

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

小児科 (1991.03) 32巻3号:271～277.

副腎皮質ステロイド薬の眼副作用対策

吉田晃敏, 五十嵐弘昌, 藤尾直樹

副腎皮質ステロイド薬の眼副作用対策

吉田 晃 敏* 五十嵐 弘 昌* 藤 尾 直 樹*

(要) (旨)

本稿では副腎皮質ステロイド薬の全身投与による眼副作用とその対策について述べた。発現頻度および視機能に与える影響の観点から、眼副作用のなかでも、白内障、高眼圧症（緑内障）そして眼感染症が重要であり、これらの発現にはステロイドの投与量と個体のステロイド感受性が密接に関連している。患児に投与するステロイド量は眼副作用を念頭におき必要最小限とし、その投与前と投与後には定期的な眼科受診が肝要である。

白内障、緑内障に関しては、その初期の段階では可逆性病変であるが、さらに進行すると、外科的治療が必要となることがあり、またステロイド投与の中止後にも病変が進行することに留意する必要がある。本症の対策として、小児科医、内科医そして眼科医の連携が重要である。

はじめに

1950年 McLean¹⁾ は、副腎皮質ステロイド薬の点眼や全身投与によって眼圧が上昇することを初めて報告した。以後、本剤による眼副作用が多数報告されてきた。そして、個体によりステロイドに対する感受性に違いがあるが、投与量が多いほど、また投与期間が長いほど眼副作用発現の頻度およびその重症度が増すことが明らかにされてきた。一方、ステロイドによる眼副作用対策としては、ステロイドを減量、できれば中止することが望ましいが、実際には、これらは不可能なことが多い。本稿では、以上の点を踏まえ、ステロイドの眼科領域における副作用とその対策について述

べたい。

I. ステロイド投与による眼副作用

1. 副作用の種類

表1にステロイド投与により発現する眼副作用の主なものを示す。発現頻度および視機能に与える影響の観点から重要なものは、白内障と高眼圧症（緑内障）であり、また、発生頻度は低いが重篤な合併症を残すものは眼感染症である。

2. 発現頻度

ステロイド投与によって生じる白内障の発現率は全年齢でみると10~90%で、小児だけに限ると12~50%と報告されている。また、ステロイド緑内障の発現率は4~33%と報告されている。これらの合併症の発現率は各施設間でさまざまである。この原因は施設によって対象とした年齢や原疾患、そしてステロイドの投与量が異なるためと

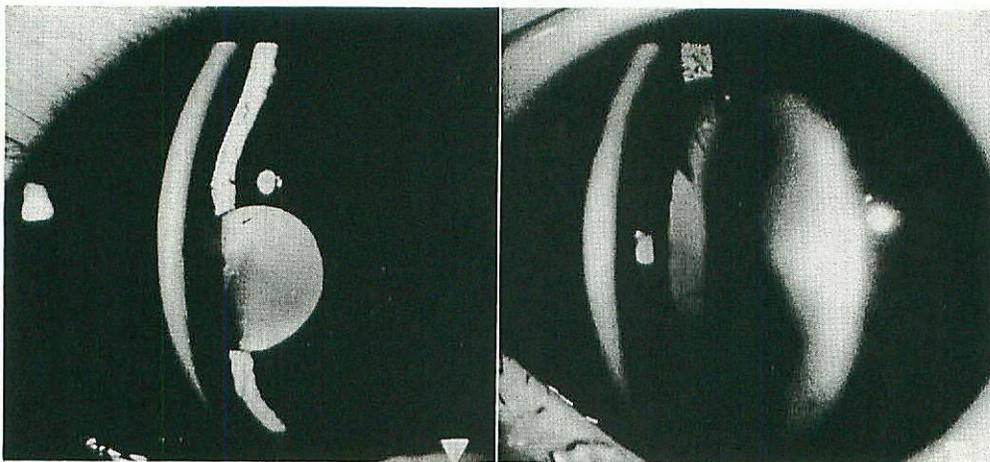
* Akitoshi YOSHIDA et al. 旭川医科大学眼科
[連絡先] ☎078 旭川市西神楽4線5-3-1
旭川医科大学眼科

