

症例報告

抗悪性腫瘍剤によると思われる流涙増加・涙道閉塞の1例

佐渡総合病院、薬剤部；薬剤師

霍間 尚樹、長谷川高広、野口まゆみ、中村 博、石川 貢

背景：抗悪性腫瘍剤による副作用には、生命にかかわる重篤なものや患者のアドヒアランスに影響するものも多く、副作用を管理することが重要といわれている。さらに近年は、患者の Quality of Life を低下させうる副作用も注意が必要があるといわれている。今回我々は、抗悪性腫瘍剤によると思われる流涙増加を訴える患者の一例を経験したので報告する。

症例：乳癌の60歳女性。抗悪性腫瘍剤投与開始後から流涙増加を訴えた。流涙増加を訴えてから11ヶ月後に眼科受診し涙道閉塞と診断された。

考察：抗悪性腫瘍剤使用中の患者が流涙増加を訴えた場合、涙道閉塞も視野に入れ、早期に眼科受診するよう説明することが重要と考える。

キーワード：抗悪性腫瘍剤、流涙、涙道閉塞

背景

抗悪性腫瘍剤による副作用には、骨髄抑制や末梢神経障害、悪心・嘔吐、心障害、肺障害など生命にかかわる重篤なものや、患者のアドヒアランスに影響するものも多く、副作用を管理することが重要といわれている(1)。さらに近年は、生死に直接かわからないとしても患者の Quality of Life を低下させうる副作用も注意が必要があるといわれている(1)。その一例として抗悪性腫瘍剤による前眼部の障害としてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（ティーエスワン®；以下、S-1）やエルロチニブ（タルセバ®）による角膜障害、ドセタキセル（タキソテール®；以下、DTX）、パクリタキセル（タキソール®；以下、PTX）、タモキシフェン（ノルバデックス®；以下、TAM）による網膜障害、PTX、TAM、フルオロウラシル（5-FU®；以下、5-FU）による視神経障害、S-1、DTX による涙道障害などが報告されている(2)。今回我々は、抗悪性腫瘍剤によると思われる流涙増加を訴える患者の一例を経験したので報告する。

症例内容

患者：乳癌の60歳女性である。
免疫染色：HER2 (2+)、ER (+)、PgR (-) であった。

主訴：流涙増加、眼痛等の眼症状を訴えた。
既往歴：2006年左乳腺部分切除術、2013年リンパ節摘出術後、メドロキシprogステロン酢酸エス

テル（ヒスロン H®；以下、MPA）+S-1を開始した患者である。MPA+S-1開始以前は、フルベストラント（フェソロデックス®）、テガフル・ウラシル（ユーエフティ®）、ビノレルビン（ナベルピン®）、カペシタビン（ゼローダ®）、ラパチニブ（タイケルブ®）などの抗悪性腫瘍剤ならびに放射線治療が行われ経過していた。

経過：表1にはMPA+S-1開始後からの経過を示す。

2013.03 MPA+S-1開始された。

2013.05 S-1増量後から流涙増加の訴えがあった。

2013.11 流涙増加等の眼症状が続いていたこともありMPA+S-1休薬となった。

2013.12 トラスツズマブ（ハーセプチン®；以下、T-mab）+ペルツズマブ（パージェタ®；以下、Per-mab）+DTX が開始となり一旦症状は改善傾向と思われたが、流涙増加や眼痛が継続していた。

2014.03 T-mab+カルボプラチン（パラプラチン®；以下、CBDCA）+DTX が開始された。

2014.04 外来化学療法担当薬剤師が交代となり患者への服薬指導の際、流涙増加の相談を受けた。薬剤師は、涙道閉塞による流涙増加の可能性を考え、医師と患者に眼科受診を提案し、眼科受診となった。

眼科受診結果：両側鼻涙管閉塞と診断された。患者本人へは手術以外に改善させることは困難な旨が説明された。患者本人は様子を見て希望があれば再受診するとのことであった。

