

|||お知らせ|||

「ヒドロキシクロロキン網膜症のスクリーニング」 の周知について

公益社団法人 日本眼科医会
医療対策部

日本網膜硝子体学会からの周知依頼を受けて、「ヒドロキシクロロキン網膜症のスクリーニング」を掲載いたしますので、ご参照ください。

内容につきましては、日眼会誌第120巻第6号に掲載された「ヒドロキシクロロキン適正使用のための手引き」を踏まえ、あらためてヒドロキシクロロキン製剤使用時の安全管理について、眼科医に向けて啓発したものです。

ヒドロキシクロロキン網膜症のスクリーニング

篠田 啓¹⁾・近藤 峰生²⁾・松本 惣一³⁾
横川 直人⁴⁾・寺崎 浩子⁵⁾

【おしらせ】

2015年9月にヒドロキシクロロキン硫酸塩 (Hydroxychloroquine Sulfate: HCQ) がプラケニル[®]錠 (サノフィ株式会社) として発売されました (表1)。この薬は抗炎症作用、免疫調節作用などを有し、皮膚エリテマトーデス (cutaneous lupus erythematosus: CLE) 及び全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) に対する有効な治療薬として主に内科、皮膚科領域で使用されています。本剤の副作用として最も留意すべきものの1つに網膜障害 (ヒドロキシクロロキン網膜症) があり、その検出や管理において我々眼科医は重要な

役割を担うこととなります。本剤は日本では馴染みの薄い薬ですが、海外では60年以上の臨床使用の中で適正使用や網膜症の検出についての研究が続けられてきました (表2)。そこで本項では、図表を中心にわかりやすく「眼科医として知っておきたいポイント」についてお示ししたいと思います。本剤を処方する内科医・皮膚科医と我々眼科医の連携にお役立ていただければ幸いです。詳しくは日本眼科学会の手引き³⁾をお読みください (表3)。

【文献】

- 1) Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: American Academy of Ophthalmology. Revised recommenda-

1) 埼玉医科大学眼科学教室 2) 三重大学医学部眼科学教室 3) 帝京大学医学部眼科学教室
4) 東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科 5) 名古屋大学医学部眼科学教室

tions on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 118:415-422, 2011.

2) Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 123:1386-1394, 2016.

3) 近藤峰生, 篠田 啓, 松本惣一, 他: ヒドロキシクロロキン適正使用のための手引き. *日眼会誌* 120:419-428, 2016.

4) 横川直人: II. 免疫抑制薬・抗リウマチ薬. 10. ヒドロキシクロロキン. *日内会誌* 100:2960-2965, 2011.

5) Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, et al: The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* 110:1321-1326, 2003.

6) Wolfe F, Marmor MF: Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 62:775-784, 2010.

7) Melles RB, Marmor MF: The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 132:1453-1460, 2014.

8) Lee DH, Melles RB, Joe SG, et al: Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology* 122:1252-1256, 2015.

表1 ヒドロキシクロロキン硫酸塩 (Hydroxychloroquine Sulfate : HCQ)

- 作用: 抗炎症作用, 免疫調節作用, 抗マラリア作用, 抗腫瘍作用などを有する。
- 適応: 皮膚エリテマトーデス (CLE) 及び全身性エリテマトーデス (SLE) に対する標準的な治療薬である。
- 本邦での承認: 2015年7月にプラケニル[®]錠 (サノフィ株式会社) が, 「CLE, SLE」の適応症で承認を取得した。

表2 背景

- HCQは海外で60年以上にわたり臨床使用されている
- 網膜症はHCQ処方の際に最も留意すべき副作用
- 眼科医による監視が重要 (早期発見)
- しかし, 日本の眼科医にとっては馴染みの薄い疾患



American Academy of Ophthalmology Statement

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)

Michael F. Marmor, MD,¹ Ulrich Kellner, MD,² Timothy Y.Y. Lai, MD, FRCOphth,³ Ronald B. Melles, MD,⁴ William F. Mieler, MD,⁵ for the American Academy of Ophthalmology

**約60年の臨床経験を基にしたアメリカ眼科学会による
網膜症スクリーニングのガイドライン** *Ophthalmology* 123(6):1386-94, 2016

平成28年6月10日

手引き

ヒドロキシクロロキン適正使用のための手引き

近藤 峰生¹⁾, 篠田 啓²⁾, 松本 惣一³⁾, 横川 直人⁴⁾, 寺崎 浩子⁵⁾

¹⁾三重大学医学部眼科学教室, ²⁾帝京大学医学部眼科学教室, ³⁾東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科
⁴⁾名古屋大学医学部眼科学教室

