

トラベクレクトミー術後濾過胞の長期経過

—濾過胞の安全性—

溝口 尚則, 松村 美代, 門脇 弘之, 黒田真一郎, 寺内 博夫, 永田 誠

永田眼科

要 約

マイトマイシンCを併用したトラベクレクトミー術後のcystic blebの長期経過と、その安全性について検討した。215眼中cystic blebができたのは169眼(79%)であった。以下、このcystic blebができた169眼について検討した。いったんできた濾過胞の生存率は、術後50か月で73%であった。濾過胞が大きいものほど生存率は高かった。ザイデル現象や感染を併発せず濾過胞が安全であり続ける生存率は、1年で96%、3年で91%であった。濾過胞の感染は2眼(1.2%)にみられたが、治療により全眼球炎には至らず治癒した。感染に関しては、濾過胞が大

きい症例ほどその安全性は低い傾向にあった。術後の抗生剤使用と感染との関係では統計学的な有意差はなく不明であったが、術後抗生剤を点眼していた症例で1眼(4%)にザイデル陽性となり、それが感染を起こし、術後全く抗生剤の点眼を行っていなかった症例で5眼(5%)にザイデル陽性となり、そのうち1眼が感染を起こした。(日眼会誌 101: 874—878, 1997)

キーワード：眼内炎、トラベクレクトミー、マイトマイシンC、濾過胞、ザイデル現象

The Long-term Cystic Bleb Appearance and Safety after Trabeculectomy with Mitomycin C

Takanori Mizoguchi, Miyo Matsumura, Hiroyuki Kadowaki,
Shinichirou Kuroda, Hiroo Terauchi and Makoto Nagata

Nagata Eye Clinic

Abstract

The clinical appearance of cystic blebs and the incidence of bleb infection were retrospectively evaluated in 215 trabeculectomies with mitomycin C. The incidence of cystic bleb formation in trabeculectomy was 79% (169/215). The cumulative incidence of the cystic bleb survival when using the Kaplan-Meier method was 73% in the 50th month after surgery. The incidence of large cystic bleb survival was better than that of small and localized cystic blebs. There was statistically significant difference. The incidence of cystic bleb survival without Seidel phenomenon and bleb infection was 96% in the first year after surgery and 91% in the third year. Bleb infections occurred in two of 169 eyes

(1.2%). Bleb infection was successfully treated and there were no cases of endophthalmitis. The large cystic blebs had a higher incidence of bleb infection than the small ones. In one of 25 eyes treated with antibiotic eye drops after surgery, the Seidel test was positive and bleb infection occurred. The Seidel test was positive in 5 of 96 eyes in which antibiotic eye drops were not used and bleb infection occurred in one of these 5 eyes. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 874—878, 1997)

Key words: Endophthalmitis, Trabeculectomy, Mitomycin C, Cystic bleb, Seidel test

I 緒 言

マイトマイシンCの併用により、トラベクレクトミー

の成績は向上した¹⁾²⁾。しかし、その術後併発症については、術後低眼圧や白内障などの併発症についての検討が多かった³⁾⁴⁾。翼状片術後に再発率を抑えるために一時マ

別刷請求先：奈良県奈良市宝来町北山田 1147 永田眼科 溝口 尚則
(平成9年3月11日受付, 平成9年6月13日改訂受理)

Reprint requests to: Takanori Mizoguchi, M.D. Nagata Eye Clinic, 1147 Kitayamada, Hourai-chou, Nara-shi, Nara-ken 631, Japan

(Received March 11, 1997 and accepted in revised form June 13, 1997)

イトマイシンCが点眼で使用されたことがあったが、細胞毒性のために強膜軟化症⁵⁾⁶⁾が指摘されるに至ってその使用法が問題となった。トラベクレクトミーではイトマイシンCを用いることにより、確かに比較的簡単に、しかもかなり大きな虚血性で胞状の濾過胞を得ることができるようになった。これらの濾過胞はイトマイシンCを用いることで、線維芽細胞の増殖が抑制され、代謝阻害剤を用いなかった以前の濾過胞と比較すると、その組織学的構造が違い^{6)~8)}、濾過胞の結膜はocular surfaceとしての機能が低下し、外界からの様々な刺激に対して弱くなっていると考えられる。したがって、その長期経過を知り、感染に対する濾過胞の危険性を認識することは重要と考えられる。

