

トリアムシノロン局所投与後の後嚢下白内障の発症頻度

吉村 将典, 平野 佳男, 野崎 実穂, 吉田 宗徳, 小椋祐一郎

名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学

要 約

目的: トリアムシノロン局所投与後の後嚢下白内障の発症頻度について検討すること。

対象と方法: 対象は名古屋市立大学病院眼科でトリアムシノロンを局所投与した有晶体眼 38 例 44 眼, 平均年齢は 64 ± 10.4 (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様) (39~89) 歳であった。投与法は後部テノン嚢下投与のみとした。後嚢下白内障の評価は細隙灯顕微鏡検査により行い, 白内障発症の危険因子についても検討した。

結果: 投与後 12 か月での後嚢下白内障の発症は 8 眼 (18%) であり, 5 眼 (11%) に白内障手術が施行された。

白内障発症までの期間は平均 8.8 ± 3.7 か月であった。投与回数, 疾患, 年齢と白内障発症の間には有意な相関関係は認めなかった ($p = 0.3806, 0.6561, 0.7470$)。

結論: トリアムシノロン局所投与の長期合併症として後嚢下白内障は重要な合併症の一つである。(日眼会誌 112: 786—789, 2008)

キーワード: トリアムシノロン, 後嚢下白内障, ステロイド白内障, 合併症, 危険因子

Incidence of Posterior Subcapsular Cataract Progression after Triamcinolone Acetonide Administration

Masanori Yoshimura, Yoshio Hirano, Miho Nozaki, Munenori Yoshida and Yuichiro Ogura

Department of Ophthalmology and Visual Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Abstract

Purpose: To investigate the incidence of posterior subcapsular cataract after topical administration of triamcinolone acetonide.

Methods: A retrospective, case-control study was conducted in 44 phakic eyes of 38 patients who underwent administration of triamcinolone acetonide. The mean age was 64 ± 10.4 (39—89). Only posterior sub-Tenon injection was performed. Evaluation of posterior subcapsular cataract was performed by slit lamp microscopy, and risk factors of the posterior subcapsular cataract progression were studied.

Results: Eight eyes (18%) had posterior subcapsular cataract progression in the 12 months after triamcinolone acetonide injection. Five eyes (11%) required cataract surgery. The mean time to the

cataract progression was 8.8 ± 3.7 months. There was no significant difference in the posterior cataract progression between the frequency of injection, the causes of disease, and the age ($p = 0.3806, 0.6561, 0.7470$).

Conclusion: The progression of posterior subcapsular cataract is an important complication in the long-term topical administration of triamcinolone acetonide.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112: 786—789, 2008)

Key words: Triamcinolone acetonide, Posterior subcapsular cataract, Steroid cataract, Complication, Risk factor

I 緒 言

非水溶性ステロイドであるトリアムシノロンの局所投与が黄斑浮腫に有効であると報告されて以来, さまざま

な疾患に対して施行され, その有効性が報告されている^{1)~8)}. その一方, 治療後再発を認めるもの⁹⁾や, 合併症の問題^{6)9)10)~15)}もある. トリアムシノロンの局所投与の副作用として白内障, 眼圧上昇, 血管閉塞, 感染症な

別刷請求先: 467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1 名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学 吉村 将典
(平成19年12月4日受付, 平成20年4月30日改訂受理) E-mail: yoshimura.m@hotmail.co.jp

Reprint requests to: Masanori Yoshimura, M.D. Department of Ophthalmology and Visual Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1-Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya-shi 467-8601, Japan

(Received December 4, 2007 and accepted in revised form April 30, 2008)

どが報告されている^{6)9)10)~15)}。トリアムシノロンの使用量や残留性から考えて後嚢下白内障発症が高率に予想されるが、トリアムシノロン投与後に白内障の発生率を調べた文献は少ない。

今回、名古屋市立大学病院眼科におけるトリアムシノロンの後部テノン嚢下投与後に起こる後嚢下白内障について、発症頻度、時期、危険因子、眼圧上昇と白内障の関係について調べたので報告する。

