

氏名 (本籍) 川 瀬 和 秀 (岐阜県)  
 学位の種類 博 士 (医学)  
 学位授与番号 乙 第 1 0 2 7 号  
 学位授与日付 平成 8 年 1 月 17 日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当  
 学位論文題目 Mitomycin Concentration in Rabbit and Human Ocular Tissues  
 after Topical Administration

審 査 委 員 (主査) 教授 北 澤 克 明  
 (副査) 教授 岡 野 幸 雄 教授 植 松 俊 彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

現在、緑内障の眼圧下降を目的とした手術療法として線維柱帯切除術は広く一般に行われている。しかし、術後の眼圧調整不良の原因として創傷治癒過程における線維芽細胞の増殖による濾過胞の癆痕化が問題とされてきた。これに対し従来、線維芽細胞増殖阻害作用を持つ5-fluorouracil (5-FU) が使用されてきた。しかしながら、5-FUは術後頻回の結膜下注射を必要とし、しばしば疼痛を伴う角膜障害を発症するといった問題点を持っていた。そこで、我々は同様な線維芽細胞増殖阻害作用を持ち、術中1回の投与で強力な効果を発現するMitomycin C (MMC) を使用した線維柱帯切除術の基礎研究を行った。本研究では、MMCの眼組織内での薬物動態について動物眼を使用し検討した。

#### 対象と方法

HPLC法：結膜、強膜、前房水を採取し、MMCの濃度として360nmのUV吸収率をHPLC法で測定した。最小検出MMC濃度は、結膜と強膜で  $5 \times 10^{-3} \mu\text{g/g}$ 、前房水で  $5 \times 10^{-3} \mu\text{g/ml}$  で、組織が200mg以下だったときは1/組織重量  $\mu\text{g/g}$  で推量した。

結膜下注射群：眼組織に1回投与後の時間経過におけるMMCの濃度変化を調べるために白色家兎54匹を使用した。点眼麻酔後、0.2, 0.02, 0.002mgのMMCを0.5mlの蒸留水に溶解し、両眼に結膜下注射した。投与直後、0.5, 1, 2, 3, 6, 24, 72, 168時間後に屠殺した。その後、前房水100  $\mu\text{l}$ 、結膜15x15mm、強膜15x7 mmをそれぞれ採取した。2匹4眼がそれぞれの時間と濃度に使用された。-80度で凍結された後、HPLC法でMMC濃度を測定した。

投与後洗浄群：MMC投与後眼球表面を洗浄した場合のMMC濃度を測定するために41匹の白色家兎の各1眼を使用した。静脈注射にて麻酔後、角膜輪部5 mm後方で結膜を切開し耳上側1/4象限の強膜にMMC0.2mg/0.5mlを細切した手術用スポンジに含ませ5分間投与した。その後、投与部位を200mlの生理食塩水で洗浄した。眼組織の採取方法、採取時間、MMC測定法は結膜下注射群と同じにした。

ヒト線維柱帯組織群：術中11例13眼の線維柱帯の組織を採取した。強膜弁作成後、MMC0.2mg/0.5mlを5分間塗布後、生理食塩水250mlで洗浄し、線維柱帯を含む角膜輪部組織を約0.5x0.5x3.0mmの大きさで採取した。組織の重量が少ないため3つあるいは4つの組織を1つのサンプルとした。これにより4つのサンプルが得られた。

#### 結 果

結膜下注射群：組織内MMC濃度は24時間以内に急速に減少した。0.2mgでは72時間以内に、0.02mgでは24時間以内に、0.002mgでは3時間以内に最小検出レベル以下になった。投与後2時間までの半減期は、結膜で0.18~0.3h、強膜で0.20~0.45hであった。前房水は0.5時間でピークに達し、3時間以内に最小検出レベル以下になった。半減期は0.2mgでは0.14h、0.02mg、0.002mgでは濃度が少なすぎるため算出不能であった。

投与後洗浄群：MMC濃度は24時間以内に急速に減少した。平均初期MMC濃度は同量のMMCを結膜下注射したものに比べて、結膜で1/15、強膜で1/5であった。半減期は、結膜で0.3h、強膜で0.32hであった。

ヒト線維柱帯組織群：MMC濃度は平均 $8.4\mu\text{g/g}$ だった。

## 考 察

結膜下注射群：MMCの半減期は、結膜、強膜、前房水で0.18～0.45hであった。5-FUの半減期は結膜で0.38h、強膜で0.43h、MMCをヒトおよび動物に静脈注射した場合の血清の半減期は、ヒトで0.55-0.84h、動物で0.16-0.59hと報告されている。眼組織におけるMMC濃度変化は、血清よりやや速く、5-FUとほぼ同様であった。MMC0.2mg投与後、2時間以内に $10^{-2}\mu\text{g/g}$ より小さくなり、72時間後には $5\times 10^{-3}\mu\text{g/g}$ の最小検出レベルを下回った。この濃度では、ウサギの結膜下線維芽細胞培養の報告では増殖を75%阻害し、ID50は最小検出レベル以下であった。今回の結果では、濾過胞を含む結膜、強膜のMMC濃度は数日以上ID50以上の濃度を維持できないと推定された。

投与後洗浄群：我々はMMC5分間投与後の洗浄は初期のMMC組織濃度を1/5～1/15にすることをみだした。しかし、投与後の洗浄は、MMCの半減期には影響しなかった。

ヒト線維柱帯組織群：術中に採取した輪部組織のMMC濃度（ $8.4\mu\text{g/g}$ ）は投与後洗浄群のウサギの強膜のそれ（ $4.3\mu\text{g/g}$ ）とほぼ同等であった。

MMCは緑内障の濾過手術中に投与されると、増殖抑制効果に関する基礎実験の報告と比較すると、その増殖抑制効果は組織濃度が示すより臨床例においてより長期間持続する。さらに、本実験で明らかにされた組織濃度では5-FU投与に際して行われている線維芽細胞の増殖期間にあたる術後14日間線維芽細胞増殖阻害薬を投与する妥当性を裏付けることはできなかった。したがってMMCが濾過胞機能を持続的に維持する上での瘢痕形成抑制機序についてのさらなる検討が必要と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 川瀬和秀は、線維柱帯切除術におけるMitomycin Cの眼組織濃度を投与濃度、投与法、組織採取時間を変えて測定した。これは家兎眼にMMCを結膜下注射した結膜下注射群、結膜下注射後洗浄した投与後洗浄群、術中の組織を採取したヒト線維柱帯組織群において検討された。結膜下注射群、投与後洗浄群ではMMC濃度は投与後24時間以内に急速に減少し、半減期は0.18～0.45時間の間であった。MMC濃度は洗浄により結膜で1/15、強膜で1/5に減少したが半減期には変化はみられなかった。ヒト線維柱帯組織群でのMMC濃度は投与後洗浄群の強膜と同等であった。このことにより、MMCを使用した線維柱帯切除術において組織内MMC濃度は洗浄によって1/5～1/15に減少し、さらに24時間以内に急速に消失することを明らかにした。

本研究は、MMCの線維柱帯切除術における臨床使用量の決定において、あるいはMMCの研究における基礎データとして極めて有意義な研究である。

---

### [主論文公表誌]

Mitomycin Concentration in Rabbit and Human Ocular Tissues after Topical Administration  
Ophthalmology 99 (2) : 203～207