

トリアムシノロン後部テノン嚢下注射を契機に発症した 真菌性眼内炎の 1 治験例

一色 佳彦¹⁾, 木村 徹¹⁾, 横山 光伸¹⁾, 木村 亘¹⁾, 正化 圭介²⁾
劉 百良¹⁾, 内田 宜子¹⁾, 吉貴 弘佳¹⁾, 鈴木 崇³⁾

¹⁾木村眼科内科病院, ²⁾焼山木村眼科, ³⁾愛媛大学医学部眼科学教室

要 約

背景：トリアムシノロン後部テノン嚢下注射を契機に発症した真菌性眼内炎の 1 例を経験した。

症 例：63 歳男性。甲状腺眼症治療として前医で左眼にトリアムシノロン後部テノン嚢下注射(以下, TA テノン嚢下注射)を施行後, 結膜下膿瘍や前房内炎症を認め, 木村眼科内科病院を紹介された。抗生剤治療に抵抗したため真菌感染を疑ったが, 軽快しないため診断的手術を施行した。TA テノン嚢下注射注入付近の下方強膜は硬く肥厚し, 同部付近の網膜に硬い滲出物が強く固着し周囲に網膜剝離を認めた。TA テノン嚢下注射部付近のテノン嚢培養より糸状菌が検出された。術後, 抗真

菌薬点滴中止により再燃した結膜下滲出物から *Alternaria* 属真菌が同定された。TA テノン嚢下注射部位に限局した結膜下膿瘍, 強膜肥厚, 網膜浸出物を認めたことにより, 真菌の直接浸潤が感染経路と推察された。

結 論：TA テノン嚢下注射が重篤な感染を引き起こした 1 例である。(日眼会誌 111 : 741-744, 2007)

キーワード：トリアムシノロン後部テノン嚢下注射, 真菌性眼内炎, *Alternaria* 属真菌, 甲状腺眼症, 合併症

A Case of Fungal Endophthalmitis Developed after Subtenon Injections of Triamcinolone Acetonide

Yoshihiko Isshiki¹⁾, Tohru Kimura¹⁾, Mitsunobu Yokoyama¹⁾, Wataru Kimura¹⁾, Keisuke Syoge²⁾
Momoyoshi Ryu¹⁾, Yoshiko Uchida¹⁾, Hiroka Yoshiki¹⁾ and Takashi Suzuki³⁾

¹⁾Kimura Eye & Internal Medicine Hospital

²⁾Yakeyama Kimura Eye Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine

Abstract

Background : We report a case of fungal endophthalmitis which developed after subtenon injections of triamcinolone acetonide (TA).

Case : A 63-year-old man had Graves' ophthalmopathy. He had received subtenon injections of TA in his left eye. He was admitted to Kimura Eye & Internal Medicine Hospital because of a subconjunctival abscess with inflammatory cells in the anterior chamber. Although we treated it as a suspected bacterial infection at the first visit, it deteriorated rapidly. Because prolonged antibiotics and antifungal therapy seemed ineffective, we performed diagnostic surgery. The lower sclera around the subtenon injections of TA was hard and thick, and a white spotty lesion and retinal detachment were seen on the lower retina. A culture of the Tenon sac showed filamentous fungus. After the

surgery the subconjunctival abscess recurred because intravenous antifungal therapy had been discontinued. A culture of the abscess identified *Alternaria* sp. The subconjunctival abscess, thickened sclera, and retinal exudate were limited to the region of the sub-Tenon injection of TA. We conclude that the sclera had been permeated by hyphae of *Alternaria* sp.

Conclusion : In this case, critical infection was caused by the sub-Tenon injections of TA.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 741-744, 2007)

Key words : Sub-Tenon injections of triamcinolone acetonide, Fungal endophthalmitis, *Alternaria* sp, Graves' ophthalmopathy, Complications

別刷請求先：737-0046 呉市中通 2-3-28 木村眼科内科病院 一色 佳彦 E-mail : info@kimura-eye.or.jp
(平成 18 年 9 月 14 日受付, 平成 19 年 4 月 24 日改訂受理)

Reprint requests to : Yoshihiko Isshiki, M.D. Kimura Eye & Internal Medicine Hospital. 2-3-28 Nakadori, Kure-shi, Hiroshima 737-0046, Japan

(Received September 14, 2006 and accepted in revised form April 24, 2007)

