

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462629

研究課題名(和文) 網膜静脈閉塞症に対するパルスジェット手術システムの構築

研究課題名(英文) Experimental application of piezoelectric actuator-driven pulsed water jets in retinal vein occlusion surgery

研究代表者

國方 彦志 (Kunikata, Hiroshi)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40361092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：生体ウサギ実験で、30ゲージニードルを通してパルスジェットを発射し、眼圧をモニタリングし最適な水流量を検討した。噴射開始後3分間は40mmHg未満に維持できる0.025ml/minが最良であった。その水量で血管内血球移動(マッサージ効果)を網膜合併症(網膜出血・裂孔)無く達成できる距離・出力条件(眼外マッサージ効果の最も安全な条件)は、0.5mmの距離で40Vの出力であった。さらに、生体ウサギを用い、40Vの血管外マッサージの後の光干渉断層計所見を調べた。パルスジェットの血管外マッサージにより、網膜浮腫は生じるものの一時的であり、マッサージ後ほぼ1週間で消失することを確認した。

研究成果の概要(英文)：We found that at 0.025-ml/min, IOP stayed below 40 mmHg even after 3 min. Moreover, we found that a 0.025 ml/min ADPJ stream was stable at a pulse frequency of 10Hz, and that at this flow rate/frequency the ADPJ pressure was closely correlated with the applied voltage. The minimum voltage and distance to achieve intravenous displacement of the blood column (DBC) without causing retinal tearing or hemorrhage were 40 V and 0.5 mm, respectively. Furthermore, at this voltage (40V), consecutive OCT measurements revealed that this inner retinal swelling resolved within 1 week. Histological examination of the enucleated eyes 7 days after ADPJ massage showed that retinal areas near the massaged vessels were similar to areas near untreated vessels. With an appropriate flow rate and surgical time, ADPJ successfully induced massage of the retinal vessels and intravenous DBC while maintaining safe IOP and not causing retinal complications.

研究分野：眼科学

キーワード：硝子体手術 パルスジェット 網膜静脈閉塞

1. 研究開始当初の背景

網膜静脈閉塞黄斑浮腫は、様々な治療を尽くしても視力不良となる症例が多数存在する。静脈分枝閉塞 (BRVO) と中心静脈閉塞 (CRVO) は、本邦でも中高年に非常に多く、BRVO は 140 万人、CRVO は 14 万人と推測され、難治性であると共に有病率の高さが大きな課題である。網膜静脈血栓に起因するその病態を考えると、血栓除去が最重要で唯一の根治療法で古くから様々な治療法が試みられてきた。近年抗血管内皮増殖因子抗体やステロイドの眼局所投与などの薬物療法が主に行われているが、効果が一時的で、全身局所合併症もあり、確立された治療とはなっていない。さらには硝子体切除術、血管鞘切開 (図 1) などの外科的治療も開発されてきたが、いずれもエビデンスのある治療ではないことが示され、普及するレベルには至っておらず、革新的な新治療法の開発が期待されている。

眼科以外の分野では、液体ジェットメスで臓器切開・破碎が可能であることが知られており、20 年程前から欧州を中心に臨床応用されている。この技術は 200 μm 程度の細血管を温存可能で、脳神経外科手術と同様に細血管の出血により難渋する肝臓手術においても出血量を抑えることによる手術時間の短縮効果があることが報告されている。しかしながら網膜硝子体手術は閉鎖系で行う点と脆弱な網膜組織の保存を前提とする点が異なり、眼圧上昇を引き起こさない程度の流量で、厳密に制御しながら血栓除去に必要な出力を得ることが困難である。

一方で申請者らが所属する東北大学では 1995 年より脳神経外科と東北大学流体科学研究所とが医工連携体制を構築し、衝撃波およびレーザーの医療応用を継続発展させてきた。その過程で水中細管内でホロミウムヤグレーザーをパルス発振させることで微小高速ジェットが発生することを発見し、「噴流生成装置」(図 2)として特許申請した。このパルスジェットメスは前述の液体ジェットメスと比較して極少量の水で、細い血管や神経を温存しながら、腫瘍組織に強いインパクトを与えて破碎することができる。流体工学実験、動物実験を経て、2004 年より東北大学病院・広南病院倫理委員会の承認を経て顕微鏡手術用デバイスとして臨床応用を開始している。現在、東北大を中心にトランスレーショナルリサーチ (TR) が行われており、脳外科では多施設臨床試験も 7 施設、100 例を越し、H29 年度に薬事承認を得ることを目標にしている。本研究代表者の國方は、この東北大学発 (アカデミア発) の技術を根治的治療技術のない BRVO や CRVO に応用することで革新的治療法が生まれる可能性があると考え、平成 23 年 12 月より分担研究者の中川らとパルスジェットによる眼科治療技術開発に着手した。パルスジェットであれば厳密に出力を制御しながら、流量を大幅に抑制可能であり、眼圧上昇と網膜組織破壊を回避

