

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：32682

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25289026

研究課題名(和文)硝子体手術下の眼球内水流動による網膜変性機序の解明と新手術法の提案

研究課題名(英文)Flow in vitreous chamber under vitrectomy and its mechanical effect on retina

研究代表者

榊原 潤 (Sakakibara, Jun)

明治大学・理工学部・准教授

研究者番号：10292533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,900,000円

研究成果の概要(和文)：硝子体腔に灌流液を注入する場合、および、ガスタンポナーデ術後の水と空気が混在する硝子体腔に加速度を加えた場合の、それぞれにおける硝子体腔内の水流動と網膜に作用するせん断応力を、4倍大の眼球模型を用いて実験的に測定した。前者において、最大せん断応力は20G灌流ポートで約59Pa、25Gで約48Paと推定された。後者では、最大せん断応力が約12Paと推定された。両者とも、網膜の接着応力として報告されている値4~266Paに匹敵することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Velocity distribution and wall shear stress in the vitreous chamber during vitrectomy and after gas tamponade has been measured by use of eye model 4 times larger in its dimension. The maximum shear stress was 48Pa at 25G and 59Pa at 20G irrigation port during vitrectomy, and 12Pa after gas tamponade where linear acceleration was applied to the model partially filled with water. These shear stress were comparable to retinal adhesive strength such as 4~266Pa.

研究分野：流体力学

キーワード：硝子体手術 生体内流動 せん断応力 眼科学 画像計測 PIV

1. 研究開始当初の背景

我々の眼球にはレンズとしての水晶体と撮像体である網膜があり、それらの中には硝子体というゲル状組織が存在する(右図)。通常、硝子体は無色透明であるが、硝子体内出血によって血液が混濁すると、視界を遮り、視力を低下させる。また、外力あるいは糖尿病に起因して硝子体が収縮あるいは変形すると、硝子体が接触している網膜にシワが寄ったり孔が開くことがあり、視力障害をもたらす。こうした疾患の外科的治療法として、硝子体を吸引除去する硝子体手術が広く行われている。硝子体手術では、硝子体カッターと呼ばれる先端に可動刃を備えた金属パイプを眼球内に挿入し、硝子体を切りながら眼外へ吸い出す。同時に、眼圧を一定に保つために灌流ポート(右図)から平衡塩溶液(BSS)を注入する。このとき、硝子体が除去されるにつれて、眼内はBSSに置換されるが、灌流ポートから噴出されるBSSによって眼内には激しい流動が生じる。

一方、硝子体手術は網膜剥離の治療にも用いられる。硝子体を除去して空気や不活性ガスと置換するガスタンポナーデ術を行うことで、剥離した網膜と基底部の間に硝子体から液体が供給されるのを抑え、効果的に網膜を基底部に接着できる。空気置換後、眼球内には数日かけて少しずつ体液が戻るため、その間、眼球内は液面を介して気液が共存する。このときに、患者が動いたり眼球を動かしたりすると、眼内の液体が激しく揺れてスロッシングが起きる。このように、硝子体手術に伴って眼球内で激しい流動が生じ、平常時にはあり得ない流体力が網膜表面に作用する。実際に、硝子体手術の合併症として術後網膜剥離があるが、網膜が流体力を受けたことが一因である可能性がある。しかしながら、硝子体手術に関連した眼球内流動に関する研究は、スロッシング時の流速分布をCFDで求めた例が唯一あるだけで、未開拓な領域である。

2. 研究の目的

本研究では、硝子体手術下における硝子体腔の流れ場を捉えること、ガスタンポナーデ術後の水と空気が混在する硝子体腔に加速度を加え、スロッシングを伴う硝子体腔内部流動を捉えること、それぞれの条件下において網膜に作用するせん断応力を求め、網膜に与える影響を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1)硝子体手術下における流れ場

