

5-Fluorouracil を併用した trabeculectomy の成績

桑元 順子, 尾島 真

難治緑内障13例14眼に対し trabeculectomy の術後5-fluorouracil (5-FU) の結膜下注射を行い, その手術成績を5-FU を併用しない場合の手術成績と比較して検討した. 経過観察期間中に5-FU 投与群14眼中10眼 (71%), 5-FU 非投与群19眼中10眼 (53%), が術後21 mmHg 以下の眼圧にコントロールされた. 術後合併症は脈絡膜剥離, 角膜びらん, 浅前房, 結膜創離開がみられ, 前二者は5-FU 投与群に多かったが重篤なものはなかった. 角膜びらんの発生は5-FU 注入時に30 G 針を使用することにより減少した.

5-FU の併用は難治緑内障患者, 特に50歳未満の若年患者および濾過手術再手術例に有意に有効であった. (平成6年3月2日採用)

Trabeculectomy with 5-fluorouracil

Junko Kuwamoto and Makoto Ojima

We conducted a retrospective study to determine the efficacy and safety of subconjunctivally injected 5-fluorouracil after trabeculectomy in 14 eyes with poor surgical prognosis. Ten (71%) of 14 eyes in the 5-fluorouracil group and 10 (53%) of 19 eyes in the standard group were classified as successes, defined by a postoperative intraocular pressure (IOP) under 21 mmHg during the follow-up period. Complications in the 5-fluorouracil treatment group were corneal epithelial defects, choroidal effusion, conjunctival wound gap, shallow anterior chamber, but most of them were self-limited and amenable to therapy. Filtering surgery with postoperative subconjunctival 5-fluorouracil controlled an IOP in the eyes with previous failed filtering surgery, and in the young patients. (Accepted on March 2, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20 (2) : 115-119, 1994

Key Words ① Glaucoma ② Trabeculectomy with 5-fluorouracil

緒 言

現在, 緑内障手術としては濾過手術の1つである trabeculectomy が基本術式の1つとなっている. しかし, 本術式の成功率は1/2程度であり,

決してよいとはいえない. 難治性緑内障, すなわち新生血管緑内障¹⁾, 若年緑内障^{2),3)}, 無水晶体眼緑内障⁴⁾, ぶどう膜炎による緑内障^{5),6)}, 過去に trabeculectomy の失敗した症例^{7),8)}ではさらに下回る治療成績が報告されている.

trabeculectomy の失敗の主な原因は, 濾過部

の過剰な瘢痕により房水流出路が閉塞することであると考られている。この生体反応を抑制して手術成績を向上させるため、現在種々の抗悪性腫瘍剤が研究され、そのうち 5-fluorouracil (5-FU) と mitomycin (MMC) が臨床使用されている。

今回、我々は trabeculectomy に 5-FU の結膜下注射を併用し、5-FU 非投与群の手術成績と比較したのでその結果を報告する。

方法および対象

1. 手術適応

川崎病院眼科にて、最大許容量の薬物治療および argon laser trabeculoplasty 施行にもかかわらず、眼圧コントロール不良となった症例に trabeculectomy を施行した。

2. 手術方法

trabeculectomy は、以下のごとく行った。角膜輪部より 5~7 mm のところで結膜を切開し、長さ 4 mm、幅 4 mm の半層強膜弁を作成して、長さ 3 mm、幅 1 mm の線維柱帯切除および虹彩切除を行った。強膜弁は 10-0 Nylon[®] でまたは 5 糸、あるいは 8-0 Virgin silk[®] で 5 糸端々縫合を行い、結膜弁は 10-0 Nylon[®] または 8-0 Virgin silk[®] または 5-0 Catgut[®] で連続縫合した。

3. 5-FU 投与群

1991年4月から1993年3月までに、当科で手術を施行された各種緑内障患者のうち、いわゆる難治症例に対して術後 5-FU の結膜下注射を以下のごとく行い、6 カ月以上経過観察された 13例14眼を対象とした (Table 1)。過去に濾過手術の既往のある患者は14眼中5眼であった。年齢は37~71歳(平均60.3±10.3歳)、経過観察期間は、7~29 カ月(平均16.5±7.4カ月)であった。

静注用 5-FU[®] (協和醗酵(株)) 250 mg/A のうち 5 mg

をとり術創対側に結膜下注射を行い、そして結膜嚢を十分に洗浄した。初期の5眼では生食にて希釈し0.5 ml を 27 G 針を用いて投与した。その後は希釈せず0.1 ml を 30 G 針を用いて投与した。5-FU は原則として術翌日、あるいは術後2日目より開始し、術後1週間は毎日1回、第2週目からは濾過胞の形成をみながら投与した。なお、角膜びらんがみられた症例では適宜投与を中止し、また眼圧上昇傾向がみられた症例では術後数週たっても投与を再開した。5-FU 総投与量は 4~60 mg (平均 34.6±18.6 mg) であった。