眼科受診後の経過：流涙は続いていた。患者からは、流涙の原因が解り、抗悪性腫瘍剤治療への不安が軽減したとの声が聞かれた。

倫理的配慮：本調査は、佐渡総合病院倫理委員会の承認を得て行った。対象患者へは、症例報告に関する説明を文書で行い同意を得たうえで実施した。

考察

抗悪性腫瘍剤による流涙症状は、涙道の狭窄や閉塞によって生じる。障害部位は、涙点、涙小管、涙嚢、鼻涙管などがあり、涙小管の内腔は直径1mmと細いため閉塞しやすいといわれている(2)。流涙がひどい場合には視機能の低下を起こし、日常生活がかなり制限される。DTX やS-1による涙道障害が多く報告されている(3)(4)。今回経験した症例の涙道障害部位は、鼻涙管と診断された。原因薬剤は、S-1開始後から患者は流涙を訴えている点とS-1、DTX による涙道障害が多く報告されている点を考慮するとS-1又はDTXの可能性が考えられる。しかし、患者が眼症状を訴え

てから眼科で両側鼻涙管閉塞と診断されるまでに約11ヶ月が経過し、その間、S-1、DTX以外にも複数の抗悪性腫瘍剤を使用しているため原因薬剤の特定は困難であると考ええる。

S-1による涙道障害は、S-1から生成する5-FUによると推測され、5-FUは角膜、結膜や涙道などへの障害作用をもち、多くの例で流涙症状が現れる(5)。また、5-FUの継続使用は涙道の線維化による涙道閉塞を来すと考えられている(6)。S-1による涙道障害という眼副作用は、国内で毎年、約1万人以上発生していると推測され、涙道障害は進行すると非常に難治となるため、早期発見が望まれると報告されている(7)。一方で医師・薬剤師ともに抗がん剤による眼の副作用の認知度は低いと報告されている(1)。以上のようなこともあり、S-1の添付文書改定が2012年9月25日になされ、重篤な副作用として「涙道閉塞」が追記された。さらに製薬会社から2015年6月抗がん剤「ティーエスワン®」による眼の副作用対応についてのお願いが配布された。

DTXによる涙道障害は、点滴静注されたDTXが血漿中から涙液へ移行し、その涙液が涙道に接することで、涙道の扁平上皮の肥厚と間質の線維化を来し、その結果、涙道の狭窄を来すと報告されている(8)(9)。投与中止により軽快することはあるが、不可逆的な変化を来すこともあるといわれている(10)。

涙道障害は進行すると非常に難治となるため、早期発見が望まれるが、今回の症例は流涙増加を訴えてから眼科を受診するまで約11ヶ月が経過している。眼科受診が遅れた原因として、患者・医療従事者ともに、流涙増加自体は、生命にかかわる重篤な副作用とはいえないと考えていたことや、流涙増加の一因として涙道閉塞を視野に入れた対応が遅れたことなどが考えられる。実際、今回の症例は流涙増加を訴えて7ヶ月が経過した時点で一度は眼科受診を検討したが、その際はMPA+S-1中止で経過観察となり、その後も眼症状は続いていた。その後、担当薬剤師が交代となった際、涙道閉塞に伴う流涙増加の可能性を疑い主治医と患者に眼科受診を提案し、眼科で鼻涙管閉塞と診断された。

患者からは、涙道閉塞と診断される前は流涙増加の原因が解らず、抗悪性腫瘍剤の治療に対して不安な気持ちがあったとのことだが、涙道閉塞に伴う流涙増加という原因が解ったことで幾分抗悪性腫瘍剤に対する不安な気持ちも軽減し、抗悪性腫瘍剤による治療を継続する気持ちになったという声が聞かれた。

以上から、抗悪性腫瘍剤使用中の患者が流涙増加を訴えた場合、涙道閉塞も視野に入れ、早期に眼科受診するよう説明することが重要と考える。

文 献

1. 中嶋瞳他. 医師・薬剤師における抗がん剤による眼の副作用の認知度. 医療薬学 2014; 40: 360-8.

2. 柏木広哉. 抗がん剤による眼障害—眼部副作用—. 癌と化学療法 2010; 37: 1639-44.
3. 加藤秀紀他. ドセタキセルによって涙道閉塞をきたした3例. 臨床眼科 2004; 58: 1463-6.
4. 塩田圭子他. 経口抗癌薬 TS-1投与後に発症した高度涙小管閉塞症の治療成績. 臨床眼科 2009; 63: 1499-1502.
5. Eiseman AS, et al. Ocular surface, ocular adnexal, and lacrimal complications associated with the use of systemic 5-fluorouracil. Ophthal Plast Reconstr Surg 2003; 19: 216-24.
6. Prasad S, et al. Lacrimal canicular stenosis associated with systemic 5-fluorouracil therapy. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78: 110-3.
7. 坂井譲他. 抗癌薬 TS-1®による涙道障害に対して行った涙管チューブ留置中に細菌性角膜炎を発症した1例. あたらしい眼科 2013; 30: 1302-4.
8. Esmaeli B, et al. Docetaxel secretion in tears. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1180-2.
9. Esmaeli B, et al. Docetaxel induced histologic changes in the lacrimal sac and the nasal mucosa. Ophthal Plast and Reconstr Surg 2003; 19: 305-8.
10. 山岸智子他. ドセタキセルによる流涙を認めた3例. 日本肺癌学会 (第54回日本肺癌学会総会号) 2013; P-418, 616.

