

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592551

研究課題名(和文) 組織シーラントを用いたガスタンボナーデ不要の網膜剥離手術の有効性，安全性の検討

研究課題名(英文) In Vivo and In Vitro Feasibility Studies of Intraocular Use of FocalSeal to Close Retinal Breaks

研究代表者

岡本 史樹 (Okamoto, Fumiki)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：30334064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：FocalSeal(FS)はポリエチレングリコールからなるハイドロゲルで、光照射によりポリマーに重合、硬化し組織への接着性を示す生体接着剤である。家兔眼において、FSの網膜毒性と実験的網膜裂孔の閉鎖に対する有用性と、小切開硝子体手術の強膜創閉鎖におけるFSの有効性を検討した。その結果、FS網膜への良好な接着性を示し、網膜毒性はなかった。また、強膜創上に注入したFSは光照射により速やかに固化し、強膜創を閉鎖した。FSは裂孔原性網膜剥離に対する網膜パッチ材料として有用であり、小切開硝子体手術における創閉鎖材料としても有用であった。

研究成果の概要(英文)：FocalSeal (FS) is an absorbable polyethylene glycol-based synthetic hydrogel sealant. This liquid is polymerized under visible xenon illumination, and forms clear, flexible, and firmly adherent hydrogel. In this study, we evaluated the intraocular biocompatibility of the sealant and explored its efficacy for closing retinal breaks, and evaluated the ability of FS to close sclerotomies of microincision vitrectomy.

Dutch pigmented normal rabbits and enucleated porcine eyes were used in this study. Adhesion of FS to the retina was relatively strong. The pH of BSS containing FS was between 7.2 to 8.0. No inflammatory reaction was observed in the eyes by ophthalmic and histological examination. There was no significant difference in the ERG between the study and control groups. FS appeared to effectively seal retinal breaks in our in vitro experiment, and the in vivo studies indicated that FS was not toxic to the eye.

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 眼科学

キーワード：網膜剥離 シーラント focalseal 硝子体手術

## 1. 研究開始当初の背景

裂孔原性網膜剥離は放置すれば失明し、硝子体手術が唯一の治療法である。治療原則は原因となる網膜裂孔の閉鎖である。現在広く行われている硝子体手術では裂孔閉鎖のために眼内ガスタンポナーデを必要とし、そのため患者は術後数日の腹臥位、約2週間の入院が必要である。我々は組織シーラントである FocalSeal を用いて術中に網膜裂孔を閉鎖する方法を考えた。この組織シーラントにて術中裂孔閉鎖を達成することができれば眼内タンポナーデや術後体位制限を必要としなくなり、患者にとっては入院期間も短縮でき、Quality of Life が向上する。

また、現在の小切開硝子体手術は強膜創が小さくなったために低侵襲の手技となったが、未だに強膜創閉鎖のために縫合することが多い。FocalSeal を用いて強膜創を閉鎖することができれば、術後の患者の疼痛や炎症を軽減できる可能性がある。

本研究は FocalSeal による網膜裂孔閉鎖の有用性と安全性について、そして強膜創閉鎖の可能性について家兎を用いて評価することである。

## 2. 研究の目的

(1) FocalSeal はポリエチレングリコールからなる合成生体吸収性ハイドロゲルで、キセノン光の照射によりポリマーに急速重合し硬化することで組織への接着性を示す生体接着剤である。FocalSeal の網膜毒性と実験的網膜裂孔の閉鎖に対する有用性を検討した。

(2) 無縫合小切開硝子体手術では強膜創の自己閉鎖が得られず、縫合を必要とすることが

しばしば経験される。小切開硝子体手術の強膜創閉鎖における FocalSeal の有効性を検討した。

## 3. 研究の方法

(1) 摘出豚眼の前眼部および硝子体を除去した後、網膜裂孔を作成した。裂孔を覆うように FocalSeal を塗布し、キセノン光を 60 秒照射して固化した後、眼灌流液(BSS)を注水することにより網膜への接着性を評価した。

FocalSeal を浸漬した BSS を 37 °C で恒温放置し 72 時間まで経時的に pH を測定した。網膜毒性評価のため、BSS に粉末化した FocalSeal を混ぜたものを有色家兎眼に硝子体注射し、経時的な前・後眼部検査を施行し、注射前に網膜電図を記録した。対照群の有色家兎眼には BSS を硝子体注射し同様の評価を行った。注射後 28 日に眼球摘出し、病理組織標本を作成し、光学顕微鏡で観察した。