II 対象と方法

対象は、1992年6月から1996年3月までに、永田眼科でトラベクレクトミーを行い術後6か月以上経過観察できた症例である。対象眼は215眼で、男性118眼、女性97眼であった。経過観察期間は 18.7 ± 11.5 (平均値 $\pm$ 標準偏差)か月(6~50か月)であった。この中には、超音波乳化吸引術と眼内レンズ挿入術(PEA+IOL)との同時手術26眼も含まれる。病型は、開放隅角緑内障(OAG)136眼、正常眼圧緑内障(NTG)15眼、続発緑内障(SEC)60眼、原発閉塞隅角緑内障(PACG)4眼であった。PACGはPEA+IOLとの同時手術か、既に偽水晶体眼に行った症例であった。これらの症例で、虚血性で胞状の濾過胞が形成された症例は、OAGで109眼(78%)、NTGで12眼(80%)、SECで44眼(73%)、PACGで4眼(100%)であった。これらcystic blebが形成された169眼について、その長期経過について検討した。Encapsulated blebの症例は除外した。Cystic bleb形成率は79%であった。

Cystic blebと判定した時期は、濾過胞の一部あるいは全体に血管の侵入がなく、表層が薄くて透明で、その下の強膜床が透見できるようになった最初の時期とした。

また、濾過胞のサイズは、強膜弁を中心に大は1/4象限以上の範囲がcystic blebとなっているもので、小とは強膜弁よりも小さく、ごく限局された箇所のみがcysticとなり(約2mm程度)、その周囲は瘢痕化されているものとした。中とは強膜弁より大きく、1/4象限より小さいものとした。

術後濾過胞感染は、濾過胞内に浸出物があり、充血が強く、前房には軽度の炎症の波及があるものとした。充血が強くても濾過胞内に浸出物を認めず、ごく軽度の虹彩炎を認め抗生剤の点眼のみで直ぐに治癒したものは除外した。

トラベクレクトミー：結膜は輪部基底切開で行い、強膜弁は4×4mmの半層切開後にイトマイシンCを強膜弁と結膜下に塗布した(0.2mg/ml, 5分)。その後250mlの生理食塩水で洗浄し、線維柱帯を切除し10-0

ナイロン糸で縫合した。結膜を密に縫合し手術を終了した。術後は、オフロキサシン4回/日、ジクロフェナクナトリウム3回/日、0.1%デキサメタゾン3回/日を術後1か月間行った。その後は、必要に応じて点眼を行った。術後早期に眼圧が高い症例は、必要に応じてレーザー糸切り術や眼球マッサージを行い、濾過胞の形成と維持に努力した。

III 結 果

いったんcystic blebが形成されたにもかかわらず濾過胞が消失したのは、OAGが15眼とSECが5眼の20眼であった。Cystic blebが術後生存する頻度をKaplan-Meier生命表法を用いて検討した(図1)。濾過胞が消失した時点をエンドポイントとした。術後50か月での生存率は 0.732 ± 0.081 (平均値 $\pm$ 標準誤差)であった。

濾過胞のサイズを大、中、小とすると、そのサイズ別にcystic blebの生存率をKaplan-Meier生命表法を用いて評価した(図2)。術後47か月での生存率は、濾過胞大で 0.943 ± 0.041 、中で 0.585 ± 0.242 、小で 0.455 ± 0.152 であった。これらは統計学的に有意差を認めた(Logrank test, $p < 0.0001$)。

