

マイトマイシンCを用いた初回線維柱帯切除術

原 岳¹⁾, 白土 城照¹⁾, 宮田 典男²⁾, 江口甲一郎³⁾, 高田美貴子¹⁾

¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾宮田眼科病院, ³⁾江口眼科病院

要 約

手術既往のない原発開放隅角緑内障患者70例80眼に対するマイトマイシンCを併用した線維柱帯切除術の眼圧調整成績, 合併症を検討した。マイトマイシンCは0.04%液0.5mlを吸血用スポンジに含ませ, 強膜弁作製後結膜弁下に3分間留置して使用した。術前眼圧は最大認容薬物療法で21~32 mmHg (24.6±4.3)で, 観察期間は7~24か月(13±3.4: 平均値±標準偏差)であった。Kaplan-Meier生命表法により, 術24か月後の眼圧コントロール率は無治療で81.6%, 点眼併用で92.0%と解析された。合併症として浅前房18眼(23%), 脈絡膜剝離14眼(18%), 低眼圧黄斑症7眼(9%), 白内障進行

5眼(7%)を認めた。マイトマイシンCを併用した線維柱帯切除術は合併症の点で解決すべき点はあるものの, 術後眼圧コントロール成績は従来の代謝拮抗剤非投与, あるいは5-fluorouracil投与線維柱帯切除術と比較して有意に高く($p < 0.05$), 原発開放隅角緑内障の治療法として有用であると考えられた。(日眼会誌99: 1283-1287, 1995)

キーワード: 原発開放隅角緑内障, 線維柱帯切除術, マイトマイシンC

Primary Trabeculectomy for Open-angle Glaucoma with Mitomycin C

Takeshi Hara¹⁾, Shiroaki Shirato¹⁾, Norio Miyata²⁾,
Kouichiro Eguchi³⁾ and Mikiko Takada¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, The University of Tokyo School of Medicine

²⁾Miyata Eye Hospital, ³⁾Eguchi Eye Hospital

Abstract

We examined the results of postoperative intraocular pressure (IOP) control and complications of trabeculectomy with mitomycin C in open angle glaucoma patients who had not undergone any other ocular surgery. The subjects were 80 eyes of 70 patients who underwent surgery with 0.04% mitomycin C as an adjunct for 3 minutes and were followed for 7-24 months (mean±standard deviation: 13±3.4). The preoperative IOP was 21~32 mmHg (mean±standard deviation: 24.6±4.3) in maximum tolerable medications. IOP control ratio, which was analysed with the Kaplan-Meier method at 24 months after surgery was 81.6% without any antiglaucoma medications, vs 92.0% with medications. These values were significantly higher ($p < 0.$

05) than the results of trabeculectomy with 5-fluorouracil or without antimetabolic agents previously performed in our clinic. Shallow chamber in 18 eyes (23%), choroidal detachment in 14 eyes (18%), hypotonus maculopathy in 7 eyes (9%), and cataract progression in 5 eyes (7%) were recognised as complications. Although there are some complications to be conquered, trabeculectomy with mitomycin C seems to be effective in treating primary open angle glaucoma patients. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 1283-1287, 1995)

Key words: Primary open angle glaucoma, Trabeculectomy, Mitomycin C

I 緒 言

線維柱帯切除術の術後眼圧調整成績は代謝拮抗薬5-

fluorouracil(5-FU)の術後結膜下注射により飛躍的に向上したが, その反面, 術後2週にわたる5-FUの結膜下注射を必要とし, また, 合併症として以前には認められな

別刷請求先: 338 埼玉県与野市上落合903 大宮赤十字病院眼科 原 岳
(平成7年5月22日受付, 平成7年8月11日改訂受理)

Reprint requests to: Takeshi Hara M.D. Omiya Red Cross Hospital. 903 Kamiochiai, Yono-shi, Saitama-ken 338, Japan

(Received May 22, 1995 and accepted in revised form August 11, 1995)

