

総説

がん化学療法にみられた眼合併症

Ocular Side Effects Associated with Cancer Chemotherapy

原 浩 昭 佐 藤 敬 子

Hiroaki HARA, Keiko SATO

要 旨

がん化学療法は新しい薬剤の登場により、治療効果が進歩しているが、投与時の眼合併症も多くみられるようになってきている。このような治療中にみられた眼症状を呈示した。重篤な眼合併症を生じることもあり、症状発現時には早期の眼科受診、治療が必要となるため、腫瘍治療医と眼科医の連携が必要であると考えられる。

はじめに

がん化学療法はめざましい進歩をみせ、従来は治療の困難であったがんに対しても生命予後が改善している。近年では分子標的薬、遺伝子組み換え薬、免疫チェックポイント阻害薬等が加わり、効果の期待できる薬物治療が確立されつつある。

しかしながら、眼合併症も散見され、視機能に障害をきたす症例も多く見られる。

視機能障害は、社会生活上の支障をきたすことにもなり、慎重な対応が必要となる。従来の検査では診断できなかった疾患も、非侵襲的で迅速な眼科検査機器の開発、精度の向上によって、早期に病変を検出できるようになってきている。

化学療法中にみられた眼科の合併症について、当科で経験した症例を呈示する。

眼 瞼

化学療法中には、皮膚の乾燥、色素沈着、皮疹などの全身の皮膚障害が起こることが知られている。

切除不能の大腸がんに対して、panitumumabを20か月間投与されていた67歳男性は、眼痛と眼脂があり、また、期限の迫った自動車運転免許の更新が可能か、視力の低下が不安とのことで眼科を受診した。右視力=0.3 (0.6)、左視力=0.7 (矯正不能)であった。

眼瞼皮膚の黒色の色素沈着、眼瞼炎と長い睫毛を認めた(図1 a)。また、睫毛の触れていた先端には、フルオレセイン染色によって、左眼では瞳孔縁に及

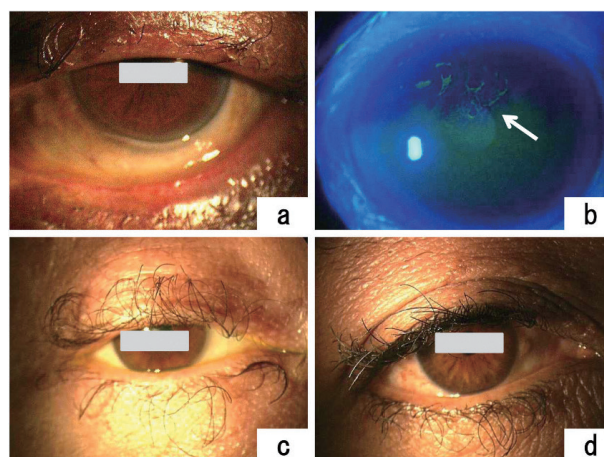


図1 化学療法時にみられた眼瞼、睫毛、角膜の変化
a) panitumumabにて眼瞼皮膚の色素沈着、眼瞼炎、睫毛の長毛化がみられた。
b) 睫毛の接する角膜にはフルオレセイン染色にて角膜上皮障害がみられた(矢印)。
c) panitumumab治療 d) erlotinib治療
いずれも互いに絡み合うカール状の長睫毛がみられた。

ぶ角膜びらん(図1 b)と、両眼の点状表層角膜症がみられた。角膜保護の点眼薬の処方にて、角膜上皮障害は改善し、右視力=0.6 (0.9)、左視力=0.9 (1.0)となり、運転免許の更新が可能となった。

また、転移のあるS状結腸がんpanitumumabを7か月間投与されていた60歳男性は、睫毛がからまって、開瞼しづらいと当科を受診した。左右の上下眼瞼の睫毛は、12mm以上のカール状の長毛となっており、一部の先端は角膜に接して、点状表層角膜症を生じていた(図1 c)。角膜障害は角膜保護