英 文 抄 録

Case report

A Case of epiphora and obstruction of lacrimal duct by anti-neoplastic agents.

Department of Pharmacy, Sado General Hospital; Pharmacist

Naoki Tsuruma, Takahiro Hasegawa, Mayumi Noguchi, Hiroshi Nakamura, Mitsugu Ishikawa

Background: It is important to consider the side effects of antineoplastic agents to maintain the quality of life and the adherence. We reported a case of epiphora and lacrimal duct obstruction by antineoplastic agents.

Case report: The 60years old woman treated antineoplastic agents against her breast cancer complained of epiphora. She was diagnosed as lacrimal drainage obstruction by an ophthalmologist after 11 months of epiphora.

Conclusion: It is important to recognize that epiphora may occur as a result of antineoplastic therapy, and to consult ophthalmologist quickly.

Key words: antineoplastic agents, epiphora, obstruction of lacrimal duct

表1. MPA+S-1開始後からの経過

年月	内服薬	注射薬※	患者の訴え (眼症状抜粋)	その他 (薬剤師の対応等)
2013.03	MPA (800mg/day) S-1 (80mg/day)			
2013.05	MPA (800mg/day) S-1 (100mg/day)		流涙＋	
2013.06	MPA (800mg/day) S-1 (80mg/day)			
2013.09	MPA (800mg/day) S-1 (80mg/day)	T-mab	流涙＋ 夜間右眼痛＋	
2013.10	MPA (800mg/day) S-1 (80mg/day)	T-mab	流涙＋ 左眼痛＋	流水で洗浄するよう説明
2013.11	MPA (800mg/day) S-1 (80mg/day)	T-mab	流涙＋ 眼痛強く出る事あり	担当医に眼科受診提案 →眼科受診せず。
2013.12		T-mab＋Per-mab＋ DTX	流涙 眼痛改善傾向	
2014.01		T-mab＋Per-mab＋ DTX	夜になると左眼開けにくい	
2014.02		T-mab＋Per-mab＋ DTX	流涙＋ 眼痛－	
2014.03	MPA (800mg/day)	T-mab＋CBDCA＋ DTX		
2014.04		T-mab＋CBDCA＋ DTX	流涙＋	流涙がきになる。抗悪性腫瘍剤 の副作用ではと心配とのこと。 涙道閉塞による流涙増加の可 能性を考慮。主治医と患者に相 談 →2014.04眼科受診し、涙道閉 塞との診断 →患者は手術希望せず経過 観察
2014.07		T-mab＋CBDCA＋ DTX	流涙＋ 眼痛＋	流涙の原因が解り、抗悪性腫 瘍剤治療への不安軽減したと のこと。
2014.09	MPA (800mg/day)	T-mab		

※投与スケジュール・投与量は省略するが、注射薬の投与量は電子カルテのレジメン鑑査システムを使用しているため適正範囲内であった。

略語一覧

MPA:メドロキシプロゲステロン酢酸エステル, S-1:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム, T-mab:トラスツズマブ, DTX:ドセタキセル, CBDCA:カルボプラチン, Per-mab:ペルツズマブ

患者の訴え

＋:症状陽性、－:症状陰性

本論文で使用了略語一覧表

略語	一般名	商品名
S-1	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	ティーエスワン
DTX	ドセタキセル	タキソテール
PTX	パクリタキセル	タキソール
TAM	タモキシフェン	ノルバデックス
5-FU	フルオロウラシル	5-FU
MPA	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	ヒスロンH
T-mab	トラスツズマブ	ハーセプチン
Per-mab	ペルツズマブ	パージェタ
CBDCA	カルボプラチン	パラプラチン

(2015/12/19受付)