実験装置全体の概略図を図1に示す。流路はモノポンプ、上・下部タンク、アクリル製眼球モデルにより構成されている。流体はモノポンプ、上部タンク、眼球モデル、下部タンク、モノポンプの順番で流れる。モノポンプから眼球モデル内へ直接流体を輸送すると脈動の影響が出るため、タンクを介

して流体を供給した。モノポンプの吐出流量を定めると、上部タンク、下部タンクのヘッド差が一定に保たれ、脈動無く眼球モデル内部に流体を供給できる。

作動流体は、比較的低いレイノルズ数においては粒子の沈殿を抑制するため40wt%グリセリン水溶液を使用し、中～高レイノルズ数においては純水を使用した。作動流体にはトレーサ粒子として蛍光粒子を懸濁した。PIV用Nd-YAGレーザー及びシリンドリカルレンズによって形成されたレーザーシートを眼球モデル下部から照射し、トレーサ粒子を可視化、シート面に対して光軸が垂直となるように設置した高解像度カメラで撮影を行った。ここで、カメラのレンズにはレーザー光を遮断し蛍光のみを透過する光学フィルタを取り付け壁面からの反射を除いた。撮影で得られた粒子画像をPIV法により解析することで、レーザーシート面における速度ベクトル分布を算出した。図2にアクリル製眼球モデルの形状を示す。眼球モデルは、実際のヒトの眼球の約4倍の大きさの径を有するものとして作製した。灌流及び吸入ポートの内径は手術で実際に使用されている器具の約3倍の大きさとなっている。

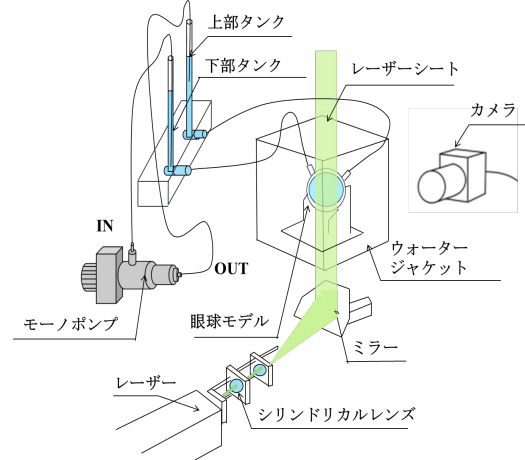


図1 実験装置の概略図

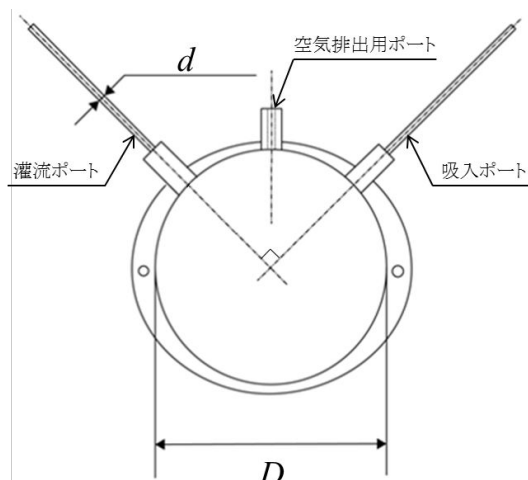


図2 眼球モデルの概略図

また、ノズルはステンレス製である。眼球内径と灌流ポート内径の比を $(=D/d)$ と定義した。実際の手術時のレイノルズ数を

$$Re_0 = \frac{d_0 U_0}{\nu}$$

と定義する。 d_0 は灌流ポートの内径、 U_0 は管断面平均流速、 ν は動粘性係数である。手術時と実験時、それぞれのレイノルズ数と $(=D/d)$ を一致させることで、力学的に相似な流れを再現した。実際の硝子体手術におけるレイノルズ数を以下の表 1 に示す。

ゲージ	d_0 [mm]	γ	Q_0 [ml/s]	U_0 [mm/s]	Re_0
20	0.66	33.3	0.364 ^[1]	1064	780
			0.408 ^[2]	1193	875
25	0.25	88	0.117 ^[1]	2384	660
			0.149 ^[2]	3035	845

