

硝子体手術後の瞳孔フィブリン膜に対する 組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA) 治療

前野 貴俊*, 前田 直之*, 池田 恒彦**, 田野 保雄*

*国立大阪病院眼科, **大阪大学医学部眼科学教室

要 約

今回我々は硝子体手術後、瞳孔に厚い膜状のフィブリンを析出した無水晶体眼14例14眼に対して、角膜輪部より前房内へ25 μ gの recombinant tissue plasminogen activator (tPA) を投与した。注入30分後にフィブリンは菲薄化して経瞳孔的に硝子体腔内の気体が透見できる程度にまで分解され、さらに注入60分後では、1例を除きフィブリンは完全に消失し、著明な副作用を示す所見は認めなかった。またフィブリンが完全に分解されたことを確認の上、角膜輪部より液空気置換を施行してフィブリン分解産物 (fibrin degradation products, FDP) を含む眼内液を排除したところ、炎症増悪に関与すると考えて排除した FDP 濃度は、160 \pm 250 μ g/mlと正常人に比べて有意に高値であった。tPA は硝子体手術後の析出フィブリン分解に対して有効であるが、フィブリン分解によって生ずる FDP は液空気置換等の手段で速やかに排除されるべきではないかと考える。(日眼会誌 95: 1124-1128, 1991)

キーワード: プラスミノゲンアクチベーター(tPA), フィブリン, 硝子体手術, フィブリン分解産物(FDP)

Tissue Plasminogen Activator Treatment of Postvitrectomy Pupillary Fibrin Membrane

Takatoshi Maeno*, Naoyuki Maeda*, Tsunehiko Ikeda** and Yasuo Tano*

*Eye Clinic, Osaka National Hospital

**Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

Abstract

Twenty-five micrograms of human recombinant tissue plasminogen activator (tPA) was injected via the corneoscleral limbus of 14 postvitrectomy aphakic eyes with prominent pupillary fibrin membranes. Fibrinolysis by tPA was initiated by thirty minutes after the injection, and the fibrin membrane was completely dissolved within sixty minutes. No toxicity attributed to tPA was observed clinically. Intraocular fluid was obtained during fluid-gas exchange after complete dissolution of fibrin and analyzed for decomposed fibrin products (FDP). Intraocular FDP was significantly higher (160 \pm 250 μ g/ml) than normal after tPA treatment. Intraocular tPA administration is a potent modality to treat postvitrectomy fibrin membrane. Fluid-gas exchange must be performed to eliminate as much FDP as possible to reduce postoperative inflammation. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 1124-1128, 1991)

Key words: Recombinant tissue plasminogen activator (tPA), Fibrin, Vitrectomy surgery, Fibrin degradation products (FDP)

別刷請求先: 540 大阪市中央区法円坂2-1-14 国立大阪病院眼科 前野 貴俊
(平成2年12月14日受付, 平成3年2月19日改訂受理)

Reprint requests to: Takatoshi Maeno, M.D. Eye Clinic, Osaka National Hospital.
2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka 540, Japan

(Received December 14, 1990 and accepted in revised form February 19, 1991)

I 緒 言

硝子体手術は、その技術・器具の開発に伴い手術成績にも目覚ましい向上を示しているが、一方難治症例は、手術侵襲も強いだけでなく複数回の手術を要することもしばしば経験し、術後併発症も数多く認められる。その中でも術後瞳孔に生ずる厚い膜状の析出フィブリンは重篤なもので、術後の眼底検査を妨げるばかりでなく網膜硝子体前部増殖性病変に関わると考えられる。これはステロイド剤等既存の薬剤に抵抗性で消失せず、従来有効な治療法はなかった。1988年 Williams ら¹⁾によって術後析出フィブリンに対して recombinant tissue plasminogen activator [Genentech, South San Francisco, Calif.] (以下 tPA と略す) の有効性が報告された。今回我々は、術後瞳孔に生じた厚い膜状の析出フィブリンに tPA を用いてその効果を検討し、若干の知見を得たので報告する。