点眼薬にて軽快した。

同様に、骨転移のある非小細胞肺癌に対してerlotinibを7か月間、投与されていた54歳女性は、逆さまつげが気になると受診した。左右の上下眼瞼の睫毛が、長毛でカール状となっており、一部の先端は角膜に接して点状表層角膜症を生じていた(図1 d)。

12mm以上に伸びた睫毛は長睫毛症trichomegalyと呼ばれている。

毛髪では毛の成長期anagenは3年、退行期catagenは3週間、休止期telogenが3か月とされているが¹⁾、睫毛では成長期は12か月、退行期は15日、休止期が49か月と報告されている²⁾。睫毛の長毛化の機序は未だ不明であるが、睫毛はこのターンオーバーの速度の差から、毛髪よりも薬剤の影響をより受けやすく、長毛化にいたると考えられる。

こうした睫毛における長毛化、カール状の変化により、睫毛が角膜に接触し易くなり、角膜上皮障害をひきおこし、異物感や視力低下を生じる。

一般に、長睫毛症は上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)抗体³⁾、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤⁴⁾、線維芽細胞増殖因子受容体(fibroblast growth factor receptor: FGFR)阻害剤⁵⁾にみられ、選択的FGFR 1, 2, 3阻害剤であるpemigatinibには睫毛乱生の報告がみられている⁶⁾。

一方、長毛とは逆に脱毛は、taxane系薬剤のような乳がんに適応のある薬剤にみられるが、対象が女性となるため、美容的な面からも特に影響が大きい。

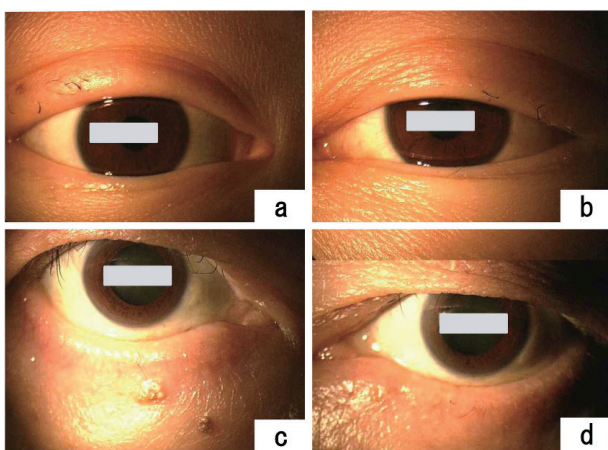


図2 化学療法時に見られた睫毛の脱落

a) 右眼 b) 左眼 paclitaxelとgemcitabineにて上下の眼瞼睫毛の脱落を認めた。
c) 右眼 d) 左眼 docetaxelとramucirumabで上下の眼瞼睫毛の脱落を認めた。

乳がんに対して、6か月間paclitaxelとgemcitabine

を投与されていた36歳の女性(図2 a, b)と肺癌に対して5か月間docetaxelとramucirumabを投与されていた63歳男性では、上下の眼瞼睫毛の脱落を認めた(図2 c, d)。

眼瞼には腫瘍がみられることもある。

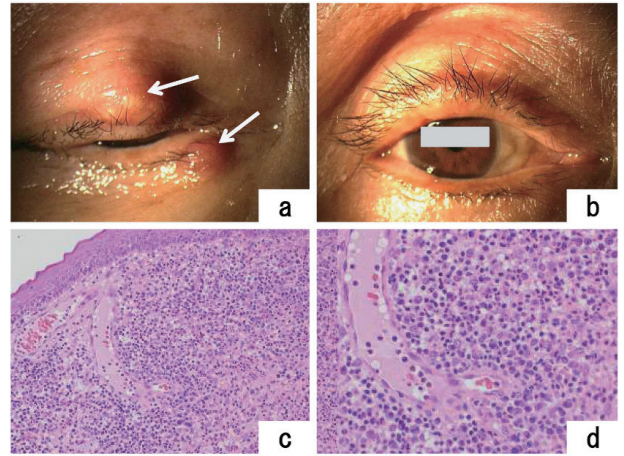


図3 bortezomib療法時に見られた上下眼瞼の霰粒腫と病理所見

a) 上眼瞼に大豆大、下眼瞼に小豆大の隆起する腫瘍を認める(矢印)。
b) 手術後の眼瞼に腫瘍はみられない。
c) 弱拡大 d) 強拡大 病理では肉芽腫様組織を認める。

