

硝子体手術後に残存した嚢胞様黄斑浮腫へのトリアムシノロン硝子体内注射

井上 真, 永井 紀博, 篠田 肇, 篠田 啓, 北村 静章, 小口 芳久

慶應義塾大学医学部眼科学教室

要 約

目的: 硝子体手術後に嚢胞様黄斑浮腫(CME)が残存している症例に対するトリアムシノロン(TA)硝子体内投与の成績を報告する。

方法: 症例は32~84歳の7例8眼である。黄斑浮腫となった原因疾患は、網膜中心静脈閉塞症2眼、網膜中心静脈分枝閉塞症1眼、Irvine-Gass syndrome 2眼、糖尿病網膜症3眼であった。硝子体中に triamcinolone acetonide(ケナコルト®-A, TA)4 mg を注入し、注入後早期の視力と光干渉断層計による中心窩網膜厚の変化を観察した。

結果: 全例で黄斑浮腫は急速に減少し、嚢胞も消失

もしくは減少した。中心窩厚は投与前の 495 ± 116 (平均値 \pm 標準偏差) μm から1週間で $267 \pm 117 \mu\text{m}$ 、1か月では $246 \pm 81 \mu\text{m}$ と有意に減少し、効果は3か月持続した。二段階以上の視力改善は8眼中4眼にみられた。副作用として一過性の眼圧上昇が1眼でみられた。

結論: 硝子体手術後にCMEが残存した症例に対してTAの硝子体内注入は短期間では有効であった。(日眼会誌 108:92-97, 2004)

キーワード: 嚢胞様黄斑浮腫, 硝子体内注射, トリアムシノロン, 硝子体手術

Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide for Cystoid Macular Edema Resistant to Vitreous Surgery

Makoto Inoue, Norihiro Nagai, Hajime Shinoda, Kei Shinoda
Shizuaki Kitamura and Yoshihisa Oguchi

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

Abstract

Purpose: To report the efficacy of intravitreal injection of triamcinolone acetonide (TA) for cystoid macular edema remaining after vitreous surgery.

Methods: Eight eyes of 7 patients aged from 32 to 84 years old were studied. The original diseases that caused macular edema were central retinal vein occlusion in 2 eyes, branch retinal vein occlusion in one eye, Irvine-Gass syndrome in 2 eyes, and diabetic retinopathy in 3 eyes. 4 mg of TA was injected intravitreally and visual acuity and foveal thickness measured by optical coherence tomography (OCT) were evaluated in before and after the surgery.

Results: Macular edema resolved rapidly after injection of TA in all cases and cysts were extinguished or diminished. The foveal thickness in OCT was reduced significantly from preoperative 495 ± 116

(mean \pm standard deviation) μm to $267 \pm 117 \mu\text{m}$ after one week, and $246 \pm 81 \mu\text{m}$ after one month. The effect persisted for three months. Visual improvement of more than two Snellen lines was seen in 4 eyes. No side effects were observed except a temporary increase of intraocular pressure in one eye.

Conclusion: Intravitreal injection of TA is effective in a short-term for cystoid macular edema remaining after vitrectomy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108:92-97, 2004)

Key words: Cystoid macular edema, Intravitreal injection, Triamcinolone acetonide, Vitrectomy

I 緒 言

後部硝子体未剥離の嚢胞様黄斑浮腫に対して、積極的

に硝子体手術が行われるようになって¹⁾²⁾。後部硝子体剥離が既に存在していれば、内境界膜剥離を併用する方法などが用いられている³⁾。しかし、嚢胞様黄斑浮

別冊請求先: 160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 井上 真
(平成 15 年 4 月 17 日受付, 平成 15 年 5 月 30 日改訂受理)

Reprint requests to: Makoto Inoue, M.D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine,
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received April 17, 2003 and accepted in revised form May 30, 2003)