Cystic blebが感染やザイデル陽性とならない生存率を同様にKaplan-Meier生命表法を用いて評価した。エンドポイントは濾過胞にザイデル陽性となった時点か、濾過胞の感染を起こした時点とした。術後1年で 0.957 ± 0.043 、2年で 0.937 ± 0.063 、3年で 0.910 ± 0.090 であった(図3)。濾過胞がザイデル陽性となったのは、すべて術後27か月以内であり、それ以降は陽性となった症例はなかった。病型別でザイデル陽性となったのは、OAGで4眼(4%)、SECで3眼(7%)、NTGで1眼(8%)であった。また、濾過胞の感染が起きたのは、術後10か月と27か月で計2眼であり、それ以降は感染例は認めなかった。ただし、これらは眼内炎を起こす前に抗生剤の全身投与で治癒した。

術中に誤って結膜に小さな穴を開けたのは、OAGで6眼(6%)、SECで3眼(7%)、NTGで1眼(8%)であった。この中で、ザイデル陽性となったのはOAGとSECで、それぞれ1眼ずつであった。

術後抗生剤の点眼とザイデル陽性例と感染について検討した。定時に抗生剤を点眼していた症例は25眼であり、この中でザイデル陽性例は1眼で、これが濾過胞感染を起こした。全く抗生剤の点眼をしなかった症例は96眼であり、5眼がザイデル陽性となり、この中から1眼が濾過胞感染を起こした。抗生剤点眼を眼脂や充血をみたときか、異物感があったときに点眼を指示していた42眼では、3眼がザイデル陽性となり、感染を起こした症例はなかった。

濾過胞のサイズを、大、中、小と分類し、濾過胞のサイズ別に感染とザイデル陽性を併発しない頻度をKaplan-

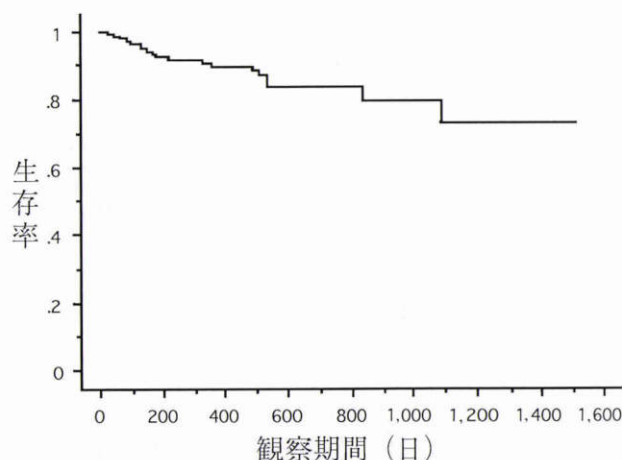


図1 いったんできた cystic bleb が消失した時をエンドポイントとした時の生存率(Kaplan-Meier 生命表法).

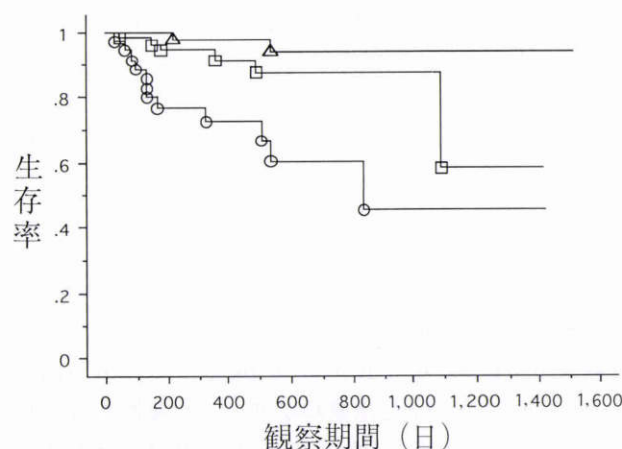


図2 濾過胞のサイズ別の生存率(Kaplan-Meier 生命表法).

濾過胞のサイズ. 大:△, 中:□, 小:○.

