

脈絡膜新生血管に対するトリアムシノロンテノン嚢下注入

金 亜椰, 五味 文, 坂口 裕和, 大島 佑介
生野 恭司, 瓶井 資弘, 大路 正人, 田野 保雄

大阪大学大学院医学系研究科眼科学視覚科学教室

要 約

目的：加齢黄斑変性例およびポリープ状脈絡膜血管症例に対してトリアムシノロンをテノン嚢下に注入し、有効性を検討した。

方法：中心窩下病変を有する加齢黄斑変性 27 眼とポリープ状脈絡膜血管症 10 眼に対しトリアムシノロン 16 mg をテノン嚢下に注入し、注入前と注入 3, 6 か月後の視力と滲出性変化を比較した。

結果：6 か月以内に他の治療法に移行した症例が 3 眼(8.1%)存在した。注入 3 か月後に視力の維持・改善が得られた症例が加齢黄斑変性で 85.0%、ポリープ状脈絡膜血管症で 80.0% 存在したが、6 か月後にはそれぞれ 76.0, 66.7% へ減少した。滲出性変化の軽減は注

入 6 か月後に加齢黄斑変性例の 40.0% でみられたが、ポリープ状脈絡膜血管症例では 22.2% にとどまった。7 眼(18.9%)で病巣のほぼ完全な退縮が得られ、これらの症例は病巣サイズが小さく周囲の網膜色素上皮障害が少なかった。

結論：トリアムシノロンのテノン嚢下注入により病巣の退縮が得られる例が存在したことから、治療法の選択肢の一つとなり得ると考えられた。(日眼会誌 110 : 19-24, 2006)

キーワード：トリアムシノロン, テノン嚢下注入, 加齢黄斑変性, ポリープ状脈絡膜血管症

Sub-Tenon's Injection of Triamcinolone Acetonide for Choroidal Neovascularization

Aya Kim, Fumi Gomi, Hirokazu Sakaguchi, Yusuke Oshima
Yasushi Ikuno, Motohiro Kamei, Masahito Oji and Yasuo Tano

Department of Ophthalmology, Osaka University Hospital

Abstract

Purpose : To evaluate the efficacy of sub-Tenon's injection of triamcinolone acetonide for age-related macular degeneration (AMD) and polypoidal choroidal vasculopathy (PCV).

Method : Sub-Tenon's injection of triamcinolone acetonide was performed in patients (27 eyes) with the subfoveal choroidal neovascularization of AMD and in patients (10 eyes) with PCV, and its efficacy was evaluated. The visual acuity and the exudation from lesions evaluated by fluorescein angiography or optical coherence tomography (OCT) at three months or six months after injection were compared to the baseline values.

Results : Visual acuity was maintained in 23 of the 27 eyes (85.0%) with AMD and in 8 of the 10 eyes (80.0%) with PCV at three months after injection. Six months after infusion, the rate declined to

76.0% and 66.7%, respectively. Exudation from lesions had decreased in 10 eyes of 25 eyes (40.0%) with AMD and in 2 eyes of 9 eyes (22.2%) with PCV by six months after injection. Complete suppression of the lesions was observed in seven eyes (18.9%) with relatively small lesions.

Conclusion : Sub-Tenon's injection of triamcinolone acetonide is useful as a treatment modality for AMD and PCV.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 19-24, 2006)

Key words : Triamcinolone acetonide, Sub-Tenon's injection, Age-related macular degeneration, Polypoidal choroidal vasculopathy

別刷請求先：565-0871 吹田市山田丘 2 番 2 号 大阪大学大学院医学系研究科眼科学視覚科学教室 金 亜椰
(平成 16 年 8 月 27 日受付, 平成 17 年 4 月 1 日改訂受理) E-mail : aya.kimu@mhc.west.ntt.co.jp

Reprint requests to : Aya Kim, M. D. Department of Ophthalmology, Osaka University Hospital, 2-2 Yamadaoka, Suita, 565-0871, Japan

(Received August 27, 2004 and accepted in revised form April 1, 2005)