II 対象および方法

我々が施行した方法は、1989年8月より1990年4月の間に国立大阪病院眼科において硝子体手術を施行し、術後瞳孔に厚い膜状の析出フィブリンを生じた14例14眼に対して tPA を投与した。塩酸オキンプロカイン点眼局所麻酔の後、角膜輪部より27G 針を用いて前房内へ Williams ら¹⁾の報告に従い、同濃度の25 μ g/100 μ l の tPA を100 μ l 注入し、伏臥位にて作用発現を

まち、注入後30分および60分後に瞳孔のフィブリン状態を細隙灯顕微鏡にて観察した。フィブリンが完全に分解されたことを確認の上、20%SF₆または14%C₃F₈にて角膜輪部より液空気置換を施行してフィブリン分解産物 (fibrin degradation products, 以下 FDP と略す) を含む眼内液を排除した。排除した FDP を含む眼内液に関して測定可能であった症例は、その FDP 濃度、Enzyme Linked Immunosorbent Assay を用いて tPA 濃度を測定した²⁾。今回我々が対象とした症例は表1のごとく、既往手術回数は1~5回だがここにあげた術前状態および術式は、術後瞳孔に厚い膜状フィブリンを生じ、tPA 使用となった時のものをあげた。症例1および3の水晶体囊外摘出術も水晶体核娩出時の術式で、術終了時には全症例水晶体全摘出眼となっている。また硝子体腔も14%C₃F₈で置換されている。2例を除きすべて術翌日より瞳孔に著明な厚い膜状のフィブリンを認め、ステロイド治療等に抵抗性で tPA 治療の対象となっている。なお対象全例に対して本研究について十分な説明をし、文書における同意を得た。

III 結 果

tPA 注入後、症例9を除き60分でフィブリンの消失を認めた。いずれの症例も瞳孔に認められた著明な厚い膜状のフィブリンが、tPA 注入30分後には菲薄化して経瞳孔的に硝子体腔内の気体が透見できる程度にまで分解された。さらに注入後60分では、フィブリンは

表1 全症例の術前・術後について

年齢	性	基礎疾患	術前状態	術式	フィブリン析出 (術後)	tPA 注入 (術後)	フィブリン状態 30分後	60分後	FDP 濃度 (μ g/ml)	眼内液の tPA 濃度 (μ g/ml)	フィブリン再析出	副作用・毒性	最終観察時	
1	57	女	PDR	TRD	PPV, ECCE	1日目	23日目	+	-		注入1日後	なし	非復位	
2	60	男	RRD	PVR	PPV, PPL	1日目	2日目	-	-		なし	なし	復位	
3	60	女	RRD	PVR	PPV, ECCE	1日目	6日目	-	-	23	なし	なし	復位	
4	58	男	RRD	RRD	PPV, PPL	2日目	2日目	±	-	19	なし	なし	復位	
5	78	男	RRD	PVR	PPV	1日目	4日目	-	-		注入4日後	なし	復位	
6	13	女	RRD	PVR	PPV, PPL	1日目	16日目	+	-		なし	なし	非復位	
7	71	男	BRVO	PVR	PPV, PPL	1日目	5日目	±	-	28	なし	なし	非復位	
8	27	男	FEVR	PVR	PPV, PPL	1日目	2日目	+	-	2	0.6	注入2日後*	なし	復位
9	38	女	FEVR	PVR	PPV	1日目	6日目	+	+		なし	なし	復位	
10	64	男	RRD	PVR	PPV, PPL	1日目	2日目	+	-	262	注入2日後*	なし	復位	
11	60	女	PDR	TRD	PPV, PPL	4日目	5日目	-	-		注入2日後	なし	復位	
12	53	男	RRD	PVR	PPV	1日目	4日目	±	-	624	なし	なし	非復位	
13	71	男	RRD	PVR	PPV	1日目	2日目	+	-		8.5	注入1日後*	なし	復位
14	45	男	RRD	PVR	PPV	1日目	1日目	±	-		1.6	注入1日後*	なし	復位

RRD: 裂孔原性網膜剥離, TRD: 牽引性網膜剥離, PDR: 増殖糖尿病網膜症, PVR: 増殖性硝子体網膜症, BRVO: 網膜静脈分枝閉塞症, FEVR: 家族性滲出性硝子体網膜症, PPV: 経毛様体扁平部硝子体切除術, PPL: 経毛様体扁平部水晶体全摘出術, ECCE: 水晶体囊外摘出術。

* フィブリン再析出当日に再度 tPA を使用



図1 家族性滲出性硝子体網膜症にて経強膜手術および硝子体手術を計3回施行されたが復位を得られず、増殖性硝子体網膜症の診断で当科において経毛様体扁平水晶体切除術・硝子体切除術・気圧伸展網膜復位・眼内光凝固・14% C_3F_8 によるガスタンポナーデを施行した。術翌日よりフィブリン析出を認めた。

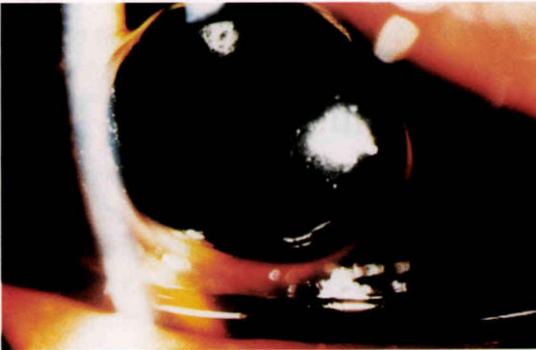


図3 注入後60分では、フィブリンは完全に消失しており細隙灯顕微鏡上著明な副作用を示す所見は認めていない。

完全に消失しており、細隙灯顕微鏡上著明な副作用を示す所見は認めていない(図1, 2, 3)。また症例9も120分後にはフィブリンの完全消失を認めた。FDP濃度に関しては、合併症のない白内障手術予定患者の術直前に採取した前房水では平均値が $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下($n=5$)であったのに対して、tPA使用後液空気同時置換を施行して排除した眼内液では平均値が $160\pm 250\mu\text{g/ml}$ ($n=6$)と有意に高値であった。またtPA濃度は、注入時 $250\mu\text{g/ml}$ [$25\mu\text{g}/100\mu\text{l}$]であったものが、液空気同時置換後の排除した眼内液では平均値 $6.1\pm 6.1\mu\text{g/ml}$ ($n=4$)であった。フィブリンの再析出に関しては7症例認めたが、著明なものは表1の症例1, 8, 10, 13, 14の5症例で、症例1はtPA使用翌日に



図2 同日tPAを使用し、30分後には厚い膜状のフィブリンが菲薄化した。

再析出し、糖尿病網膜症で観察期間も長かったため同日再手術となった。症例13および14はtPA使用翌日に、症例8および10は2日後にフィブリンが再析出した。これら4症例は可及的速やかにtPAを再度使用して60分後にはフィブリン消失を認め、以後ステロイド加療のみでフィブリン析出は生じなかった。また全症例著明な副作用は認めなかった。

IV 考 按

tPAは正常人房水中にも含まれており、その量は $0.8\pm 0.17\text{ng/ml}$ である。その働きとして、隅角線維柱帯において糖蛋白を調節して房水流出率の均衡を保つこと、前房出血時に生じるフィブリン分解作用、外傷性前房出血時アミノカブロン酸に拮抗して上昇しフィブリン析出を阻止すること等が推定されている³⁾。

今回我々が使用した recombinant tPA は家兎における実験で、フィブリン分解に際して生ずる毒性・副作用を眼圧・角膜厚・炎症所見・水晶体混濁・網膜電位・組織学的所見において検討し⁴⁾⁵⁾、いずれも異常を認めず安全性が確認されている。またその作用効果も実験で好成績が報告されている^{1)4)~9)}。

tPAの主な特性としては、その分解作用機序で析出フィブリン塊の表面にフィブリン出現に伴って線溶系前駆体で酵素活性を持たないプラスミノゲンが結合する。フィブリンと結合したプラスミノゲンがtPAによって特異的に活性化されプラスミンとなり、フィブリン-tPA-プラスミン結合をつくってフィブリンを分解することから、過去に用いられてきたヘパリンやウロキナーゼとは異なる。すなわちヘパリンは抗凝固作用を持つもののアンチトロンビンIIIの作用を低下

させ、フィブリン析出を助長させる。またウロキナーゼはプラスミノゲンを活性化するが、フィブリン存在下でのみといった選択性をもたず特異的親和性の低い酵素であった。またヘパリンやウロキナーゼに比べてtPAが副作用・毒性の点でも極めて少なく安全性が高いことが既に論じられている¹⁴⁾。Jaffeら¹⁰⁾は22例中2例に副作用として前房出血を認めているが、いずれも虹彩ルベオーススを伴いこれが出血の原因とされており、その他に著明な副作用は認めていない。本報告には2例含まれているが増殖糖尿病網膜症では破綻性出血を生じやすく、厚いフィブリン膜析出を認めるような重症例では絶対禁忌とはいわないまでもtPA使用に注意を要する虹彩ルベオーススを伴っていることも多い。現在のところ我々の施設では極力使用しない方針である。また我々の対象となった症例でも細隙灯顕微鏡上著明な副作用を示す所見は認めていない。特に我々はtPAによってフィブリンを分解した際、強い化学走性や起炎物質として知られている¹¹⁾FDPが正常人に比べて有意に高値(160±250μg/ml)でありフィブリン溶解後速やかに排除することが必要であると考えられる。そこで、全例においてフィブリン溶解後の眼内液を20%SF₆または14%C₃F₈で置換し、眼外に排除した。またJohnsonら⁸⁾は家兎でtPAの用量反応曲線を求め、25,000IU以上では不変となりフィブリンの非存在下ではその活性が失われていくことを報告しており、液空気置換によってフィブリン分解に消費されなかったtPAはFDPと共にほぼ全て排除されたと考えられ、更に残った微量のtPAも経時的に活性を失なっていくと考えられる。実際に今回の症例中tPA使用後2日以上を経て眼内液を採取できた2例(表1の症例7および10)のtPA濃度は共にほぼ正常値となっていた。更にtPAの特性として作用時間が短いことが挙げられる。全症例30分から120分の間にフィブリンは分解された。対象が異なるため一概に比較できないが、フィブリンによるpupillary blockに対してJaffeら¹²⁾の報告では4時間以内に、また最近のJaffeらの報告¹⁰⁾は3.0±1.0時間で全症例フィブリン分解を認めている。一方フィブリンの再析出は50%(14眼中7眼)で、そのうちtPAを再度用いたものは4眼で以後tPAを繰り返し用いたものはなく、1回のみのもので2回用いたもので著明な副作用等の差はなかった。過去の報告¹⁰⁾でも再析出率は約43%である。今回の症例よりフィブリン析出は2眼を除き術翌日であること、更にtPA処置後約半数に再析出を認めるがうち4

例にtPAを再度初回と同様の方法で投与しても著明な副作用がないことが認められた。よって、難治症例の硝子体手術後(現段階では無水晶体眼に限る)翌日瞳孔に厚い膜状の析出フィブリンを認めた場合速やかにtPA使用し、以後フィブリン再析出が生じ次第tPAを再使用してフィブリンを消失させることが術後眼底検査を可能にするだけでなく、硝子体手術成績の向上につながるのではないかと考える。またtPAは250μg/ml [25μg/100μl] 注入し、フィブリン分解時には6.1±6.1μg/ml (n=4)となっており、この消費量に誤差の大きいことは析出フィブリン量の差によると考えられる。このtPA消費量とフィブリン再析出については症例数も少なく本報告で関連性は認めていない。

我々はtPAを術中、出血に伴うフィブリンや網膜下フィブリン除去のために数例使用した。tPAは術後析出フィブリン分解に関しては作用時間が短いといえるが、硝子体手術中の治療手段として用いる場合作用発現時間が長すぎ、現段階では実用的結果は得られていない。

現在tPAは硝子体手術後の析出フィブリンに対して使用する際濃度を6μg/100μlにまで希釈し、副作用の危険性を少なくともも効果に変わりのないことが報告されてきている¹³⁾。それ以外にも緑内障の濾過手術後、血栓による濾過不全を生じ、眼圧コントロール不可能となった症例に25μgのtPAを濾過瘢痕のある結膜下に注入して眼圧コントロール良好となった報告も発表されており¹⁴⁾、今後眼科領域においても幅広い使用効果が期待される。

文 献

- 1) Williams GA, Lambrou FH, Jaffe GA, et al: Treatment of postvitrectomy fibrin formation with intraocular tissue plasminogen activator. Arch Ophthalmol 106: 1055-1058, 1988.
- 2) Bergsdorf N, Nilsson T, Wallén P: An enzyme linked immunosorbent assay for determination of tissue plasminogen activator applied to patients with thromboembolic disease. Thrombos Haemostas 50: 740-744, 1983.
- 3) Tripathi RC, Park JK, Tripathi BJ, et al: Tissue plasminogen activator in human aqueous humor and its possible therapeutic significance. Am J Ophthalmol 106: 719-722, 1988.
- 4) Snyder RW, Lambrou FH, Williams GA: Intraocular fibrinolysis with recombinant human tissue plasminogen activator. Arch

Ophthalmol 105: 1277—1280, 1987.

- 5) **Lambrou FH, Snyder RW, Williams GA, et al:** Treatment of experimental intravitreal fibrin with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 104: 619—623, 1987.
- 6) **Jaffe GJ, Green GDJ, Mc Kay BS, et al:** Intravitreal clearance of tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 106: 969—972, 1988.
- 7) **Lambrou FH, Snyder RW, Williams GA:** Use of tissue plasminogen activator in experimental hyphema. *Arch Ophthalmol* 105: 995—997, 1987.
- 8) **Johnson RN, Olsen KR, Hernandez E:** Tissue plasminogen activator treatment of post-operative intraocular fibrin. *Ophthalmology* 95: 592—596, 1988.
- 9) **Johnson RN, Olsen KR, Hernandez E:** Intravitreal tissue plasminogen activator treatment of experimental vitreous hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 107: 891—894, 1989.
- 10) **Jaffe GJ, Abrams GW, Williams GA, et al:** Tissue plasminogen activator for post-vitrectomy fibrin formation. *Ophthalmology* 97: 184—189, 1990.
- 11) **Sueishi K, Nanno S, Tanaka K:** Permeability enhancing and chemotactic activities of lower molecular weight degradation products of human fibrinogen. *Thrombos Haemostas* 45: 90—94, 1981.
- 12) **Jaffe GJ, Lewis H, Han DP, et al:** Treatment of postvitrectomy fibrin pupillary block with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 108: 170—175, 1989.
- 13) **Williams DF, Bennett SR, Abrams GW, et al:** Low-dose intraocular tissue plasminogen activator for treatment of postvitrectomy fibrin formation. *Am J Ophthalmol* 109: 606—607, 1990.
- 14) **Ortiz JR, Walker SD, Mc Manus PE, et al:** Filtering bleb thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 106: 624—625, 1988.

Williams GA, Lambrou FH, Jaffe GJ, et al: Treatment of postvitrectomy fibrin formation with intravitreal tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol* 105: 1277—1280, 1987.

Boggs J, Johnson RN, Olsen KR, Hernandez E: Tissue plasminogen activator treatment of post-operative intraocular fibrin. *Ophthalmology* 95: 592—596, 1988.

Johnson RN, Olsen KR, Hernandez E: Intravitreal tissue plasminogen activator treatment of experimental vitreous hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 107: 891—894, 1989.

Jaffe GJ, Abrams GW, Williams GA, et al: Tissue plasminogen activator for post-vitrectomy fibrin formation. *Ophthalmology* 97: 184—189, 1990.

Sueishi K, Nanno S, Tanaka K: Permeability enhancing and chemotactic activities of lower molecular weight degradation products of human fibrinogen. *Thrombos Haemostas* 45: 90—94, 1981.

Jaffe GJ, Lewis H, Han DP, et al: Treatment of postvitrectomy fibrin pupillary block with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 108: 170—175, 1989.

Williams DF, Bennett SR, Abrams GW, et al: Low-dose intraocular tissue plasminogen activator for treatment of postvitrectomy fibrin formation. *Am J Ophthalmol* 109: 606—607, 1990.

Ortiz JR, Walker SD, Mc Manus PE, et al: Filtering bleb thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 106: 624—625, 1988.