多発性骨髄腫に対して5か月間にわたり、bortezomibを投与されていた79歳の女性は、両眼の上下眼瞼に多発性の腫瘍を認めた。右眼には上眼瞼に発赤した大豆大の腫瘍を、下眼瞼に小豆大の腫瘍を認めた(図3 a)。bortezomibの投与が中止となったが、眼科薬物治療にて腫瘍の軽快傾向はみられず、切除した。病理組織は肉芽腫様組織で、特殊染色では腫瘍細胞を認めなかったことから、霰粒腫と診断した(図3 c, d)。後日、左眼の眼瞼腫瘍も切除し、病理像も同様であった。bortezomib投与中止後は、腫瘍の再発を認めていない(図3 b)。

腫瘍に対しては全身疾患の転移も鑑別において、病変の切除、病理検索が必須となる。

涙道/角結膜

Fluorouracil (FU)は涙点から涙小管、涙囊、鼻涙管、鼻腔へと至る涙道の障害をきたすことが知られている。

胃がん術後に6か月間、本剤の投与を受けていた51歳女性は流涙で受診した。初診時には、右下の涙点が僅かに開放していたが、他の右上、左上下の涙点は閉鎖していた。左下の涙点は肉芽組織に覆われていた(図4)。

開存しているかに見えた右下の涙小管も、通管通水検査では涙点より約1mmで狭窄していた。この

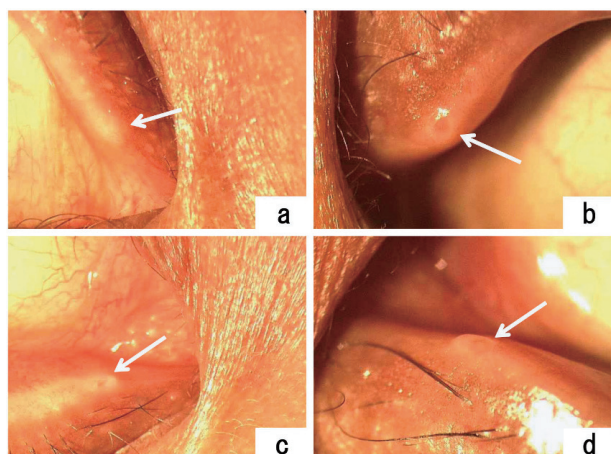


図4 FU投与後の涙点

- a) 右上 b) 左上の涙点は閉鎖していた(矢印)。
c) 初診時には、右下の涙点が僅かに開存していた(矢印)。
d) 左下の涙点は肉芽組織に覆われ、閉鎖していた(矢印)。

後投薬は中止となり、涙道内視鏡を用いた涙小管再建のための手術がおこなわれたが、癒着が強く、開放できず、その後の治療は希望されなかった。

涙道障害の予防として、人工涙液の点眼、涙小管閉塞予防のためのシリコンチューブ留置術がおこなわれている。

化学療法により、涙道障害に加えて角結膜障害を起こす場合もある。

64歳男性は進行胃がんの術後に、FUの投与開始後の流涙とかすみで受診した。

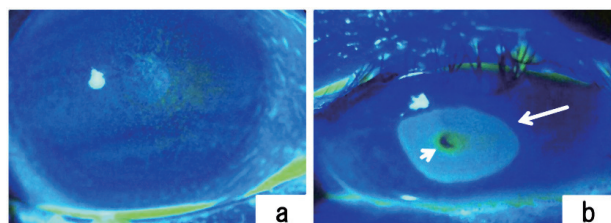


図5 FU投与による角膜障害と角膜穿孔(フルオレセイン染色)