表 1 ステロイドによる眼副作用

1. 白内障
2. 高眼圧症(緑内障)
3. 眼感染症の増悪あるいは誘発
4. 眼瞼下垂
5. 近視
6. 散瞳
7. 頭蓋内圧上昇による視神経乳頭浮腫

表 2 原疾患別の白内障発現頻度²⁾

病名	症例
ネフローゼ症候群	18/81 (22.2%)
慢性腎炎	2/7 (28.6%)
気管支喘息	0/6 (0%)
紫斑病性腎炎	1/5 (20.0%)
リウマチ様関節炎	2/4 (50.0%)
全身性紅斑狼瘡	1/4
先天性副腎過形成	0/2
計	24/109(22.0%)



A: 散瞳前. 瞳孔を通して水晶体の混濁がわずかにみえる.

B: 散瞳後. 白内障の全貌が明らかとなる.

図 1 ステロイド白内障

考えられる。また、その他に発現率に影響を与えるものとして、ステロイドに対する感受性すなわち人種差を含めた個体差、さらに白内障に関しては、どの程度慎重に検査を行ったか、すなわち検査の精度、高眼圧症(緑内障)に関しては、眼圧の日内変動と、ステロイドの投与時刻との関連においてその発現頻度に差が生じたことも考えられる。

3. 基礎疾患

疾患別にそれぞれ副作用の発現頻度を検討した報告は少ない。今日までの報告では、ネフローゼ症候群では 11.5~50%、関節リウマチでは 5.2~40.6%と、疾患による副作用の発現頻度にはあま

り差は認められないようである。また、大口ら²⁾はとくに小児に限って疾患別のステロイド白内障発現頻度を検討したところ(表 2)、症例数に片寄りがありながらも、副作用の発現頻度に差がないことを報告した。

II. ステロイド白内障

1. 分類およびその進行

ステロイドの投与によって白内障が発現することは、1960年 Black ら³⁾によって初めて報告された。本白内障の特徴は後囊下白内障である(図 1)。その進展形式は、点状の後囊直下の混濁で始まり、これらが増加、融合することにより斑状

表 3 ステロイド白内障の程度と分類⁴⁾

Grade I	: 水晶体中央部の後囊直下に、空胞や混濁がみられ、それらは種々の色彩を伴ったり、後囊特有の反射に弯曲を示すことがある。
Grade II	: 後囊下の混濁が小さいかたまりをなしそれらは互いに不連続である。
Grade III	: 後囊直下に多数の混濁がかたまってみられ、それらが互いに融合している。
Grade IV	: 混濁が広範に広がり、後囊直下のみならず水晶体後部全体、さらには前方の皮質にまで及んでいる。

(Crews, 1963年)

となり皮質へ進行し、最終的には水晶体全体の混濁となる。Crews⁴⁾ はステロイド白内障の進行形式を検討し、この臨床的特徴や程度を Grade I～IV の4段階に分類した(表3)。今日までのステロイド白内障に関するさまざまな研究では、この分類を用いていることが多い。本稿でも以下の記述にはこの分類を用いる。

ステロイド白内障は可逆性であり、ステロイド投与の中止により消退したとする報告がある。窪田ら⁵⁾ は、老人性白内障を除外できる小児において詳細な検討を行ったところ、Crews 分類の Grade I～II については、ステロイドの中止および減量により白内障は消退することが多いが、Grade III 以上、とくに Grade IV まで進行すると、もはや不可逆性の病変となることを報告した。したがって、小児のステロイド白内障では、その白内障が初期ならばステロイドの中止や減量によってその消退が期待できることになる。

2. 発症要因

ステロイド剤の総投与量および使用期間と白内障の発症との関係が古くから論じられてきた。現在までの報告では、投与期間に限ると1年以内では、白内障が発症しなかったとする報告が多く、また、投与量の観点からは、プレドニゾン 20 mg/day 以上を長期間続けると高率に発生するとの報告が多い。しかし、Loreda ら⁶⁾ はプレドニゾンの大量投与 (1～3 mg/day/kg) により投与後3カ月で発症した白内障を報告している。大口