I 緒 言

加齢黄斑変性は高齢者の視力低下をもたらす主要な疾患である。特に急激な視力低下を来し得る滲出型の加齢黄斑変性の治療法には、網膜光凝固術や脈絡膜新生血管除去術¹⁾、最近では経瞳孔的温熱療法²⁾、光線力学的療法³⁾、黄斑移動術⁴⁾⁵⁾などがある。しかし、それぞれの治療法の適応となる病態は限られており、またすべての症例で病態の沈静化が得られるわけではない。ポリープ状脈絡膜血管症はインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査の登場で新しく分類されるようになった疾患であり、脈絡膜血管網の末端にポリープ状の血管拡張を認める。ポリープ状脈絡膜血管症は脈絡膜新生血管を有する加齢黄斑変性に比べて経過が長く、視力予後も良好とされているが、日本人は欧米人と比較して発生率が高く、また、著しい視力低下を呈する例もみられ、治療に苦慮することが多い。

近年、薬物治療が滲出型加齢黄斑変性例に応用されるようになってきた。トリウムシノロンアセトニド(ケナコルト®-A:以下、トリウムシノロン)は長期作用型のステロイドであり、眼科領域では以前からぶどう膜炎の消炎目的で眼局所投与が行われてきた⁶⁾が、最近では黄斑浮腫に対する有効性も注目されてきている⁷⁾⁸⁾。一方で、トリウムシノロンは血管新生抑制作用も有していることから⁹⁾、加齢黄斑変性例へも応用されるようになった。これまでトリウムシノロン投与により視力改善が得られたという報告¹⁰⁾¹¹⁾もあれば、トリウムシノロン投与群と非投与群の間で長期的な視力予後に有意差はないという報告¹²⁾もなされている。また、ポリープ状脈絡膜血管症へのトリウムシノロンの効果は、まだ十分な検討がなされていない。

加齢黄斑変性およびポリープ状脈絡膜血管症に対するトリウムシノロンの投与方法としては、従来の硝子体内投与と Okada ら¹³⁾が行ったテノン嚢下投与の2種類が報告されている。今回、著者らは脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性例およびポリープ状脈絡膜血管症例に対してトリウムシノロンのテノン嚢下注入を行い、その有効性を検討したので報告する。

II 対象と方法

対象は、2002年2月から2004年5月までに、大阪大学附属病院においてトリウムシノロンのテノン嚢下投与を行い、6か月以上経過観察を行った加齢黄斑変性例とポリープ状脈絡膜血管症例であった。全例で中心窩下の病変を有しており、病変の内訳は、インドシアニングリーン蛍光眼底造影所見上ポリープ状脈絡膜血管症と判断されたものが10眼、残りの27眼についてはフルオレセイン蛍光眼底造影所見から、predominantly classic型の脈絡膜新生血管18眼、minimally classicが5眼、

occultが4眼と分類された。注入前の矯正視力は加齢黄斑変性で 0.34 ± 0.22 (平均値±標準偏差)、ポリープ状脈絡膜血管症で 0.44 ± 0.24 であり、視力低下が最近半年以内で進行しつつある例を対象とした。病巣の最大径は加齢黄斑変性で平均 $1,625 \mu\text{m}$ (310~3,550)、ポリープ状脈絡膜血管症で平均 $1,975 \mu\text{m}$ (700~3,980)であった。

テノン嚢下注入は、イソジン点眼による消毒と表面麻酔の後、Okada ら¹⁴⁾の方法と同様に、輪部から約1.5 cm 後方の上耳側結膜をマイクロ剪刀でテノン嚢も含めて切開して強膜を露出させ、23ゲージのテノン嚢下針を用いてトリウムシノロン16 mg/0.4 mlをテノン嚢下に注入した。