I 緒 言

トリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetate, TA) は非水溶性の長時間作用する副腎皮質ステロイド薬¹⁾であり, 現在幅広く眼科診療に用いられている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾. しかし, 眼内やその周囲に副腎皮質ステロイド薬を投与するため, 眼圧上昇・白内障などの一般的な合併症⁶⁾や, 眼内炎⁶⁾⁷⁾のような重篤な合併症の報告がある. 比較的安全な手技で日常診療でも行われる後部テノン嚢下注射でも数例感染症の報告⁶⁾⁸⁾⁹⁾があるが, 真菌性眼内炎の報告はない. 今回著者らは, 甲状腺眼症治療として用いられたトリアムシノロン後部テノン嚢下注射 (以下, TA テノン嚢下注射) を契機に発症した真菌性眼内炎を経験し, *Alternaria* 属真菌が検出されたので, 臨床所見や治療経過について若干の考察を加え報告する.

II 症 例

症 例: 63 歳, 男性. 無職.

主 訴: 左眼の視力障害.

現病歴: 24 歳時から甲状腺機能亢進症を指摘され加療していた. 2004 年夏頃複視を自覚し徐々に増悪したため 2005 年 2 月 14 日近医眼科を受診, 左眼甲状腺眼症を指摘された. 甲状腺眼症治療として 2 月から 12 月まで計 9 回左眼に TA テノン嚢下注射を施行. 12 月左眼に TA テノン嚢下注射部に一致した部分に結膜下膿瘍を生じた (図 1) ため穿刺, 数日で消退した. 膿瘍の細菌培養は陰性であった. 2 度再発したが同処置にて消退した. 2006 年 1 月, 瞳孔縁に白色塊を認めたが 2 週間で自然消退した. 原因が不明であり精査目的のため 2006 年 3 月 6 日木村眼科内科病院 (以下, 当院) に紹介され受診した. 外傷歴・感冒症状・発熱はなかった.

既往歴: 30 歳・41 歳・43 歳時甲状腺手術, 62 歳 (2005 年 11 月) 時ペースメーカー埋め込み術.

嗜好など: 飲酒 (-), タバコ (-).

家族歴: 特記すべきことなし.

初診時所見: 視力は, 右 0.15 (矯正 1.5) 左 0.3 (矯正 0.7), 眼圧は, 右 13 mmHg, 左 15 mmHg. 右眼は, 中等度白内障を認める以外特記すべきことはなかった. 左眼は痛みなどの自覚症状や球結膜の充血は認めず, 前房内細胞 (以下, cell) が 1+, 下方に隅角蓄膿を認めた. 眼底は特記すべきことはなかった. 対光反射は両眼とも迅速かつ十分であり相対的入力瞳孔反射異常はなく, 左眼上転障害・両眼の眼球突出 (Hertel 眼球突出計で右眼 20.0 mm, 左眼 19.5 mm) と甲状腺眼症所見を認めた. 細菌性眼内炎または虹彩毛様体炎を疑い TA テノン嚢下注射部結膜創を細菌・真菌培養し, 翌日から前医で経過観察となった. 眼底を再精査すると左眼下方網膜に白色滲出物を認めたため, 真菌感染も疑われフルコナゾール 100 mg 内服が開始されたが, 急速に前房内炎症は増

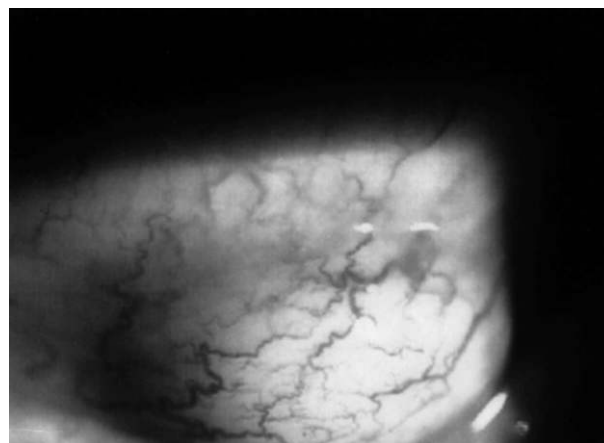


図 1 前眼部写真 (結膜下膿瘍).

2005 年 12 月 22 日写真. TA テノン嚢下注射部に局限した結膜下膿瘍を認める.

悪し左眼眼痛が出現したため 2006 年 3 月 13 日当院に紹介され加療目的で入院した.