- a) 多発性の点状に染色される角膜上皮障害がみられた。
b) 長期服用により角膜潰瘍(長矢印)、角膜穿孔(短矢印)がみられた。

右視力=0.07 (0.5), 左視力=0.1 (0.4), 通管通水検査にて抵抗はあるものの通水はあったが、両眼の角膜にフルオレセイン染色にて点状表層角膜症を認め(図5 a), 角膜保護点眼を処方し、右視力=0.06 (1.2), 左視力=0.06 (1.2) と改善した。1年後、左眼は角膜潰瘍となり、角膜中央部の菲薄化を生じ、FUの投薬を中止したが、角膜中心部に穿孔、前房の消失をきたした(図5 b)。保存的治療により、角膜混濁、併発白内障を生じて治癒した。その後、眼内レンズを挿入する白内障手術を必要とし

た。

このように、涙道障害があり、涙液が結膜嚢に貯留するに伴い、結膜からの水分の吸収、蒸散によって薬剤濃度の高くなった涙液が角結膜上皮のバリアを破綻させ、障害をきたしやすくなる。角膜における防御機構の破綻⁷⁻⁹⁾は感染や角膜穿孔の原因となるため、注意が必要である。

強膜

肺がんに対してpembrolizumabを1か月間投与されていた61歳男性である。

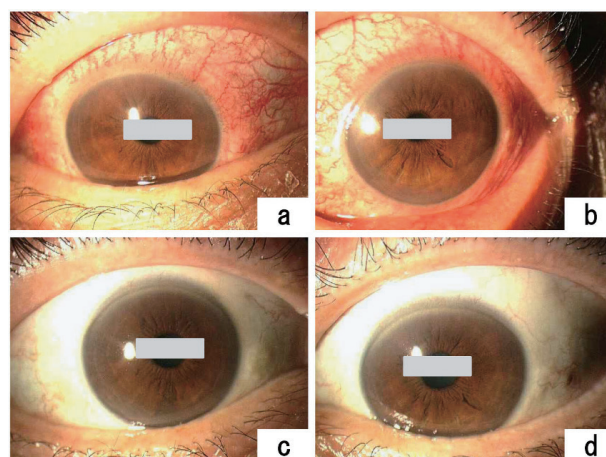


図6 pembrolizumab投与による上強膜炎

- a) 右眼 b) 左眼 両眼とも上強膜血管の怒張を認める。
c) 右眼 d) 左眼 ステロイド点眼により消退している。

両眼の充血とかさつきで受診した。視力は両眼ともに1.2であったが、上強膜血管の怒張を認めた(図6 a, b)。上強膜炎としてステロイド点眼を開始し、充血は改善した(図6 c, d)。

Programmed cell death-1 (PD-1) 抗体であるnivolumab, pembrolizumab, PD-1のリガンドであるprogrammed cell death- ligand1 (PD-L1) の抗体であるatezolizumab, avelumab, durvalumabにはドライアイ、角膜炎、ぶどう膜炎、網膜剥離の報告がある¹⁰⁾。PD-1 抗体による前眼部の炎症については、眼内に存在するPD-L1 が前眼部、後眼部の炎症を抑制していることが報告されている¹¹⁾。そのためPD-1 抗体の投与により、眼内の炎症を惹起しやすくなることが原因とされている¹²⁾。

ぶどう膜

悪性黒色腫の治療中の44歳の女性はtrametinibとdabrafenibの使用開始後、両眼の充血とかすみで受診した。視力は両眼ともに1.2であったが、虹彩炎と角膜後面沈着物を認めた。ステロイド点眼を開始したところ、消炎がみられたが、のちに網膜色調の夕焼け状変化を認めた。視力の低下や明らかな聴力