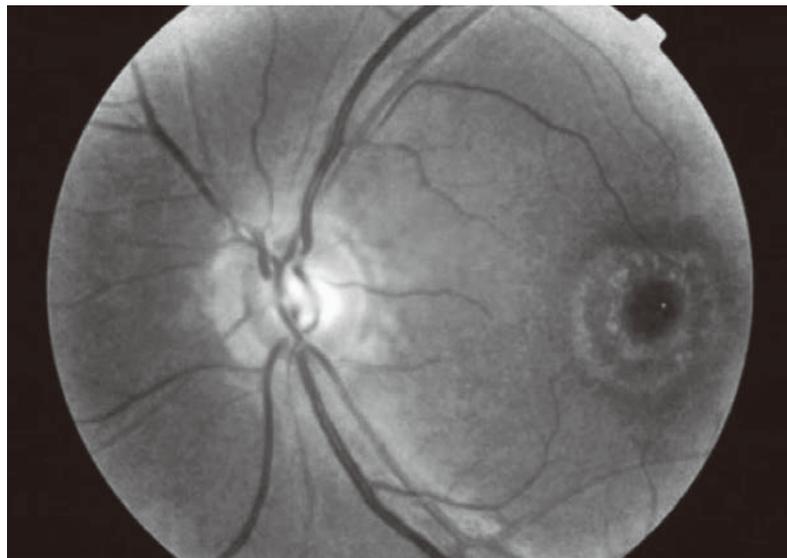
上記を参考にして日本眼科学会で作成した手引き

日眼会誌120:419-428, 2016 3

図1 ヒドロキシクロロキン診療の手引き

詳細については米国のガイドライン^{1),2)}を参考にしたうえで, わが国における本剤の適正使用を支える眼科学的なアプローチをまとめた日本眼科学会の手引き³⁾が出ていますのでご参照ください。

黄斑部にリング状の変性→ Bull's eye maculopathy (標的黃斑症)



初期は中心周囲の視野障害→進行すると視力低下，重篤な視野障害を生じ，薬を中止しても回復しない。

図2 ヒドロキシクロロキン網膜症の眼底所見

典型的な眼底所見として，初期には中心窩周囲の網膜色素上皮（RPE）に顆粒状変化がみられ，進行すると黄斑部に bull's eye (標的黃斑症) が出現し，末期には周辺部網膜までメラニン色素の沈着を伴った網脈絡膜萎縮をきたします⁴⁾。初期には視力は保たれますが進行すると視力低下，重篤な視野障害を生じ，内服を中止しても進行することがあります。

表3 HCQ 網膜症の発症頻度

投与量や網膜症診断に用いた検査，その基準などが異なるため一概に比較することはできませんが，多くは1%未満や数%と報告されています。6.5 mg/理想体重 kgあるいは400 mgを超えないという用量での規定が提唱されていて¹⁾，累積投与量に関して，リスクととらえる目安は，添付文書では200 g，2011年の米国眼科学会（AAO）のガイドラインは1,000 gとしています¹⁾。Leeら⁸⁾が報告した9例は379 g～1,540 gの累積投与，うち2例は各379 g，396 gの累積投与でした。

- * 1: Kaplan-Meier 法により示されたヒドロキシクロロキン網膜症発現の累積リスク
- * 2: 理想体重あたり
- * 3: 網膜症発現例177例（用量は理想体重 kgあたり）
- * 4: 網膜症非発現例2184例（用量は理想体重 kgあたり）
- * 5: 網膜症発現例9例（用量は実体重 kgあたり）
- * 6: 網膜症非発現例209例（用量は実体重 kgあたり）

著者（報告年）	対象症例数	用量（平均投与量）	服用期間	発現率
Mavrikakis (2003) ⁵⁾	526	6.5 mg/kg/日以下	1～6年	0 (0/526)
	(RA 335, SLE 191)		6年超	0.5% (2/400)
Wolfe (2010) ⁶⁾	3995	6.2 ± 1.9 mg/kg/日 ^{*2}	平均	0.65%
	(RA 3407, SLE 588)	(53.6%が6.5 mg/kg/日超 ^{*2})	6.5 ± 6.4年	
Melles (2014) ⁷⁾ *1	2361	6.6 ± 1.7 mg/kg/日 ^{*3} （網膜症あり）	5年以上	7.5% (177/2361)
	(RA 1380, LE 538, 他)	5.2 ± 1.5 mg/kg/日 ^{*4} （網膜症なし）		
Lee (2015) ⁸⁾	218	4.2 mg/kg/日 ^{*5} （網膜症あり）	9.65年 ^{*5}	4.1% (9/218)
	(RA 61, SLE 154, 他)	3.8 mg/kg/日 ^{*6} （網膜症なし）	8.32年 ^{*6}	

