

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09973

研究課題名（和文）網膜剥離の新たな低侵襲手術・上脈絡膜腔バックリングの最適化へ向けた基礎的研究

研究課題名（英文）Basic research for the optimization of suprachoroidal buckling - a novel minimally invasive surgery for retinal detachment

研究代表者

小嶋 健太郎 (Kojima, Kentaro)

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：40554762

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究においては上脈絡膜腔バックリング動物実験モデルを用いて上脈絡膜腔バックリング手術に用いる充填物質と手術器具の最適化に向けた基礎研究を行った。上脈絡膜腔バックリング手術の家兎動物実験モデルでヒアルロン酸製剤の上脈絡膜腔充填による滞留期間および安全性を確認した。既報のヒアルロン酸製剤3種類とは異なる、本邦で医療機器として承認されているヒアルロン酸製剤2種類について、上脈絡膜腔充填による滞留期間および安全性を確認した。滞留期間は2剤とも約6ヶ月であったが、脈絡膜隆起の形態はヒアルロン酸製剤間に差を認めた。6ヶ月の結果観察期間では網膜障害等の副作用は両製剤共に認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上脈絡膜腔バックリング手術は強膜と脈絡膜の間に存在する上脈絡膜腔に充填物質を注入することにより網膜と脈絡膜のみを内陥させる新規的術式で裂孔原性網膜剥離に対する低侵襲治療として近年その有効性が報告されている。この手術は有望である一方で、一般化に向けた課題として術式に最適化された充填物質および術式に最適化された手術器具の研究の必要性が明らかになってきている。本研究においては上脈絡膜腔バックリング動物実験モデルを用いて上脈絡膜腔バックリング手術に用いる充填物質と手術器具の最適化に向けた基礎研究を行った。今回の研究により上脈絡膜腔バックリング手術の臨床応用に向けての貴重な知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted basic research to optimize the filling material and surgical instruments used in the suprachoroidal buckling surgery using an experimental animal model. We confirmed the retention period and safety of hyaluronic acid products in the suprachoroidal space using an experimental animal model of suprachoroidal space buckling surgery in house rabbits. The retention period and safety of two hyaluronan preparations approved as medical devices in Japan, different from the three previously reported hyaluronan preparations, were confirmed by filling the suprachoroidal space. The retention period of both products was approximately 6 months, but the morphology of the choroidal bulge differed between the hyaluronan formulations. 6 months of observation showed no side effects such as retinal damage in either formulation.