表 1 投与前後の視力経過

疾患	年齢 性別	ILM 剝離	硝子体手術 後期間(月)	視力 投与前	網膜厚					
					1 か月	3 か月	最終	投与前	1 か月	3 か月
CRVO	75 女	あり	18	0.1	0.1	0.2	0.1	625	309	—
CRVO	69 男	なし	4	0.1	0.4	0.3	0.3	524	376	446
BRVO	78 男	なし	3	0.05	0.1	0.2	0.2	534	168	543
Irvine Gass	84 女	なし	12	0.5	0.5	0.7	0.7	557	235	480
Irvine Gass	84 女	なし	12	0.09	0.2	0.2	0.1	295	201	240
DME	32 女	なし	9	0.1	0.2	0.1	0.1	342	188	178
DME	56 男	なし	12	0.5	0.6	0.6	0.6	584	329	—
DME	70 男	あり	16	0.3	0.6	0.6	0.6	497	—	208

ILM：内境界膜，CRVO：網膜中心静脈閉塞症，BRVO：網膜中心静脈分枝閉塞症，Irvine-Gass：Irvin-Gass syndrome，DME：糖尿病黄斑浮腫

腫もしくはびまん性黄斑浮腫に対して、硝子体手術を行った後に嚢胞様黄斑浮腫が残存している症例をしばしば経験する。既に内境界膜剝離も併用し、アセタゾラミド(ダイアモックス®)の内服が無効な場合、確実な治療法はない。嚢胞そのものを開放する手術的治療として、嚢胞切開術(cystotomy)もしくは嚢胞切除術(cystectomy)が報告⁴⁾されているが、術後に黄斑円孔に発展する可能性も否定できず、適応を決める上で多数例の長期経過の検討が待たれている。

Triamcinolone acetonide(ケナコルト®-A：以下、TA)は長期作用型のステロイドで、硝子体手術時に硝子体を有視化できるため、Peyman ら⁵⁾や坂本ら⁶⁾⁷⁾によりその有効な成績が報告されている。同時に、血管閉塞性疾患に合併した黄斑浮腫や糖尿病黄斑浮腫への硝子体内投与の有効性が相次いで報告され、これは全身への副作用の少ない補助治療法、あるいは従来の治療法に抵抗性の黄斑浮腫への新たな選択肢となり得る側面から近年注目されている^{8)~13)}。そこで今回、我々は硝子体手術後の残存嚢胞様黄斑浮腫に対する本薬剤の硝子体内投与の効果を検討したので報告する。

II 対象および方法

対象は、黄斑浮腫に対して硝子体手術を行ったが術後に嚢胞様黄斑浮腫が残存したため、2002年5~8月に慶應義塾大学病院眼科でインフォームド・コンセントに基づきTAの硝子体内投与を行った7例8眼である。年齢は32~84歳で、性別は男性4例、女性3例であった。経過観察期間は3~6か月で、黄斑浮腫となった原因疾患は網膜中心静脈閉塞症(以下、CRVO)が2眼、網膜中心静脈分枝閉塞症(以下、BRVO)が1眼、Irvine-Gass syndrome(以下、Irvine-Gass)が2眼、糖尿病網膜症が3眼であった。硝子体手術を行ってから、それぞれ3か月から1年半を経過していた。これらの症例に対し、TA注入前後の視力と光干渉断層計(以下、OCT)での中心窩網膜厚の経過を検討した。中心窩網膜厚が経過中に増加し、TAの再注入(硝子体内投与もしくは後部テ

ノン嚢内投与)を行った症例はそれ以降の値を除外した。

硝子体内投与の方法は以下の通りである。処置前準備としてキシロカインによる点眼麻酔の後、消毒薬で洗眼を行った。対象の全例が偽水晶体眼であったため、前房から房水を27G針で排出しながら、経強膜的にTA 4mg(0.4ml)を輪部から3mmの毛様体扁平部から27G針で硝子体中に注入した。注入直後に眼底検査と眼圧を確認した。

III 結 果

1. 投与後視力

視力改善は8眼中6眼であった。2眼は検眼鏡的に浮腫が改善したものの、視力は不変であった。二段階以上の視力改善が得られたのは4眼であった。この4眼の原因疾患は、CRVOが1眼、BRVOが1眼、Irvine-Gassが1眼、糖尿病黄斑浮腫が1眼であり、疾患との関連はなかった(表1)。