表 1 硝子体手術下におけるレイノルズ数

実験に加えて、平板に衝突する軸対称噴流の数値解析を行い、実験値と比較した。数値解析には OpenFOAM を使用した。

(2) スロッシングを伴う流れ場

実験装置全体の概要図を図 3 に示す。実験装置は、アクリル製眼球モデル (図 4, 内直径 $D_m=96\text{mm}$), トラバーサ, カメラ $\times 4$ 台, Nd-YAG レーザから成る。眼球モデルはトラバーサ上のスライダと平行に設置されたレーンとの間に固定されたステンレスの支持台に取り付けられている。眼球モデル内にはグリセリン水溶液を入れ、トラバーサ粒子として蛍光粒子を懸濁した。また、眼球モデルは球形であり、カメラで撮影した際の屈折の影響を少なくするためにウォータージャケットを設置し、眼球モデル内と同じ粘度のグリセリン水溶液を入れた。シリンドリカルレンズによってシート状に広げられたレーザーシートを、眼球モデルの任意の断面を通るように底面からミラーを介して垂直に照射し、カメラでレーザーシート面を撮影した。カメラのレンズ先端には粒子の反射光のみを通す光学フィルタを取り付けた。4 台のカメラ、レーザーはパルスジェネレータを介して PC と接続されており、眼球モデルが任意の位置に来た際に画像を 2 枚撮影するようにした。

眼球モデルはアクリル製の半球を 2 つ合わせて製作した。水晶体側の壁面形状は以下のように決定した。実際のヒトの水晶体は凸レンズのような出っ張りがある形状である。しかし近年、硝子体手術を行う前に水晶体を取り除き、人口の眼内レンズに入れ替える白内障手術を行う場合が多い。そのため、硝子体手術を行う際は水晶体の出っ張りはなくなり、後嚢が平面となる。そのため本研究においては水晶体部が平面のモデルを採用した。トラバーサを駆動することで、眼球モデル

を直線的に運動させた。ここで、Angunawela ら^[3]による数値計算と同一の条件となるようレイノルズ数およびフルード数を合致させた。位置と時間の関係を図 5 に示す。最大加速度は 1.6G である。