ら²⁾ は、加齢変化を除外できる小児において詳細に検討したところ(表4)、プレドニゾンを1日量 20 mg 以上、体表面積 (m²) 当たり 15 mg/day 以上、または体重 (kg) 当たり 0.5 mg/day 以上を、半年以上投与された症例に高頻度に白内障が発現するとした。したがって、白内障の発現はステロイドの投与量と期間とに依存していることが推測される。また、これらとは別に、窪田ら⁵⁾ はステロイドの中止や減量にもかかわらず、白内障が進行する症例を報告しており、本症には、いったんある stage に達すると単にステロイドの量的な問題のみでは解決ができない進行のメカニズムが介在していることが推測される。

本症発症メカニズムに関しては、種々の仮説が報告されている。それらは、弓削ら⁷⁾ の五炭糖リン酸化合物代謝説や、小野ら⁸⁾ の酸化的リン酸化と phosphocreatine 代謝異常説や Lewis⁹⁾ の血中アルブミン低下説などである。

3. 対 策

ステロイドを投与する前にあらかじめ水晶体の状態を検査し、ステロイド投与後は2～4週ごとの眼科受診が望ましい。仮にステロイドの投与を中止した場合においても、しばらくの間は定期的な眼科受診が必要である。

ステロイド白内障のほとんどが Crews 分類の Grade I～II であることより、本症による視力障害は、通常は軽度であり、特別な対策を必要としない場合が多い。しかし、ステロイド投与を大量にしかも長期間続ける場合には、白内障に対する何らかの進行予防策が望まれる。現在有効とされている点眼薬にはピレノキシジン (カタリン[®]) とグルタチオン (タチオン[®]) があり、これら両者を長期間点眼したところ有効であったとする報告があるが¹⁰⁾、異論も多い。さらに小児の場合、白内障による光刺激の遮断により弱視となる可能性がある。したがって、基礎疾患のためステロイドの減量や中止が望めない患児に対しては、ある程度の視力低下が生じた場合、白内障に対する手術が必要となる。そのさい、われわれは視力 0.2～0.3 を一つの目安としている。小児の場合、視力検査が行えない場合も多いので、Crews 分類の

表4 白内障の程度別比較²⁾

	症例	mg*	mg/day	mg/day/m ² **	mg/day/kg	視力
白内障なし	79	5,303	10.2	8.1	0.25	1.2
Grade I	14	6,359	16.0	12.3	0.39	1.0
II	6	9,192	22.8	20.3	0.64	1.0
III	2	11,700	22.2	15.8	0.45	0.6
IV	2	20,311	19.8	24.0	0.82	0.4

* mg: ブレドニゾン投与量, ** m²: 体表面積

Grade III 以上で手術を考慮することが多い。

4. 白内障術後の問題点

白内障術後でもっとも問題となることは、手術後に起こる調節力の欠如である。現在、術後の屈折矯正手段として、小児に対してはコンタクトレンズと眼鏡の2つが用いられている。ところが白内障術後にこれらの矯正手段を用いても、物を見る焦点は一つにしか合わない。すなわちコンタクトレンズあるいは眼鏡を用いて遠方に焦点を合わせると、近方は常に焦点がぼけた状態となる。成人の場合は、老眼鏡のように近方眼鏡を別に作製して、近方視と遠方視とで使い分ければよいが、小児では必ずしも容易ではなく、したがって、どこに焦点をおくかが問題となる。通常は、患児の年齢により使用頻度の高い距離に焦点を合わせている。われわれは、1歳以下は1m、2～3歳は3～4m、そして4歳以上の小児から成人と同様に5mを一応の目安として眼鏡やコンタクトレンズを処方している。

また、コンタクトレンズの装用にあたっては、コンタクトレンズそのものが角膜の上皮細胞や内皮細胞に障害を与えることがあり、また、角膜感染症を引き起こすこともある。したがって、コンタクトレンズを患児に処方する場合には、これらの点にとくに注意が必要である。

III. 緑内障

1. 特徴

ステロイド白内障と異なって、ステロイド緑内障の発症には、ステロイドに対する眼圧反応の個体差、すなわち感受性が大きく関与している。ステロイド投与により眼圧が正常上限値(20 mmHg)