障害や皮膚の白斑はみられなかった。

Mitogen-activated protein kinase kinase1,2 (MEK1,2) を阻害する trametinib と B-raf (BRAF) V600E 遺伝子変異陽性癌の治療に用いられる dabrafenib であるが、同様に binimetinib と encorafenib の組合せ¹³⁾ や vemurafenib¹⁴⁾ でもぶどう膜炎の報告例がある。Vogt-小柳-原田病のようにぶどう膜炎と夕焼け状眼底の合併から、眼内のメラニン細胞への反応が原因と考えられる。

腫瘍の眼内への浸潤や日和見感染に伴う感染症との鑑別が必要となることもある。

水晶体

化学療法とステロイド併用によるステロイド白内障が知られている。

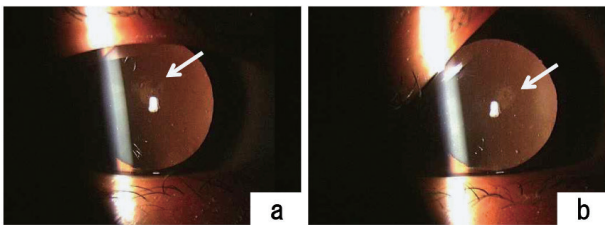


図7 ステロイド白内障

a) 右眼 b) 左眼 いずれも水晶体の後嚢下の混濁を認める(矢印)。

同種腎移植を受けた比較的若年の25-60歳(平均36歳)にステロイドを投与したところ、58%に白内障がみられたとの報告がある¹⁵⁾。後嚢下白内障を特徴とし、視力低下、かすみ、羞明を生じる(図7 a, b)。他にも抗エストロゲン剤の tamoxifen, toremifene 投与による白内障例の報告がある¹⁶⁾。

慢性的な眼内の炎症、加齢変化、ステロイドの投与によって白内障が生じるが、化学療法の継続中は感染防止の点から点眼等を処方し、化学療法の休止中に水晶体再建術を行うことが可能である。

網膜

56歳の女性は、近医の眼科で眼鏡を処方されても視力が回復せず、両眼の視力低下の原因が不明とのことで受診した。肺、肝臓、胸膜転移のある乳がんがあり、paclitaxel と bevacizumab の化学療法を受けていた。

右視力=0.15 (0.7)、左視力=0.04 (0.5) で光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) にて両眼の網膜に嚢胞様黄斑浮腫 (cystoid macular edema: CME) を認めた(図8 a, b)。

治療として、トリアムシロンのテノン嚢内注射予定であったが、指先の痛み、全身の倦怠感があり、本人の強い希望で化学療法は中止となり、テノン嚢

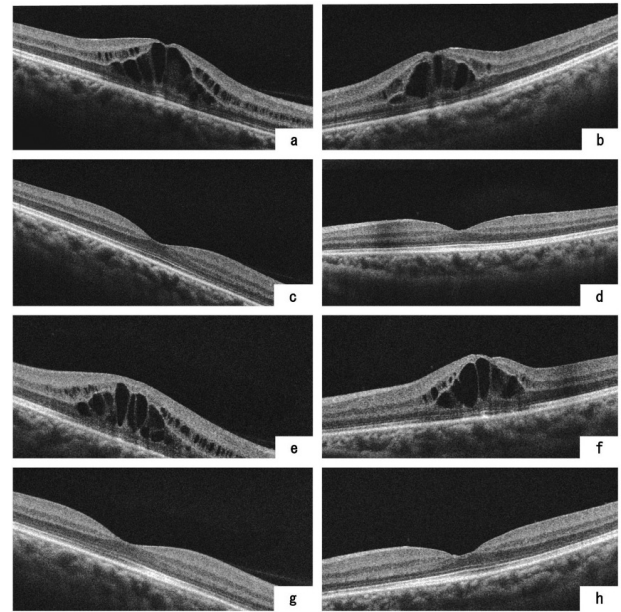


図8 paclitaxel投与後のCME

a) 右眼 b) 左眼 初診時, paclitaxel投与にてCMEを認めた。
c) 右眼 d) 左眼 paclitaxel投与中止後のOCTではCMEを認めない。
e) 右眼 f) 左眼 paclitaxel投与再開後にCMEを認めた。
g) 右眼 h) 左眼 再度のpaclitaxel投与中止後のOCTではCMEを認めない。