この9例は379 g～1,540 gの累積投与，うち2例は各379 g，396 gの累積投与。

累積投与量が200 gを超えたら注意開始（特に1,000 gを超えたら要注意）
1日投与量を300 mgとすると，累積投与量は2年で219 gになる。

表4 眼科検査のタイミングと危険因子

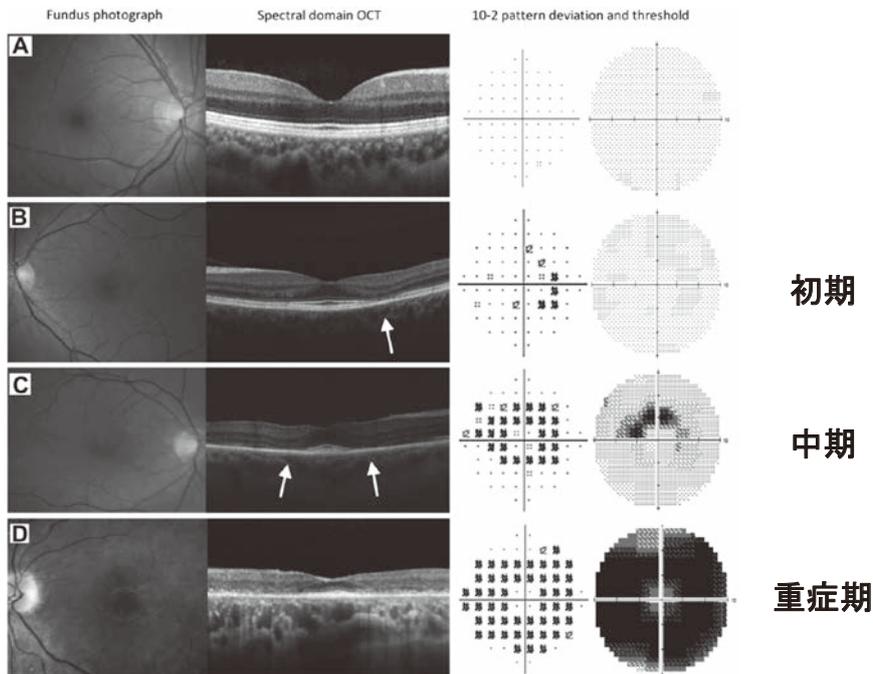
内服開始前に、本剤の禁忌に該当しないことの確認のための検査とベースラインの検査が必要です。その後は表3にもあるように、本邦では、累積投与量が200gを超えたら注意開始（特に1,000gを超えたら要注意）としています。一般的な投与方法である、「200mg錠を隔日で1錠そして2錠」すなわち、1日投与量を300mgとすると、累積投与量は2年でおおよそ200g、また毎日200mgとすると3年でおおよそ200gになります。また、表示リスクを有する場合はより短い間隔での眼科検査が必要です。

- 処方前
- 処方開始後は1回/年
- ただし、下記危険因子のある場合はより頻回（1回/6ヶ月など）とする。
 - ・腎機能障害、肝機能障害
 - ・累積投与量が200gを超えた場合
 - ・視力障害を有する
 - ・高齢者

表5 HCQ 使用例に行うべき眼科検査

2011年の米国眼科学会（AAO）によるガイドライン改訂の際、多局所網膜電図（mfERG）、SD-OCT、FAFなどの他覚的検査が加えられ、網膜障害の早期発見が可能となり¹⁾、さらに2016年の改訂²⁾では特に視野検査とSD-OCTの両方を実施することの重要性が強調されています。これらの情報と機器の普及状況などをかんがみた上で7項目が必須であるとされています。

- 視力検査
- 細隙灯顕微鏡検査
- 眼圧
- 眼底検査
- 色覚検査
- SD-OCT（スペクトラルドメインOCT）
- 視野検査



Ophthalmology 123(6):1386-94, 2016

図3 特に重要な検査。スペクトラルドメイン光干渉断層計（SD-OCT）と中心視野検査

左から、眼底写真、スペクトラルドメインOCT（SD-OCT）、中心自動視野10-2のパターン偏差、およびグレイスケール表示。
 A：正常眼。
 B：初期障害。SD-OCTで耳側に菲薄化（矢印）と軽度の視野障害を認める。
 C：中等度の障害。眼底変化や網膜色素上皮細胞（RPE）欠損は認められないが、SD-OCTでの網膜層の菲薄化（矢印）および視野障害は重度化している。
 D：重篤な網膜症。明瞭なbull's eye様黄斑病巣、SD-OCTでRPE障害、視野検査で輪状暗点を呈している。（文献2から許可を得て転載。）