かった角膜上皮障害が発生するなどの問題点が指摘されている¹⁾²⁾。近年、5-FUにかわる代謝拮抗薬としてマイトマイシンC(MMC)が使用され^{3)~5)}、5-FUよりも優れた眼圧コントロール成績が報告^{6)~15)}されている。MMCは術中に短時間結膜弁下に塗布するのみで、5-FUと異なり術後の結膜下注射の必要もなく、角膜上皮障害もほとんど認められなくなった。しかし、現在までの報告のほとんどが難治性緑内障を対照とした報告^{7)~9)}であり、原発開放隅角緑内障の初回手術を対象とした報告は少数例での報告¹⁰⁾¹¹⁾が散見されるのみである。今回我々は、内眼手術既往のない原発開放隅角緑内障70例80眼にマイトマイシンCを併用した線維柱帯切除術を施行し、術後平均13か月にわたる経過観察を行ったので報告する。

II 方 法

東京大学医学部付属病院および江口眼科病院、宮田眼科病院で原発開放隅角緑内障と診断された患者のうち、最大認容薬物療法で眼圧コントロールが不良で、かつ、内眼手術既往のない症例70例80眼を対象とした。対象の性別は、男性が38例46眼、女性が32例34眼であった。手術時の年齢は28~83歳(57±14.6:平均値±標準偏差)、術前眼圧は21~32(24.6±4.3)mmHgであった。術後経過観察期間は7~24か月(13±3.4)であった。手術に先立ち、手術内容の説明が主治医から患者に行われ、自由意志による文書での同意を得た。線維柱帯切除術は、①輪部基底の結膜弁作成、②角膜輪部にサイドポート作成、③底辺3mm、高さ3mmの二等辺三角形の強膜半層弁を作成し、④マイトマイシンC塗布、⑤線維柱帯切除、⑥虹彩切除、⑦強膜弁縫合、⑧10-0ナイロン丸針による結膜連続縫合、の順に行った。MMCの塗布は、0.04%マイトマイシンC(マイトマイシン®,協和発酵)約0.5cc(マイトマイシンC約0.2mg)を吸血スポンジ(MQA®,イナミ)小片に含ませ、結膜弁下で強膜上に3分間留置する方法で行った。スポンジを留置後直ちに結膜弁切開部を鑷子で閉鎖し、200mlのリンゲル液で眼球表面を洗浄した。スポンジ除去後も250mlのリンゲル液で結膜下、ならびに強角膜表面を洗浄した。強膜弁の縫合は前房灌流液(Balanced Sault Solution, Balanced Sault Solution Plus®, Alcon Co)をサイドポートから前房内に注入し、強膜弁から漏出がわずかに認められる程度に10-0ナイロンで5~7針縫合した。手術は全例同一の術者が行った。術後療法として、0.1%リン酸ベタメタゾンナトリウム(リンデロン®,塩野義製薬)、0.3%オフロキサシン(タリビット®,参天製薬)を適宜点眼した。術後浅前房、脈絡膜剝離などの早期合併症が生じた症例では、必要に応じて圧迫眼帯あるいは粘弾性物質の前房内注入を行った。術翌日以後濾過胞の形成が不良であったり、眼圧下降効果が不十分と判断された症例ではKrypton laserを用いて縫合糸の切断を施行し、濾過量の増加を図った。

術後は原則として1週間の入院とし、その間は毎日、術後1か月以内は1週毎、その後は1月毎に経過観察を行い、Goldmann 圧平眼圧計による眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査を施行した。

眼圧コントロール成績は眼圧が18mmHgを超えた場合を眼圧調整不良として、Kaplan-Meier 生命表法で算出した¹⁶⁾。算出に当たり、①無治療コントロール:点眼薬あるいは内服薬を使用したか、眼圧コントロール良好でも再手術を行った時点で死亡、②点眼併用コントロール:内服薬を併用したか、再手術を行った時点で死亡、③内服併用コントロール:再手術を行った時点で死亡、の3段階の基準を設け、それぞれの眼圧コントロール確率を求めた。なお、算出に際して、強膜縫合切断による眼圧調整を行った術後1か月以内の眼圧は計算から除外した。視力は視力表で2段階以上の改善を改善、2段階以上の低下を低下、1段階以内の変化を不変とした。