II 実験方法

対象は名古屋市立大学病院眼科でトリアムシノロン後部テノン嚢下投与を施行した、有水晶体眼 38 例 44 眼。年齢は 39~89 歳 (64 ± 10.4 歳：平均値 \pm 標準偏差、以下同様)。12 か月以上観察でき、トリアムシノロン投与前に後嚢下白内障を認めなかった症例を対象とした。平均経過観察期間は 16 ± 5.9 か月、平均投与回数は 1.1 ± 0.46 回であった。硝子体手術による核白内障の進行を考慮し¹⁶⁾、硝子体手術を併用した症例は対象より除外した。すべての対象者に対してトリアムシノロン投与に関して説明し、書面にて同意を得て施行した。

症例の内訳は、糖尿病網膜症に伴う黄斑浮腫 12 眼、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫 5 眼、加齢黄斑変性 12 眼、近視性脈絡膜新生血管 1 眼、ぶどう膜炎 12 眼、その他 2 眼であった。

投与量は 1 回につき後部テノン嚢下に 20 mg 投与した。各症例における白内障の進行は、診療録の細隙灯顕微鏡所見により retrospective に検討した。今回は核白内障進行の検討はせず、後嚢下白内障の進行についての検討をした。

後嚢下白内障の評価は投与後 1, 3, 6, 9, 12 か月に細隙灯顕微鏡により行った。その後も定期的に診察をした症例は最終診察時までの評価をした。すべての症例は散瞳下による評価をしている。

検討項目は発症頻度、手術施行頻度、発症時期、危険因子、眼圧上昇と後嚢下白内障の関係とした。危険因子に関しては、投与回数、疾患、年齢について重回帰分析を行い、検討した。また、それぞれの検討項目別に後嚢下白内障が発症した症例の割合について χ^2 検定にて検討した。解析は StatView[®] を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的な有意差ありとした。

III 結 果

投与後 12 か月での後嚢下白内障の発症頻度は 44 眼中 8 眼 (18%)、最終経過観察時では 44 眼中 10 眼 (23%) であった。発症時期は 8.8 ± 3.7 か月、トリアムシノロン投与後 1 年以内に手術を施行した症例は 5 眼で、全体の 11% であった。また、最終経過観察時では 8 眼で、全体の 18% であった。

後嚢下白内障の発症頻度は、投与後 1 か月では後嚢下

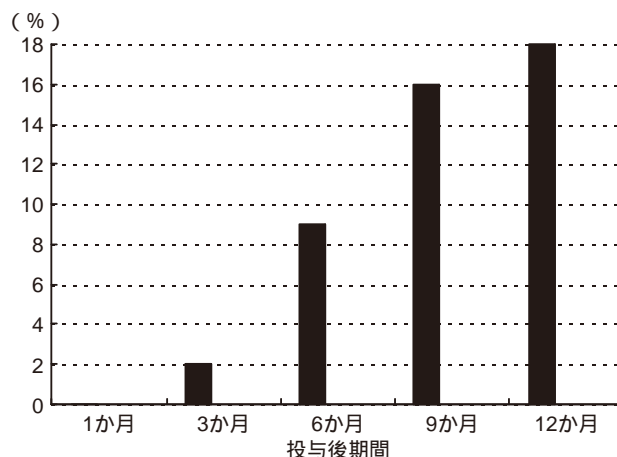


図 1 後嚢下白内障の発症頻度。

後嚢下白内障の発症頻度は、投与後 1 か月では後嚢下白内障が発症した症例はなく、3 か月より発症が認められ 12 か月時点では 18% に後嚢下白内障が発症した。

白内障が発症した症例はなく、3 か月の時点では 1 眼 (2%) に後嚢下白内障が発症し、6 か月の時点では 4 眼 (9%)、9 か月の時点では 7 眼 (16%)、12 か月時点では 8 眼 (18%) に後嚢下白内障が発症した (図 1)。