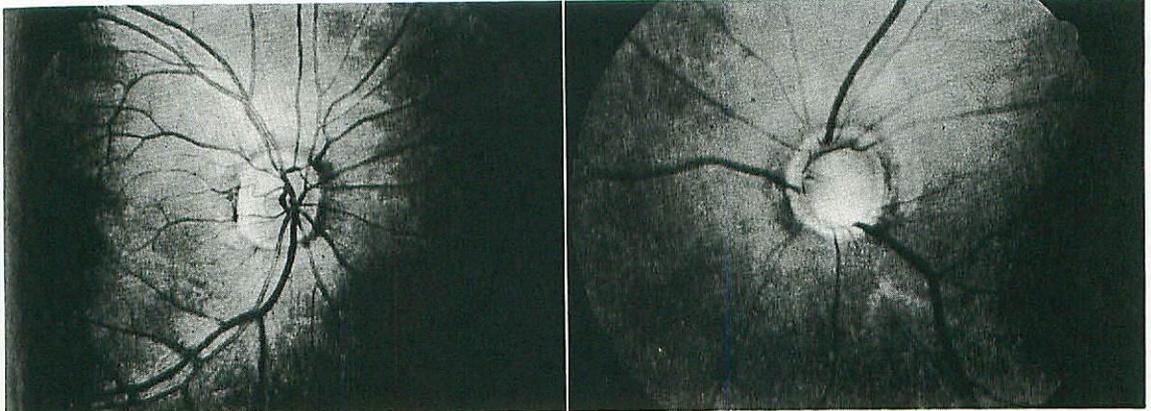
を越えた場合を高眼圧症とよび、さらに視野など視機能の障害を伴った場合、ステロイド緑内障とよんでいる。ステロイド緑内障の所見および自覚症状は、原発性開放隅角緑内障に類似している。小児の自覚症状としては、流涙、羞明などであるが、一般的に本症の初期には特徴的な自覚症状はない。重要なことは、視力の低下は緑内障がかなり進行しなければ起こらないことである。緑内障が進行するとともに視野検査で異常が検出される。眼底所見としては、眼圧の上昇のため視神経乳頭が同心円状に陥凹するいわゆる緑内障性陥凹(glaucomatous cupping)を呈することが多い(図2)。

ステロイド高眼圧症、緑内障は前述したようにその初期では自覚症状に乏しいため、小児科医からの検査依頼により眼科医が注意深く検査して初めて診断されることが多い。したがって、ステロイドの投与を行っている医師が、患児の自覚症状や視力のみを気をとられ、眼科的専門検査(眼科受診)を行わず放置していた場合、その発見が遅れる可能性がある。

また、ステロイド緑内障は圧倒的に若年者に多く、その80%以上が10～20代に分布している。このため、本症と原発性開放隅角緑内障との関連が注目されている。すなわち、本症の発症には原発性開放隅角緑内障の素因を有するものが、若年時におけるステロイドの投与で緑内障発現の時期を早めたものとも推測されている¹⁾。

2. 本症の発症メカニズム

本症発症の原因としてステロイドによる眼房水の産生増加¹²⁾と眼房水の流出抵抗の増大が考えられる。



A: 正常乳頭

B: 緑内障陥凹

図 2 緑内障性視神経乳頭陥凹

房水の産生増加のメカニズムとして、毛様体突起部の β -adrenergic-sensitive adenylate cyclase の産生が増大し、c-AMP の働きが亢進することが考えられている¹³⁾。一方、房水流出抵抗の増大の理由としては、trabecular meshwork に mucopolysaccharide の沈着が起こったり、前房隅角のステロイド感受性 receptor により、房水の流出抵抗が増大することも考えられている。本症がある程度進行すると、ステロイドを中止しても眼圧は正常化しない。この理由としては、初期の段階での高眼圧は、房水の産生増加や房水の流出抵抗の増大によるものであるが、この状態がある程度進行すると、今度は前房隅角に解剖学的変化が起こり房水の流出抵抗が増大して高眼圧となると考えられている。東ら¹⁴⁾はステロイド緑内障の予後を3段階に分類し、ステロイドの投与の中止のみで眼圧の正常化がはかられるものをⅠ群、薬物療法の必要なものをⅡ群、外科的な治療が必要なものをⅢ群とした。緑内障の素因と関連して考え合わせ、Ⅰ群は緑内障素因希薄なもので、Ⅱ・Ⅲ群は強いものとしている。