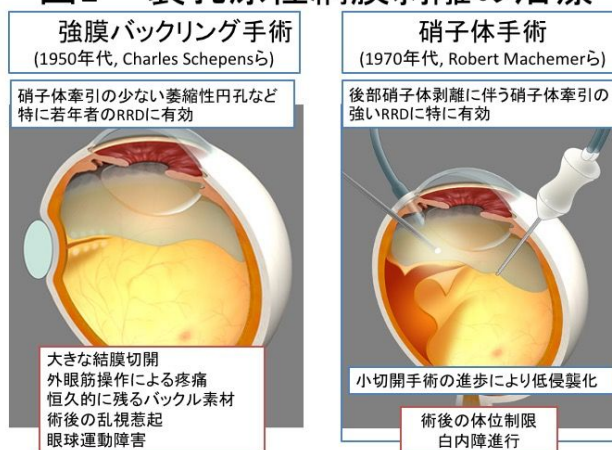
研究分野：眼科学

キーワード：裂孔原性網膜剥離 低侵襲手術 上脈絡膜腔 脈絡膜 ヒアルロン酸製剤

### 1. 研究開始当初の背景

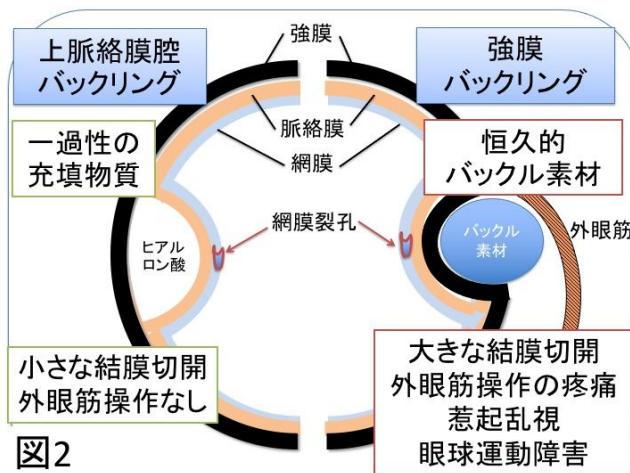
裂孔原性網膜剥離は治療介入なしには失明に至る重篤な眼疾患であり、手術による網膜の復位が唯一の治療法である。現在の治療法としては強膜バックリング術と硝子体手術が一般的である。強膜バックリング術はシリコン性素材を強膜に縫着し網膜裂孔部位に合わせて内陥させることにより裂孔を閉鎖し網膜復位を得る術式だが大きな結膜切開、外眼筋操作による術後疼痛、恒久的に残るバックル素材といった手術侵襲ならびに術後の乱視惹起や眼球運動障害などの合併症が欠点である。硝子体手術では裂孔を牽引する硝子体を切除のうえで眼内に長期滞在ガス(難治例にはシリコンオイル)を注入し、そのタンポナーデ効果により網膜を復位させる。この術式は近年小切開手術が普及し手術の低侵襲化が進んではいるものの、術後の体位制限による身体的負担に加え、強度近視に伴う黄斑円孔網膜剥離等の難治性網膜剥離では網膜復位率や視力予後が不十分で改善の余地がある(図1)。特に強度近視に伴う黄斑円孔網膜剥離では近視による眼軸延長に伴い眼球が過剰に後方伸展するという形状異常(後部ぶどう腫)が生じると同時に、網膜は硝子体、内境界膜や網膜血管により前方に牽引される結果、前後の相反する方向の牽引が存在し極めて難治性である。治療は硝子体手術による硝子体・内境界膜の前方牽引の解除に加え、黄斑バックルや強膜短縮術による眼球の後方伸展の矯正も行う場合があるが、黄斑バックルは眼球後方に恒久的バックル素材を固定し手技が煩雑で侵襲が大、強膜短縮術は短縮効果に限界があり高度の乱視も惹起することから完全な解決策とは言えない。

図1 裂孔原性網膜剥離の治療



2013年に報告された上脈絡膜腔バックリング手術は強膜と脈絡膜の間の上脈絡膜腔(suprachoroidal space)にカテーテルもしくはカニューラを用いて充填物質(ヒアルロン酸製剤)を注入し一過性に脈絡膜と網膜のみを内陥させる術式であり(EI Rayes EN, Oshima Y. Retina 2013)、強膜バックリング術に比べあらゆる面において低侵襲である。また強度近視に伴う黄斑円孔網膜剥離の治療においても硝子体手術と上脈絡膜腔バックリングを併用することにより良好な治療成績が得られることをEI Rayesは報告している(EI Rayes EN, Retina 2014)。

このように上脈絡膜腔バックリング手術は強膜と脈絡膜の間に存在する上脈絡膜腔に充填物質を注入することにより網膜と脈絡膜のみを内陥させる新規的術式で裂孔原性網膜剥離に対する低侵襲治療として近年その有効性が報告されているが、この手術は有望である一方で、一般化に向けた課題として術式に最適化された充填物質および術式に最適化された手術器具の研究の必要性が明らかになってきている。



### 2. 研究の目的

本研究においては上脈絡膜腔バックリング動物実験モデルを用いて上脈絡膜腔バックリング手術に用いる充填物質と手術器具の最適化に向けた基礎研究を行った。

### 3. 研究の方法

上脈絡膜腔バックリング手術の家兎動物実験モデルで候補となるヒアルロン酸製剤の滞留期間および安全性を評価し、最適なヒアルロン酸製剤を探索した。上脈絡膜腔バックリング手術の家兎動物実験モデルで既報のヒアルロン酸製剤3種類とは異なる、本邦で医療機器として承認されているクロスリンク作用を有するヒアルロン酸製剤2種類(A, B)について、上脈絡膜腔充填による滞留期間および安全性を確認した。手術方法は専用の先端がオリーブ形状のカニ

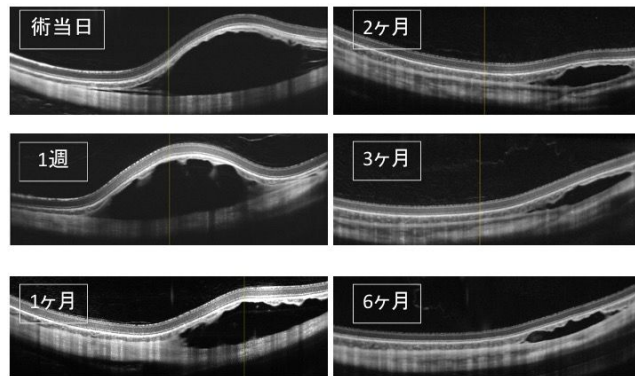
ユーラにて、強膜を切開し上脈絡膜腔を露出のうえで注入した。2群各5羽、合計10羽の白色家兎を用い、1)滞留期間の評価:注入後の脈絡膜の隆起効果と吸収過程を経時的にOCTで評価した。またインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査にて脈絡膜循環障害の有無を評価した。6ヶ月時点で家兎を安楽死させ、眼球を摘出して7mmスライスの切片を作成、ヘマトキシリン・エオジン染色による網脈絡膜組織の病理組織学的解析を行った。