内注射も希望により中止となった。bevacizumabのみの化学療法となった2か月後には右視力=0.09 (1.0)、左視力=0.06 (0.9) となり、黄斑浮腫は消失していた(図8 c, d)。その後、paclitaxelを含む化学療法を再開したところ、13か月後に視力低下をきたし、黄斑浮腫の再発を認めた(図8 e, f)。他剤に変更することにより、黄斑浮腫は消失した(図8 g, h)。血液-網膜柵の破綻によって生じるCMEがみられた場合には、薬剤の中止や変更によって改善する症例のあることが示された。

また、リンパ節、肺転移のある悪性黒色腫の57歳男性は、binimetinib、encorafenibを朝に内服開始後、眼前の暗黒感を生じて、緊急で受診した。炎症所見はみられず、視力は両眼ともに1.2であったが、OCTにて両眼の漿液性網膜剥離を認めた(図9 a, b)。

ステロイド点眼を開始し、また、内服は1週間継続後に一時中止となり、漿液性網膜剥離は消失、症状もみられなくなった(図9 c, d)。その後、同薬を減量して再開し、定期的に受診しているが、再発はみられていない。

前述のぶどう膜炎と同様に、メラニンを含む網膜色素上皮に対する反応によって網膜下液を生じて漿液性網膜剥離を生じたと考えられた。

白金系抗がん剤による網膜障害は知られているが、MEK阻害薬に起因する網膜症はMEK inhibitor-

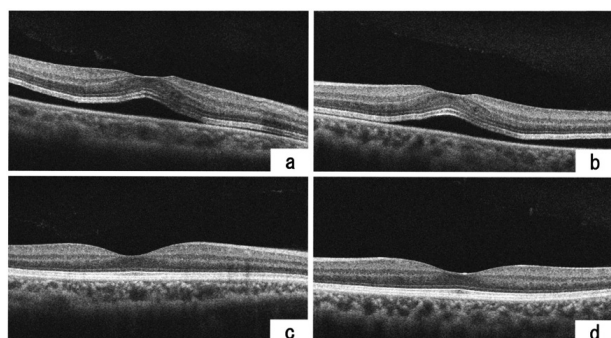


図9 binimetinib, encorafenib 投与による漿液性網膜剥離

a) 右眼 b) 左眼 初診時に両眼の漿液性網膜剥離を認めた。
c) 右眼 d) 左眼 投与休止後は漿液性網膜剥離が消失している。

associated retinopathy¹⁷⁾ と報告されている。

視神経

化学療法に併用されることのあるステロイドであるが、投与により眼圧上昇のみられるステロイドレスポンダーが36.2%との報告があり、また、1日の平均投与量と眼圧上昇のリスクには相関がみられている¹⁸⁾。

緑内障の発症により高度で不可逆的な視機能障害を起こすことを念頭において治療することが要求される。点眼¹⁹⁾を含めた薬物治療によって眼圧のコントロールが得られない場合には、ステロイドの減量を余儀なくされることもあり、進行例には緑内障手術を要することもある。