2. 中心窩網膜厚

OCTでの中心窩網膜厚がTA投与前後で影響を受けていた(分散分析法、 $p=0.0121$)。中心窩網膜厚は投与前で 495 ± 116 (平均値 \pm 標準偏差) μm であったが、投与後1週間では $267 \pm 117 \mu\text{m}$ ($p=0.031$)、1か月では $246 \pm 81 \mu\text{m}$ ($p=0.015$)、2か月では $202 \pm 30 \mu\text{m}$ ($p=0.0074$)、3か月では $344 \pm 145 \mu\text{m}$ ($p=0.0388$)と術後1週間から3か月で有意に減少した。しかし、投与後4か月後は $426 \pm 102 \mu\text{m}$ ($p=0.4137$)と増加し、投与による効果は3か月まで持続したが、その後増加傾向にあった(それぞれを投与前と比較したFisher検定)(図1)。中心窩網膜厚の減少において疾患による差はなかった。

3. 副作用

投与直後には眼圧の上昇はなかったが、全例で一過性の霧視が出現した。これはTAの懸濁液による硝子体混濁が原因で、眼底も一過性に透見不能となった。霧視は歩行困難となるほどではなく、座位で数分経過すると軽快し、外来通院の処置で可能であった。1眼で眼圧上昇がみられたが、これは一時的な眼圧降下点眼剤使用で

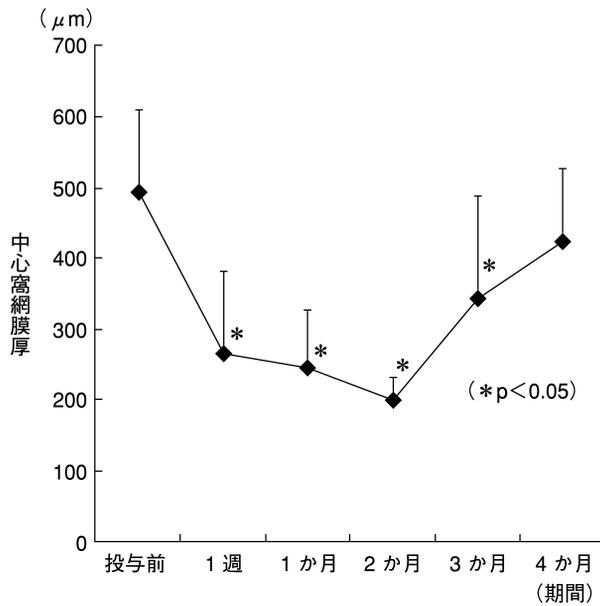


図 1 光干渉断層計(OCT)での中心窩網膜厚。

中心窩網膜厚は投与前で 495 ± 116 (平均値 \pm 標準偏差) μm であったが、投与後 1 週間 $267 \pm 117 \mu\text{m}$ 、1 か月では $246 \pm 81 \mu\text{m}$ 、2 か月で $202 \pm 30 \mu\text{m}$ 、3 か月で $344 \pm 145 \mu\text{m}$ と術後 1 週間から 3 か月で術前と比較して有意に減少した。* : $p < 0.05$

正常眼圧となり、緑内障手術は不要であった。眼内炎などの重篤な合併症はなかった。以下に代表症例を示す。

症例 1 : 78 歳, 男性。

主 訴 : 右視力低下。

現病歴 : 2002 年 1 月に右眼の視力低下を自覚し近医を受診し、右眼 BRVO と診断され光凝固を数回施行された。黄斑浮腫の改善がみられないため当科を紹介受診した。

既往歴・家族歴 : 高血圧。

初診時所見 : 視力は矯正で右眼が 0.03, 左眼が 1.0, 両眼に軽度の白内障と右眼に BRVO, 光凝固斑, 黄斑浮腫があった。後部硝子体剥離は生じていた。

経 過 : 後部硝子体剥離が既に生じていたため、硝子体切除のみによる黄斑浮腫の改善は困難と考え、2002 年 4 月 9 日に右眼白内障同時手術 (PEA+IOL) と動静脈交差部鞘切開術 (AV-sheathotomy) 併用硝子体手術を行った。術中に網膜光凝固の追加は行わなかった。術後 2 か月で視力は 0.05 まで改善したが、嚢胞様黄斑浮腫は残存した。その後も黄斑浮腫の改善がないため、術 3 か月後の 2002 年 7 月 11 日に TA 硝子体内注入を行った。中心窩網膜厚は注入後 1 週間で著明に減少し、 $534 \mu\text{m}$ から $181 \mu\text{m}$ になり、視力も 0.05 から 1 週間後に 0.1 に、1 か月後に 0.2 に改善した (図 2)。