これらの症例について、トリウムシノロン注入前後の視力変化と病変からの滲出性変化の増減をレトロスペクティブに検討した。視力、眼圧測定および、光干渉断層計(以下、OCT)での撮影は来院時に毎回施行し、フルオレセインおよびインドシアニンググリーン蛍光眼底造影検査はトリウムシノロン注入前と注入後6か月以内に施行した。病変からの滲出性変化の増減に関しては、注入前後の蛍光眼底造影所見上の病巣からの漏出の増減および、OCTにおける網膜厚の増減で判断した。トリウムシノロン注入後2か月を経過しても効果が得られないものに対しては、初回投与後2か月以降にトリウムシノロンの追加注入を行い、また病変の著明な増悪、拡大傾向をみたものに対しては、他の治療法に移行した。また、注入後の蛍光眼底造影所見上、トリウムシノロン注入後に病巣からの蛍光漏出がみられなくなったものを有効例として、その背景を検討した。

III 結 果

トリウムシノロンのテノン嚢下注入を行った37眼のうち、視力、病態の悪化により他の治療法に移行したものが3眼(8.1%、predominantly classic 2眼、ポリープ状脈絡膜血管症1眼)あった。うち、2眼は経瞳孔的温熱療法、1眼は硝子体手術を施行した。また、2回以上のトリウムシノロン注入を行った症例は16眼(43.2%)であった。6か月経過観察できた34眼のトリウムシノロン注入回数は、平均 1.65 ± 0.92 (平均値±標準偏差)回であった。

1. 視力変化

The logarithm of the minimum angle resolution (log MAR)換算視力で0.2 log MAR以上の視力変化を有意とすると、トリウムシノロン注入後3か月では視力改善例が37眼中5眼(13.5%)、不変例が26眼(70.3%)、悪化例が6眼(16.2%)であった。トリウムシノロンのテノン嚢下注入のみで6か月まで経過観察できた34眼についてみると、視力改善例が4眼(11.8%)、不変例が21眼(61.8%)、悪化例が9眼(26.5%)であり、注入後3か

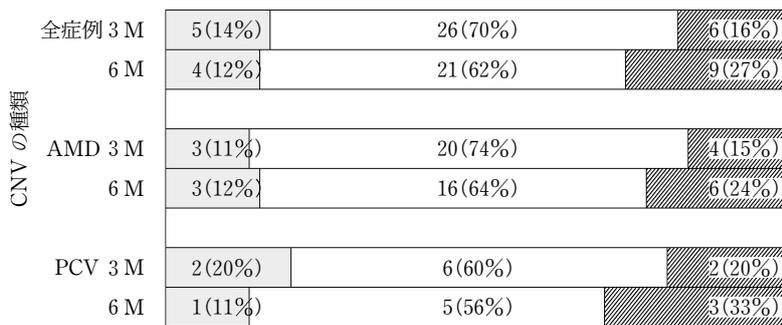


図 1 トリアムシノロン注入 3, 6 か月後の視力変化.

グラフ上の数値は症例数, 括弧内は割合 (%) を示す.

□: 視力改善 □: 不変 ▨: 悪化

CNV: 脈絡膜新生血管, AMD: 加齢黄斑変性, PCV: ポリープ状脈絡膜血管症

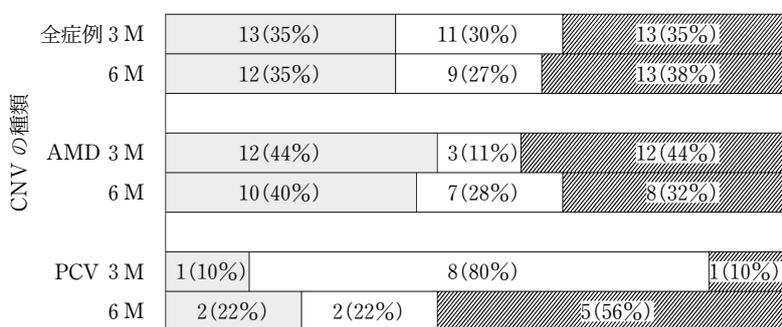


図 2 トリアムシノロン注入 3, 6 か月後の滲出性変化の増減.

グラフ上の数値は症例数, 括弧内は割合 (%) を示す.