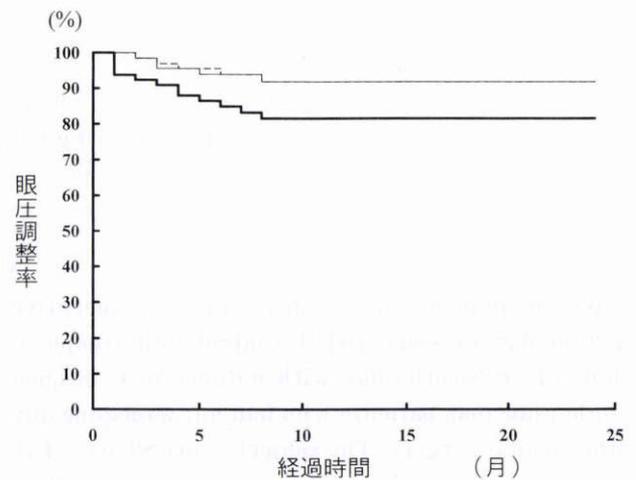


図1 術後眼圧コントロール率。
—:無治療コントロール率, ---:点眼併用コントロール率, ···:内服併用コントロール率

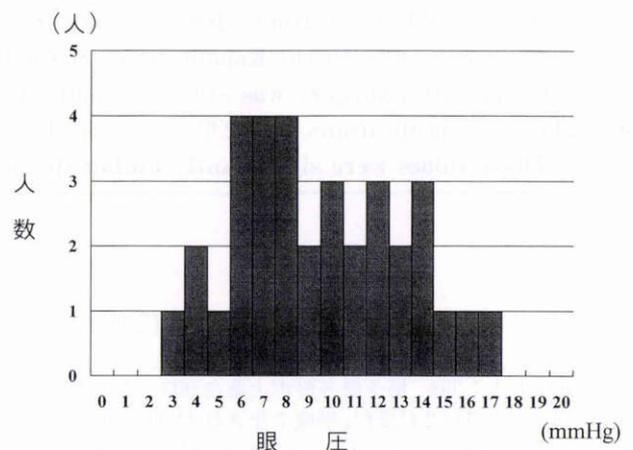


図2 手術施行12か月後の眼圧の分布。
34眼中32眼は無治療、2眼は点眼併用。

表1 術前後の視力の変化

	眼数
改善	2
不変	69
低下	9
合計	80

表2 合併症

合併症	眼数	%
浅前房	18	23
前房出血	10	13
脈絡膜剥離	14	18
結膜創部理解	0	0
角膜上皮血損	1	1
白内障	5	7
低眼圧黄斑症	7	9

III 結果

80眼中強膜縫合糸切断が50眼(63%)で行われた。施術時期は術後1~60日(4.2±9.0:平均値±標準偏差)であった。Kaplan-Meier生命表法を用いて、3つの基準に沿って解析された生存曲線を図1に示す。術後24か月の最終観察時における眼圧コントロール率は無治療で81.6±4.2%,点眼併用で92.0±4.5%,内服併用で92.0±4.5%と解析された。対象の平均観察期間である12か月後の時点での眼圧コントロール良好例34眼の眼圧分布を図2に示す。眼圧は3~17mmHgの間に分布し、平均眼圧は10.2±5.2mmHgであった。このうち、2眼はβ遮断薬点眼を使用しており、残りの32眼は無治療であった。

術直前と最終観察時の視力の変化を表1に示す。視力低下を認めた9眼のうち、白内障の進行によると診断されたものは6眼、低眼圧黄斑症(視力が術前に比し2段階以上低下し、黄斑部皺襞を認め、かつ眼圧5mmHg以下と定義)によると考えられるものが2眼、視野障害進行によるものが1眼あった。術後合併症を表2に示す。術直後に18眼に浅前房が認められたが、前房内粘弾性物質注入を要した1眼を除き全例無治療で回復した。前房出血は10眼に認められたが、いずれも術後3日以内に自然消失した。脈絡膜剥離は14眼に認められたが、浅前房で前房内粘弾性物質注入を要した1眼を除き全例無治療で回復した。低眼圧黄斑症は7眼に認められた。うち、3眼は強膜縫合糸切断後に発症した例で、切断後翌日から眼圧が0~5mmHgとなり黄斑症を発症したが、全例無治療で8週以内に眼圧が6~13mmHgに上昇し、黄斑部皺襞が消失し視力も回復した。残り4眼中2眼では濾過泡への自己血注入により眼圧が各々1ならびに4mmHgから9ならびに12mmHgへと上昇し、黄斑部皺襞消失、視力改善が認められた。他の2眼は眼圧が6,8mmHg前後で