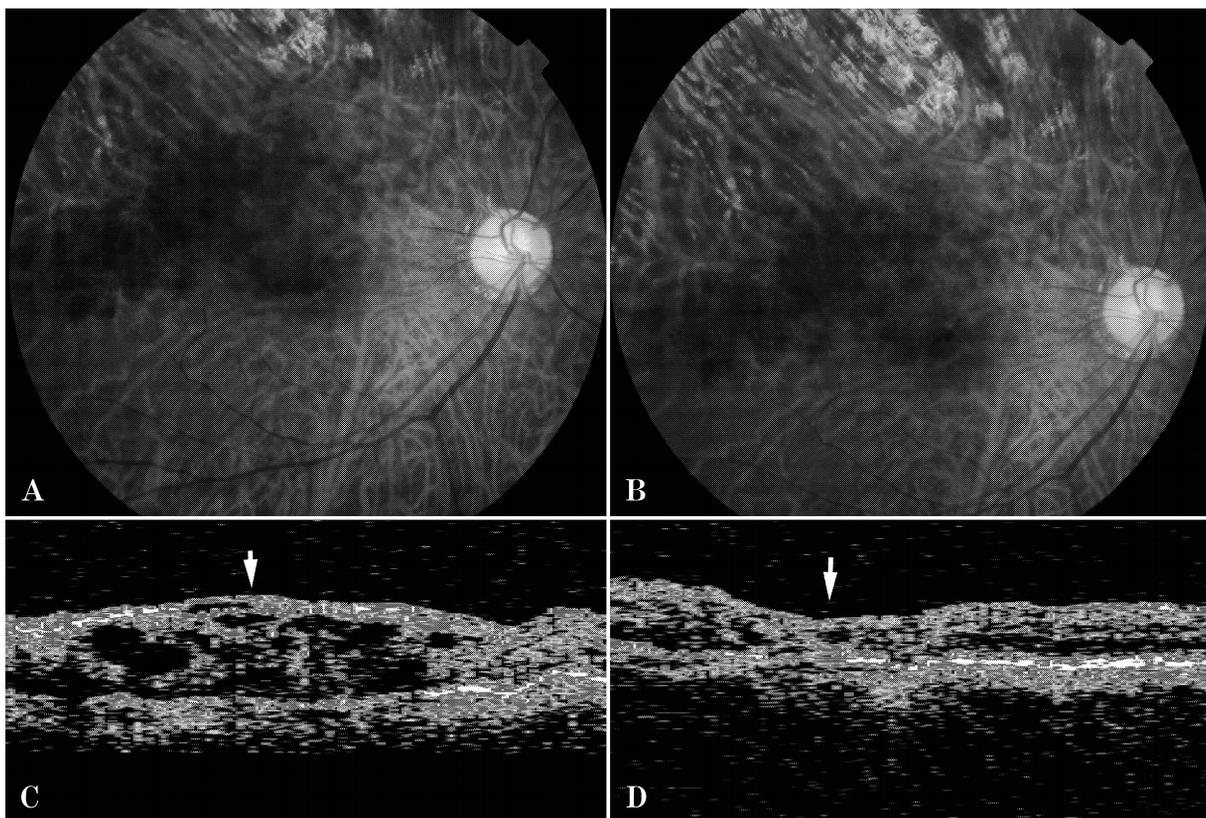


図 2 症例 1 での硝子体内投与前後の眼底写真と OCT 画像。

A : 硝子体内投与前の眼底写真, B : 投与 1 か月後の眼底写真, C : 投与前の OCT 画像, D : 投与 1 週間後の OCT 画像。硝子体手術後残存した嚢胞様黄斑浮腫に対しトリウムシノロン硝子体注入を行ったところ、投与後 1 週間で消失した。