3. 対 策

患児にステロイド投与が計画されたら、その投与前に眼科を受診させ、視力、眼圧、視野を測定し、眼底検査を行うことが理想である。ステロイドの投与を開始後、各施設により状況が異なるが、おおよそ2~4週ごとの視力、眼圧測定および眼

底検査と、眼圧の状態に応じて視野検査を行うことが必要である。眼圧が正常上限の20 mmHgを越えたり、眼圧が正常でも視野検査で異常を認めた場合、さらに眼科受診の間隔を短くし、まずステロイド投与中止の可能性を考える。

ステロイドの中止が可能で、それにより眼圧が正常に戻ればよいが、中止によって眼圧が下がらない場合や、中止が困難な場合は、眼圧を下げるため、第1に点眼による薬物治療を考慮する。小児の場合、点眼による薬物投与が長期間にわたることが多い。したがって、安全性などの観点から点眼薬の種類の選択が重要である。加藤ら¹⁵⁾は β -ブロッカーであるチモロールの点眼を用いて良好な結果を得ている。われわれもまず β -ブロッカーの点眼を第1選択としている。

β -ブロッカーは、その他の降眼圧薬、エピネフリンやピロカルピンに比べると、視力に対する影響が少ない。さらにエピネフリンでは囊胞状黄斑浮腫という副作用が起こることが知られており、 β -ブロッカーは小児にはもっとも使いやすい。しかし、 β -ブロッカーの投与は、心疾患や喘息のある患者に対しては注意を要する。この場合、点眼後、鼻根部を数分圧迫するか、閉眼させ、点眼薬が鼻涙管を通り鼻粘膜および消化管から吸収されないよう注意が必要である。

また、 β -ブロッカーの問題点として、吉田ら¹⁶⁾は最近、本剤が網脈絡膜循環を低下させることを

報告しており、網脈絡膜循環の低下が長期間持続した場合、視機能の発達期にある小児でどのような影響があるかは今後の研究課題である。

β -ブロッカーの点眼のみで正常眼圧が得られない場合、もしくは視野異常が進行する場合、エピネフリンやピロカルピンの点眼を適宜追加する。しかし、それでも眼圧が低下しない場合、一般的には炭酸脱水素酵素阻害剤の内服を加える。しかし、本剤が有する副作用のため、長期間本剤を連用することはできない。したがって、このような場合には、外科的治療が必要となる。

本症に対する手術方法は、原発性開放隅角緑内障に対する術式に準ずる。線維柱帯切除術（トラベクトミー）と線維柱帯切開術（トラベクトトミー）がその中心である。なかでも小児の場合は、トラベクトトミーを行うほうがよいとされている。もしトラベクトミーを選択する場合は、結膜に濾過プレブを形成させるため、そこから感染が起こらないよう十分な注意が必要である。

治療により眼圧が安定化すれば、眼科的諸検査を組み合わせて経過観察を行う。そして、かりに眼圧が正常範囲内に安定したとしても、ステロイドの投与を続ける限り、前房隅角における mucopolysaccharide などの沈着は進行することを念頭におき、常に眼圧に対する注意が必要である。

IV. 感染症

ステロイド投与による感染症の誘発、増悪機序としては、表5のような因子が考えられている。眼感染症としては、細菌、真菌、そしてヘルペスウイルスによるものが多い。本症は、いったん発症すると難治であり、高度の視力障害を残すこともある。

もっとも多いものは角膜感染症で、眼痛や霧視で始まり、結膜の充血や眼脂を伴うことが多い。とくに小児の場合自覚症状を適確に表現することがないため、結膜の充血や眼脂をみつけたら、すぐに眼科に受診させるように指導することが肝要である。