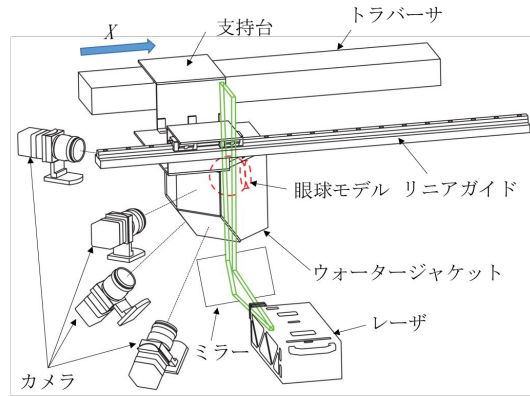


図 3 実験装置概要図

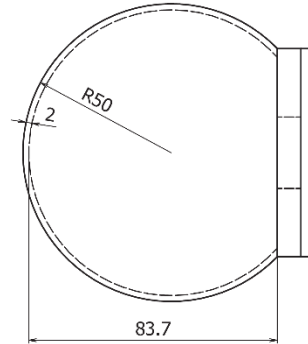


図 4 アクリル製眼球モデル

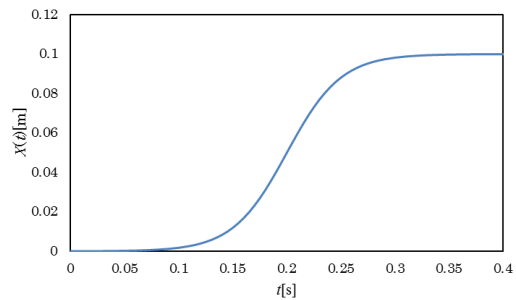


図 5 眼球モデルの運動

網膜に作用するせん断応力、つまり眼球モデル内壁に作用するせん断応力を推定するためには壁近傍の速度勾配を測定できなければならない。そこで本研究では、眼球モデル内の速度分布、速度勾配を得るために 3 次元粒子追跡法 (3D PTV) を用いた。粒子追跡法では一つ一つの粒子を個別に追跡するため、速度勾配が急峻な領域を高い空間解像度で測定できるという特徴がある。速度を算出する手順は以下の通りである。あらかじめ撮影しておいたキャリブレーション画像を用いて、それぞれのカメラの画像座標から物体座

標に変換するための校正関数を求める．次に粒子の3次元位置を算出し，検出された各粒子の連続した2つのフレームにおける変位を求め，時間間隔で除して速度を得る．

4. 研究成果

(1)硝子体手術下における流れ場

眼球モデル内の平均速度の絶対値の分布を図6に示す．赤線は眼球モデル内壁を表しており，上部に還流ポート，右側に吸入ポートが備えられている． $Re=69$ では噴流が吸入ポート方向へ曲がっているが，それ以降のレイノルズ数では灌流ポートから噴出した噴流は曲がらずに壁面に衝突していることがわかる．また， $Re=900$ までは噴流幅の広がりが見られなかったため，層流状態であると考えられる．一方， $Re=1200$ では噴流が層流から乱流へと遷移している様子が確認できた．レイノルズ数が増加するにつれ，遷移する位置が上流側へ移動していく様子も同様に確認できた．

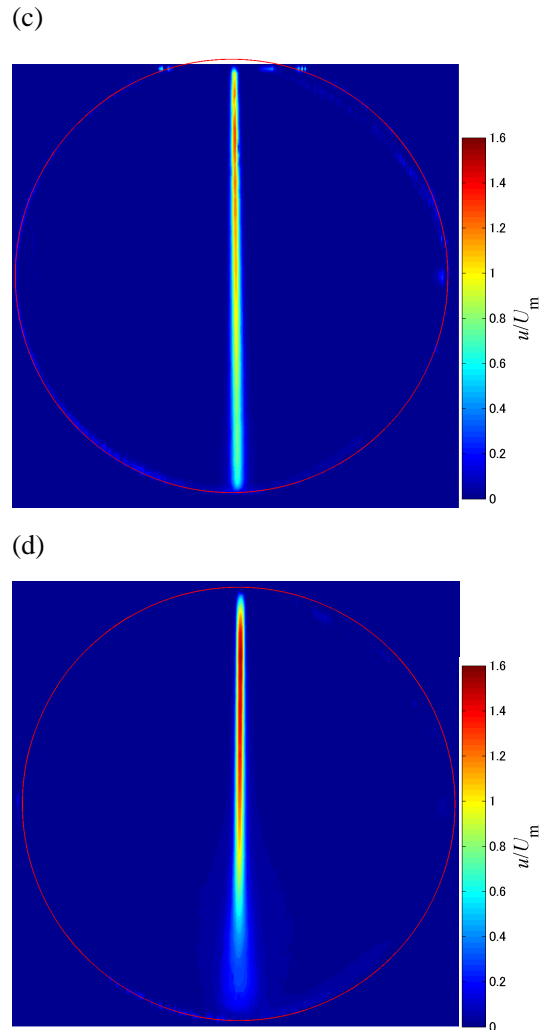
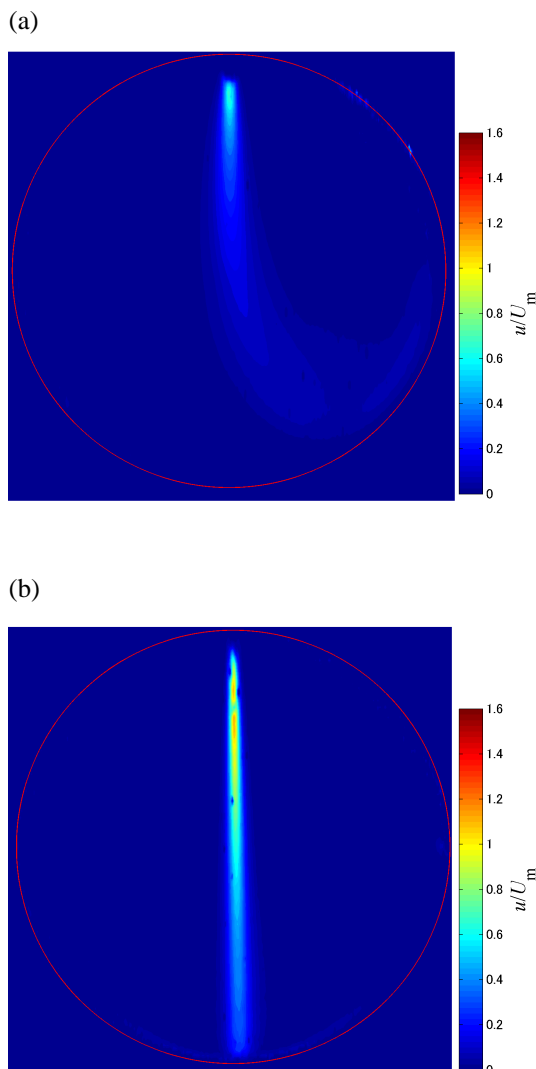