□: 軽減 □: 不変 ▨: 悪化

月と比較して悪化症例の割合が増加した。

病型別にみると、トリアムシノロン注入後 3 か月の時点で、加齢黄斑変性では 23 眼 (85.0%; predominantly classic 89.0%, minimally classic 80.0%, occult 75.0%), ポリープ状脈絡膜血管症で 8 眼 (80.0%) の症例で視力が維持されていたが、注入後 6 か月経過すると、視力維持が得られた症例は加齢黄斑変性で 19 眼 (76.0%; predominantly classic 82.5%, minimally classic 60.0%, occult 25.0%), ポリープ状脈絡膜血管症で 6 眼 (66.7%) へと減少した (図 1)。

トリアムシノロン注入後 6 か月経過観察できた 34 眼について、病巣の長径が 1,500 μm 未満であった 16 眼と 1,500 μm 以上の 18 眼に分け、視力予後の違いを検討した。両群間で視力予後に有意な差はなかった。

2. 滲出性変化の増減

トリアムシノロン注入前と注入 3 か月および 6 か月後で病巣からの滲出性変化の増減を蛍光眼底造影検査・OCT を用いて検討した。全体では、注入 3 か月後には 35.1%, 6 か月後には 35.3% の症例で滲出性変化の軽減が得られた。病型別にみると、トリアムシノロン注入 6 か月後では加齢黄斑変性で 10 眼 (40.0%; predominantly classic 50.0%, minimally classic 40.0%, oc-

cult 0.0%) に対して、ポリープ状脈絡膜血管症では 2 眼 (22.2%) にとどまり、加齢黄斑変性では効果が高く、ポリープ状脈絡膜血管症では低い傾向がみられた (図 2)。

脈絡膜新生血管の大きさによる滲出性変化の増減の検討では、滲出性変化が軽減した症例の割合は両群間で有意な差はなかった。

3. トリアムシノロン有効症例 (表 1, 図 3)

トリアムシノロンのテノン嚢下注入により病巣からの滲出性変化が消失し、ほぼ完全に沈静化が得られた症例が 7 眼 (18.9%) 存在した。Predominantly classic が 3 眼, minimally classic が 3 眼, ポリープ状脈絡膜血管症が 1 眼であり、新生血管の長径は平均 1,074 ± 593 (平均値 ± 標準偏差) μm で、7 眼中 5 眼は 1,500 μm 未満の比較的小さなものであった。視力に関しては、トリアムシノロン注入前視力は平均 0.17 ± 0.10, 注入後視力は平均 0.22 ± 0.14 であった。トリアムシノロンの注入回数は、2 回投与した症例が 1 眼, 他はすべて 1 回のみであった。

4. 合併症

トリアムシノロン投与後眼圧が 22 mmHg 以上に上昇した症例が 1 眼 (2.7%) 存在したが、一時的なラタノブ

表 1 脈絡膜新生血管の活動性の沈静化が得られた 7 症例

年齢, 性別	病変の種類	病変の長径	注入回数	注入前視力	注入後視力	眼底所見
68 歳, 女性	predominantly classic	1210	1	0.3	0.4	SRD
71 歳, 男性	predominantly classic	800	1	0.1	0.1	
65 歳, 女性	predominantly classic	1620	2	0.08	0.1	SRD
54 歳, 男性	minimally classic	2050	1	0.3	0.7	SRD, SRH
75 歳, 女性	minimally classic	920	1	0.08	0.1	SRD, HE
73 歳, 男性	minimally classic	510	1	0.15	0.15	
60 歳, 男性	PCV	420	1	0.2	0.3	SRD

