



抗がん剤から来る眼の症状



静岡県立静岡がんセンター眼科部長 柏木広哉
2024年6月13日 第27回日本眼科記者懇談会 (WEB)



はじめに

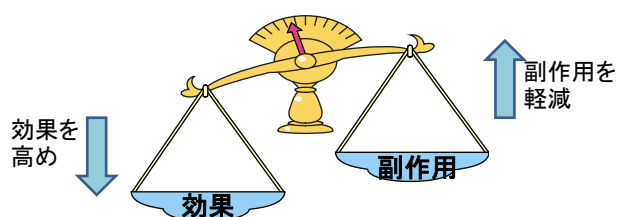
- 現在、本邦では 2名に1名が、がん罹患する。
- 抗がん剤の進歩は目覚ましい。
- 新規薬剤の開発、適応疾患の拡大により、眼の副作用は増加傾向にある。
- 眼の障害は、見え方の質 (Quality of vision: QOV) の低下をきたす。
- このことは以下を引き起こす。
 - 1) ストレスを上昇 (不安感の上昇) させる。
 - 2) 生活の質を低下させる。



抗がん剤治療を行う上で重要なこと

- 効果（ベネフィット）と副作用（リスク）のバランスが大事。
- 副作用を上手くコントロールする。
- 治療継続をサポートしていくことが重要な役割。（支持療法）

→抗がん剤の副作用の情報提供が重要となる。



演者がこの道に進んだきっかけは、経口抗がん剤テガフル・ギメラレシル・オテラシルカリウム配合薬（ティーエスワン[®] TS-1[®]：以下S-1）の涙道障害が、2007年頃より急増し、その対応に追われたこと¹⁾。

1) 柏木広哉：抗がん剤による眼障害. 癌と化学療法 37 : 2010.



抗がん剤の種類

- 1) 細胞障害性抗がん薬
 - 2) 分子標的薬
 - 3) 免疫チェックポイント阻害薬（Immune Check Inhibitor: ICI）
 - 4) ホルモン製剤 など
- 経口抗がん剤や、悪心や嘔吐の副作用がほとんどないICIの開発により、通院治療が主流となってきている。
 - 当院：消化器系がんで約70%、呼吸系がんで約60%が通院加療している。



眼の副作用症状と原因

- 1) 流涙(なみだ目): 涙道閉塞・狭窄
- 2) 視力低下: 角膜障害、網膜障害、視神経障害、ぶどう膜炎
- 3) 異物感、眼痛: 睫毛乱生、長毛化、脱落
- 4) 眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼瞼色素沈着
- 5) 眼脂(めやに): 結膜炎
- 6) 眼があきづらい: 眼脂や涙液の成分変化か?
- 7) ドライアイ: 涙腺機能の低下
- 8) 物がだぶって見える: 外眼筋(眼を動かす筋肉)の障害



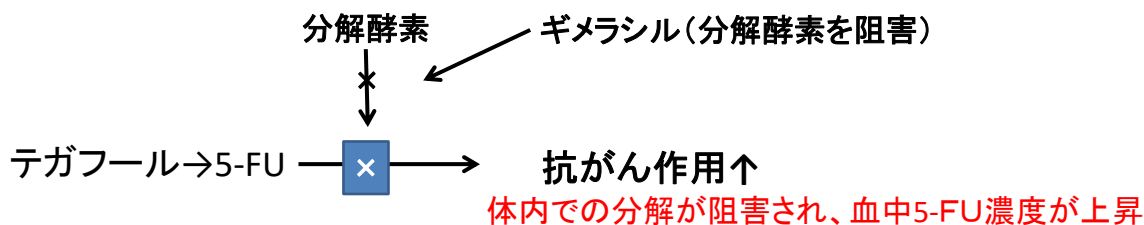
特に注意すべき抗がん剤 (すべてではありません)

涙道障害	角膜障害	網膜障害	ぶどう膜炎 ドライアイなど	視神経障害	睫毛異常	眼瞼浮腫
S-1	S-1	ドセタキセル	ニボルマブ	シスプラチン	エルロチニブ 塩酸塩	グリベック
5-フルオロ ウラシル	エルロチニブ 塩酸塩	パクリタキセル	ペムプロリズマブ	クリゾチニブ	ゲフィチニブ	
カベシタピン	パクリタキセル	ナブ パクリタキセル	イピリマブ	ICI	セツキシマブ (上記が、睫毛の 乱生化や 長毛化)	
ドセタキセル	ナブ パクリタキセル	タモキシフェン	アベルマブ		タキサン系 (睫毛脱落)	
パクリタキセル	トラスツマブ	MEK阻害薬	アテゾリマブ			
	トラスツマブー エムタンシン		デュルバルマブ			
			上記 免疫チェック阻害 薬(ICI) (2021年現在)			