疾患別の後嚢下白内障の発症頻度は、糖尿病黄斑浮腫が 12 眼中 2 眼 (17%)、網膜静脈分枝閉塞症が 5 眼中 1 眼 (20%)、加齢黄斑変性が 12 眼中 0 眼 (0%)、近視性脈絡膜新生血管が 1 眼中 1 眼 (100%)、ぶどう膜炎が 12 眼中 4 眼 (33%)、その他 2 眼中 0 眼 (0%) であった。各疾患の間で統計学的には有意差は認められなかったが ($p = 0.0910$)、近視性脈絡膜新生血管とぶどう膜炎は他の疾患に比べて頻度が高い傾向であった。

糖尿病黄斑浮腫群とその他の疾患の群に分けて比較してみると、糖尿病黄斑浮腫では 12 眼中 2 眼 (17%)、その他の疾患では 32 眼中 6 眼 (19%) に後嚢下白内障が認められた。2 群間に統計学的に有意差は認められなかった ($p = 0.8732$)。また、ぶどう膜炎群とその他の疾患の群に分けて比較してみると、ぶどう膜炎では 12 眼中 4 眼 (33%)、その他の疾患では 32 眼中 4 眼 (13%) に後嚢下白内障が認められた。2 群間に統計学的に有意差は認められなかった ($p = 0.1106$)。

年齢別の後嚢下白内障の発症頻度は、30 代が 1 眼中 0 眼 (0%)、40 代が 5 眼中 0 眼 (0%)、50 代が 3 眼中 1 眼 (33%)、60 代が 22 眼中 4 眼 (18%)、70 代が 11 眼中 3 眼 (27%)、80 代が 2 眼中 0 眼 (0%) であった。各年代の間で統計学的に有意差は認められなかった ($p = 0.7228$)。

過去に 50 歳未満は 50 歳以上に比べて後嚢下白内障の発生が有意に少ないとの報告があり⁹⁾、50 歳以上と 50 歳未満に分けて比較してみたが、今回の検討では統計学的に有意差は認められなかった ($p = 0.2140$)。

投与回数別の後嚢下白内障の発症頻度は、1 回が 40 眼中 8 眼 (20%)、2 回が 2 眼中 0 眼 (0%)、3 回が 2 眼中

表 1 重回帰分析による後囊下白内障発症の危険因子の検討

	回帰係数	p 値
投与回数	0.117	0.3806
疾患	-0.015	0.6561
年齢	-0.002	0.7470

投与回数, 疾患, 年齢すべてにおいて後囊下白内障発症の危険因子ではないという結果となった.

0 眼(0%)であった.

重回帰分析による後囊下白内障発症の危険因子を検討したところ, 投与回数, 疾患, 年齢すべてにおいて後囊下白内障発症の危険因子ではないという結果となった(表 1).

過去に眼圧上昇例において後囊下白内障の発症頻度が高いという報告があったため¹⁴⁾, 眼圧上昇と後囊下白内障発症の割合との関係を検討してみた. 5 mmHg 以上の眼圧上昇群と 5 mmHg 未満の眼圧上昇群とで比較し, また 10 mmHg 以上の眼圧上昇群と 10 mmHg 未満の眼圧上昇群とで比較したが, どちらも統計学的には有意差は認められなかった. さらに, 投与後最高眼圧が 21 mmHg 以上の群と 21 mmHg 未満の群とで比較し, また投与後最高眼圧が 30 mmHg 以上の群と 30 mmHg 未満の群とで比較しそれぞれ検討してみたが, どの分類においても有意差は認められなかった(表 2).