PCV: ポリープ状脈絡膜血管症, SRD: 漿液性網膜剝離, SRH: 網膜下出血, HE: 硬性白斑

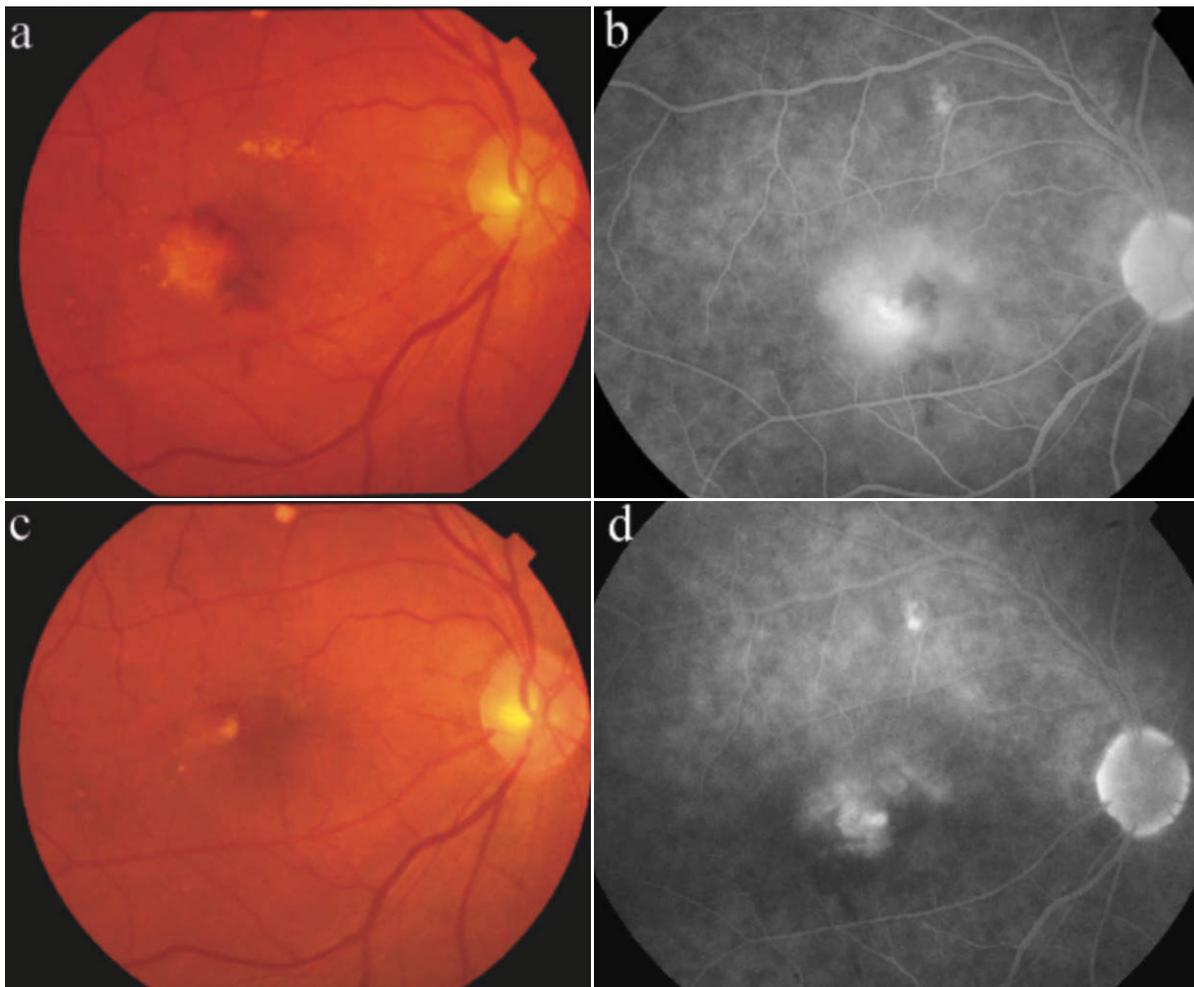


図 3 トリアムシノロンテノン嚢下注入により滲出性変化が改善した 1 例。

トリアムシノロン注入前の矯正視力は(0.2)で, 中心窩下に漿液性網膜剝離を伴う CNV が存在し(a), フルオレセイン蛍光眼底造影検査では蛍光漏出を示す minimally classic CNV が認められた(b)。トリアムシノロン投与 3 か月後には漿液性網膜剝離もほぼ消失し(c), 造影検査上も脈絡膜新生血管からの蛍光漏出が減少している(d)。視力は(0.2)を維持している(表 1, 症例 1)。