入院時所見: 視力は, 右 0.15 (矯正 1.5) 左 0.15 (矯正 0.2), 眼圧は, 右 16 mmHg, 左 15 mmHg. 左眼角膜は浮腫ならびに Descemet 膜皺壁を認め, 前房内は cell (3+) フィブリン (2+) 全周虹彩後癒着を認めた. 左眼底は透見困難であった. B モードエコーでは硝子体内眼内炎所見は認めなかった.

血液検査所見は, 血液凝固・一般生化学検査は特に異常を認めず, 血沈 (1 時間値 5 mm, 2 時間値 13 mm) ・血糖・検尿とも正常範囲であった. 甲状腺機能値は, 甲状腺刺激ホルモン (以下, TSH) 0.07 (0.49~4.67 μ IU/ml), FreeT 3 1.86 (1.92~3.38 pg/ml), FreeT 4 0.66 (0.71~1.85 ng/dl) であり, 抗甲状腺抗体は, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 1,690 (0.3 U/ml 未満), TSH 受容体抗体 83.6 (15.0% 以下), TSH 刺激性抗体 150 (180% 未満) であった. また, β -D-グルカン 3.2 (11.0 pg/ml 以下), カンジダ抗原は陰性であった.

経過: 細菌・真菌培養は陰性であったが抗生剤に抵抗したため真菌感染を疑い, フルコナゾール 400 mg 点滴・点眼ならびにミコナゾール 200 mg 点滴を開始した. 入院日に左眼前房水培養を行ったが, 真菌・細菌・嫌気性菌とも陰性であった. 軽快しないため, 3 月 17 日左眼経毛様体水晶体切除術+硝子体手術+輪状縮結術 (#240 シリコンバンド)+眼内光凝固術+20% ガス置換術を行った. TA テノン嚢下注射を行った付近の下方網膜には, 白色の硬い滲出物が強く固着しており周囲に扁平な一部牽引性の網膜剥離を来していた. TA テノン嚢下注射を行った下直筋近傍の強膜は硬く肥厚していたが, 穿孔所見は認めなかった. 術中 TA テノン嚢下注射を行った近傍のテノン嚢ならびに硝子体の細菌・真菌培養を行い, 手術を終了した. 術後も抗真菌薬点滴を続行, 3 月 25 日テノン嚢組織から糸状菌が同定された (硝子体