時間的なこともあり、S-1を中心に述べる



経口抗がん剤TS-1®(S-1)とは



- テガフル: 5-FU(フルオロウラシル)のプロドラック
- ギメラシル: 5-FUの分解酵素阻害薬→5FU血中濃度を維持する
- オテラシルカリウム: フルオロウラシルの消化器毒性抑制

5-FU: フッ化ピリミジン系抗がん剤(細胞障害性抗がん薬)。DNA RNAを障害。細胞分裂が盛んな部位を障害。

投与方法: 4週内服-2週休薬(胃がん補助療法では1年間)、3週内服-1週休薬など。
難治性がんの場合: 1年以上内服する場合もある。



がんにおけるキートラッグS-1 当院化学療法の50%以上を占める

疾患	S-1が使われている主な治療法
胃がん	術後補助療法 ステージⅡ : S-1 術後補助療法 ステージⅢ : S-1 +ドセタキセル(DS療法) S-1+シスプラチン S-1+シスプラチン+ハーセプチン S-1+エルプラット+ハーセプチン S-1+オキサリプラチン(SOX療法)
膵がん	術後補助療法 S-1 S-1+ゲムシタピン
胆管がん	S-1
大腸がん	S-1
肺がん	非小細胞がん3期 S-1+放射療法
乳がん	S-1
頭頸部がん	S-1



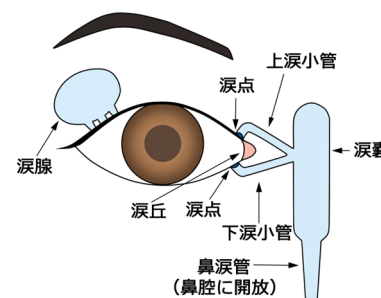
流涙(涙目) 涙道の通過障害で発生

■ 原因

- 1) 抗がん剤含有の涙液により涙道内壁の細胞への影響
 - 2) 血液中の抗がん剤による影響
- 内壁細胞が浮腫や間質の線維化で狭窄、閉塞をきたす。

■ 症状

- 1日何回も(多いときには10回以上)涙を拭く煩わしさ。
 - 見えずらさ。
 - 涙がめがねに飛び散り運転が困難。
- Quality of vision (QOV) の低下



涙道障害をおこす薬剤と使用している疾患

薬剤別

S-1	50.7%
S-1併用	19.8%
タキサン系	14.2%
その他	15.0%

疾患別

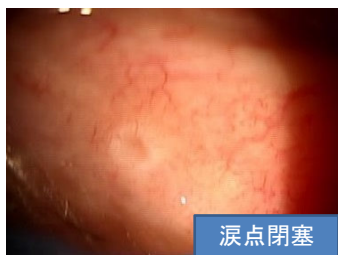
胃がん	45.2%
乳がん	18.6%
膵がん	13.4%
肺がん	11.5%
その他	15.0%

県立静岡がんセンター5年間(2014-2018)N=252(頭頸部がんは除く)

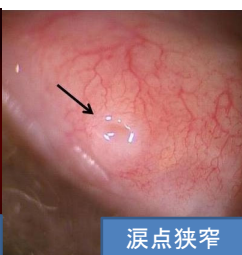


S-1による涙道障害

- 発生頻度は10-25%との報告がある¹⁾²⁾。
- 発症時期は約2-3か月¹⁾。
- 涙点、涙小管の障害が多い(約60%)³⁾⁴⁾
→細胞分裂の盛んな重層扁平上皮のため



涙点閉塞



涙点狭窄



正常下涙点

1) Tabuse H, et al: Gastric Cancer 19: 894-901, 2016.

3) 柏木広哉: 眼科診療エクレール3: P275, 2024.

2) Sasak T, et al: JJO56: 214-8, 2012.

4) 坂井譲 ほか: 臨眼66: 271-4, 2012.



当院での予防対策(S-1開始前に)

- 抗がん剤含有の涙液を洗い流す目的で、防腐剤非含有の人工涙液点眼を1日5-6回以上点眼する事を指示。
- 当院冊子を配布し、処方医、看護師が説明する。
- 院内お薬お渡し口で、薬剤師から再度説明する。
- 眼の違和感(涙目、眼脂、見えずらさ)が出たら、すぐに担当医に連絡するように指示している。
- **水道水で、眼を絶対洗わない事(滅菌されていません)。**





外来処置

- 涙道通水検査：
点眼麻酔後、生理食塩水を涙点から流し込み、その通過状態で、涙道の状態を把握する(約1分程度)。
- 涙道ブジー検査：
ブジーを挿入し、狭窄、閉塞部位を簡易的に確認する。