表 化学療法時にみられる眼合併症と報告されている薬剤

		化学療法薬剤
眼瞼	眼瞼色素沈着	EGFR阻害薬
	眼瞼炎	EGFR阻害薬、ピリミジン拮抗薬、プロテアソーム阻害薬
	眼瞼浮腫	CSF-1R阻害剤、アントラサイクリン系抗生物質、チロシンキナーゼ阻害薬、葉酸代謝拮抗剤
	眼瞼癒痕化	EGFR阻害薬、ピリミジン拮抗薬、葉酸代謝拮抗剤
	睫毛変化	EGFR阻害薬、FGFR阻害薬、免疫賦活薬
	腫瘍	BRAF阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、プロテアソーム阻害薬、プロテインキナーゼ阻害薬
角結膜	ドライアイ	BRAF阻害薬、CTLA-4抗体、FGFR阻害薬、HER2阻害薬、Nectin-4阻害薬、PD-1抗体、PD-L1抗体、タキサン系微小管阻害薬
	結膜炎	BRAF阻害薬、EGFR阻害薬、HER2阻害薬、アントラキノン、アントラサイクリン系抗生物質、タキサン系微小管阻害薬、ピリミジン拮抗薬、プリンアナログ、核酸シトシン誘導体
	流涙	EGFR阻害薬、HER2阻害薬、アントラサイクリン系抗生物質、タキサン系微小管阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、ピリミジン拮抗薬
	角膜上皮障害	EGFR阻害薬、FGFR阻害薬、HER2阻害薬、アントラサイクリン系抗生物質、ピリミジン拮抗薬、フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤、プリンアナログ
	角膜沈着	HER2阻害薬、VEGFR/EGFR/チロシンキナーゼ阻害薬、フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤、核酸シトシン誘導体、抗エストロゲン剤
ぶどう膜	ぶどう膜炎	BRAF阻害薬、CTLA-4抗体、MEK阻害薬、PD-1抗体、PD-L1抗体、免疫賦活薬、核酸シトシン誘導体
水晶体	白内障	アルキル化剤、核酸シトシン誘導体、抗エストロゲン剤、糖質コルチコイド
網膜	網膜毒性	MEK阻害薬、プリン製剤、白金製剤
	黄斑浮腫	BRAF阻害薬、CTLA-4抗体、DDD誘導体、HER2阻害薬、MEK阻害薬、アントラサイクリン系抗生物質、タキサン系微小管阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、核酸シトシン誘導体、抗エストロゲン剤、白金製剤
	網膜剥離	BRAF阻害薬、CTLA-4抗体、FGFR阻害薬、HER2阻害薬、MEK阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、核酸シトシン誘導体、抗エストロゲン剤
	網膜色素変化	抗エストロゲン剤、白金製剤
	網膜動静脈閉塞	HER2阻害薬、アルキル化剤、核酸シトシン誘導体、免疫賦活薬
	網膜出血	チロシンキナーゼ阻害薬、免疫賦活薬

視神経	緑内障	糖質コルチコイド
	閃輝暗点	タキサン系微小管阻害薬、白金製剤
	夜盲	レチノイド
	視神経浮腫	チロシンキナーゼ阻害薬、抗エストロゲン剤、白金製剤、免疫賦活薬、葉酸代謝拮抗剤
	視神経炎	ビタミンA誘導体、チロシンキナーゼ阻害薬
	視神経症	タキサン系微小管阻害薬
	視神経萎縮	アントラサイクリン系抗生物質、ピンカアルカロイド、核酸シトシン誘導体、免疫賦活薬、葉酸代謝拮抗剤

CSF-1R: colony stimulating factor-1 receptor
 CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4
 DDD: dichlorodiphenyldichloroethane
 EGFR: epidermal growth factor receptor
 FGFR: fibroblast growth factor receptor
 HER2: human epidermal growth factor receptor type 2
 MEK: mitogen-activated protein kinase kinase
 PD-1: programmed cell death-1
 PD-L1: programmed cell death-ligand 1
 VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

終わりに

分子標的薬や遺伝子組み換え製剤をはじめとする、高度な抗がん剤治療によって、生命予後が改善し、大勢の方が福音を受けている。一方で、副作用によって悩まされるケースも見られる。抗がん剤と眼症状との因果関係は前向き試験ではないことが多いため、ほとんどの症例では発症要因や因果関係は不明である。