ロスト点眼および塩酸ドルゾラミド点眼で正常眼圧に復した。眼内炎などの重篤な副作用を生じた症例はなかった。

IV 考 按

加齢黄斑変性に対するトリアムシノロンの効果につい

て, Danis ら¹⁰⁾は滲出型の加齢黄斑変性 27 眼をトリアムシノロン 4 mg 硝子体内投与群と非投与群に分けて 6 か月間経過観察したところ, 3 か月および 6 か月の時点で視力および眼底所見はトリアムシノロン投与群で有意に良好であったと報告している。Jonas ら¹¹⁾は滲出型の加齢黄斑変性 71 眼に対してトリアムシノロン 25 mg を

硝子体内に注入し、平均 7.4 か月経過観察した結果、47 眼 (66.2%) で視力改善が得られたとしている。ところが、Gillies ら¹²⁾が脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 151 眼を、トリアムシノロン 4 mg 単回硝子体内投与群と非投与群とに分け、視力予後を検討した無作為臨床試験では、処置後 3 か月の時点でトリアムシノロン投与群では脈絡膜新生血管の成長が有意に抑制されていたものの、視力に関しては投与 12 か月後まで、いずれの時点においても両群間で有意差を認めなかった。合併症に関しては、トリアムシノロン硝子体内投与 12 か月後に 5 mmHg 以上の眼圧上昇を来した症例が投与群で 41%、非投与群で 4% 存在し、トリアムシノロン投与群で有意に眼圧上昇の生じる確率が高かったと報告している。

トリアムシノロンのテノン嚢下注入の有効性に関しては、Okada ら¹³⁾が病変の大きさが 1 乳頭径以内の加齢黄斑変性、ポリープ状脈絡膜血管症、特発性脈絡膜新生血管、punctate inner choroidopathy を含む 22 眼に対してトリアムシノロン 20 mg をテノン嚢下に注入し、3 か月後の視力変化を検討した結果、18% で改善、59% で不変、23% で悪化し、加齢黄斑変性に限ってみると、約 78% で視力の改善・維持が得られたと報告している。

今回我々の検討結果では、投与 3 か月後に視力改善が得られた症例が加齢黄斑変性で 11.1%、ポリープ状脈絡膜症で 20.0% 存在し、視力維持例を含めるとそれぞれ 85.0、80.0% であった。対象症例に差があるため、比較は困難であるが Okada ら¹³⁾の報告と類似した結果になっている。一方、投与 6 か月後では視力維持・改善例は加齢黄斑変性、ポリープ状脈絡膜血管症でそれぞれ 76.0、66.7% に低下しており、この結果は Gillies ら¹²⁾の結果と矛盾しない。すなわち、トリアムシノロン注入は、長期にみると、再度視力低下を来す症例が少なくなことを示唆している。Jonas ら¹¹⁾の報告で視力改善が得られた症例が多いのは、経過観察期間にばらつきがあることや視力変化の定義が厳密に設定されていないことが一因となっていると考えられる。滲出性変化に関しては、テノン嚢下注入後 6 か月の時点で 35.3% の症例で軽減が得られている。このことから、トリアムシノロンは滲出性変化の軽減に対し、比較的長期間有効である可能性がある。

トリアムシノロンのこのような効果は、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) の抑制に基づくものと推察されていた¹⁵⁾。我々は適切な濃度のトリアムシノロンが網膜色素上皮細胞の増殖を促進すること、網膜色素上皮細胞内での VEGF の発現を抑制し結合組織増殖因子 (connective tissue growth factor, CTGF) の発現を促進すること、これらの作用により脈絡膜新生血管を抑制する可能性があることを基礎実験で確認しており¹⁶⁾、これらのメカニズムが発揮されやすいのは、Okada ら¹³⁾も指摘しているように、病変サイズ