あったため経過観察したところ、黄斑部皺襞が固定化し、視力改善が得られていない。

IV 考 按

手術既往のない原発開放隅角緑内障70例80眼にMMC併用線維柱帯切除術を行った結果、術2年後の無治療で眼圧コントロール率は81.6%と解析された。

これまでのMMCを用いた線維柱帯切除術の報告の中で、原発開放隅角緑内障の初回手術例を対象としたKitazawaら¹¹⁾の報告では、22眼を対象として術後17か月目の無治療眼圧コントロール率は81.8%と算出されている。また、35眼を対象としたChihamaら¹⁰⁾の報告では、点眼療法を含めての眼圧コントロール率は13か月で84.3%と報告されている。今回の80眼を対象とした検討での無治療、ならびに点眼併用眼圧コントロール成績は術後7か月以後変化なく、術後2年目まで各々81.6%、92.0%とほぼ同様の成績であった。

MMC併用線維柱帯切除術の成績の評価には、代謝拮抗剤非投与ならびに5-FU使用線維柱帯切除術との比較が必要であるが、初回手術を対象としての報告では代謝拮抗剤非使用と5-FU使用とMMC使用との比較は未だ行われていない。今回のMMC併用初回線維柱帯切除術の成績を評価するに当たって、当科で報告した原発開放隅角緑内障に対する初回線維柱帯切除術での代謝拮抗剤非投与例、5-FU使用例の成績と今回のMMC使用例の成績を比較すると、術後24か月の時点で無治療眼圧調整率(カット・オフ・レベル21mmHg)は代謝拮抗剤未使用例で15.5%、5-FU使用例で71.8%であるのに対し¹⁾、今回のMMC使用例では、眼圧カットレベルが18mmHg

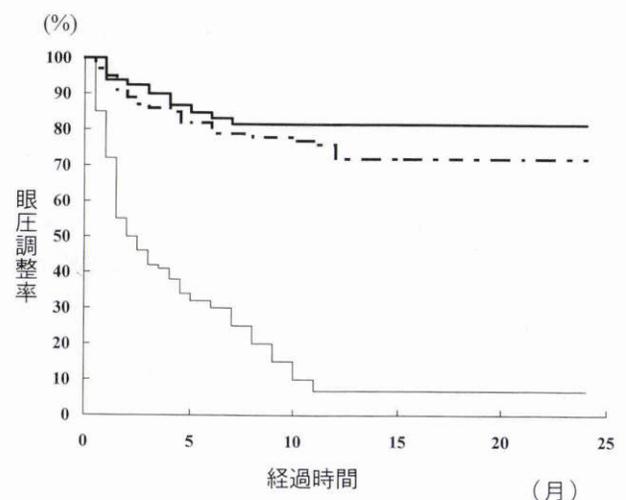


図3 術後眼圧コントロール率の比較。

—: 代謝拮抗剤未使用の場合の眼圧コントロール率(カット・オフ・レベル21mmHg), ----: 5-FU使用の場合の眼圧コントロール率(カット・オフ・レベル21mmHg),: MMC使用の眼圧コントロール率(18mmHg未満)を示す。

表3 合併症の比較

	非投与(%)	5-Fu(%)	MMC(%)
角膜上皮障害	0	38.8	1
前房出血	21.3	9.1	13
浅前房	39.4	29.3	18
脈絡膜剝離	30.9	24.7	18
低眼圧黄斑症	1.1	2.4	9
白内障	7.1	8.2	6

MMC: マイトマイシンC
5-Fu: 5-fluorouracil

であるにもかかわらず、81.6%で、各群の間にいずれもWilcoxon検定で有意差(代謝拮抗薬未使用 vs 5-FU: $p < 0.01$, 5-FU vs MMC: $p < 0.05$)が認められ(図3), MMC併用線維柱帯切除術が従来報告されている難治緑内障に対してのみならず、初回手術例にも有効な治療手段であることは明らかと考えられる。