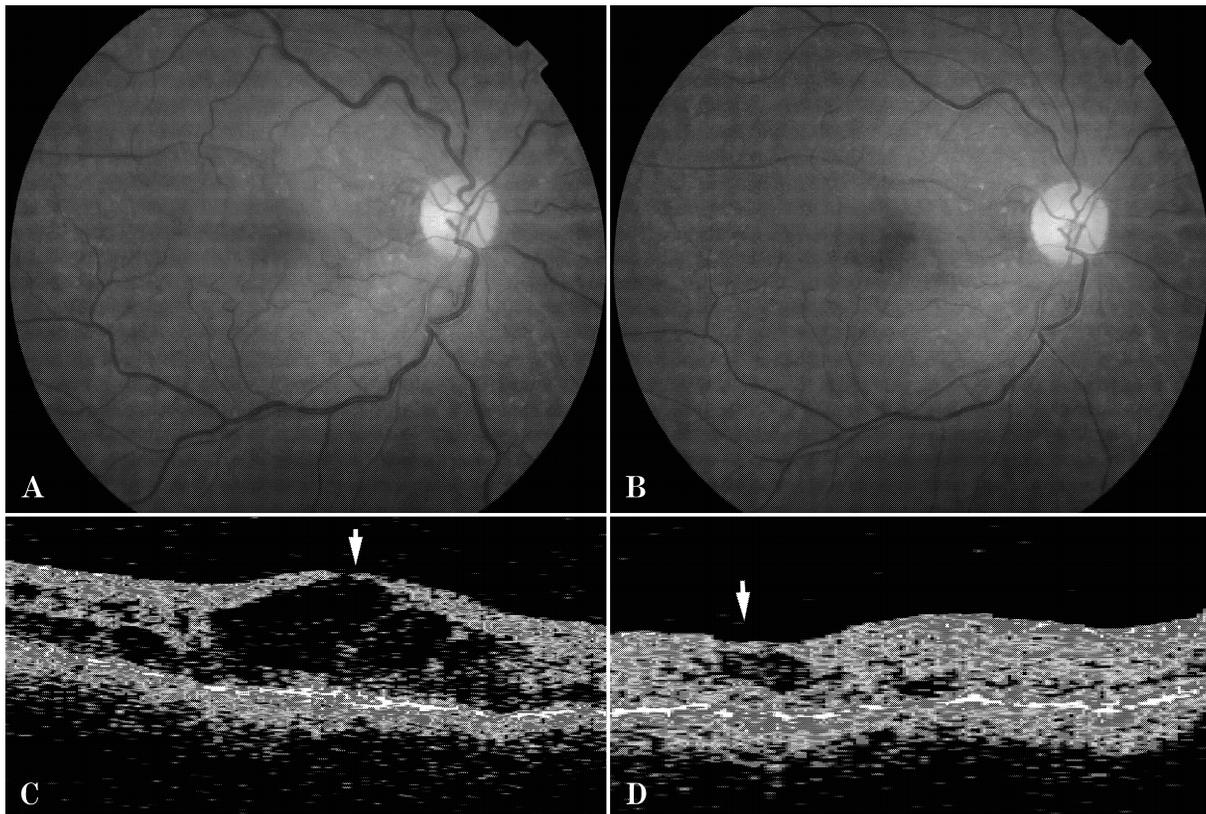


図 3 症例 2 での硝子体内投与前後の眼底写真と OCT 画像。

A：硝子体内投与 3 か月前の眼底写真，B：投与 3 週間後の眼底写真，C：投与前の OCT 画像，D：投与 3 週間後の OCT 画像。硝子体手術後に網膜静脈の拡張は減少したが，嚢胞様黄斑浮腫は残存した。トリアムシノロン硝子体内投与を行い，投与後 1 週間で嚢胞様黄斑浮腫が消失した。

症例 2：70 歳，女性。

主 訴：右視力低下。

現病歴：1998 年から皮膚筋炎の既往がありステロイドの内服を行っていた。2001 年 3 月に右眼の視力が徐々に低下したため当科を再診した。

再診時所見：視力は右眼 0.06 (0.2× +2.75 DCyl-1.25 D A 105°)，左眼 0.03 (矯正不能) で両眼に後嚢下白内障があった。右眼眼底には広範な網膜出血を伴う CRVO と，左眼眼底には汎網膜光凝固斑がみられた。