の小さいものであると推測される。そこで、病変の大きさが 1,500 μm 未満の群と、1,500 μm 以上の群に分けて視力・滲出性変化を検討したが、今回の対象についてはこの 2 群間ではいずれも有意な差は得られなかった。しかし今回の対象例のうち、トリアムシノロンのテノン嚢下注入により病変がほぼ完全に沈静化したと判断されたものが 7 眼 (predominantly classic 3 眼, minimally classic 2 眼, ポリープ状脈絡膜血管症 2 眼) 存在し、7 眼中 5 眼は病変が 1,500 μm 以下と小さいものであった。また、7 眼中 6 眼では周囲の網膜色素上皮の障害が少ない症例であった。したがって、奏功例についてみた場合は、やはり病変が小さく限局し、網膜色素上皮が健康に近い症例で沈静化が得られる可能性が高いのではないかと考えられた。また、これら 7 眼中 6 眼でトリアムシノロンの注入回数が 1 回のみであったことから、病変の沈静化が得られる症例は一度の注入で判断できる可能性がある。

合併症に関しては、眼圧上昇が Danis ら¹⁰⁾は 25%、Gillies ら¹²⁾は 41% の割合でみられたと報告しており、我々の今回の検討ではテノン嚢下注入後の眼圧上昇率は 2.7% であったことから、眼圧に対する副作用が生じる割合は低いと考えられた。

今回の検討は二重盲目試験ではないため、実際にトリアムシノロンがどの程度の抗血管成長効果を持つのか正確に判断はできないが、供覧した症例のように単回のテノン嚢下投与で明らかに病変の活動性が低下した症例が存在する。また、テノン嚢下投与という方法を取ることで、硝子体内投与よりも眼圧上昇・感染・後嚢下白内障といった合併症の生じる可能性を減じることができると考えられる他、たとえトリアムシノロンにより病変の沈静化が得られなかったとしても、他の治療法への移行に支障となる可能性は低い。以上のことから、著明な視力改善は期待できないものの、病変が小さく限局しているような所見をもつ症例や視力良好例には、トリアムシノロンのテノン嚢下投与を初回に選択してもよいのではないかと考えられた。

文 献

- 1) Joseph DP, Uemura A, Thomas MA: Subretinal surgery for juxtafoveal choroidal neovascularization. *Retina* 23: 463–468, 2003.
- 2) Newsom RS, McAlister JC, Saeed M, McHugh JD: Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 85: 173–178, 2001.
- 3) Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group: Japanese age-related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovasculariza-

- tion secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 136 : 1049—1061, 2003.
- 4) **Kamei M, Roth DB, Lewis H** : Macular translocation with choriocleral outfolding : An experimental study. *Am J Ophthalmol* 132 : 149—155, 2001.
 - 5) **Pertile G, Claes C** : Macular translocation with 360 degree retinotomy for management of age-related macular degeneration with subfoveal chorioidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 134 : 560—565, 2002.
 - 6) **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.
 - 7) **Jonas JB, Kreissig 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.
 - 8) **Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R** : Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema : Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 111 : 218—224, 2004.
 - 9) **Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ** : Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 103 : 708—711, 1985.
 - 10) **Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W** : Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 20 : 244—250, 2000.
 - 11) **Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R** : Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 87 : 462—468, 2003.
 - 12) **Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, et al** : A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration : One-year results. *Arch Ophthalmol* 121 : 667—673, 2003.
 - 13) **Okada AA, Wakabayashi T, Kojima E, Asano Y, Hida T** : Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for small chorioidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 88 : 1097—1098, 2004.
 - 14) **Okada AA, Wakabayashi T, Kojima E, Asano Y, Hida T** : Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for the treatment of uveitis. *Br J Ophthalmol* 87 : 968—971, 2003.
 - 15) **Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO** : Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 22 : 1—29, 2003.
 - 16) **Matsuda S, Gomi F, Oshima Y, Tohyama M, Tano Y** : Vascular endothelial growth factor reduced and connective tissue growth factor induced by triamcinolone in ARPE 19 cells under oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 1062—1068, 2005.
-