MMC併用線維柱帯切除術の合併症として現在までに、角膜上皮障害、浅前房、脈絡膜剝離、低眼圧黄斑症、白内障の進行が報告^{10)~15)}されている。現在までに合併症の頻度を代謝拮抗薬非投与、5-FU、MMCの3群を比較した報告はないが、前述の当科での成績と比較すると、代謝拮抗剤非投与に比べて5-FU使用では角膜上皮障害が、MMC使用では低眼圧黄斑症が多く認められている(表3)。角膜上皮障害については5-FU使用線維柱帯切除術の23~46%に対し、MMC併用では0~10%と有意に少ないことが知られているが⁶⁾、今回も1眼に認められたのみであった。5-FUは使用に際して術後1~2週間結膜下注射するのに対し、MMCは術中1回のみ塗布で、かつ、投与後すぐに洗浄しているため、角膜表面にMMCが接触する機会が少なく、このため、角膜上皮障害の発生率が低いと考えられる。浅前房、脈絡膜剝離は代謝拮抗剤非投与、5-FU使用群、MMC使用群ともに高率に認められたが、MMC使用群では他に比べ発生率が低く、今回のMMC使用手術では術後の縫合糸切断を前提として手術が行われ、強膜弁が従来より強めに縫合されたことが、これらの合併症の発症予防に貢献したと考えられる¹⁷⁾。しかし、過剰濾過に関係する合併症である低眼圧黄斑症の発生はMMC使用群で増加しており、強膜弁縫合の強さと浅前房、脈絡膜剝離、あるいは低眼圧黄斑症については今後の検討が必要である。

低眼圧黄斑症の発生率増加はMMC併用線維柱帯切除術の特徴としてあげられ^{18)~22)}、8~22%の発生率が報告されている。今回の検討では低眼圧黄斑症の発生率は9%と従来の報告に比して低い値となり、前述したように術後の縫合糸切断を前提として強膜弁縫合を強めたことが有効に作用したとも考えられる。しかし、当科での代謝拮抗剤非投与、5-FU使用、MMC使用例での浅前房の発生率と低眼圧黄斑症の発生率を比較すると、低眼圧黄斑症の発生は、代謝拮抗剤非投与、5-FU使用とも

に浅前房発症例の1/40, 1/15であるのに対して、MMC使用例では1/2以上であり、強膜弁縫合を強めて過剰濾過を防止したことが低眼圧黄斑症の発症予防に直結したとは考え難い。低眼圧黄斑症は持続する低眼圧に起因し^{18)~22)}、またMMC併用線維柱帯切除術における低眼圧症の発生時期が術後2~23か月にわたっていることから^{19)~23)}、MMCの細胞増殖抑制効果が強力で、長期にわたる過剰濾過を来しやすいことがその原因とも考えられるが、一方MMC投与による毛様体組織の破壊²⁴⁾、あるいは房水産生低下²⁵⁾を認める報告もあり、MMC使用による低眼圧黄斑症の発症に関しては粘膜炎への過剰濾過のみならず、房水産生低下あるいは強膜ぶどう膜流量の増加を含めて、今後の検討が必要と考えられる。

低眼圧黄斑症の治療として、強膜弁再縫合、自己血液注入²³⁾、トリクロロ酢酸の塗布¹⁵⁾などが報告されているが、確実な治療法は不明である。今回認められた7眼の低眼圧黄斑症のうち、4眼は特別な処置なしに眼圧コントロール良好のまま自然治癒、2例は濾過泡への自己血注入により回復したが、残り2眼は眼圧が6~8 mmHgであったため観察したところ、皺襞が固定化し視力回復が得られなかった。低眼圧黄斑症の発症原因ならびに予防法の研究と併せて、発症した低眼圧黄斑症をいつ、どの方法で治療するかについて、今後の検討が重要と考えられる。

今回の検討は経過観察期間が比較的短く、眼圧下降による視野障害の進行停止を論ずるには不十分であるが、今回の検討によってMMC併用線維柱帯切除術は代謝拮抗剤非投与に比べて格段に優れた眼圧調整成績を有し、また5-FU使用に比べても、術後結膜下注射なしに優れた成績の得られる術式であることが明らかとなった。また合併症に関しても、晩期併発症の可能性などについて慎重な観察が必要とされるものの、術中1回の投与で済む簡便性、角膜障害の発生率の低下などもあげられ、マイトマイシンCを併用する線維柱帯切除術は有用な治療法であると考えられた。