SD-OCTにより、傍中心窩から黄斑辺縁領域にかけて網膜層における局所的な菲薄化をとらえることにより本剤による網膜障害の検出が可能¹⁻³⁾。この変化はTD-OCTなどの古い機種では適切にとらえられません。Ellipsoid zone（旧称、inner segment-outer segment line）の欠損は傍中心窩障害を示唆する早期の所見として重要です。視野異常は、典型的には傍中心窩領域での輪状暗点として中心10°以内で観察されます¹⁻³⁾が、アジア系人種では黄斑より周辺にも病変部が出現することがあると報告されていますので、理想として中心30°までの領域の検査の検討も重要です。

プラケニル[®]錠を服用されている方へ **プラケニル[®]錠 サポートカード**

お名前
外来受診時(主治医・眼科)とお薬の受け取りのときに毎回お見せください。

主治医 [プラケニル[®]錠 処方医] _____ **科** _____ **先生** _____

医療機関名 _____

以下に該当する方は、主治医までご連絡ください。
 ①眼科を1年以上あるいは指示期間を大幅に超えて受診できていないとき
 ②ヒドロキシクロロキン網膜症が判明したとき

2016年9月作成
 SAJP.PLQ.16.00.0000
サノフィ株式会社

医療機関名 _____ **眼科**

プラケニル[®]錠 服用開始日 _____ 年 月 日

7つの眼科検査	次回検査日	✓済
・視力検査 ・細隙灯顕微鏡検査 } ※ ・眼圧検査 ・眼底検査 ・SD-OCT ・視野検査 ※ルーチン検査 (網膜障害関連) ・色覚検査	年 月 日	<input type="checkbox"/>
	年 月 日	<input type="checkbox"/>
	年 月 日	<input type="checkbox"/>
	年 月 日	<input type="checkbox"/>
	年 月 日	<input type="checkbox"/>
	年 月 日	<input type="checkbox"/>
	年 月 日	<input type="checkbox"/>

日本眼科学会雑誌 第120巻第6号 p419
 「ヒドロキシクロロキン適正使用のための手引き」
<http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/hydroxychloroquine.pdf>

図4 プラケニル錠[®] サポートカード

処方医と我々眼科医の連携に役立つことを期待して、現在、糖尿病眼手帳の成功例に倣い、サポートカードの作成が準備されています。

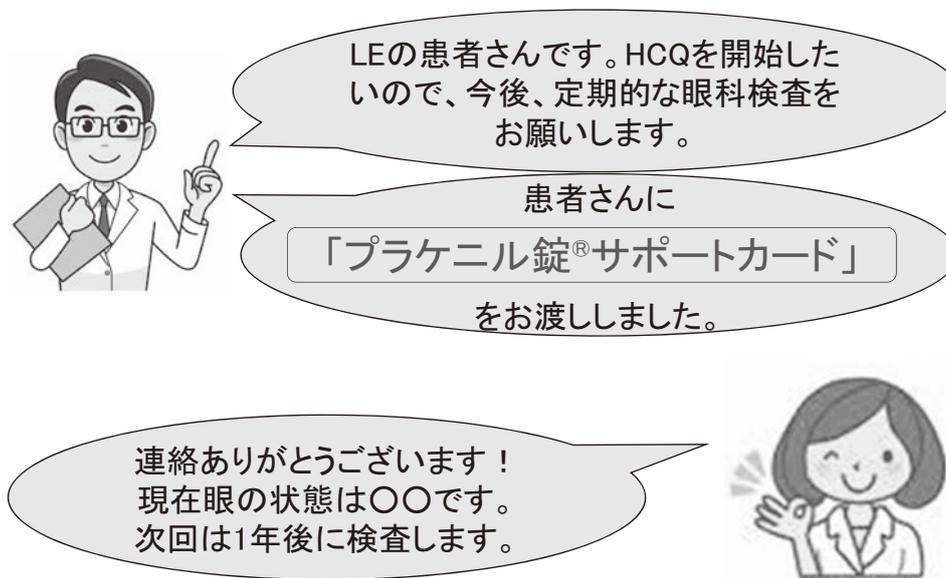


図5 処方医と眼科医の連携のモデルパターン

このカードの運用は処方医と眼科医の連携を円滑かつ確実に行う一助となると期待されています。

表6 ヒドロキシクロロキン (HCQ) 網膜症スクリーニングのポイント

- ・網膜症は、HCQ 内服で最も留意すべき副作用
- ・低下した視力は、回復しない (見えなくなってからでは遅い)
- ・眼科検査は、処方前、その後は1年おき、リスク (+) は半年おき
- ・累積投与量が 200 g (200 mg/日なら3年) を超えたら要注意
- ・検査は7つ、視力、眼圧、細隙灯、眼底検査、SD-OCT、自動視野、色覚検査 (石原式, SPPII, パネル D15 など)
- ・患者さん、内科医、皮膚科医との密なコミュニケーションが重要