

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 29 日現在

機関番号：22701
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2012～2014
課題番号：24592674
研究課題名(和文) 血管内外科手術の網膜血管への応用：基礎的研究

研究課題名(英文) Endovascular surgery for retinal diseases

研究代表者

門之園 一明 (Kadonosono, Kazuaki)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70275030

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：これまで難治性であった網膜血管閉塞症に対し網膜血管内治療を施行した。対象は網膜中心静脈閉塞症の72眼72例であり、虚血型が30眼、中間型34眼、非虚血型8眼であった。治療手技は、47Gの極細針(マイクロニードル)を作製し、これを網膜中心静脈へ穿孔し組織型プラスミノゲンを血管内投与する。投与量は40 μ g/mlで約3分間の持続灌流を行う。術後に視力検査・眼底写真・中心窩網膜厚の測定等を行う。

その結果、術後6か月で、視機能はETDRS文字数で術前平均15文字から術後平均27文字へと上昇し、黄斑浮腫は340 μ mの減少が見られた。血管内治療の網膜への応用が可能であること及びその有用性が証明された。

研究成果の概要(英文)：We performed retinal endovascular surgery for such a serious retinal disease of 72 eyes with 72 patients with central retinal vein occlusion (CRVO). The type of CRVO were divided into 3 kinds of 30 eyes with ischemic, 34 eyes with intermediate and 8 eyes with non-ischemic. The surgical procedure is that a microneedle of 47 gauge is used to cannulate the central retinal vein and tissue plasminogen activator of 40 μ g/ml is injected for at least 3 minutes. 6 months after surgery, visual acuity (ETDRS letters charts), fundus photograph, fluorescein angiography and optic coherent tomography were performed. The results showed that visual acuity increased from 15 letters to 27 letters, and the retinal thickness decreased by 340 μ m. We concluded that endovascular surgery is feasible for retinal vessels and is proven to be effective for improvement of visual acuity.

研究分野：網膜硝子体

キーワード：血管内治療 網膜血管障害 マイクロニードル

1. 研究開始当初の背景

血管内治療は、広く外科系分野で行われている。網膜は十分に血管に富む組織であり様々な血管障害疾患が存在する。しかし、眼科分野ではこれまで血管内治療は行われてこなかった。その理由の一つには、網膜の血管が100 μm 以下で非常に細いことがあげられる。このため、技術的に網膜血管内治療は不可能であった。そこで、我々は網膜血管内治療を可能にするデバイスを作製し、実際に網膜血管内治療の実現に向けてさまざまな研究を試みた。マイクロニードルと呼ばれる50 μm の外径で内腔は20 μm の鋼製で作成された眼科手術専用の針を作製した。この針を用いて、動物実験を行い、血管内治療としての有用性を確認した上で実際に手術治療への応用へと移行した。

対象となる疾患は、網膜中心静脈閉塞症であった。網膜中心静脈閉塞症は、視機能を激しく障害する可能性の高い重篤な網膜血管障害である。疾患の罹患率は、40歳以上の成人の発症率は約0.3%であり、高齢になると増加し、65歳から74歳の0.44%と言われている。全身の高血圧や慢性腎不全との因果関係は深く、日本人の発症率は諸外国に比較して高いといわれている。病態生理はGreenにより病理組織標本を用い詳細に検討されている。網膜中心静脈閉塞症の剖検眼29眼すべてにおいて篩板内に血栓を認めたことより、本疾患の発症メカニズムには、視神経乳頭の篩板内の静脈内の血栓の形成の関与が最も高いと言われている。血栓の形成の機序は、動脈硬化に伴う篩板内圧の上昇などが推察されるが詳細は不明である。本疾患の治療は、これまで、光凝固、抗凝固療法、抗血小板療法、血漿交換療法、硝子体手術、抗VEGF投与などが行われてきたが、治療方法は確立していない。

網膜中心静脈閉塞症は、大きく非虚血型、虚血型に分類される。最近では、中間型を含めることが多い。これは、無血管領域の面積の程度により分類される。抗VEGF薬の臨床応用が認可され、非虚血型、中間型は、比較的治療しやすい疾患になってきたものの、虚血型の治療成績は依然として悪い。

以前より、篩板内の血栓の除去を目的とする手技の開発が行われてきた。閉塞している静脈内に血栓溶解剤である組織型プラスミノゲンアクチベータを直接投与して、静脈の閉塞を解除するのが目的である。理論的には正しい方法であるが、網膜の中心静脈は視神経乳頭の付近において最大でも平均約100 μm 、第1分子の始まる付近でようやく平均約80 μm となる非常に細い血管である。さらに、静脈なので可動性が非常に高く血管への穿孔が非常に難しい。それゆえ、これまでに報告されてきた術式はいずれも手術手技としての精度の問題が問われていた。我々は、血管への穿孔には視認性、剛性度、安定性より鉄製の極細の針が最適であると考えた。動物実