眼科の副作用により、全身化学療法を継続する可否かは患者、腫瘍専門医である主治医との判断となるが、眼科医が介入し、早期の眼科治療によって副作用を軽減、治療できる症例もあると考えられる。

1961年（昭和36年）に創刊された本誌も今回で第60号を迎えることとなり、この記念すべき節目に執筆の機会を与えていただいた編集部に深謝する。

— コロナウイルス蔓延の年に、
 人類の輝ける未来を信じて —

利益相反 利益相反公表基準に該当なし

文献

- Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, et al.: *Lever's Histopathology of the Skin*. 11th ed. Wolters Kluwer. 2015.
- Aumond S, Bitton E.: The eyelash follicle features and anomalies: A review. *J Optom*. 11 (4): 211-222. 2018.
- Desai RU, Rachakonda LP, Saffra NA: Trichomegaly secondary to erlotinib. *Can J Ophthalmol*. 44 (6): e65, 2009.
- Agrawal CR, Goyal P, Doval DC, et al.: Eyelashes Trichomegaly: An Unusual Side Effect of Gefitinib Therapy. *Int J Trichology*. 10 (1): 44-46. 2018.
- Deutsch A, McLellan BN.: Severe onycholysis and eyelash trichomegaly in a patient treated with erdafitinib. *JAAD Case Rep*. 6 (6): 569-571. 2020.
- Vinson KB, Gillette WM, Baston CF, et al.: Trichiasis and dry eye syndrome in two patients on novel fibroblast growth factor receptor inhibitor therapies. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 19: 100818. 2020.
- Hara H, Sawaguchi S, Yue B, et al.: Acid esterase activity in the rabbit corneal epithelium changes during hard contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 32 (4): 730. 1991.
- 原 浩昭, 澤口昭一, 福地健郎 他.: コンタクトレンズ装用家兔眼における角膜上皮内Lysosome酵素活性について. *日本コンタクトレンズ学会誌*. 33 (4): 276-281. 1991.
- 原 浩昭, 澤口昭一, 阿部達也 他.: ガス透過性ハードコンタクトレンズ装用眼における角膜上皮 α 1-Proteinase Inhibitor活性について. *日本コンタクトレンズ学会誌*. 35 (3): 200-204. 1993.
- Dalvin LA, Shields CL, Orloff M, et al.: CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina*. 38 (6): 1063-1078. 2018.
- Hori J, Wang M, Miyashita M, et al.: B7-H1-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege of corneal allografts. *J Immunol*. 177 (9): 5928-5935. 2006.
- Sugita S, Usui Y, Horie S, et al.: T-cell suppression by programmed cell death 1 ligand 1 on retinal pigment epithelium during inflammatory conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 50 (6): 2862-2870. 2009.
- Diamantopoulos PT, Stoungioti S, Anastasopoulou A, et al.: Incomplete Vogt-Koyanagi-Harada disease following treatment with encorafenib and binimetinib for metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 28 (6): 648-651. 2018.
- Choe CH, McArthur GA, Caro I, et al.: Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with

- vemurafenib. *Am J Ophthalmol.* 158 (4): 831-837. 2014.
- 15) Adhikary HP, Sells RA, Basu PK.: Ocular complications of systemic steroid after renal transplantation and their association with HLA. *Br J Ophthalmol.* 66 (5): 290-291. 1982.
- 16) Parkkari M, Paakkala AM, Salminen L, et al.: Ocular side-effects in breast cancer patients treated with tamoxifen and toremifene: a randomized follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand.* 81 (5): 495-499. 2003.
- 17) Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, et al.: Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 25 (7): 1437-1441. 2014.
- 18) Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al.: Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol.* 65 (4): 458-472. 2020.
- 19) 原 浩昭, 白柏基宏, 福地健郎 他.: 塩酸レボブノロール点眼液とラタノプロスト点眼液の併用による眼圧下降効果. *あたらしい眼科.* 22 (5): 677-681. 2005.