IV 考 按

まだ完全に解明されたわけではないが, ステロイド白内障発症の機序としては代謝異常, 膜機能異常, 酸化障害, protein adduct の構成, glucocorticoid 受容体を介する機序, 細胞接着分子の異常など, さまざまな報告がある¹⁴⁾¹⁷⁾. ステロイド白内障の最初の報告は Black ら¹⁸⁾によるもので, 彼らは副腎皮質ステロイド全身投与を行ったリウマチ患者の 39% に後囊下白内障を認めている. さらに副腎皮質ステロイド投与量と後囊下白内障発症にも関連を認めており, プレドニゾン 10~15 mg/日を 1~4 年間投与した群の 11%, プレドニゾン 16 mg 以上/日を 1~4 年間投与した群の 78% に後囊下白内障が発症している. また, プレドニゾン 10~15 mg/日を 4 年間以上投与した群の 57%, プレドニゾン 16 mg 以上/日を 4 年間以上投与した群の 83% に後囊下白内障が発症している. 1 年以下の投与群, もしくはプレドニゾン 10 mg 以下/日の投与群では後囊下白内障の発症を認めていない.

トリアムシロンの局所投与として 2003 年に Okada ら⁶⁾は, ぶどう膜炎に対する後部テノン囊下注射後, 白内障の発症が 51 眼中 16 眼(31%)であったと報告している. また Batioğlu ら⁷⁾は, 糖尿病黄斑浮腫に対してトリ

表 2 眼圧上昇と後囊下白内障発症の割合との関係の検討

	p 値
5 mmHg 以上の眼圧上昇	0.8284
10 mmHg 以上の眼圧上昇	0.3976
眼圧 21 mmHg 以上	0.8732
眼圧 30 mmHg 以上	0.6335

5 mmHg 以上の眼圧上昇群と 5 mmHg 未満の眼圧上昇群, 10 mmHg 以上の眼圧上昇群と 10 mmHg 未満の眼圧上昇群, また投与後最高眼圧が 21 mmHg 以上と 21 mmHg 未満の群, 投与後最高眼圧が 30 mmHg 以上と 30 mmHg 未満の群に分類し, それぞれ後囊下白内障が発症した症例の割合との関係を検討してみたが, どの分類においても有意差は認められなかった.

アムシロンを硝子体注入し平均 24.7±5.9 か月経過観察したところ, 75 眼中 12 眼(16%)に後囊下白内障が発症したと報告している. 一方 Islam ら¹⁹⁾は, 糖尿病黄斑浮腫に対してトリアムシロンを硝子体注入し平均 18.9 か月経過観察したところ, 27 眼中 20 眼(74%)に後囊下白内障が発症したと報告している. また Tuncer ら²⁰⁾の報告では, Behçet 病の症例に対してトリアムシロンの硝子体注入を施行し, 平均 27.9±14.4 か月経過観察したところ, 18 眼中 10 眼(55.6%)に白内障の発症を認めている. それらに対して我々の調査では, 1 年後の後囊下白内障の発症が 18% であった.

トリアムシロン投与後の合併症として眼圧上昇¹¹⁾¹²⁾¹⁵⁾も報告されている. そこで, 我々は眼圧上昇と後囊下白内障発症の関係について検討してみた. 2005 年の Gil- lies ら¹⁴⁾の報告では後囊下白内障の進行割合は投与後 2 年間で, ステロイドレスポンダーで有意に高かったと述べている. 我々の検討では統計学的には有意差はなかった. これは事前にステロイドレスポンダーと思われる症例に投与を行わないようにしたため, 眼圧上昇の症例数が少ないことも関係あるかもしれない.

トリアムシロン局所投与時における後囊下白内障進行の危険因子に関しても過去にいくつかの報告がある. 我々の調査では投与回数, 年齢, 疾患すべてにおいて有意な差は認められなかったのに対し, 2005 年の Çekic ら¹³⁾の報告では糖尿病黄斑浮腫とその他の疾患との間で白内障進行に有意差がなく, 白内障進行は経過期間と投与回数(投与回数は 1~3 回)に有意に相関するとしている. また Thompson⁹⁾の報告では 50 歳未満は 50 歳以上に比べて後囊下白内障の発生が有意に少ないとしている. 我々の調査では各年代の間で有意差は認められなかった. 副腎皮質ステロイドの全身投与においては若年(19 歳以下)において有意に少ない総投与量, 短い投与期間で白内障が発症したとする報告も認められる²¹⁾. 今後さらに検討していく必要があると思われる.