(2) 有色家兎の片眼に 23 ゲージ 3 ポート硝子体手術を施行した。強膜創は 23 ゲージ microvitreoretinal ナイフを用いて、強膜に対して 45°の角度で経結膜的に刺入した。硝子体切除後に液空気置換を行い、16 倍希釈ポビドンヨード液を眼表面に滴下することにより強膜創から空気の漏出があることを確認した。空気置換下で FocalSeal を結膜下、強膜創上に注入し、キセノン光を 60 秒照射し固化した。再度ポビドンヨード液を創部に滴下し、強膜創からの空気漏出の有無を評価した。術後 7 日目に眼球を摘出し、組織学的検討を行った。

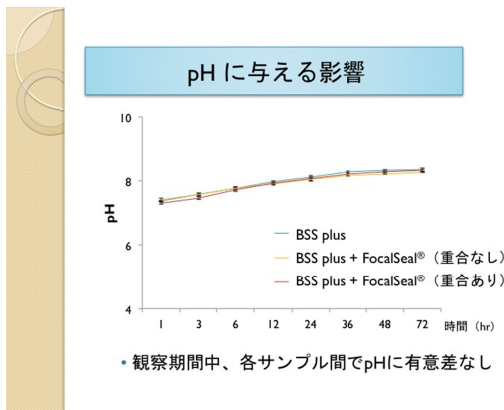
## 4. 研究成果

(1) FocalSeal の網膜への接着性の評価

FocalSeal は網膜に接着し、裂孔を閉鎖した。BSS を注水した後も網膜は再剥離せず接着を保持した。

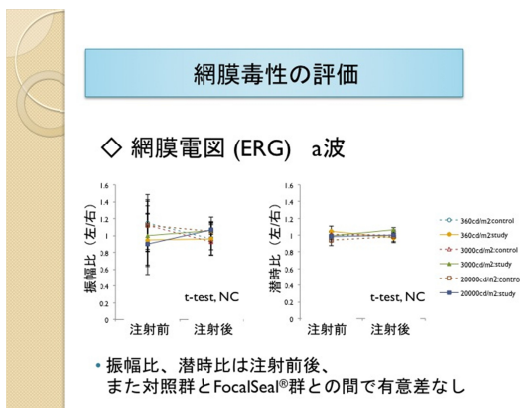
(2) FocalSeal の pH の経時的変化

FocalSeal を含んだ BSS の pH は 7.2 から 8.0 の範囲内であった。



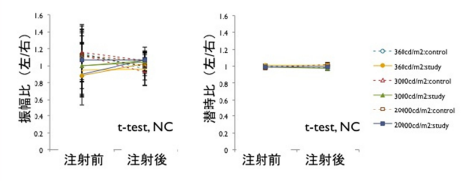
(3) FocalSeal 硝子体注射における眼毒性の検討

FS 硝子体注射前後、および FS 群と対照群との間で、網膜電図の a 波、b 波、律動様小波の振幅と潜時に有意差はなかった。



網膜毒性の評価

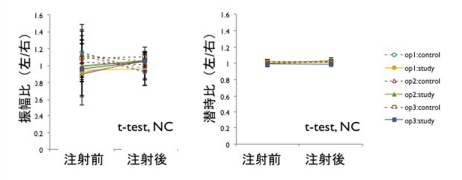
◇ 網膜電図 (ERG) b波



• 振幅比、潜時比は注射前後、また対照群とFocalSeal®群との間で有意差なし

網膜毒性の評価

◇ 網膜電図 (ERG) op波



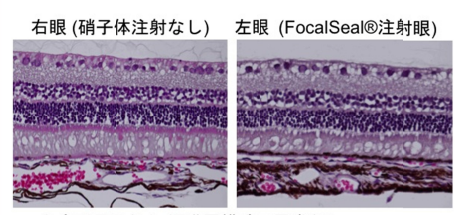
• 振幅比、潜時比は注射前後、また対照群とFocalSeal®群との間で有意差なし