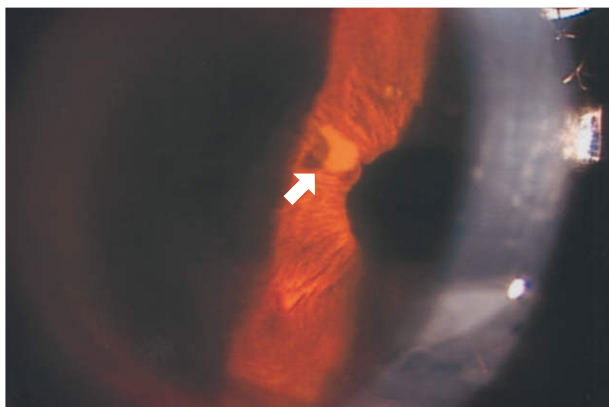


図 2 術後 15 日目左眼前眼部写真。
角膜びらんに加え、前房内に炎症ならびに数個白色塊 (⬇) を認めた。



図 4 鏡検像(ラクトフェノール・コットンブルー染色)。
茶褐色を帯びた倒棍棒形～倒洋ナシ状の分生子を認める。
バーは 50 μm 。

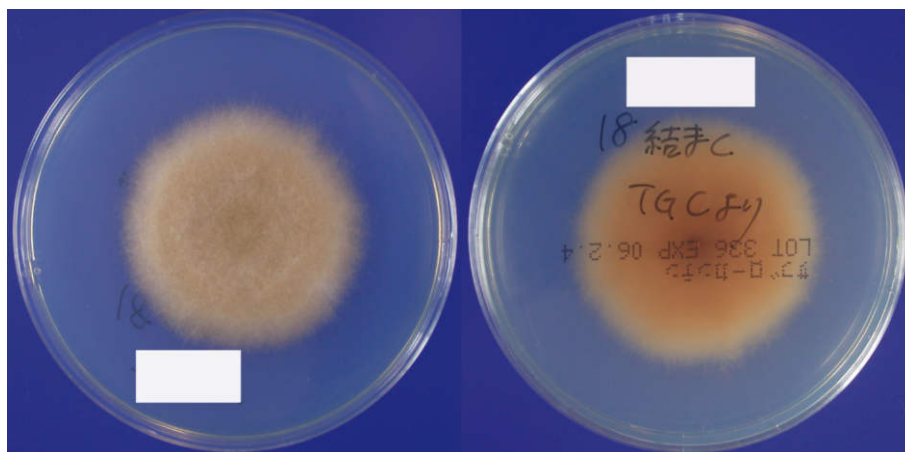


図 3 Sabouraud 寒天培地。
コロニーは放射状に拡がり、表面が白色絨毛状、裏面は黄褐色を帯びた同心円を呈した。

培養は細菌・真菌とも陰性であった)。前房内炎症は徐々に軽減したため抗真菌薬点滴を中止したところ、3月30日 TA テノン囊下注射部に一致した結膜下に黄色の滲出物が出現し翌4月1日には増加、前房内に cell(2+) や白色塊を認めた(図2)。結膜下滲出物から Sabouraud 寒天培地と真菌培養を行い、ミコナゾール点滴を再開、フルコナゾール点眼からミコナゾール点眼・ミカファンギンナトリウム点眼(1A を 20 ml 生理食塩水に溶解)に変更し経過観察した。4月15日、27°Cで10日間培養した Sabouraud 寒天培地(図3)は、コロニーは放射状に拡がり直径6~7 cm に達し、表面が白色絨毛状、裏面は黄褐色を帯び同心円を呈した。これをラクトフェノール・コットンブルー染色で鏡検(図4)すると、ポロ型分生子形成様式を示し倒棍棒形～倒洋ナシ形でいぼ状突起に覆われ、10個以上連鎖状に形成されている茶褐色の分生子を認めた。これらから *Alternaria* 属真菌と同定した。退院後外来経過観察中であるが再燃は認めず、2007年3月24日現在左眼矯正視力は0.7である。

III 考 按

Alternaria 属真菌は、特徴ある分生子の形態などによって広く知られている糸状菌である。自然界における本菌は、腐生菌として空中・土中さらに枯死植物体上から高頻度に発見され、植物寄生菌、穀物・食品の汚染菌、気管支喘息、アレルギー性疾患などとしても注意されている¹⁰⁾。眼科真菌症としては、角膜真菌症・内因性眼内炎の報告¹¹⁾¹²⁾があるが数少なくまれな病原菌である。しかし他科では、皮膚 *Alternaria* 症¹³⁾などさまざまな病態を来しており、外傷や免疫不全状態、特に最近ではエイズ患者などにおいて考慮に入れなければいけない真菌として重要視されている。

本菌による結膜下膿瘍の報告はなかったので角膜真菌症報告例を参考にすると、鈴木ら¹¹⁾は、*Alternaria* 属による角膜真菌症の2例を報告しているが、2例とも前房蓄膿や endothelial plaque などの強い前房所見は認められなかったと述べている。蓮村ら¹²⁾の報告も、網膜に浸出物を認める眼内炎であるが、前房内炎症は軽度であり

前房蓄膿は認めていない。2 報告に加え外傷が原因であった例¹⁴⁾¹⁵⁾も初期症状から増悪するまで1~数か月かかっている。本症例も TA テノン嚢下注射を施行後、結膜下膿瘍を繰り返し、抗真菌治療なしで最低でも約3か月経過した後、硝子体腔から前房内に至る眼内炎となった。経過観察中眼痛などの自覚症状や球結膜の充血を認めていないことから、進行が緩徐であったことが推測される。

術中感染巣付近強膜を観察すると、強膜穿孔や軟化浸潤巣などは認めず硬く肥厚していた。また、眼内は注射付近下方網膜に1個硬い滲出物が強く固着し、周囲に滲出性、一部牽引性の扁平な網膜剝離を認めた。細菌感染⁹⁾や同じ糸状菌のフサリウムによる強膜膿瘍¹⁶⁾では、強膜軟化・融解を来した例が報告されている。*Alternaria* 属真菌は、毒素産生が弱く毒素で周囲の組織を溶かすことはないが、ゆっくりと組織構造を壊すことなく菌糸を浸潤させることができるため、浸潤組織は軟化せず硬くなると考えられている。本菌による角膜感染では病巣は硬くなることが知られており、組織を精査しないと詳細は不明であるが、強膜でも同様な経過をたどる可能性が高い。これらから本症例は、*Alternaria* 属真菌が、副腎皮質ステロイド薬である TA を数回投与することにより免疫力が低下し感染、結膜下膿瘍を繰り返しながら強膜内に浸潤、ゆっくり進行し網脈絡膜に穿破したと考えられた。また、血行性に転移した内因性眼内炎の場合、後極付近に網脈絡膜浸出物を認めるが、本症例では注射付近周辺部網膜のみに認めていることも、菌の強膜浸潤による穿破と考える理由である。