#### 4. 研究成果

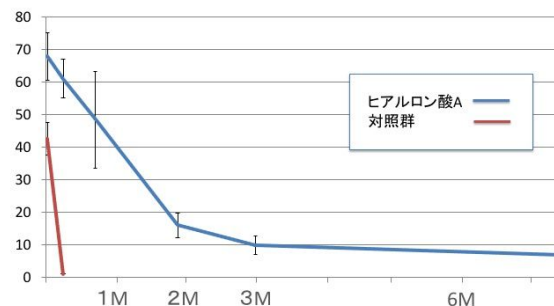
クロスリンキング作用を有するヒアルロン酸製剤2種類の滞留期間は共に約6ヶ月であり、対照群のクロスリンキング作用を有さないヒアルロン酸に比べて有意に長い滞留期間を示した(下図参照)。脈絡膜はヒアルロン酸製剤により圧排されている所見を認め、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影検査にて隆起部位に一致した低蛍光を認め、限局性の脈絡膜循環障害が示唆された。一方で経過観察中にOCT検査において網膜の菲薄化は認めず、家兎の網膜が脈絡膜血流依存であることを考慮しても脈絡膜血流障害は6ヶ月の間では限定的と考えられた。ヘマトキシリン・エオジン染色による網脈絡膜組織の病理組織学的解析では好酸性の均一なヒアルロン酸を上脈絡膜腔に残留しているのを認め、周囲に白血球の遊走や線維化・器質化は明らかではなかった。また正常部位と比較しても網膜の障害は認めなかった(下図参照)。

脈絡膜隆起の形態はヒアルロン酸製剤AとBの間に差を認め、Aが急峻な隆起で隆起高が大きい一方でBは扁平で幅広く隆起する形状となった。6ヶ月の結果観察期間では網膜障害等の副作用はAとBの製剤共に認めなかった。ヒアルロン酸製剤Aがより裂孔閉鎖において有効である可能性が示唆され、今回の研究により上脈絡膜腔バックリング手術の臨床応用に向けての貴重な知見が得られた。

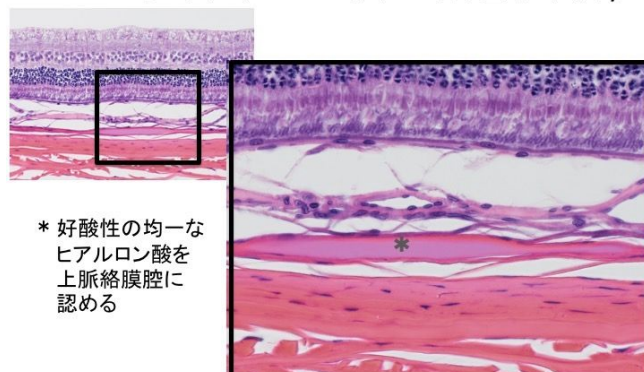
OCTでのヒアルロン酸吸収過程(代表例)



ヒアルロン酸の体積変化



ヒアルロン酸注入眼の  
ヘマトキシリン・エオジン染色(6ヶ月)



\* 好酸性の均一なヒアルロン酸を上脈絡膜腔に認める

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 小嶋健太郎	4. 巻 36
2. 論文標題 上脈絡膜腔アプローチによる網膜硝子体手術	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 357-361
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小嶋健太郎、永田健児、新開陽一郎、米田一仁、外園千恵
2. 発表標題 裂孔原性網膜剥離に対する上脈絡膜腔バックリングの長期手術成績
3. 学会等名 第125回京都眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶋健太郎、永田健児、新開陽一郎、外園千恵
2. 発表標題 裂孔原性網膜剥離に対する上脈絡膜腔バックリング手術の1年後成績
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶋健太郎
2. 発表標題 総会長企画2：網膜硝子体手術の可能性-会心の一手-ヒアルロン酸を用いたバックリング手術
3. 学会等名 第46回日本眼科手術学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小嶋健太郎
2. 発表標題 サブスペシャリティサンデー7（網膜剥離治療の考え方）裂孔原性網膜剥離に対するSuprachoroidal Buckling
3. 学会等名 第127回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関