しつつ眼内手術を実現できる可能性が高い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ホロミウムヤグレーザーのパルス発振による微小高速ジェット (パルスジェット) 原理を活用して少量の水溶液で網膜静脈閉塞症に対するこれまでにない血栓粉碎・除去術を実現する新規デバイスを開発し、その有効性を検証することである。申請者らは近年、パルスジェットデバイスを網膜硝子体手術用に小型化することに成功し、非臨床試験を実行可能な段階にある。本研究では 1) 摘出網膜モデル (*ex vivo*) での評価、2) 網膜血管外からのマッサージと血管内へのカニューレーションによるパルスジェット治療法の検証を動物実験 (*in vivo*) で行う。さらに 3) デバイスの改良を行う。難治性疾患の網膜静脈閉塞症の有病率は高く、本研究は極めて大きな社会還元が期待される産学官・医工連携基盤研究である。

3. 研究の方法

平成 26 年度には、パルスジェットを眼球内で出力するため既に試作した網膜血管マッサージ用マイクロデバイスの摘出網膜組織と正常生体ウサギ・ブタを用いた有効性試験を行い、神経網膜保護のため各パラメータの最適化を行うと共に網膜血管内手術用デバイスも新たに作製する。更にウサギの *in Vivo* 評価実験に着手する。

平成 27 年度以降は、前年度の実験結果を踏まえ、デバイス改良を行うとともに、*in Vivo* 評価を継続し、血栓除去・破碎能力、網膜神経と網膜血管の温存能と、手術操作性・安全性の確保等の諸因子の両立が可能な条件を明らかにする。レギュラトリーサイエンスの見地からも検討をかさね、本研究期間終了時に臨床研究開始に向けて倫理委員会への申請を目指し、必要なデータの獲得に努める。

4. 研究成果

パルスジェットメスの最大の長所は、網膜血管のような細血管を温存しながら組織にインパクトを与えられることである。血管内手術はより細いニードルを用い、接合の問題点、パルスジェット発射の問題点など難しい面が多い。よって、まずは網膜静脈閉塞部血管を温存しながら血管外からマッサージし血栓を除去できるデバイスを考案し、デバイス改良を行うとともに、*in vivo* 評価を行い、血管内血球除去、網膜神経・網膜血管の温存能と手術操作性・安全性の確保等の諸因子の両立が可能な条件を明らかにした。生体ウサギ実験では、30 ゲージニードルを通してパルスジェットを発射し、眼圧をモニタリングし最適な水流量を検討した。その結果、パルスジェット噴射開始後 3 分間は 40mmHg 未満に維持できる 0.025ml/min が最良であった。また、その水量で血管内血球移動 (マッサージ効果) を網膜合併症 (網膜出血・裂孔) 無く

達成できる距離・出力条件を、スコア化し決定した。その結果、0.5 mmの距離で40Vの出力であれば、パルスジェットによる眼外マッサージ効果はほぼ合併症なく達成でき、最も安全な条件と考えられた。さらに、生体ウサギを用い、40Vの血管外マッサージの後、1日、3日、7日後の光干渉断層計所見を調べた。パルスジェットの血管外マッサージにより、網膜浮腫は生じるものの一時的であり、マッサージ後ほぼ1週間で消失することを確認した(day 1: 116%, day 3: 107%, and day 7: 102%)。また、40V以上の出力の血管外マッサージでは、網膜出血・裂孔などの網膜合併症が生じることも再確認した。

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)

[雑誌論文](計 12 件)

1: Sato T, Sugawara J, Aizawa N, Iwama N, Takahashi F, Nakamura-Kurakata M, Saito M, Sugiyama T, Kunikata H, Nakazawa T, Yaegashi N. Longitudinal changes of ocular blood flow using laser speckle flowgraphy during normal pregnancy. PLoS One. 2017 Mar 3;12(3):e0173127. doi: 10.1371/journal.pone.0173127. eCollection 2017. PubMed PMID: 28257508. **査読有**

2: Himori N, Kunikata H, Kawasaki R, Shiga Y, Omodaka K, Takahashi H, Miyata T, Nakazawa T. The association between skin autofluorescence and mean deviation in patients with open-angle glaucoma. Br J Ophthalmol. 2017 Feb;101(2):233-238. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309504. Epub 2016 Dec 9. PubMed PMID: 27941048. **査読有**

3: Himori N, Kunikata H, Inoue M, Takeshita T, Nishiguchi KM, Nakazawa T. Optic nerve head microcirculation in autosomal dominant optic atrophy and normal-tension glaucoma. Acta Ophthalmol. 2017 Jan 30. doi: 10.1111/aos.13353. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28134500. **査読有**