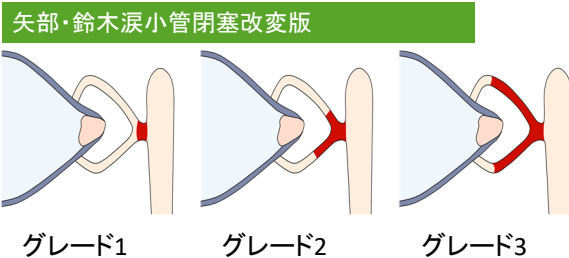
対策 (症状が出たら、すぐ眼科受診)

- 軽症：通水検査でほとんど異常がないもの
 - ▶ 防腐剤非含有ドライアイ用点眼薬を5～6回/日以上使用と通水処置(多少の逆流程度はこの分類に入れた)
 - ▶ **これで涙目が治るわけではない！**
 - 重症：涙道の閉塞や強い狭窄が生じた場合、涙点閉塞
 - ▶ 涙道内視鏡を用いた涙管チューブ挿入や外科的処置
 - S-1終了まで留置
 - S-1終了後、2.3ヵ月後に抜去
- 休薬、減量、投与間隔の延長の効果は経験上は少ない。

経過(S-1終了後に判断)



自覚による改善率 N50以上	約25%以上 流涙減少	約50%以上 流涙減少
S-1軽症	97%	83%
S-1重症	95%	80%

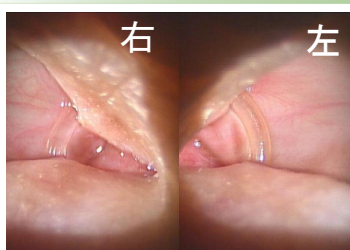


当院のデータ:重症は涙管チューブが挿入できたものを対象とした。チューブ挿入可能は約90%

- 涙小管閉塞部位が、涙管チューブ挿入可能か否かのポイントとなる。
- グレード3では、涙管チューブは挿入不可能となる。
→涙道バイパス術(結膜涙嚢鼻腔吻合術、涙嚢移動術)が必要となる。
- グレード3になるまでに処置が必要となる。
- 情報提供により、眼科初診時にグレードの高い閉塞症例が減少している¹⁾。

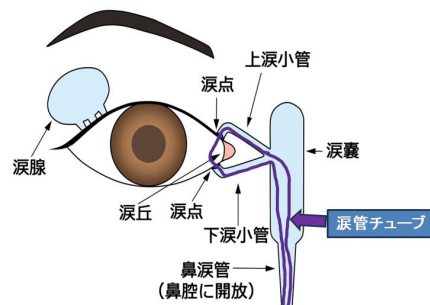
鎌尾知行:眼科グラフィックス10:702-7,2021.

涙管チューブ(ポリウレタン製、シリコン製) (日常生活に支障はない。目立ちません)



左図:眼瞼を意図的に開瞼。 中図:日常時
右図:上下一方しか挿入できない場合。単管チューブを挿入。

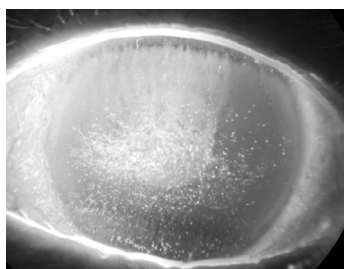
鼻腔に開通している
涙管チューブ(鼻から観察)



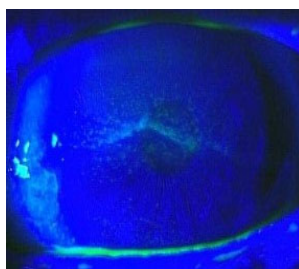


角膜上皮障害

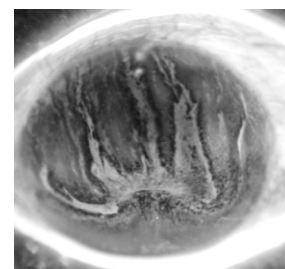
- 角膜上皮は角膜の最表層の組織である。
- 細胞分裂が盛んな組織であり、その透明性が低下すると、見えづらさを生じる。重症化すると視力が0.1程度まで低下することがあります。



点状表層角膜炎



クラックライン



シート状上皮異常



角膜上皮障害メカニズム

- 涙液中に漏出した抗がん剤による影響。
- 角結膜輪部血管から漏出した抗がん剤による影響。

〈その結果〉

- ターンオーバーの速い角膜上皮細胞の増殖が抑制され脱落のスピードに追い付かない→点状表層角膜炎。
- 輪部機能の偏奇→角膜上皮の分化や供給に障害。
- 輪部のバリア機能の破たん→結膜上皮の角膜上への侵入

Chikama T: Mol Vis15. 2896-904, 2009.



原因薬剤

- 日本の66施設実態調査(日本角膜学会による実態調査)
- 221例中210例(95%)でS-1が使用されていた。
- 他覚的所見および視力の改善に有意に関与する因子
→ 薬剤の中止、変更が挙げられている。

井上幸次 ほか:日眼会誌121: 23-33. 2017.