既往歴・家族歴：高血圧，20 年前に左眼は CRVO を発症し汎網膜光凝固術を施行された。

経 過：抗血小板薬の内服を行い，経過をみていたところ右眼網膜出血は吸取消失したが，嚢胞様黄斑浮腫のため徐々に視力低下が進行し矯正視力 0.1 となったので，2001 年 11 月 2 日に右眼の白内障手術併用硝子体手術を行った。術中所見で後部硝子体剝離は生じていて，明らかな黄斑前膜の形成もなかった。術後の矯正視力は 0.1 と不変で，嚢胞様黄斑浮腫は残存し，OCT で中心窩網膜厚の減少がなかった。アセタゾラミド (ダイアモックス®) の内服を用いたが効果なく，嚢胞の拡大もあったため，2002 年 2 月 5 日に内境界膜剝離を併用した硝子体手術を行った。術後の矯正視力は 0.1 と不変で

あり，嚢胞様黄斑浮腫も軽快しなかったため，2002 年 6 月 6 日に TA 硝子体内投与を行った。投与後嚢胞様黄斑浮腫は消失し，自覚症状も改善したが，矯正視力は 0.1 と変わらなかった (図 3)。投与 4 か月後に嚢胞様黄斑浮腫が再発したため TA 4 mg のテノン嚢下投与を行い，現在まで再発はない。

IV 考 按

TA は脂溶性のステロイド剤で，そのアンプル剤は懸濁液である。水溶性となった部分が徐々に放出される，drug-delivery system の特性をもつ長期作用性の薬剤である。その長期作用性の性質から，ステロイド剤の内服による全身副作用を避けるため，整形外科領域をはじめとして古くから局所投与が行われてきた。眼科領域では，同様に全身への副作用を軽減する目的でぶどう膜炎に対しテノン嚢下注射が広く用いられている。その作用機序としてはプロスタグランジン抑制などによる消炎作用⁷⁾¹³⁾と血管からの漏出を抑制し，血液網膜柵の破綻を押しやることなどが知られている¹⁴⁾。

近年，CRVO などの血管閉塞性疾患による黄斑浮腫⁸⁾⁹⁾や，ぶどう膜炎¹⁰⁾¹¹⁾，糖尿病黄斑浮腫¹²⁾，増殖糖尿病網膜症¹³⁾について本薬剤の硝子体内投与が注目されてい

る。CRVO に対しては Greenburg ら⁹⁾が TA 4 mg を硝子体内投与し、0.05 の視力が投与後 3 か月で 0.4 まで改善し、6 か月後に再発し再注入を行った 1 例報告を、また Martidis ら¹²⁾は糖尿病黄斑浮腫に対して TA 4 mg を投与し、OCT での中心窩網膜厚が術後 1 か月で 55%、術後 3 か月で 57.5%、術後 6 か月で 38% となり、6 か月間は有意に黄斑浮腫を改善させたと報告した。ここでの効果も一次的で、6 か月後に 38% の症例で再注入している。

ウサギ眼に硝子体内投与した TA 0.4 mg の半減期は高速液体クロマトグラフィ(HPLC)の結果、1.6 日とされている¹⁵⁾。一般に、硝子体手術を行えば眼内薬物動態が亢進することが知られている。Schindler ら¹⁶⁾はウサギ眼での硝子体内投与した TA 0.5 mg の検眼鏡的な消失が、水晶体切除を併用した硝子体手術では 6.5 日、硝子体手術のみでは 16.8 日、手術しなかった対照では 41 日と報告している。硝子体手術により TA の消失は亢進するものと考えられる。今回の検討で、投与後数日で効果がみられているが、Martidis ら¹²⁾の報告に比べて効果が持続する期間が 3 か月と短く、浮腫が増悪しているのはこのためではないかと考えられる。