4: Inoue M, Himori N, Kunikata H, Takeshita T, Aizawa N, Shiga Y, Omodaka K, Nishiguchi KM, Takahashi H, Nakazawa T. The reduction of temporal optic nerve head microcirculation in autosomal dominant optic atrophy. Acta Ophthalmol. 2016 Nov;94(7):e580-e585. doi: 10.1111/aos.12999. Epub 2016 Mar 3. PubMed PMID: 26936288. **査読有**

5: Kunikata H, Abe T, Nakazawa T. Heads-Up Macular Surgery with a 27-Gauge Microincision Vitrectomy System and Minimal Illumination. Case Rep Ophthalmol. 2016 Nov 29;7(3):265-269. doi: 10.1159/000452993. eCollection 2016 Sep-Dec. PubMed PMID: 28101044. **査読有**

6: Yui R, Kunikata H, Aizawa N, Nakazawa T. Anterior chamber aqueous flare and optic nerve microcirculation in eyes with rhegmatogenous retinal detachment. Acta Ophthalmol. 2016 Sep;94(6):e520-1. doi: 10.1111/aos.12970. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26806821. **査読有**

7: Hashimoto K, Kunikata H, Yasuda M, Ito A, Aizawa N, Sawada S, Kondo K, Satake C, Takano Y, Nishiguchi KM, Katagiri H, Nakazawa T. The relationship between advanced glycation end products and ocular circulation in type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2016 Sep-Oct;30(7):1371-7. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.04.024. Epub 2016 May 4. PubMed PMID: 27209548. **査読有**

8: Imadome N, Kunikata H, Asano S, Nakazawa T. Retinal Pigment Epithelium Hyperplasia After Unsuccessful Surgery for Macular Hole. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016 Mar;47(3):284-6. doi: 10.3928/23258160-20160229-13. PubMed PMID: 26985804. **査読有**

9: Kunikata H, Nakazawa T. Recent Clinical Applications of Laser Speckle Flowgraphy in Eyes with Retinal Disease. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2016 Mar-Apr;5(2):151-8. doi:10.1097/APO.000000000000160. PubMed PMID: 26649761. **査読有**

10: Aizawa N, Kunikata H, Nitta F, Shiga Y, Omodaka K, Tsuda S, Nakazawa T. Age- and Sex-Dependency of Laser Speckle Flowgraphy Measurements of Optic Nerve Vessel Microcirculation. PLoS One. 2016 Feb 12;11(2):e0148812. doi: 10.1371/journal.pone.0148812. eCollection 2016. PubMed PMID: 26872348; PubMed Central PMCID: PMC4752292. **査読有**

11: Kunikata H, Aizawa N, Kudo M, Mugikura S, Nitta F, Morimoto R, Iwakura Y, Ono Y, Satoh F, Takahashi H, Ito S, Takahashi S, Nakazawa T. Relationship of ocular microcirculation, measured by laser speckle flowgraphy, and silent brain

infarction in primary aldosteronism. PLoS One. 2015 Feb 12;10(2):e0117452. doi: 10.1371/journal.pone.0117452. eCollection 2015. PubMed PMID: 25675373; PubMed Central PMCID: PMC4326356. **査読有**

12: Kunikata H, Tanaka Y, Aizawa N, Nakagawa A, Tominaga T, Nakazawa T. Experimental Application of Piezoelectric Actuator-Driven Pulsed Water Jets in Retinal Vascular Surgery. Transl Vis Sci Technol. 2014 Dec 17;3(6):10. eCollection 2014 Oct. PubMed PMID: 25674359; PubMed Central PMCID: PMC4319535. **査読有**

〔学会発表〕(計 2 件)

1: 國方彦志 「パルスジェット原理の硝子体手術応用」シンポジウム1「最先端の硝子体手術を検証する」第120回日本眼科学会総会 2016年4月7日 仙台国際センター(仙台市)

2. Hiroshi Kunikata, Yuji Tanaka, Naoko Aizawa, Atsuhiko Nakagawa, Teiji Tominaga, and Toru Nakazawa. "The application of pulsed water jets in vitreoretinal surgery and relevant retinal findings" Asia ARVO. パシフィコ横浜(横浜市) 2015年2月17-18日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者

國方彦志 (HIROSHI, Kunikata)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：40361092

(2) 研究分担者
中川敦寛 (ATSUHIRO, Nakagawa)
東北大学・医学系研究科・講師
研究者番号：10447162

田中佑治 (YUJI, Tanaka)
国立研究開発法人理化学研究所・情報基盤センター・センター研究員
研究者番号：40625513