Meier 生命表法で検討した(図4). エンドポイントはザイデル陽性の時点か, 感染を起こした時点とした. 術後47 か月で濾過胞が感染やザイデル陽性とならない生存率は, 大で 0.830 ± 0.090 , 中で 0.952 ± 0.027 , 小で 0.968 ± 0.032 であった. この3群の間には, 統計学的に有意差を認めなかった. しかし, その安全度は大, 中, 小の順に低かった.

IV 考 按

マイトマイシンCを用いた濾過胞の形成率については様々な報告⁹⁾がある. しかし, いったん cystic bleb となった症例がその後どのような経過をたどるかについては不明であった. 自験例では, cystic bleb が維持される生存率は術後50 か月で73%であった. このように, 完全に cystic な bleb が完成していたにもかかわらず, 消失しているものがある. これらの消失率を病型別に検討しても各病型で差を認めなかった. つまり, いずれの病型で

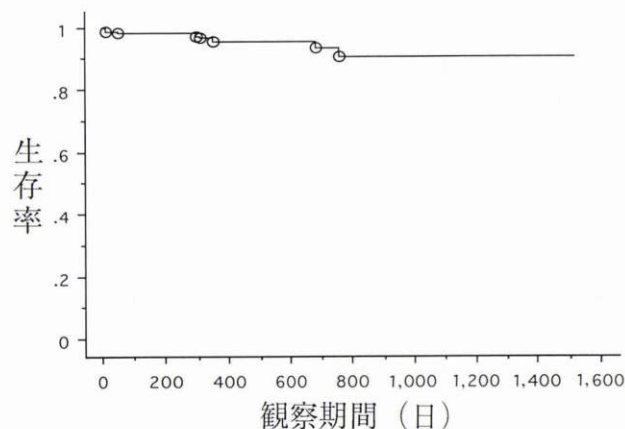


図3 濾過胞が感染やザイデル陽性とならない生存率(Kaplan-Meier 生命表法).

エンドポイントをザイデル陽性か感染を起こした時点とした.

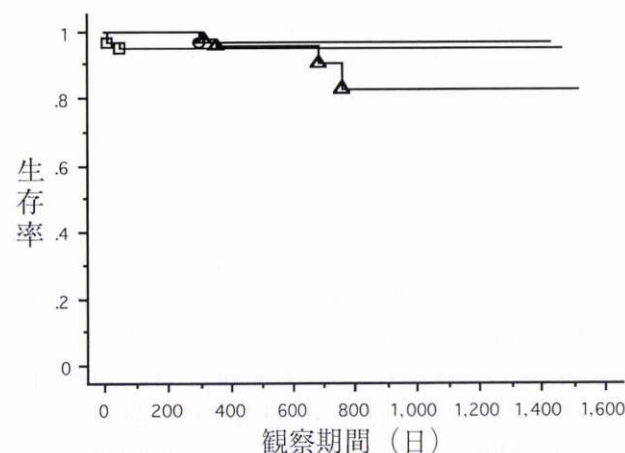


図4 濾過胞が感染やザイデル陽性とならないサイズ別の生存率(Kaplan-Meier 生命表法).

エンドポイントは, ザイデル陽性, 濾過胞感染を起こした時点とした.

濾過胞サイズ. 大:△, 中:□, 小:○.

も同等に消失する可能性があり, いったん cystic bleb が完成しても十分な管理が必要である.

濾過胞のサイズ別にみたそれらの生存率では, サイズが大きな症例は当然のことながらその生存率は高かった. また逆に, サイズが小さい症例ではその生存率は有意に低下していた. このことはマイトマイシンCを用いた場合の濾過胞は, その周囲の組織の癒着化が強く, 線維芽細胞も増殖しており⁷⁾⁸⁾, cystic bleb が小さい場合は容易に周囲から癒着化が進むと考えられる. しかし, 今回の検討では, 強膜弁よりやや大きい中程度の大きさで, その生存率も高いと予想された症例の濾過胞も高頻度で消失しており, マイトマイシンCの濃度や塗布時間の再検討, あるいは濾過胞を維持していくための長期の根気強いマネージメントの必要性も検討しなければならないことを示唆している. 一般に, 眼球マッサージは濾過胞が cystic となると中止することが多いように思われるが, その指

示期間をさらに長くすれば濾過胞の生存率も上昇する可能性もあると考える。

マイトマイシンCを用いたトラベクレクトミーの濾過胞の組織学的検討⁷⁾⁸⁾によると、中央部の結膜は線維芽細胞数と血管組織の減少により、結合組織が疎らになり、結膜上皮細胞層が減少しているとされている。このように、結膜上皮細胞層が菲薄化することで感染に対するバリアー機能が低下し、cystic blebはencapsulated blebよりは危険と思われる。Greenfieldら¹⁰⁾は下方から行ったトラベクレクトミーの濾過胞が上方から行った場合の濾過胞よりも術後感染の危険性が有意に高いことを報告している。これは、下方に存在する濾過胞が眼瞼や瞬目により機械的な刺激を受けやすいことも原因の一つと考えられる。このように、cystic blebはザイデル陽性となる頻度や術後感染の危険性が高くなると予想される。現在までの報告では、ザイデル陽性と術後濾過胞からの感染との関係では、retrospective studyのために感染以前にどれくらいのザイデル陽性の期間があったかは明確ではない^{11)~14)}。Wolnerら¹¹⁾は5-fluorouracilを用いた結果ではあるが、濾過胞による術後眼内炎発症時にザイデル陽性は62%、Higginbothamら¹²⁾はマイトマイシンCを併用して33%と頻度は高い。自験例でも、生命表による解析では術後27か月まではザイデル陽性と感染の症例があり、その後は50か月までは両者ともに起こっていない。術後濾過胞に関連する感染は、ザイデル陽性時のみにしか発症しておらず、密接な関係があると考えられる。ザイデル陽性が感染のリスクファクターだとすると、サイズ別濾過胞の安全度についての生命表から濾過胞が大なのは危険であるといえる。必要以上に大きな濾過胞を作ることは、ザイデル陽性となる頻度が高くなり、感染の危険性が増すと思われる。これより、マイトマイシンCの投与量を術後眼圧のみで判断することは危険であり、濾過胞のサイズまで考慮に入れたマイトマイシンCの投与量の再考が必要と考える。

自験例では、cystic blebが完成した症例で8眼(4.7%)にザイデル陽性症例をみた。このうち2眼が術中結膜に医原性小孔を作った症例であり、術中の操作は十分注意が必要である。ザイデル陽性となった8眼のうち、2眼(25%)に濾過胞感染を併発した。術中結膜に医原性小孔を10眼に作ったが、これらはすべていったんは閉鎖した。しかし、このうち2眼20%がザイデル陽性となり、術中に医原性結膜小孔を作るとは術後安定した濾過胞を維持する上で不利となり、注意をしなければならない。

Cystic blebに対する抗生剤の点眼が術後感染を予防するかどうかは不明である。全く点眼をしていなかった症例の5%にザイデル陽性を認め、そのうちの20%に感染が起きた。しかし、点眼を常時行った症例にもその4%がザイデル陽性となり、そのうちの100%に感染が起

こった。感染を起こした症例数が少なく明確なことはいえないが、定時に抗生剤を点眼していても感染を防ぐことはできなかった。このように、術後感染の予防として抗生剤をいかに使用するかについて明確なことは不明であるが、少なくとも常時に抗生剤の点眼を行うのは結膜嚢内の常在菌の変化や薬剤耐性の問題があり、危険性が高いと考える。Brownら¹⁴⁾は硝子体中に細菌の侵入がなく、まだ硝子体が透明な時は、例え前房蓄膿が出現するような強い炎症があっても予後は良好であるとしている。このように、濾過胞炎か、眼内に波及していても前房内で食い止めれば大きな問題はないと思われる。事実、自験例でもごく軽度の前房の反応があるのみで、眼内炎まで進行することなく治癒し、術後の視機能は術前と全く変わらなかった。つまり、できるだけ早期に濾過胞の感染を発見することが重要と思われる。このためには、患者の教育が最も大切であると考えられる。初期の症状は、異物感や充血などの結膜炎症状である。これらの症状が出た時に抗生剤の点眼を指示し、直ぐに受診させることが重要である。

術後良好な眼圧を維持するためにはできるだけ大きい濾過胞を作った方が有利であるが、術後の併発症を少なくするためには濾過胞は大きくない方がよい。つまり、適当な濾過胞を意図して作ることは至難である。この相反する考えはトラベクレクトミーを行う上で避け難く、この術式のもつ宿命と考えられる。

代謝拮抗剤をトラベクレクトミーに併用するようになって、濾過胞ができる頻度が高くなり、術後感染の頻度は上昇した。術後眼内炎に至ってしまうと視力の回復は困難なことが多く、濾過手術では一定の頻度で起こる。我々は術後低眼圧による視機能低下を警戒して、0.02%のマイトマイシンCを用いてきた。低眼圧黄斑症の発症は少なかったが、それでも濾過胞に起因するかなりの併発症に悩まされた。したがって、今のところ、全例でマイトマイシンCの濃度を上げるつもりはない。今後はマイトマイシンCを併用したトラベクレクトミーの手術適応は、以上の二律背反を十分考慮した上で決めなければならないと思われる。同時に大きすぎず、小さすぎない濾過胞を作って維持するための方法を真剣に考えなくてはならない。

文 献

- 1) Kitazawa Y, Suemori-Matsusits H, Yamamoto T, Kawase K: Low-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 100: 1624—1628, 1993.
- 2) Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham Eve J, Lichter PR, Musch DC, Bergstrom TJ, et al: Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 99: 438—444, 1992.
- 3) Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS: Ocular hypotony after trabeculectomy with

- mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 116: 314—326, 1993.
- 4) **Kupin TH, Juzych MS, Shin DH, Khatana AK, Olivier MM**: Adjunctive mitomycin C in primary trabeculectomy in phakic eyes. *Am J Ophthalmol* 119: 30—39, 1995.
 - 5) **Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin N, Stoleru S, et al**: Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 99: 1647—1654, 1992.
 - 6) **Yamanouchi U**: Scleral changes induced by instillation of mitomycin C. *Acta Med Nagasaki* 28: 99—110, 1983.
 - 7) **Nuyts RM, Felten PC, Elisabeth Pels BS, Langerhorst CT, Geijssen HC, Grossniklaus HE, et al**: Histopathologic effects of mitomycin C after trabeculectomy in human glaucomatous eyes with persistent hypotony. *Am J Ophthalmol* 118: 225—237, 1994.
 - 8) **Hutchinson AK, Grossniklaus HE, Brown RH, McManus PE, Bradley CK**: Clinicopathologic features of excised mitomycin filtering blebs. *Arch Ophthalmol* 112: 74—79, 1994.
 - 9) **Kitazawa Y, Kawase K, Matsusita H, Minobe M**: Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. *Arch Ophthalmol* 109: 1693—1698, 1991.
 - 10) **Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP, Kangas TA, Palmberg PF, Flynn HW**: Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol* 114: 943—949, 1996.
 - 11) **Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, Ritch R, Speaker M, Marmor M**: Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 98: 1053—1060, 1991.
 - 12) **Higginbotham EJ, Stevens RK, Mush DC, Karp KO, Lichter PR, Bergstrom TJ, et al**: Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 103: 650—656, 1996.
 - 13) **Katz LJ, Cantor LB, Speath GL**: Complications of surgery in glaucoma. Early and late bacterial endophthalmitis following glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 92: 959—963, 1985.
 - 14) **Brown RH, Yang HL, Walker SD, Lynch MG, Martinez LA, Wilson LA**: Treatment of bleb infection after glaucoma surgery. *Arch Ophthalmol* 112: 57—61, 1994.
-