4. 5-FU 非投与群

解析の対照として1987年1月~1991年3月までに trabeculectomy 単独手術が施行され、6 カ月以上経過観察された各種緑内障患者 (Table 1) 19例19眼を用いた。過去に濾過手術の既往のある患者は19眼中1眼であった。年齢は22~78歳(平均61.9±15.2歳)、今回の解析の対象とした経過観察期間は、5-FU 投与群の成績と比較する目的で長期に経過をみている場合には術後2年の時点の手術成績を調査したため7~24カ月(平均17.4±7.4カ月)となっている。

5. 眼圧コントロールの判定

眼圧下降点眼剤の使用の有無にかかわらず 21 mmHg 以下にコントロールできたものを成功とし、眼圧下降内服薬を使用しても、21mmHg 以上の眼圧が連続して3回以上測定された場合、失敗と判定した。

結 果

1. 眼圧コントロール

Table 1. Classification of glaucoma

	5-FU 投与群 14眼	5-FU 非投与群 19眼
原発性開放隅角緑内障	1 眼	3 眼
原発性閉塞隅角緑内障	3 眼	2 眼
続発性開放隅角緑内障	3 眼	6 眼
続発性閉塞隅角緑内障	6 眼	5 眼
新生血管緑内障	1 眼	2 眼
分類不能	0 眼	1 眼

最終経過観察時点での眼圧コントロールの成功率は、5-FU 投与群71% (14眼中10眼)、非投与群53% (19眼中10眼) と諸家の報告^{8),9)}に一致する成績を示し、5-FU 投与群の方が成功率が高かったが、統計学的には有意差は認められなかった。

しかし、過去に trabeculectomy 等の濾過手術が施行された症例に限って比較すると成功率は5-FU 投与群は60% (5眼中3眼)、非投与群0% (1眼中0眼) であり、有意差を認めた ($p < 0.05$) が、初回手術例では差はなかった (Tables 2, 3)。失敗例のうち術後1カ月以内に眼圧コントロール不良と判定されたものは5-FU 非投与群9眼中5眼 (56%)、5-FU 投与群4眼中0眼 (0%) で有意差を認めた ($p < 0.05$)。年齢別に5-FU の効果を見ると (Table 4) 50歳以上では差はなかったが、50歳未満の若年症例においては5-FU 非投与群は3眼中全例眼圧コントロールに失敗したが、投与群は2眼中1眼で眼圧コントロールに成功し、両群間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。

2. 合併症

術後に認められた合併症を Table 5 に示す。脈絡膜剝離、角膜びらんは、5-FU 投与群に有意に高率にみられた ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

角膜びらんは、5-FU の投与を開始して約2週間後 (10~21日後) に発生し、2眼にフィブロンネクチン点眼を使用し、他はビタミンB点眼および眼軟膏のみで3日~2週間で治癒した。また、角膜びらの発生率は結膜下注射時に使用した針が27G針のときは83% (6眼中5眼) に認められたが、結膜嚢内へ薬剤の漏出を防ぐために30G針に変更してからは発生率は13% (8眼中1眼) に激減し有意差を認めた ($p < 0.01$)。

結膜創離開を生じて、前房消失をきたした症例はなく、5-FU 投与群は1~2日で自然に漏出は停止した。非投与群の1眼では縫合を追加した。

Table 2. Surgical outcome in eyes that had undergone prior filtering surgery.

再手術例	眼圧コントロール	
	成功	失敗
5FU (+)	3眼	2眼
5FU (-)	0眼	1眼

(χ^2 検定 $p < 0.05$)

Table 3. Surgical outcome in eyes that had undergone no prior filtering surgery.

初回手術例	眼圧コントロール	
	成功	失敗
5FU (+)	7眼	2眼
5FU (-)	10眼	8眼

(χ^2 検定有意差なし)

Table 4. Surgical outcome by patient age

50歳未満	眼圧コントロール	
	成功	失敗
5FU (+)	1眼	1眼
5FU (-)	0眼	3眼

(χ^2 検定 $p < 0.05$)

50歳以上	眼圧コントロール	
	成功	失敗
5FU (+)	9眼	3眼
5FU (-)	10眼	6眼

(χ^2 検定有意差なし)

Table 5. Postoperative complication

	5-FU 投与群	5-FU 非投与群
浅前房	3眼 (21%)	4眼 (21%)
脈絡膜剝離	5眼 (35%)	2眼 (11%)
結膜創離開	3眼 (21%)	1眼 (5%)
角膜びらん	6眼 (43%)	0眼 (0%)
フィブリン析出	0眼 (0%)	2眼 (11%)

考 按

5-FU はピリミジン代謝拮抗剤でチミジン合成酵素を競合的に阻害する作用があり、DNA の合成を阻害し線維芽細胞増殖抑制作用¹⁰⁾により濾過胞の瘢痕形成を防ぐといわれている。

Trabeculectomy 単独手術の場合、原発性開

放隅角緑内障, 原発性閉塞隅角緑内障, 続発性緑内障等の5年間の眼圧コントロール率(21 mmHg以下)は56%という報告³⁾があるが, ぶどう膜炎による続発性緑内障では40~74.7%^{5),6)}, 血管新生緑内障では術後6カ月の時点で46%¹¹⁾と術後成績は不良で, 手術成績のよい原発性開放隅角緑内障でさえ手術回数を重ねるほど眼圧コントロール率は低下していく⁸⁾. こうした濾過手術の不成功は, 線維芽細胞の増殖により創部の癒着化が生じ濾過障害をきたすことによると考えられている. そこで, この線維芽細胞の増殖を抑制することが本術式の成功率を向上させるとして5-FUの併用が試みられている.