治療については、緑膿菌を含め細菌性の感染症

表5 ステロイド剤による感染症の誘発、増悪機序

- | |
|--|
| 1. 食細胞の病原体処理能力の低下 |
| 2. 炎症病巣局所における細胞増殖および肉芽形成（線維形成）の抑制 |
| 3. 網内系機能の抑制 |
| 4. 抗体産生の抑制（リンパ球、リンパ組織障害作用および蛋白異化、蛋白同化抑制作用など） |

（梅原ら）

を疑った場合、まずトブラマイシン（トブラシン®）、スルベニシリンナトリウム（サルベリン®）、オキサロキサン（タリビット®）などの点眼を症状に応じて用い、就寝時はタリビット®またはエリスロマイシン眼軟膏（アイロタイシン®）を点入する。必要に応じてゲンタマイシン（ゲンタシン®）またはトブラシン®の結膜下注射を1日に1～2回行うことがある。真菌感染に対しては、現在のところ入手可能な点眼薬はピマリシン（ピマリシン®）のみであり、これを頻回に点眼させる。ときに病巣の搔爬を行うこともある。

ヘルペス感染症の場合、イドクスウリジン（IDU®）の点眼を頻回に行うか、または IDU® の眼軟膏を点入する。その他にアシクロビル（ゾビラックス®）の眼軟膏を単独で、もしくは IDU® と併用して用いることがある。実際には、病原微生物が確定できた場合を除き、細菌とウイルス、真菌と細菌などのように2つ以上の病原微生物をターゲットとして投薬を行うことが多い。いずれにせよ本症がいったん発症すると、視力障害を残すことが多い。

感染症の予防は、予防的 point eye 薬の投与以外の面で検討されなければならない。現在のところは、患児の手を清潔に維持させることや不潔な手で眼に触れないようにさせるなどの方法のみである。

文 献

- 1) McLean JM: Discussion of Wood. A.C.; Clinical and experimental observation on the use of ACTH and cortisone in ocular inflammatory disease. Trans Ame Ophthalmol Soc 48: 259—292, 1950
- 2) 大口正樹ほか: 小児におけるステロイド白内障の臨床的検討. 臨床眼科 29: 205—209, 1975

- 3) Black RL et al: Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* **174**: 166—171, 1960
- 4) Crews SJ: Posterior subcapsular lens opacities in patients on long-term corticosteroid therapy. *Brit Med J* **1**: 1644—1647, 1963
- 5) 窪田叔子ほか：長期ステロイド投与患児におけるステロイド白内障の発生ならびにその経過についての統計的観察. *眼科臨床医報* **72**: 869—900, 1978
- 6) Loredo A et al: Cataracts after short term corticosteroid treatment. *N Engl J Med* **286**: 160, 1972
- 7) 弓削経夫：副腎皮質ホルモン白内障について—その発生に対する五炭糖磷酸代謝の意義. *眼科* **5**: 559—565, 1963
- 8) 小野 繁ほか：水晶体における Cortisol 代謝. 特に Cortisol-binding protein を中心として. *臨床眼科* **26**: 1203—1209, 1963
- 9) Lewis GP: Predonison side-effect and serum-protein levels. *Lancet* **2**: 778—780, 1971
- 10) 船橋和也ほか：ステロイド白内障の治療経験. *あたらしい眼科* **1**: 1017—1023, 1984
- 11) Kitazawa, Y et al: Untreated ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* **95**: 1180—1184, 1977
- 12) Kimura R et al: Effect of orally administered hydrocortisone on the rate aqueous flow in man. *Acta Ophthalmol* **60**: 584—589, 1982
- 13) Hanis MA et al: Steroid potentiation of β -adrenergic-roustive adenylate cyclase in rabbit ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **28**: 1024—1027, 1987
- 14) 東 郁郎：ステロイド緑内障の症候. *眼科* **32**: 125—129, 1990
- 15) 加藤昌久ほか：小児ステロイド緑内障に対する Timolol 点眼薬の使用経験. *眼科臨床医報* **80**: 54—58, 1986
- 16) Yoshida A et al: Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. *Ophthalmic Res* (in press).