(4) FocalSeal 硝子体注入眼の組織学的評価

炎症所見や網膜層構造に乱れはなかった。

網膜毒性の評価

◇ 組織学的評価



• 炎症所見はなく、網膜層構造に異常なし

FocalSeal は網膜への良好な接着性を示し、また網膜毒性はなかった。裂孔原性網膜剥離に対する硝子体手術での網膜パッチ材料として有用である可能性が示唆された。

(5) Focal seal による強膜創のシーリング

## 結果

◆ 結膜下注入したFocalSeal®はキセノン光の照射により速やかに固化し、強膜創を閉鎖した。(図4,5) ポビドンヨード液の滴下により、強膜創からの空気漏出がないことが確認された。(図6)

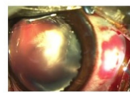
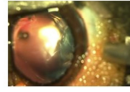
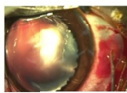
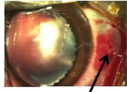


図3 眼表面に滴下したポビドンヨード液が泡沫状になっており、強膜創から空気漏出が確認できる

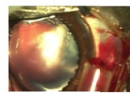
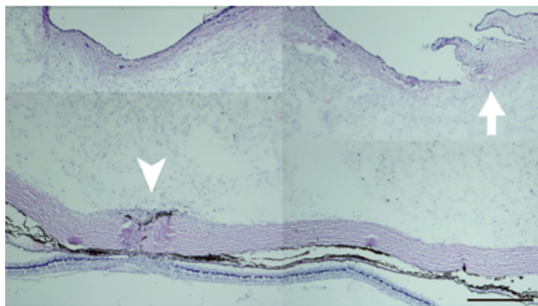


図6 ポビドンヨード液を創部に滴下。創からの空気漏出は認めなかった

結膜下注入した Focalseal はキセノン光の照射により速やかに固化し、強膜創を閉鎖した。ポビドンヨード液の滴下により、強膜創からの空気漏出がないことが確認された。

### (6) 強膜創の組織学的評価



強膜創は直線状に閉鎖しており、良好な接着状態であった。

以上より、FocalSeal は小切開硝子体手術における強膜創閉鎖材料として有用である可能性がある。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] なし

[学会発表] 計6件

1. Sujin Hoshi, Fumiki Okamoto, Yuichi Kaji, Mikki Arai, Tatsuo Hirose, Tetsuro Oshika. In Vivo and In Vitro Feasibility Studies of Intraocular Use of FocalSeal to Close Retinal Breaks in Porcine and Rabbit

Eyes. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Orlando, USA. 2014.5.4-8

2. Shoko ishida, Fumiki Okamoto, Sujin Hoshi, Shinichi Fukuda, Yoshimi Sugiura, Mikki Arai, Tetsuro Oshika. FocalSeal for Closure of Sutureless Sclerotomies of Vitrectomy: An In Vivo and Histological Study. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Orlando, USA. 2014.5.4-8

3. Sujin Hoshi, Fumiki Okamoto, Mikki Arai, Tatsuo Hirose, Tetsuro Oshika. In Vivo and In Vitro Feasibility Studies of Intraocular Use of FocalSeal to Close Retinal Breaks in Porcine and Rabbit Eyes. World Ophthalmology Congress 2014. Tokyo. 2014.4.2-6

4. Rie Sato, Fumiki Okamoto, Sujin Hoshi, Mikki Arai, Tetsuro Oshika. FocalSeal for Closure of Sutureless Sclerotomies of Vitrectomy: An In Vivo and Histological Study. World Ophthalmology Congress 2014. Tokyo. 2014.4.2-6

5. 星崇仁、岡本史樹、杉浦好美、加治優一、新井三樹、広瀬竜夫、大鹿哲郎. FocalSeal の網膜裂孔閉鎖に対する有用性と網膜毒性の評価. 第117回日本眼科学会総会. 東京. 2013.4.4-7

6. 岡本史樹、星崇仁、福田慎一、加治優一、新井三樹、広瀬竜夫、大鹿哲郎. 小切開硝子体手術における強膜創閉鎖剤としての FocalSeal の応用. 第117回日本眼科学会総

会. 東京.2013.4.4-7

[図書] なし

[産業財産権] なし

[その他] なし

## 6.研究組織

### (1)研究代表者

岡本 史樹 (OKAMOTO, Fumiki)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：30334064

### (1)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし