家兎におけるマイトマイシンC結膜下投与後の眼内濃度と濾過手術成績

原　岳[1]，白土　城照[1]，鈴木　葉子[2]
[1]東京大学医学部眼科学教室，[2]石川島播磨病院眼科

要　約

有色家兎眼の結膜下にマイトマイシンC(以下，MMC)を吸収させた手術用スポンジを留置し，各組織内MMC濃度をhigh performance liquid chromatography法(以下，HPLC法)で測定した．MMC投与条件は0.1 mg(0.02%，0.5 ml)を3分と5分，0.2 mg(0.04%，0.5 ml)を1，3，5分，0.4 mg(0.08%，0.5 ml)を1分と3分の計7種とした．重回帰分析の結果MMC投与，洗浄直後の投与部の結膜内MMC濃度は−6.73＋67.4×投与量(mg)＋1.66×留置時間(分)(寄与度0.65)，強膜内濃度は−1.85＋38.2×投与量＋0.927×時間(寄与度0.63)，角膜内濃度は−0.727＋8.44×投与量(寄与度0.46)で表された．さらに，0.2 mg(0.04%，0.5 ml)MMC投与の留置時間1，3，5分と蒸留水投与5分間について，有色家兎眼の片眼(各々n=10)に濾過切除術を行い成績を比較した．眼圧下降効果，濾過胞維持効果持続日数は，蒸留水投与群に比較してMMC投与群ではいずれの留置時間でも有意に長かった．MMC群内では1分群と3，5分群の間に有意の差があったが，3分群と5分群の間に差はなかった．(日眼会誌 102：425—430，1998)

キーワード：マイトマイシンC，濃度，時間，線維柱帯切除術，家兎

Ocular Tissue Concentrations and Results of Filtration Surgery after Topical Use of Mitomycin C in Rabbits

Takeshi Hara[1], Shiroaki Shirato[1] and Youko Suzuki[2]
[1]*Department of Ophthalmology, The University of Tokyo School of Medicine*
[2]*Eye Clinic of Ishikawajima Harima Hospital*

Abstract

We measured mitomycin C (MMC) concentrations in rabbit ocular tissues, using high-performance liquid chromatography, after the subconjunctival application of surgical sponges which had absorbed various doses (0.1, 0.2 or 0.4 mg) of MMC and with varying duration of application (1, 3, or 5 minutes). MMC concentrations at the administered site showed a significant correlation with the dose and duration of application. In multiple regression analysis the MMC concentration (μg/g) in the conjunctiva was −6.73 + 67.4×dose (mg)+1.66×time (minutes)(R-square 0.65); in the sclera, −1.85+38.2×dose+0.927×time (R-square 0.63); and in the cornea, −0.727+8.44×dose (R-square 0.46). We also compared the results of filtering surgery on rabbits using 0.2 mg MMC intraoperative exposure of 1, 3, 5 minutes or 5-minute application of distilled water (control). The duration of maintained intraocular pressure reduction and filtering bleb was significantly longer in MMC-treated groups (1 minute; 15±7.1, 3 minutes; 27±14.3, 5 minutes; 29±18.6 days, mean±standard deviation) than in the control group (7±3.7 days). Among the MMC-treated groups, good results were maintained significantly longer in the 3- or 5-minute application groups than in the 1-minute group. There was no difference between the 3-minute group and the 5-minute group. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 425—430, 1998)

Key words: Mitomycin C, Concentration, Cornea, Sclera, Conjunctiva, Iris, Ciliary body, Rabbits, High-performance liquid chromatography

I　緒　言

近年，緑内障患者に対する眼圧下降手術として，線維柱帯切除術中にマイトマイシンC(以下，MMC)を含んだ手術用スポンジを結膜下に一定時間留置する方法が取り入られ，良好な手術成績が報告[1)~4)]されている．しかし，

別刷請求先：338-8553　埼玉県与野市上落合3—8—33　大宮赤十字病院眼科　原　岳
(平成9年11月26日受付，平成10年2月19日改訂受理)
Reprint requests to: Takeshi Hara, M.D.　Department of Ophthalmology, Omiya Red Cross Hospital, 3-8-33 Kami-ochiai, Yono-shi, Saitama-ken 338-8553, Japan
(Received November 26, 1997 and accepted in revised form February 19, 1998)

MMC投与量,留置時間についての検討は未だ十分ではない.Kitazawaら[5]は,0.2 mgと0.02 mgのMMCを投与した線維柱帯切除術後の成績では0.2 mg群の方が眼圧調整成績が良好であったことを報告し,MMCの使用量増加によって眼圧調整成績が向上することを示したが,一方で低眼圧による合併症も0.2 mg群で多く観察されたことを報告した.臨床の成績比較報告[5)~11)]ではMMCの投与量増加,あるいは留置時間延長により眼圧調整成績が向上する一方で,合併症の頻度が高くなることが示されている.したがって,良好な眼圧調整成績を維持しながら,合併症の頻度を低くするMMCの投与量ならびに留置時間の検討が必要である.すでに家兎を用いた実験ではMMC投与量に依存して角膜[12],毛様体[13)14)]など眼各組織に形態的な変化が生じることが明らかにされ,さらに,単一濃度のMMC投与後の前房水,結膜,強膜などでのMMC濃度の経時変化についても報告[15)]されているが,MMC投与量と留置時間の両者が変化した場合の組織内濃度については検討されていない.今回我々は,家兎眼を用いてMMC濃度ならびに留置時間を変化させ,計7種類の投与条件によるMMCの眼球各組織濃度を測定し,投与条件と手術成績との関係について検討し,若干の知見を得たので報告する.

II 対象と方法

実験には有色家兎(体重2,500~3,000 g)を用いた.ウレタン1.0 g/kgを耳静脈から注射し,十分な麻酔が成されていることを確認した上で以下の実験を行った.

1. MMC投与条件と眼組織内MMC濃度の関係

1) 実験1:投与量,留置時間と組織内MMC濃度の検討

マイトマイシンC(マイトマイシンC®,協和発酵:以下,MMC)を蒸留水で希釈し,0.1 mg(0.02%,0.5 ml),0.2 mg(0.04%, 0.5 ml),0.4 mg(0.08%, 0.5 ml)MMCを吸収したスポンジ片(MQA®,イナミ)を用意した.耳側上部で輪部から3 mm離れた部位で結膜を切開し,輪部基底結膜弁を作製し,結膜下に各濃度のMMCを含んだスポンジ片を1,3,あるいは5分間留置した後スポンジ片を除去し,生理食塩水250 mlで洗浄した.使用MMC濃度および塗布時間は,0.1 mg:3,5分,0.2 mg:1,3,5分,0.4 mg:1,3分の計7通りとし,各々家兎10匹を用いた.洗浄直後,可能な限り結膜をつけた状態で眼球を摘出して凍結保存した.眼球前部を4分割し,MMC投与部の強膜,角膜,結膜を採取し,これを微少粉砕した状態で高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)にかけ,MMCの組織内濃度を測定した[15)16)].測定にはLC-6Aシステム®(島津製作所)を用いた.

各条件で得られた組織内濃度と投与量,留置時間の関係を調べるために重回帰分析を行った.解析では,組織内濃度を反応変数とし,MMC投与量(mg),留置時間(分)を説明変数とし,$p<0.05$を有意と判定した.

2) 実験2:象限別組織内MMC濃度の検討

実験1とは別の家兎を用いて0.2 mg(0.04%,0.5 ml)のMMC投与部,隣側,対側の組織内濃度を測定した.結膜弁作製,MMC投与,洗浄は実験1と同様とし,留置時間1,3,5分の3種について各々5匹の家兎を用いた.眼球前半分を角膜頂点を中心に4分割し,各部の強膜,結膜,角膜,虹彩を採取し,これを微少粉砕した状態でHPLC法によってMMCの組織内濃度を測定した.各組織別にMMC投与部,投与部の両側,対側部の4か所で留置時間別に組織内MMC濃度を比較した.比較検定は対応のないt-testを用い,$p<0.05$を有意と判定した.

2. 投与条件と手術成績の関係

片眼を手術眼,他眼を対照眼とした.手術眼では,耳側上方の部で輪部から約5 mm離れた部位の結膜を切開し,輪部基底結膜弁を作製した後に半層強膜弁を作製し,MMCを0.2 mg(0.04%,0.5 ml),あるいは蒸留水0.5 mlを含んだ手術用スポンジ(MQA®,イナミ)を結膜下に留置した.スポンジを除去した後,生理食塩水約150 mlで洗浄した.MMC留置時間は1,3,5分,蒸留水投与群では留置時間は5分とし,各10眼を対象とした.隅角部強膜全層切除を行った後,房水の流出を確認し,虹彩切除はせず,結膜弁を10-0ナイロン糸で縫合した.濾過胞の形成を確認した後,オフロキサシン(タリビッド®,参天製薬)およびフルオロメトロン(フルメトロン®,参天製薬)を点眼し,手術を終了した.

眼圧測定および前眼部検査を術前および術後1~14日は毎日,その後は1週毎に行った.眼圧測定には空気式圧平眼圧計(Alcon Applanation Tonograph®, Alcon,米国)を用いた.経過中,術眼と対照眼との眼圧差がなくなった,もしくは細隙灯顕微鏡下で濾過胞が消失した時点を手術効果消失と判定した.眼圧差については術後14日以内は3回連続して,14日以降は2回連続して差がなくなった場合の最初の時点で効果消失と判定した.手術効果持続日数を蒸留水投与群,MMC投与1分群,3分群,5分群の4群で比較検討した.手術効果持続日数はKaplan-Meier生命表法を用いて表し,各群の生存確率の比較にはLog-Rank testを用い,有意水準を$p<0.05$と設定した.

III 結果

1. MMC投与条件と組織内濃度の関係

1) 実験1

a.結膜内濃度:0.1mg,3分投与で6.2±3.3(平均値±標準偏差)μg/gと最も低く,0.4 mg,3分で31.7±10.6 μg/gと最も高かった(表1).0.2 mgでは,投与時間が1,3,5分と延長するに従って組織内濃度は9.7,12.6,14.9 μg/gと高い値を示し,0.1,0.4 mgでも同様に塗布時間増加に従って組織内濃度は高い値を示した.また,塗布時間3分での組織内MMC濃度は,投与量が0.1,0.2,0.4 mgと増加するに従って6.2,12.6,31.7 μg/gと高い価

表1　マイトマイシンC(MMC)投与量・留置時間と結膜,強膜,角膜のMMC各組織内濃度(μg/g)

	結膜	強膜	角膜
0.1mg－3min	6.2±3.3	3.3±2.2	0.4±0.3
0.1mg－5min	8.2±2.4	4.9±1.1	0.6±0.3
0.2mg－1min	9.7±2.3	8.7±2.0	1.3±1.0
0.2mg－3min	12.6±1.3	10.3±1.3	1.3±0.9
0.2mg－5min	14.9±5.0	11.3±1.1	1.7±1.1
0.4mg－1min	23.0±9.5	12.6±4.3	2.4±1.8
0.4mg－3min	31.7±10.6	17.4±3.4	3.3±1.1

平均値±標準偏差

表2　MMC投与量・留置時間と結膜,強膜,角度のMMC各組織内濃度の相関係数

	投与量		留置時間		寄与度
	α	p-value	β	p-value	
結膜	67.4	p<0.001**	1.66	p=0.013*	0.65
強膜	38.2	p<0.001**	0.927	p=0.030*	0.63
角膜	8.44	p<0.001**	0.139	p=0.291	0.46

**：p<0.01, *：p<0.05

表3　0.2mg投与後の各現象におけるMMC濃度(μ/gg)

組織	発現	1min	3min	5min
結膜	塗布部	9.6±6.9	11.8±3.7	14.4±7.2
	隣側(NS)	3.3±3.6	3.5±1.8	3.8±1.6
	隣側(TI)	3.6±2.2	4.1±2.6	4.4±2.9
	対側	1.4±0.9	1.9±1.4	2.1±1.6
強膜	塗布部	7.3±4.2	9.1±3.7	10.8±2.9
	隣側(NS)	2.0±2.6	2.5±1.0	3.3±1.1
	隣側(TI)	2.1±1.2	2.7±1.3	3.4±1.4
	対側	0.8±0.3	1.1±0.8	1.3±0.6
角膜	塗布部	1.1±0.5	1.3±1.0	1.8±1.3
	隣側(NS)	0.3±0.1	0.4±0.2	0.6±0.3
	隣側(TI)	0.4±0.2	0.5±0.2	0.7±0.4
	対側	0.4±0.2	0.5±0.3	0.6±0.1
虹彩―毛様体	塗布部	0.53±0.11	0.61±0.3	0.93±0.1
	隣側(NS)	0.26±0.17	0.34±0.2	0.35±0.1
	隣側(TI)	0.24±0.16	0.31±0.18	0.38±0.1
	対側	0.10±0.004	0.10±0.05	0.14±0.10

NS：鼻側上方,TI：耳側下方　平均値±標準偏差

を示した.重回帰分析の結果,結膜組織内濃度は投与量(p<0.01)および留置時間(p<0.05)の両者と高い容量反応関係を示し,三者の関係は「結膜内濃度(μg/g)＝－6.73＋67.4×投与量(mg)＋1.66×塗布時間(分)」と解析された(表2).

b.強膜内濃度：0.1mg,3分投与で3.3±2.2μg/gと最も低く,0.4mg,3分で17.4±3.4μg/gと最も高かった(表1).0.2mg投与では,塗布時間が1,3,5分と増加するに従って組織内濃度は8.7,10.3,11.3μg/gと増加し,0.1,0.4mgでも同様に塗布時間増加に従って組織内濃度は高い値を示した.また,塗布時間3分では,投与量が0.1,0.2,0.4mgと増加するに従って組織内濃度も3.3,10.3,17.4μg/gと高い価を示した.重回帰分析の結果,強膜組織内濃度は投与量(p<0.01)および留置時間(p<0.05)の両者と高い容量反応関係を示し,「強膜内濃度(μg/g)＝－1.85＋38.2×投与量(mg)＋0.927×塗布時間(分)」と解析された(表2).

c.角膜内濃度：0.1mg,3分投与で0.4±0.3μg/gと最も低く,0.4mg,5分で3.3±1.1μg/gと最も高かった(表1).0.2mg投与では,塗布時間が1,3,5分と延長するに従って組織内濃度は1.3,1.3,1.7μg/gと増加し,0.1,0.4mgでも塗布時間延長に従って組織内濃度は増加した.また,塗布時間3分では,投与量が0.1,0.2,0.4mgと増加するに従って組織内濃度も0.4,1.5,3.3μg/gと高い価を示した.重回帰分析の結果,モデル全体の寄与度が46%と低く,角膜組織内濃度は投与量(p<0.01)とは高い相関を示したが,塗布時間とは有意な関係を示さず,「角膜内濃度(μg/g)＝－0.727＋8.44×投与量(mg)」と解析された(表2).

2)実験2

0.2mg,1,3,5分の結果を表に示す(表3).

MMC投与部の各組織内MMC濃度は,実験1の同投与条件で得られた濃度といずれも有意差はなかった.結膜,角膜,強膜,虹彩ともに塗布部の濃度は隣側耳側および鼻側(p<0.01),あるいは対側(p<0.01)の濃度と比較して有意に高濃度であった.また,投与隣側の耳側と鼻側との各組織内MMC濃度に統計学的有意差はみられなかった.隣側と対側との濃度比較では,結膜,強膜,虹彩・毛様体でのMMC濃度は隣側で対側に比して有意に高かったが,角膜では差はなかった.結膜濃度は塗布時間1分では,塗布部の濃度は9.6±6.9μg/gで,隣側の約3倍,対側の約5倍の濃度であった.留置時間3,5分でも隣側,対側との濃度比はほぼ同様であった.強膜濃度は1分留置の塗布部で7.3±4.2μg/gで隣側の約3倍,対側の8倍以上であった.3,5分留置でも隣側,対側との濃度比はほぼ同様であった.角膜濃度は塗布時間1分の塗布部では1.1±1.5μg/gであり,隣側,対側の約3倍で,3,5分では約2.5倍であった.虹彩・毛様体での組織内濃度は塗布時間1分では,塗布部では0.33±0.7μg/gで隣側の約3倍,対側の約4倍であった.3,5分では隣側との濃度比は約2倍,対側と比較すると約5倍の濃度であった.

2.投与条件と手術成績の関係

MMC投与眼,蒸留水投与眼ともに全例で術直後に1象現を超える範囲の濾過胞が形成された.結膜縫合創からの房水の漏出は全例でなかった.蒸留水群の手術効果持続日数は1～14日(平均値±標準偏差：7±3.7),

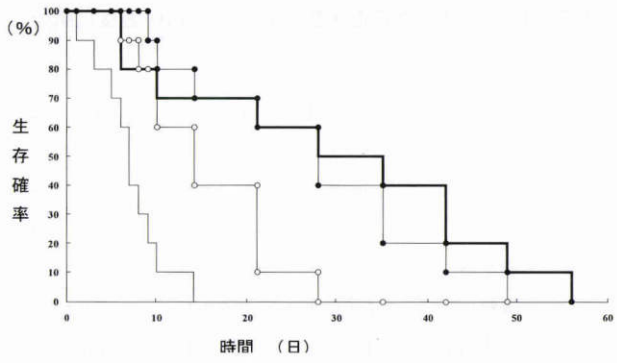

図1　線維柱帯切除術後の手術効果持続期間.
Y：生存確率(%)，X：経過観察期間(日).
—(細)は蒸留水群，—(○)は留置時間1分群，—(●)は留置時間3分群，━(太)は留置時間5分群を示す.

MMC 1分群は6～28日(15±7.1)，3分群は9～49日(27±14.3)，5分群は10～63日(29±18.6)であった.観察期間中，対照眼と手術眼とで眼圧差がありながら濾過胞消失によって効果消失と判定されたのは，蒸留水群で1眼，MMC 1分群で2眼，3分群で3眼，5分群で3眼で，それ以外の例では眼圧差の消失時期と濾過胞消失の時期がほぼ一致していた.各群の効果持続日数を表に示し，Kaplan-Meier生命表法で得られた生存確率を図1に示す.各群での生存確率を比較した結果，蒸留水群とMMC 1分(p=0.007)，3分(p=0.002)，5分(p=0.008)の各群との間にはいずれも有意差があった.MMC 1分群と3分群(p=0.033)，5分群(p=0.046)との間にも有意差があった.MMC 3分群と5分群(p=0.49)の間には有意差がなかった.結膜縫合部からの房水量出，明らかな前眼部感染症，角膜新生血管などの合併症は各群全例でなかった.

IV　考　　按

今回の実験の結果，家兎眼に対するMMC結膜下投与後の組織内MMC濃度は使用するMMC量，留置時間の両者に影響されるものの，前者に大きく依存しており，組織内MMC濃度上昇には留置時間を長くするよりもMMCを増量する方が効果的であることが示された.一方，家兎眼に対する0.04% MMC 0.5 ml(0.2 mg)を用いた濾過手術ではMMC留置時間3分と5分で成績に差がなく，MMC併用線維柱帯切除術では一定以上に組織内濃度を上昇させても濾過効果持続には差がない可能性が示された.

今回の実験ではMMCの一定時間留置，洗浄後直ちに眼球を摘出し，各組織内MMC濃度を測定した.MMC結膜下注射，または結膜下塗布洗浄後のMMC濃度は投与直後から急速に減少することがKawaseら[15]によって報告されていることから，今回得られた値はMMC投与後の最大組織内MMC濃度を反映していると考えれられる.今回の実験の中でのMMC 0.2 mg，5分留置はKawaseらの実験でも行われているが，Kawaseらの塗布，洗浄直後の結膜内MMC濃度(12.3±6.4 μg/g)と今回の実験結果(実験1：14.9±5.0 μg/g，実験2：14.4±7.2 μg/g)は近似しており，このことも今回得られた値がMMC投与後の最大組織内濃度を反映していることを支持している.また，今回の実験ではMMC 0.2 mg投与1，3，5分について実験1と2で異なる家兎を用いて組織内濃度測定を行い，実験再現性の確認を行った.その結果，両実験での結膜，強膜，角膜内のMMC濃度に差がなかったことから，実験結果の再現性は良好と考えられる.さらに，MMCの投与量が使用するスポンジにより変化することが報告[17]されているため，今回の実験ではMMC投与全例で当科においてMMC併用線維柱帯切除術に使用している眼科手術用マイクロスポンジ(MQA®，イナミ)を使用し，スポンジの相違による組織内濃度の変化を最小限にするようにした.今回の家兎を用いて得られた結果がそのまま人眼に当てはまるわけではないが，Kawaseら[15]の報告では，人眼線維柱帯切除術に際してMMC 0.04%，5分間塗布洗浄後に切除された線維柱帯MMC濃度が，家兎眼で同様の投与条件で得られた強角膜片から検出されたMMC濃度に近似することが示されおり，今回の測定値は臨床上の参考値として有用性があると考えられる.

今回の実験の結果，組織内MMC濃度は留置時間よりもMMC投与量により強く依存することが判明した.得られた回帰式によれば，結膜では投与量0.1 mgの増加で組織濃度が6.7 μg/g上昇するのに対して，留置時間の1分間延長は組織内MMC濃度を1.7 μg/g上昇させる.このことは，例えば，MMCの投与量が0.2 mg(0.04%，0.5 ml)～0.4 mg(0.08%，0.5 ml)に増加すると，組織濃度は13 μg/g上昇するのに対して，留置時間が3～5分に延長しても，組織濃度は3.3 μg/gの上昇に留まることになる.また，強膜ではMMC投与量が0.2 mg(0.04%，0.5 ml)～0.4 mg(0.08%，0.5 ml)に増加すると，強膜内MMC濃度が7.6 μg/g上昇するのに対して，留置時間が3～5分に延長しても，濃度上昇は1.9 μg/gの上昇に留まることを示している.したがって，組織内MMC濃度を高くすることを目的とすれば同量のMMCを長時間時間留置するよりも，同じ留置時間で投与するMMC濃度を増やした方が優れていることになる.

しかし，Khawら[18]の家兎に対する濾過手術実験では0.04%(0.4 mg/ml)－5分留置の方が0.02%(0.2 mg/ml)－5分留置に比べて眼圧調整成績に優れているものの，前者においてのみ眼内炎，角膜新生血管，結膜からの房水漏出の合併症が観察されたと報告されている.また，人眼における報告でもKitazawaら[5]が手術既往のない原発開放隅角緑内障患者を対象に線維柱帯切除術を行い，術中のMMC 0.02 mg投与と0.2 mg投与例を比較し，0.2 mgの方が眼圧調整成績が良好であったものの，0.2 mg投与例にのみ，白内障の進行，低眼圧黄斑症，処置

の必要な前房消失などの合併症がみられたと報告している．また，Mietz ら[6]は0.02% MMCの留置時間2分と5分では眼圧調整成績に差はなく，5分投与の方が合併症の頻度が高かったと報告している．したがって，MMCの投与量が多く，留置時間が長いほど，すなわち，組織内MMC濃度が増加するほど合併症も増加すると考えられ，不必要なMMCの投与が危険であることは明らかである．

今回のMMC 0.2 mg投与後の部位別組織内MMC濃度測定実験の結果では，投与部のみならず，対側の結膜，角膜，強膜，虹彩・毛様体においてもMMCが検出された．いずれの組織内MMC濃度も留置時間依存性であったが，対側の濃度は留置時間に拘わらず，投与部に比して結膜で15～20%，強膜で10～15%，角膜で30～40%，虹彩・毛様体で15～20%程度であったことから，MMC投与量の増加によって投与部組織内濃度が上昇した場合には対側の組織内濃度も著しく上昇すると考えられる．我々[14]はすでに，MMC 2 mg(0.4%, 0.5 ml)および0.2 mg(0.04%, 0.5 ml)を5分留置した家兎の毛様体を電子顕微鏡で観察し，毛様体上皮に組織学的萎縮変化が観察されることを報告している．この変化は投与直下の毛様体上皮のみならず，対側にも投与量が多いほど強く観察されている．我々の行った実験ではMMC 2 mg(0.4%, 0.5 ml)でも眼圧低下，房水産生低下などの変化は起こっていないが，Mietz ら[13]の報告では，0.05, 0.2, 1.0 mg/mlのMMCを家兎の結膜下に留置した結果，投与直下の毛様体上皮に浮腫，空砲形成，ミトコンドリアの変性が観察されたのみならず，対側にも投与濃度依存性の変化がみられたことが示され，高濃度投与例では1か月後も組織障害が持続したと報告されている．また，MMC(0.5 mg/ml)を輪部周囲結膜下全周に投与すると房水産生が抑制されることも報告[19]されており，MMC投与量の増加は全体の細胞毒性を強め，合併症の発生の一因となり得ることが示されている．したがって，合併症軽減のためにはでき得る限り低濃度のMMCを短時間用いることが望ましいといえる．

これに対して，今回の家兎眼に対する濾過手術実験の結果，0.2 mg−1分留置に比べて3あるいは5分留置が濾過胞維持，眼圧下降効果維持に優れているものの，3分留置と5分留置の間に成績の差がないことが示された．このことはMMC併用濾過手術成績向上の面で，組織内MMC濃度上昇は必ずしも有効性を増加させないことを示唆しており，一定量以上のMMCが不要であることを示している．一方，組織内濃度測定実験でのMMC 0.1 mg−5分留置での結膜，強膜内MMC濃度は濾過手術実験での0.2 mg−1分留置に及ばなかったことから，0.1 mg投与では濾過効果の持続が得られないことが推察される．また，0.2 mg投与時の結膜，強膜のMMC濃度が留置時間1, 3, 5分の間で時間依存性があるとはいえ，その差が数μg/g程度にすぎないことから，MMCの濾過効果持続に関わる至適条件が極めて狭い範囲の組織内MMC濃度に影響されると考えられる．したがって，濾過効果持続を目的としてMMC濃度を単に増加させることは，例えば0.4 mg−1分間留置での結膜MMC濃度(23.0 μg/g)が0.2 mg−5分留置での値(14.9 μg/g)をはるかに上回ることを考えると，多量の不要なMMCを投与することになり，手術に際してMMCの組織内濃度を高める場合には，投与するMMC濃度を上げるのではなく，留置時間を長くすることの方が安全性が高いと考えられる．

文　献

1) **Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M**: Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil. Arch Ophthalmol 109: 1693—1698, 1991.
2) **原　岳, 白土城照, 宮田典男, 江口甲一郎, 高田美貴子**：マイトマイシンCを用いた初回線維柱帯切除術．日眼会誌　99: 1283—1287, 1995.
3) **Skuta GL, Beeson CC, Higginbotham EJ, Lichter PR, Musch DC**: Intraoperative mitomycin versus postoperative 5-fluorouracil in high risk glaucoma filtering surgery. Ophthalmology 99: 438—444, 1992.
4) **Mietz H, Krieglstein GK**: Mitomycin C for trabeculectomy in complicated glaucoma. Ger J Ophthalmol 3: 164—167,1994.
5) **Kitazawa Y, Suemori MH, Yamamoto T, Kawase K**: Low-dose and high-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. Ophthalmology 100: 1624—1628, 1993.
6) **Mietz H, Krieglstein GK**: Short term clinical results and complication of trabeculectomy performed with mitomycin C using different concentrations. Int Ophthalmol 19: 51—56, 1995.
7) **Megevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray AD**: The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. Ophthalmology 102: 84—90, 1995
8) **Neelakantan A, Rao BS, Vijaya L, Grandham SB, Krishnan N, Priya VS,** et al: Effect of the concentration and duration of application of mitomycin C in trabeculectomy. Ophthalmic Surg 25: 612—615, 1994.
9) **Twer A, Anand R, Kooner KS**: Low dose vs high dose mitomycin C with glaucoma filtering surgery in patients with primary open angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 1429, 1994.
10) **Cheung JC, Wright MM, Murali S, Pederson E**: Intermediate-term outcome of variable dose mitomycin C filtering surgery. Ophthalmology 104: 143—149, 1997.

11) **Cohen JS, Novac GD, Li ZL**: The role of mitomycin treatment duration and previous intraocular surgery on the success of trabeculectomy surgery. J Glaucoma 6: 3—9, 1997.
12) **Morrow GL, Stein RM, Heathcote JG, Ikeda DJV, Feldman F**: Ocular toxicity of mitomycin C and 5-fluorouracil in the rabbit. Can J Ophthalmol 29: 268—273, 1994.
13) **Mietz H, Addicks K, Diestelhorst M, Krieglstein GK**: Extraocular application of mitomycin C in a rabbit model: Cytotoxic effects on the ciliary body and epithelium. Ophthalmic Surg 25: 240—244, 1994.
14) **原 岳, 小幡博人, 白土城照, 新家 真**：マイトマイシンCの家兎毛様体への細胞毒性. 日眼会誌 102: 88—94, 1998.
15) **Kawase K, Matsushita H, Yamamoto T, Kitazawa Y**: Mitomycin concentration in rabbit and human ocular tissues after topical administration. Ophthalmology 99: 203—207, 1992.
16) **増池健年, 大嶽純一, 小野栄吉, 武本宣教**：血漿および組織中のマイトマイシンCのクロマトグラフィによる分析法と安全性. 医学の歩み 157: 383—384, 1991.
17) **William JF, Dean WC, Sandra LB**: Mitomycin trabeculectomy: The microsurgical sponge difference. J Glaucoma. 4: 86—90, 1995.
18) **Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Smith MF, McGorray S**: Effects of intraoperative 5-fluorouracil or mitomycin C on glaucoma filtration surgery in the rabbit. Ophthalmology 100: 367—372, 1993.
19) **Kee C, Pelzek CD, Kaufman PL**: Mitomycin C suppresses aqueous humor flow in cynomolgus monkeys. Arch Ophthalmol 113: 239—242, 1995.