験では、鉄製の約0.05 μm の針は従来のガラス製の針に比較して非常に穿孔性に優れていることは確認されている。

この結果を踏まえて、2011年よりこの新しい器具を用いて網膜中心静脈閉塞症への血管内治療に対する臨床治験を開始した。

2. 研究の目的

眼科領域における網膜血管へのカニューレシオンの研究を行う。近年の工業技術の進歩により、50 μm 以下の鋭利な針；マイクロニードルを作製することが可能となった。マイクロニードルは、従来のマイクロピペットと比較して、網膜血管へのアプローチのための器具として有効である可能性が高い。マイクロニードルの網膜血管への有用性と安全性を検討することで、網膜血管内治療の進歩が期待される。

3. 研究の方法

マイクロピペットおよびマイクロニードルの網膜血管への穿孔率および破損率を動物実験により調べた。その結果、マイクロニードルの穿孔率が極めて高く、破損率も非常に少ないことが分かった。このため、網膜血管内治療の進歩にマイクロニードルは欠かせない器具である。今後、マイクロニードルをさらに改良し、網膜血管への有効性を検討し、より安全な網膜血管カニューレシオン手技の確立を目指す。

4. 研究成果

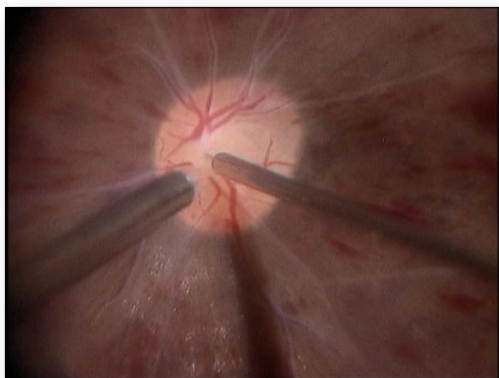
網膜中心静脈閉塞症に対する手術治療は、大学の倫理委員会に受理されたのちに行われている。初期の臨床治験は、単独の施設での少数例の前向き研究であり、続いて多施設臨床試験が行われている。2011年より2012年において、当施設において行われた臨床試験を紹介する。

対象は網膜中心静脈閉塞症のうち、視力が0.5以下のもの、発症より4週以内であること、80歳以下であること、とした。除外項目として心筋梗塞、不整脈、血液疾患など重篤な全身疾患のないこと、

すでに複数回の抗VEGF療法を受けていること、インフォームドコンセントの不十分な患者、重篤な眼疾患のあるもの、とした。行われた検査は、視力、網膜光干渉断層計検査(OCT)、フルオレセイン蛍光眼底造影であり、術前、術後1週、4週、12週、24週、48週の期間で行われた。経過観察中に血管新生緑内障を併発した場合、再発にともなう強い再開塞が見られた場合は、脱落症例として網膜光凝固療法などを追加した。すべての症例は、術前に血液凝固系、循環器系の問題のないことを確認したうえで、局所麻酔下にて行われた。

硝子体手術は、小切開手術で行われ、特別なマイクロニードルと呼ばれる針を硝子体手術装置のViscous fluid exchange

component(VFC)に接続して、フットペダルにより適切にマイクロニードルの先より薬液の出ることを確認した。薬液は、tPAをVFCのシリンジにあらかじめ投与した。手術室にて、クリアクタの40万単位を4ccの生理食塩水に溶解したものをシリンジおよび針の内筒に詰め、シリンジおよび針の中に空気のないことを確認した。左にバックフラッシュニードルを持ち、マイクロニードルを視神経乳頭内の網膜中心静脈に穿孔した(図1)。

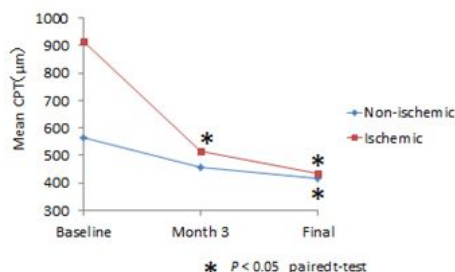


(図1：マイクロニードル)

視神経乳頭内の網膜静脈は最も拡張しており、通常外径が約100 μ mを超えている。また、篩板内の静脈は、結合組織に囲まれているので穿孔は比較的に良好である。ゆっくりと穿孔したのちに、薬液の注入を開始した。薬液の注入が行われると、注入時の圧は、50から70mmHgであり、約3分間持続して注入を行った。合計にて、約10,000単位持続注入が終わり、針を抜去し、左手の吸入管にて血管よりの出血を吸引して、止血されたことを確認した。その後、液空気置換をして、創閉鎖を確認して手術を終了した。