今回、真菌培養を数回行ったが、陽性を示したのは術中採取した注射付近テノン嚢と術後抗真菌薬点滴中止により再発した結膜下浸出物であった。術中テノン嚢切除・強膜搔破したにもかかわらず再発したことから、菌はまだ強膜内・テノン嚢に残存していたと考えられる。抗真菌薬の点滴治療を再開し消退、現在まで再燃していないが、本菌が強膜内に現在も浸潤している可能性は否定できない。

眼真菌症は非常に難治で重篤な視覚障害に至る場合が多く、早期診断ならびに治療が重要である。特に眼内炎の場合には、同定を待たずに薬剤投与が必要であることが多い。しかし、糸状菌の場合同定されるまで約2週間かかる。年齢・職業・外傷の内容や有無・副腎皮質ステロイド薬の使用歴などの詳細な問診、臨床所見からある程度の菌の予測をする必要がある。

TA テノン嚢下注射は簡便に投与できるため、現在適応疾患も増え日常診療において多く使用されている。しかし、安全といわれていてもまれに本症例のような難治感染症をはじめとする重篤な合併症が起きる場合があ

る。TA テノン嚢下注射による感染症が疑われた場合、真菌感染も考慮に入れないと、医原性の重篤な視力障害を招く可能性があることを十分心得ておく必要がある。

文 献

- 1) Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB 3rd, Miller M : Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 110 : 681-686, 2003.
- 2) 大黒伸行 : 後部テノン嚢下ステロイド治療. *眼紀* 55 : 3-9, 2004.
- 3) Jonas JB, Sofker A : Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 132 : 425-427, 2001.
- 4) 小川智一郎, 林 敏信, 久保寛之, 水野かほり, 大熊康弘, 常岡 寛 : トリアムシノロン併用硝子体手術後に難治強膜膿瘍を来した1例. *眼臨* 99 : 910, 2005.
- 5) Peyman GA, Cheema R, Conway MD, Fang T : Triamcinolone acetonide as an aid to visualization of the vitreous and posterior hyaloid during pars plana vitrectomy. *Retina* 20 : 554-555, 2000.
- 6) 直井信久, 白坂陽子 : 網膜疾患に対するトリアムシノロン局所療法の副作用. *あたらしい眼科* 21 : 1035-1041, 2004.
- 7) 山下高明, 坂本泰二 : トリアムシノロンによる感染症. *眼科手術* 18 : 357-359, 2005.
- 8) 白坂陽子, 森山重人, 直井信久, 清水健太郎, 宮田和典 : ケナコルトテノン嚢下注射後に発症した感染性強膜炎の1例. *眼臨* 98 : 1038, 2004.
- 9) Engelman CJ, Palmer JD, Egbert P : Orbital abscess following subtenon triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 122 : 654-655, 2004.
- 10) 山口英世, 内田勝久 : 真菌症診断のための検査ガイド. 栄研化学株式会社, 東京, 199-201, 1994.
- 11) 鈴木 崇, 宇野敏彦, 水戸 毅, 宮本仁志, 砂田淳子, 浅利誠志, 他 : *Alternaria* 属による角膜真菌症の2例. *臨眼* 58 : 65-69, 2004.
- 12) 蓮村カオリ, 近藤晶子, 原 竜平, 宮崎聖也, 平田 憲 : *Alternaria* による非穿孔性角膜真菌症後に眼内炎を生じた1例. *眼紀* 57 : 213-216, 2006.
- 13) 皆川 結, 木花いずみ : 深在性皮膚アルテルナリア症の1例. *真菌誌* 46 : 183-186, 2005.
- 14) Chang SW, Tsal NW, Hu FR : Deep *Alternaria* Keratomycosis with intraocular extension. *Am J Optalmol* 117 : 544-545, 1994.
- 15) Daniel E, Mathews MS, Chacko S : *Alternaria* keratomycosis in a leptomatous leprosy patient. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 65 : 492-494, 1997.
- 16) 豊島 馨, 岩田英嗣, 林 暢紹, 平野耕治 : フサリウムによる強角膜膿瘍の1例. *あたらしい眼科* 23 : 813-816, 2006.