TA の硝子体内投与で問題となるのは注射液の中の添加物である。TA そのものには網膜に毒性がないとされているが、注射液の中の添加物は網膜毒性を呈する可能性がある¹⁷⁾。添加物はベンジルアルコール(以下、BA)とカルボキシメチルセルロースであり、BA は防腐剤で、カルボキシメチルセルロースは難水溶性で懸濁液である TA を水溶液の中で安定させる働きがある。メチルセルロースは毒性がないとされているが、高濃度の BA は網膜に対して毒性を示すと考えられる。ステロイドの硝子体内投与に対する毒性を検討した報告では、TA 0.1 ml(TA 4 mg, BA 含有 0.9 mg)と 0.2 ml(TA 8 mg, BA 含有 1.8 mg)では網膜毒性がなかった¹⁸⁾。しかし、BA の他にエチレンジアミン四酢酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)、クレアチニンなどの添加物を有するデキサメサゾン(デカドロン®)の場合、0.1 ml(BA 含有 0.9 mg)の投与では毒性がなかったが、0.2 ml(BA 含有 1.8 mg)では網膜に視神経乳頭近傍に網膜浮腫を生じたと報告され、この理由として添加物やステロイド剤の浸透圧差が関与していると推察されている¹⁸⁾。また、塩化ベンザルコニウムなどの他の添加物を含んだステロイド剤では、網膜壊死や黄斑前膜を合併したという報告¹⁸⁾もある。

今回の硝子体内投与には濃度の低い TA 剤(10 mg/ml)を用い、BA の除去を行わなかったため、TA 4 mg(4 ml)の投与では眼内に 3.6 mg の BA が注入されたことになる。検眼鏡的に毒性を示すような所見はなかったが、安全性を考えれば除去されることが望ましい。添加物の除去については現在検討中である。

今回の検討で、TA 投与後に中心窩網膜厚が急速に減少したが視力の向上にはつなげていない。これは解剖学的復位が機能的な回復とはならないことを意味し、治療までの間に既に神経網膜が萎縮していた可能性がある。よりよい視機能の回復には TA を早期に投与すべきであったと思われる。

硝子体手術後に残存した嚢胞様黄斑浮腫への TA 硝子体内投与は短期間では有効であった。黄斑浮腫は急速に軽減したが、3~4 か月で中心窩網膜厚が再び増加したため、ほとんどの例で再注入が必要であった。効果については限りがあるため追加投与が必要な場合もあるが、観血的方法が有効でなかった場合には大きな合併症もなく試みてよい方法と考えられた。

本論文の要旨は平成 14 年 11 月の第 41 回日本網膜硝子体学会での特集講演で発表した。

文 献

- 1) Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y : Attached posterior hyaloid membrane and the pathogenesis of honeycombed cystoid macular edema in patients with diabetes. *Am J Ophthalmol* 127 : 478-479, 1999.
- 2) Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, Yamamoto S, Kawasaki R, Yamashita H, et al : Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 135 : 14-19, 2003.
- 3) Gandorfer A, Messemer EM, Ulbig MW, Kampik A : Resolution of macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 20 : 126-133, 2000.
- 4) Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N : Cystotomy for diabetic cystoid macular edema. *Doc Ophthalmol* 97(3-4) : 459-463, 1999.
- 5) Peyman GA, Cheema R, Conway MD, Fang T : Triamcinolone acetonide as an aid to visualization of the vitreous and the posterior hyaloid during pars plana vitrectomy. *Retina* 20 : 554-555, 2000.
- 6) 坂本泰二, 上野暁史, 石橋達朗 : Triamcinolone で硝子体を可視化した硝子体手術. 確実な硝子体切除と手術後の強い抗炎症作用. *眼科* 43 : 817-821, 2001.
- 7) Sakamoto T, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura T, Ueno A, Itaya K, et al : Triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy improves the surgical procedures and decreases the postoperative blood-ocular barrier breakdown. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 : 423-429, 2002.
- 8) Greenburg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E : Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal

- vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 86 : 247–248, 2002.
- 9) **Jonas JB, Kressig I, Degenring RF** : Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 : 782–783, 2002.
 - 10) **Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, ffytche TJ, Marshall J** : Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema : An optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 108 : 765–772, 2001.
 - 11) **Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S** : Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 29 : 2–9, 2001.
 - 12) **Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E**, et al : Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002.
 - 13) **Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S** : Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 131 : 468–471, 2001.
 - 14) **Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, Ando N, Handa JT, de Juan E Jr** : Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 110 : 1155–1159, 1992.
 - 15) **Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF** : Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmol* 103 : 1567–1569, 1985.
 - 16) **Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machemer R** : The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 93 : 415–417, 1982.
 - 17) **McCuen BW 2nd, Bressler M, Tano Y, Chandler D, Machemer R** : The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 91 : 785–788, 1981.
 - 18) **Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R** : Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol* 101 : 190–195, 1986.
-