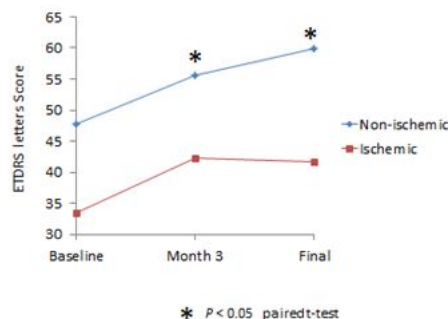
この試験での全症例は、13眼であった。平均年齢は69歳、男8眼、女5眼であった。脱落症例は見られなかった。非虚血網膜中心静脈閉塞症は3眼、中間型が7眼、虚血型が3眼であった。術前の平均視力は、少数視力で0.21であった。すべての症例で1年以上の観察が可能であった。術後1週、4週、12週、24週、48週での視力はそれぞれ、0.24、0.30、0.40、0.47であった。OCTでの中心窩網膜厚は、術後、術後1週、4週、12週、24週、48週にてそれぞれ、750、303、340、405、380 μ mであった。蛍光眼底造影では、毛細血管網の無血管領域は、術前9視神経乳頭(DA)、術後24週8DA、術後48週4DAであった。術後の合併症は、遷延性硝子体出血が2眼、高眼圧1眼であった。いずれも経過観察および点眼治療にて治癒された。また、重篤な全身の合併症はみられなかった。(図2、3)

中心窩網膜厚



(図2：中心窩網膜厚)

術後最高矯正視力



(図3：術後最高矯正視力)

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4件)

門之園 一明、網膜血管内治療 Retinal endovascular surgery、あたらしい眼科、査読無、31(8)巻、2014、1131-1135、<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/abstract?GoodsID=ah9atgke/2014/003108/009&name=1131-1135j&UserID=163.212.32.58>

門之園 一明、網膜中心静脈閉塞症に対する網膜血管内治療 - Retinal endovascular surgery for central retinal vein occlusion -、眼科、査読無、55(13)巻、2013、1611-1616

Kadonosono K, Yamane S, Arakawa A, Inoue M, Yamakawa T, Uchio E, Yanagi Y, Amano S、Endovascular cannulation with a microneedle for central retinal vein occlusion、JAMA、査読有、131(6)巻、2013、783-786、DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2585.

門之園 一明、網膜血管内治療、眼科手術、査読無、26(2)巻、2013、213-215

[学会発表](計12件)

門之園 一明、Surgical management for refractory macular edema from CRVO、The 30th Asia-pacific Academy of Ophthalmology Congress (招待講演) 2015年4月3日、Guangzhou Baiyun International Convention Center (中国)

門之園 一明、静脈閉塞症に対する血管内治療の成果、第68回日本臨床眼科学会(招待講演) 2014年11月14日、神戸ポートピアホテル(兵庫県)

門之園 一明、Microneedleを用いるあたらしい硝子体手術手技、第9回京都大学臨床眼科討論(招待講演) 2014年11月7日、京都大学(京都府)

門之園 一明、多数例のCRVOの網膜血管内治療成績、Japan Macula Club第16回学術講演会、2014年8月23日、蒲郡クラシックホテル(愛知県)

門之園 一明、網膜血管内治療、第20回記念特別開催兵庫県網膜硝子体研究会(招待講演) 2013年12月14日、神戸(兵庫県)

門之園 一明、Retinal endovascular surgery for RVO、The 8th Asia Pacific Vitreo-retina Society (招待講演) 2013年12月8日、名古屋国際会議場(愛知県)

門之園 一明、Retinal endovascular surgery with drug-administration for eyes with macula edema due to retinal vein occlusion、Vail Vitrectomy 2013、2013年3月18日、Vail Marriott Mountain Resort (アメリカ)

門之園 一明、網膜中心静脈閉塞症に対する網膜血管内治療、第36回日本眼科手術学会(招待講演) 2013年1月25日、福岡国際会議場(福岡県)

門之園 一明、Retinal endovascular treatment for central retinal vein occlusion、7th Egyptian Vitreoretinal Society Annual International Conference (招待講演) 2013年1月11日、Fairmont Towers Hotel Heliopolis (エジプト)

門之園 一明、Sheathotomy combined with retinal endovascular treatment for branch retinal vein occlusion、7th Egyptian Vitreoretinal Society Annual International Conference (招待講演) 2013年1月11日、Fairmont Towers Hotel Heliopolis (エジプト)

門之園 一明、Micro-incision Vitrectomy、7th Egyptian Vitreoretinal Society Annual International Conference (招待講演) 2013年1月9日、Fairmont Towers Hotel Heliopolis (エジプト)

門之園 一明、次は何をする? 網膜硝子体手術; より効率よく安全な手術、第51回日本網膜硝子体学会(招待講演) 2012年12月1日、甲府富士屋ホテル(山梨県)

[図書](計1件)

門之園 一明、Lippincott Williams & Wilkins、Complications of Vitreo-Retinal Surgery、2013、506

[産業財産権]

出願状況(計2件)

名称: 注射針

発明者: 門之園 一明、二村 英之

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 国際出願 PCT/JP2014/83383

出願年月日: 2014年12月17日

国内外の別: 外国

名称: 注射針

発明者: 門之園 一明、二村 英之

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2013-265739

出願年月日: 2013年12月24日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

門之園 一明 (KADONOSONO, Kazuaki)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 70275030

(2) 研究分担者

荒川 明 (ARAKAWA, Akira)

横浜市立大学・市民総合医療センター・准教授

研究者番号: 30292337