図6 眼球モデル内の平均速度分布

(a) $Re=69$, (b) $Re=300$, (c) $Re=900$,
(d) $Re=1200$

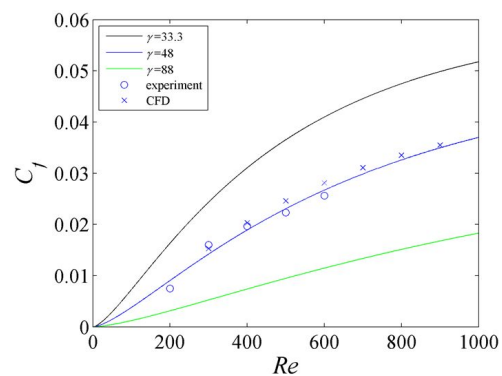


図7 眼球内壁に作用する最大摩擦係数

得られた速度分布から眼球モデル内壁面におけるせん断応力 τ_{max} を求め，次式により表される摩擦係数を図7に示す．

$$C_f = \frac{\tau_{max}}{\rho U_m^2}$$

実験値，層流解に基づく推定値（実線）及びCFD結果が良い一致を示していることがわ

かる．しかし，CFD 結果については，メッシュ数による影響を十分に検討できていないほか，噴流中心速度及び接線方向速度の分布が実験値と合わないなど信頼性の高いデータであるとは言い難い．その点は今後の課題である．

実際の手術時のせん断応力を表 2 に示す．実際の手術時に網膜に働くせん断応力は 20G では 49.91~58.73[Pa]，25G では 30.02 ~ 48.12[Pa]と推定された．推定されたせん断応力は角膜内皮細胞が剥離を起こすせん断応力 0.1Pa^[4]よりはるかに大きく，また，網膜の接着応力として報告されている値 4~266Pa^[3]の範囲に含まれる値となった．

ゲージ(G)	γ	Re	C_f	τ_0 [Pa]
20	33.3	780	0.0470	49.91
		875	0.0493	58.73
25	88	660	0.0126	30.02
		845	0.0159	48.12