今回我々は, trabeculectomy 術後に5-FUの結膜下注射を行い良好な手術成績を得た. 5-FU非投与群との間に統計学的有意差を認めなかったのは, 5-FU投与群は難治症例から選ばれたのに対し, 非投与群は調査期間中にtrabeculectomy 単独手術が施行された全症例であるため, 比較的予後のよい症例を含んでいたためと考えられる. 症例数は少ないが, 濾過手術成績が不良といわれる複数回の濾過手術の既往のある患者および若年患者では5-FUの併用の有効性を認めた. こうした症例では5-FUの併用は特に有用であると考えられた. また, trabeculectomy は, 術後1年以上過ぎると眼圧の上昇してくる症例がほとんどないことから初期故障型²⁾とされる術式であり, 我々の成績でも5-FU非投与

群では失敗例のうちの約半数例は術後1カ月以内に眼圧が上昇したが, 5-FUの併用によりこの早期不成功率を低下させることができた. そのことが5-FU併用の手術成績の向上につながっていると考えられた.

しかし, 5-FUにはRNA合成阻害作用もあり, 角膜上皮細胞や結膜上皮細胞などの代謝の盛んな組織も障害しやすい. そのため, 5-FUを併用するようになってから, 角膜上皮欠損や結膜創離開という合併症が高率にみられるようになったと報告されている¹²⁾.

角膜上皮欠損は5-FU投与開始10日目から21日目の間(平均13.8日目)に発症し, 7日目で投与中止した症例にもみられた. これは, 角膜上皮のturn over rateが1~2週間¹³⁾であることに一致していると考えられた.

角膜上皮欠損の発生は, 5-FU注入時に30G針の使用と結膜嚢内の洗浄により減少できるとの報告⁹⁾があり我々も試みてみた結果, 発生率は減少した.

trabeculectomyの際の5-FUの併用は, 角膜上皮欠損や結膜創離開などの合併症の発現があるものの軽微であり, 濾過嚢を良好に保ち, 手術成績を向上させる上で有用である. 5-FUの安全で有用な使用のためには術後の注意深い経過観察ならびに5-FUの投与量および間隔の決定が重要であると考えられた.

文 献

- 1) Allen RC, Bellows AR, Hutchinson BT, Murphy SD: Filtration surgery in the treatment neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 89: 1181-1187, 1982
- 2) 中谷 一: Trabeculectomy の適応と成績. *眼科臨床医報* 78: 787-791, 1984
- 3) 古賀市郎, 清水 勉, 有田達生, 大平和彦, 布田龍祐: Trabeculectomy の手術効果—術後5年間の長期観察結果—. *眼紀* 35: 2550-2555, 1984
- 4) Heuer DK, Gressel MG, Parrish RK, Anderson DR, Hodapp E, Palmberg PF: Trabeculectomy in aphakic eyes. *Ophthalmology* 91: 1045-1051, 1984
- 5) 山地真三郎, 木村 嗣, 橋本忠男, 柴原 栄, 中倉博延, 澤 孝一, 河原まき: 2年間の続発緑内障の統計. *眼紀* 28: 739-746, 1977
- 6) 木村香奈子, 岩崎義弘, 清水一弘, 中島正之, 木村 嗣, 東 郁郎: 2年間の続発緑内障の統計—10年前との比較—. *眼紀* 38: 775-779, 1987

- 7) Inaba Z : Long-term results of trabeculectomy in the Japanese : An analysis by life-table method. *Jpn J Ophthalmol* 26 : 361—373, 1982
- 8) 新家 真, 中野 豊, 白土城照 : 線維柱帯切除術の眼圧コントロール率に及ぼす 5-Fluorouracil (5-FU) の効果. *眼紀* 38 : 1138—1143, 1987
- 9) 谷口 徹, 北澤克明 : 5-Fluorouracil の線維柱帯切除術予後の改善効果について. *臨眼* 41 : 575—578, 1987
- 10) Mallick KS, Hajaek AS, Parrish RK : Fluorouracil (5-FU) and Cytarabine (Ara-C) inhibition of corneal epithelial cell and conjunctival fibroblast proliferation. *Arch Ophthalmol* 103 : 1398—1402, 1985
- 11) 森 秀樹, 鴨下 泉, 小川葉子, 劉 文玲 : 血管新生緑内障に対する trabeculectomy の治療成績. *眼科臨床医報* 83 : 2337—2340, 1989
- 12) Heuer DP, Parrish RK II, Gressel MG, Hodapp E, Palmberg PF, Anderson DR : 5-Fluorouracil and glaucoma filtering surgery. II, A pilot study. *Ophthalmology* 91 : 384—393, 1984
- 13) 木下 茂, 大橋裕一 : 角膜クリニック (真鍋禮三編). 東京, 医学書院. 1990, p 6