「緑内障 (SMQ)」があり、これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 緑内障	Glaucoma
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) コルチコステロイド緑内障 コルチコステロイド緑内障、残遺期 コルチコステロイド緑内障、緑内障期 ステロイド誘発性緑内障 偽落屑緑内障 血管新生緑内障 小児緑内障 詳細不明の眼障害を伴う緑内障 詳細不明の緑内障 続発性緑内障 両眼の緑内障 緑内障、詳細不明 緑内障 (先天性を除く) 緑内障 NOS 緑内障増悪	Corticosteroid-induced glaucoma Corticosteroid-induced glaucoma, residual stage Corticosteroid-induced glaucoma, glaucomatous stage Glaucoma steroid-induced Pseudoexfoliation glaucoma Neovascular glaucoma Glaucoma of childhood Glaucoma associated with unspecified ocular disorder Unspecified glaucoma Secondary glaucoma Glaucoma both eyes Glaucoma, unspecified Glaucoma (excl congenital) Glaucoma NOS Glaucoma aggravated

○PT：基本語 (Preferred Term) ブドウ膜炎－緑内障－前房出血症候群	Uveitis-glaucoma-hyphaema syndrome
○PT：基本語 (Preferred Term) 開放隅角緑内障	Open angle glaucoma
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 開放隅角緑内障、詳細不明 開放隅角緑内障NOS 原発性開放隅角緑内障 残遺期の開放隅角緑内障 房水産生過多緑内障 慢性開放隅角緑内障	Open-angle glaucoma, unspecified Open angle glaucoma NOS Primary open angle glaucoma Residual stage of open angle glaucoma Hypersecretion glaucoma Chronic open angle glaucoma
○PT：基本語 (Preferred Term) 外傷性緑内障	Glaucoma traumatic
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 眼外傷に伴う緑内障	Glaucoma associated with ocular trauma
○PT：基本語 (Preferred Term) 境界域緑内障	Borderline glaucoma
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ステロイド反応性境界域緑内障 境界域所見を示す開放隅角緑内障 境界域緑内障 (緑内障の疑い) 前緑内障、詳細不明	Steroid responders borderline glaucoma Open angle with borderline glaucoma findings Borderline glaucoma (glaucoma suspect) Preglaucoma, unspecified
○PT：基本語 (Preferred Term) 色素性緑内障	Pigmentary glaucoma
○PT：基本語 (Preferred Term) 水晶体融解性緑内障	Phacolytic glaucoma
○PT：基本語 (Preferred Term) 正常眼圧緑内障	Normal tension glaucoma
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 低眼圧緑内障	Low tension glaucoma
○PT：基本語 (Preferred Term) 糖尿病性緑内障	Diabetic glaucoma

○PT：基本語 (Preferred Term) 発達緑内障	Developmental glaucoma
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 牛眼 若年緑内障 詳細不明の牛眼 先天性緑内障 単純性牛眼 乳児緑内障	Buphthalmos Juvenile glaucoma Buphthalmos, unspecified Glaucoma congenital Simple buphthalmos Infantile glaucoma
○PT：基本語 (Preferred Term) 閉塞隅角緑内障	Angle closure glaucoma
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) プラトー虹彩症候群 解剖学的狭隅角境界域緑内障 間欠性閉塞隅角緑内障 急性閉塞隅角緑内障 急性緑内障 原発性閉塞隅角緑内障、詳細不明 原発閉塞隅角緑内障 残遺期の閉塞隅角緑内障 瞳孔ブロックを伴う緑内障 慢性閉塞隅角緑内障	Plateau iris syndrome Anatomical narrow angle borderline glaucoma Intermittent angle-closure glaucoma Acute angle closure glaucoma Acute glaucoma Primary angle-closure glaucoma, unspecified Primary angle-closure glaucoma Residual stage of angle-closure glaucoma Glaucoma associated with pupillary block Chronic angle-closure glaucoma
○PT：基本語 (Preferred Term) 緑内障手術	Glaucoma surgery
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 虹彩嵌置 毛様体解離	Iridencleisis Cyclodialysis
○PT：基本語 (Preferred Term) 緑内障性視神経乳頭萎縮	Glaucomatous optic disc atrophy
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 緑内障性視神経乳頭陥凹	Glaucomatous cupping of optic disc

○PT：基本語 (Preferred Term) 緑内障性毛様体炎発症	Glaucomatocyclitic crises
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ポスナー・シュロスマン症候群	Posner-Schlossman syndrome
○PT：基本語 (Preferred Term) 緑内障薬物療法	Glaucoma drug therapy

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成25年度～平成29年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成25～ 29年度 (令和元 年6月集 計)	緑内障	副腎ホルモン剤 (245)	16
		眼科用剤 (131)	4
		鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎剤 (264)	3
		血管拡張剤 (217)	1
		合計	24

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)