表 2 手術下のせん断応力の推定値

(2)スロッシングを伴う流れ場

充填率(WF)20% , $t=0.5s$ での平均速度の 3次元分布を図 8 に示す．モデル内の流体が水晶体側へ向かって流れている． $x=0mm$ 付近の液面付近で最も速度が大きくなっている．得られた速度分布から壁面せん断応力を求めた結果を図 9 に示す．どの撮影時刻においても，気液界面付近のせん断応力が局所的に高くなっていることがわかる．(c)の $t=0.5s$ では底面付近のせん断応力が高いが，上方の界面付近でも高い値となっている． $t=0.4s$ ではせん断応力分布の上方で，抜けがあるが，これは壁面付近の速度が測定できていないためである．

図 10 に各充填率に対する最大せん断応力を示す．充填率 50%の $t=0.5s$ を除いて充填率が少ないほうがよりせん断応力が高い傾向がみられる．また，各充填率で $t=0.4s$ が最も低いせん断応力となっている．CFD による数値計算でせん断応力を求めた Angunawela ら^[3]の結果では，加速度がゼロとなる時刻付近においてせん断応力が最大となっており，異なる結果が得られた．すべての条件で最大せん断応力の値は，Angunawela ら^[3]は約 14Pa，本研究では 12.05Pa となり，比較的良い一致を示した．なお，本研究では網膜側半球のみを測定領域としており，図 8 の充填率 20% , $t=0.3s$ 時のせん断応力分布の様子等から推測すると，水晶体側半球の領域でさらに大きいせん断応力が見られるのではないかと考えられる．

本実験により推定された最大せん断応力 (12.05Pa)は，角膜内皮細胞が剥離を起こすせん断応力 0.1Pa^[4]を大幅に超えており，また，網膜の接着応力として現在報告されている

値 4~266Pa^[2]の範囲に含まれる結果となった．なお，本研究で眼球モデルに加えた運動は，ヒトがむち打ちになってしまうほどの激しい運動であり，日常生活や術後の入院している際にかかる加速度などはさらに小さいと思われる．よって，ヒトの歩行時を模擬した運動を加えた際の流動など，日常生活で作用する運動に近い条件で調査をすることが今後求められる．

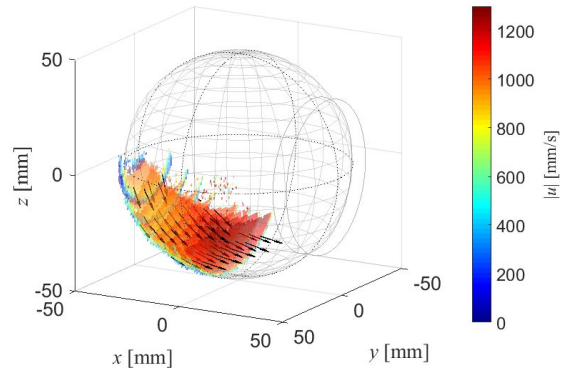
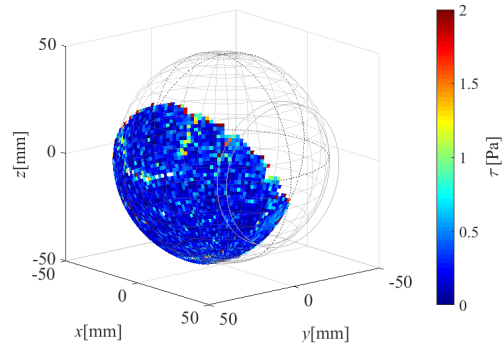
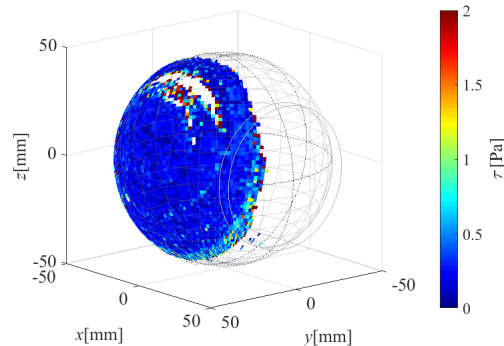


図 8 眼球モデル内の 3次元平均速度分布 (WF=20% , $t=0.5s$)