- 当院ではS-1涙道障害の25%に角膜障害が発生
- 当院でのS-1以外の薬剤による角膜障害
 - 1)ナブパクリタキセル(アブラキサン®)
 - 2)トラスツズマブエムタンシン(カドサイラ®)



角膜障害の治療と対策

- 角膜の傷→ヒアルロン酸の点眼治療が一般的。
- ヒアルロン酸は、その粘調性により、抗がん剤含有の涙液のうっ滞→さらに障害を悪化される。
- 非防腐剤含有の人工涙液を使用することが推奨。
- 高度の視力低下(当院では0.5以下)になった場合、服薬休止や中止を処方医と眼科医が相談する。
- 休薬により角膜障害は改善してくるが、1-3ヶ月かかる場合も多い。
- 極めて稀だが重症化することもある。

免疫チェックポイント阻害薬による眼副作用

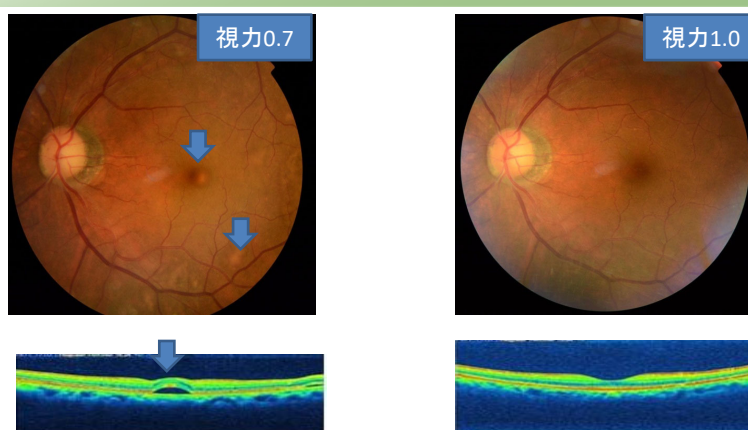
- ぶどう膜炎、視神経障害、ドライアイ、筋無力症(極めて稀)などがある¹⁾。
- ステロイドなどの薬剤が効きずらく、休薬が望ましいことが多い。
- 休薬しても、眼症状が停止するまでに時間がかかる。

1) Dalvin LA: Retina 38. 2018.

	ニボルマブ (オプジーブ®) n=1553	ペンブロリズマブ (キートルーダー®) n=1226	イピリムマブ (ヤーポイ®) n=150	ニボルマブ & イピリムマブ n=94
ぶどう膜炎	3.5%(55/1553)	2.6%(32/1226)	7.6%(19/250)	6.4%(6/94)

Sun MM: Ophthalmology 128. 2021.

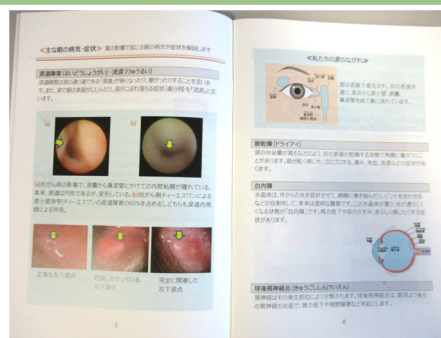
分子標的薬による 多発漿液性網膜剥離



BRAF阻害薬(エンコラフェニブ) & MEK阻害薬(ビニメチニブ)
左 投与中 眼底写真 OCT像 右 休薬2週間後改善している。



情報発信が重要 (院内冊子、学会、講演会、市民講座など)



主な学会活動

日本眼科学会イブニングセミナー(角膜専門医、腫瘍内科医師と)

日本眼薬理学会特別講演(眼科医、薬剤師対象)

日本癌治療学会学術セミナー(処方医、多職種対象)



現状

- 眼の副作用は、吐き気や脱毛に比べ、いまだ認知度が低い。
- 高齢の患者さんは、涙は老化現象と考える傾向がある。
- 当院では、多職種のチーム医療を実践している。
- 外来通院加療が主流になりつつある。

→がん治療を行っている病院以外の眼科受診の増加。

日本がんサポーターズ学会(JASCC)
国際がんサポーターズ学会(MASCC)



まとめ

- S-1による眼の副作用が多いが、タキサン系、分子標的薬、免疫チェック阻害薬などにも注意が必要。
- 患者への情報提供を行い、早期受診、早期対策が必要。
眼科医からも、抗がん剤使用の有無を確認する。
- 処方医、眼科医、薬剤師、看護師による
多職種チーム医療の実践する。
- 製薬会社との定期的な意見交換行う。
- 精神的ケア（眼科的緩和医療）も必要である。



ご清聴ありがとうございました

この対策は
長い道のりになりますが
一歩ずつ