文 献

- 1) 庄司信行, 新家 真, 白土城照, 中野 豊: 5-fluorouracil 結膜下注射併用による線維柱帯切除術の5年眼圧コントロール. 日眼会誌 97: 239-246, 1993.
- 2) 中野 豊, 白土城照, 新家 真: 緑内障手術と5-fluorouracil. 臨眼 43: 1929-1933, 1989.
- 3) Jampel HD: Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. Ophthalmology 99: 1471-1476, 1992.
- 4) Kawase K, Nishimura K, Yamamoto T, Jikihara S, Kitazawa Y: Anterior chamber reaction after mitomycin and 5-fluorouracil trabeculectomy. Ophthalmic Surg 24: 24-27, 1993.

- 5) **Palmer SS**: Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 98: 317—321, 1991.
- 6) **Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, Minobe M**: Trabeculectomy with Mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 109: 1693—1698, 1991.
- 7) **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.
- 8) **Ramakrishnan R, Michon J, Robin AL, Krischnadas R**: Safety and efficacy of Mitomycin C trabeculectomy in southern India. *Ophthalmology* 100: 1619—1623, 1993.
- 9) **Shingh G, Kaur J, Dogra A**: Intraoperative mitomycin C in complicated glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 41: 78—80, 1993.
- 10) **Chihara E, Nishida A, Koda M, Yoshimura N, Matsushita M, Yamamoto M, et al**: Trabeculectomy ab externo: An alternative treatment in adult patients with primary angle glaucoma. *Ophthalmic Surg* 24: 735—739, 1993.
- 11) **Kitazawa Y, Suemori MH, Yamamoto T, Kawase K**: Low dose and high dose mitomycin C trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 100: 1624—1628, 1993.
- 12) **Mermould A, Salmon JF, Murray AD**: Trabeculectomy with mitomycin C for glaucoma in black. *Am J Ophthalmol* 116: 72—78, 1993.
- 13) **Mietz H, Kriegelstein GK**: Mitomycin C for trabeculectomy in complicated glaucoma. *Ger J Ophthalmol* 3: 164—167, 1994.
- 14) **川瀬和秀, 松下央美, 山本哲也, 直原修一, 北澤克明**: マイトマイシンCを併用する線維柱帯切除術. *眼科手術* 5: 291—297, 1992.
- 15) **山本哲也, 一園三恵子, 末森央美, 北澤克明**: 正常眼圧緑内障に対する線維柱帯切除術の成績. *日眼会誌* 98: 579—583, 1994.
- 16) **富永右民**: 治療効果判定のための実用統計学. 蟹書房, 東京, 84—89, 1991.
- 17) **Pappo KS, Derick RJ, Weber PA, Kapetansky FM, Baker ND, Lehmann DM**: Late laser suturlysis after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology* 100: 1268—1271, 1993.
- 18) **Blondeau P**: Sodium hyaluronate in trabeculectomy. *Can J Ophthalmol* 19: 306—309, 1984.
- 19) **Kee C, Kaufman PL**: Profound long-term hypotony without maculopathy after trabeculectomy with antimetabolite. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 72: 388—390, 1994.
- 20) **Geijssen HC, Greve EL**: Prevention of hypotony after trabeculectomies with Mitomycin C. *Doc Ophthalmol* 85: 45—49, 1993.
- 21) **Shields MB, Scroggs MW, Sloop CM, Simmons RB**: Clinical and histopathologic observations concerning hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 116: 673—683, 1993.
- 22) **Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS**: Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 116: 314—316, 1993.
- 23) **Wese JB**: Treatment of chronic postfiltration by intrableb injection of autologous blood. *Arch Ophthalmol* 111: 827—830, 1993.
- 24) **Mietz H, Diestelhorst M, Addicks K, Kriegelstein GK**: Toxic changes in the ciliary epithelium after episcleral application of Mitomycin C. An animal experimental study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 997, 1993.
- 25) **Kirchhof B, Diestelhorst M**: The effect of Mitomycin C on the aquaous humor dynamics in glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 815, 1993.