(a)



(b)



(c)

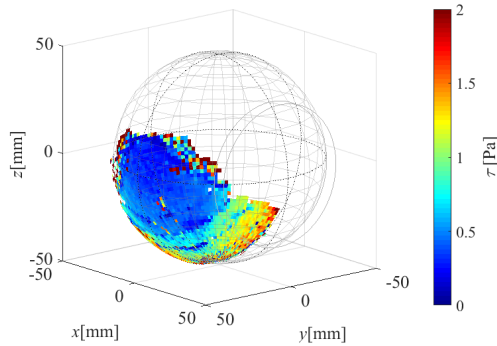


図 9 ヒト眼球内のせん断応力分布 (WF=20%) . (a) $t=0.3s$, (b) $t=0.4s$, (c) $t=0.5s$.

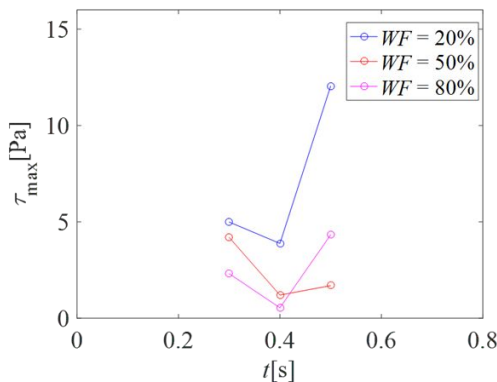


図 10 各充填率に対する最大せん断応力

< 引用文献 >

- (1) Sophia Y.F., Charles M.T.D., Mark S.H., 2008, Performanced analysis of new-generation vitreous cutters, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **246**, pp.61-67
- (2) Tingting J., Jean-Pierre H., Jeff D.E., 2010, A computational study of the flow through a vitreous cutter, *J. Biomech. Eng.*, **132**, 121005.
- (3) Angunawela R.I., Azarbadegan A., Aylward G.W., Eames I., 2010, Intraocular fluid dynamics and retinal shear stress after vitrectomy and gas tamponade, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **52**, pp.7046-7051
- (4) Kaji Y., Oshika T., Usui T., Sakakibara, J., 2005, Effect of shear stress on attachment of corneal endothelial cells in association with corneal endothelial cell loss after laser iridotomy, *Cornea*, **24**, pp.S55-S58

5 . 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計5件)

- (1) Jun Sakakibara, 2016, "Visualization of Flow in Eye", 17th International Symposium on

Flow Visualization, Gatlinburg Convention Center, Tennessee, June 19-22 (Keynote lecture)

- (2) 五十嵐 和貴, 吉田 拓真, 河野 大樹, 榊原 潤, 2016/7/19, 硝子体手術後の頭部運動に起因する眼球内水流動, 第44回可視化情報シンポジウム講演論文集(USBメモリ), 工学院大学, 新宿
- (3) Daiki Kono, Shun Sakamoto, Jun Sakakibara, 2014, "Flow inside an eye under vitreous surgery", Bulletin of the American Physical Society, Vol.59, No.20, pp.510, 2014/11/23-25, San Francisco, USA.
- (4) 河野 大樹, 依田悠太郎, 坂本 舜, 榊原 潤, 2014/9/7-10, 硝子体手術下における眼球内水流動, 日本機械学会 2014 年度年次大会講演論文集, 東京電機大学, 北千住
- (5) 依田悠太郎, 榊原 潤, 2014/5/24, 硝子体手術下における眼球内流速分布の測定, 日本設計工学会 2014 年度春季研究発表講演会, 明治大学中野キャンパス, 東京

6 . 研究組織

(1)研究代表者

榊原 潤 (SAKAKIBARA JUN)
明治大学・理工学部・准教授
研究者番号: 10292533

(2)研究分担者

加治 優一 (KAJI YUICHI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 50361332
大鹿 哲郎 (OSHIKA TETSURO)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 90194133