トリアムシノロンの投与方法としては後部テノン嚢下投与、硝子体内投与、後部テノン嚢下・硝子体内併用投与が挙げられる。また、硝子体内投与の場合は硝子体切除術を併用する場合と硝子体切除を併用しない場合がある。方法によっては行える施設が限定され、入院が必要となる場合もあるが、後部テノン嚢下投与は外来で簡便に行うことができるため、手軽に行うことができるという利点がある。今回の検討では統計学的に有意な危険因子は認められなかったが、トリアムシノロン局所投与後に高率に後嚢下白内障が発症しており、後嚢下白内障は重要な合併症の一つである。しかし、トリアムシノロン投与は糖尿病黄斑浮腫などの原疾患に対し、大きな効果を得られることが分かっている^{1)~8)}。よってトリアムシノロンの投与を行う場合には、白内障をはじめとする合併症のリスクと得られる効果をよく検討して適応を検討しなければならない。特に若年者では、いざ白内障が進んだ場合に手術施行により調節力を失うなどのデメリットが高齢者より大きいことから、投与にあたってはより慎重に適応を決定する必要があると考える。

文 献

- Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF : Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 136 : 384—386, 2003.
- Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF : Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 121 : 57—61, 2003.
- 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.
- Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S : Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 136 : 419—425, 2003.
- 石川友昭, 後藤 浩, 坂井潤一 : ぶどう膜炎の嚢胞様黄斑浮腫に対するトリアムシノロン硝子体内投与の効果. *眼臨* 101 : 336—339, 2007.
- Okada AA, Wakabayashi T, Morimura Y, Kawahara S, Kojima E, Asano Y, et al : Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for the treatment of uveitis. *Br J Ophthalmol* 87 : 968—971, 2003.
- Batioğlu F, Ozmert E, Parmak N, Celik S : Two-year results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 27 : 299—306, 2007.
- Bearlly S, Cooney MJ, Stinnett S, Fekrat S : Intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema related to branch retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 38 : 317—320, 2006.
- Thompson JT : Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol* 141 : 629—637, 2006.
- Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al : Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 136 : 791—796, 2003.
- Jonas JB, Kreissig I, Degenring R : Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 87 : 24—27, 2003.
- 伊藤文詞, 野崎実穂, 小椋祐一郎 : 黄斑疾患に対するトリアムシノロン局所投与後の眼圧上昇. *日眼会誌* 110 : 379—383, 2006.
- Çekiç O, Chang S, Tseng JJ, Akar Y, Barile GR, Schiff WM : Cataract progression after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol* 139 : 993—998, 2005.
- Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, Ball M, Luo W, Simpson JM : Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology* 112 : 139—143, 2005.
- Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, et al : Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology* 111 : 218—224, 2004.
- 小椋祐一郎, 北川桂子, 荻野誠周 : 硝子体手術後の水晶体変化について—自発蛍光と屈折度測定による定量的検討—. *日眼会誌* 97 : 627—631, 1993.
- 佐々木 洋 : ステロイド白内障—steroid-induced cataracts—. *眼科* 45 : 1277—1289, 2003.
- Black RL, Oglesby RB, von Sallman L, Bunim JJ : Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 174 : 166—171, 1960.
- Islam MS, Vernon SA, Negi A : Intravitreal triamcinolone will cause posterior subcapsular cataract in most eyes with diabetic maculopathy within 2 years. *Eye* 21 : 321—323, 2007.
- Tuncer S, Yilmaz S, Urgancioglu M, Tugal-Tutkun I : Results of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behcet disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 23 : 395—401, 2007.
- 小川月彦, 貝田智子, 雨宮次生 : ステロイド白内障発症要因の検討. *臨眼* 51 : 489—492, 1997.