

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 16 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791652

研究課題名（和文） 実験的緑内障濾過手術におけるハニカムフィルムの有用性

研究課題名（英文） A honeycomb-patterned film for experimental glaucoma filtration surgery

研究代表者

奥田 徹彦（OKUDA TETSUHIKO）

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：10361990

研究成果の概要（和文）：家兔に実験的緑内障濾過手術を行った。MMC を単独使用した場合、結膜上皮細胞の面積は大型化し、組織学的にも結膜上皮の脆弱化や部分的欠損を認めた。一方でハニカムフィルムと MMC を併用した場合は結膜上皮細胞の大型化は抑制され、健常な結膜上皮を維持していた。また両面平滑フィルムと MMC を併用した場合は、MMC を単独使用した時ほどではないが、結膜上皮細胞の不整形大型化や、部分的な結膜上皮細胞の欠損を認めた。MMC をハニカムフィルムと併用することにより、結膜上皮細胞の障害を抑制し、健常な濾過胞結膜の形成に有用であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：An experimental glaucoma filtration surgery was performed for rabbits. Conjunctival epithelial damage was all reduced in MMC+HPF eyes compared to MMC-only eyes and the film without honeycomb structure eyes treated with MMC. The concomitant use of a thin biodegradable HPF reduced conjunctival damage in blebs without compromising filtration in rabbits following filtration surgery with MMC.

HPF: Honeycomb-patterned film

交付決定額

（金額単位：円）

|         | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 2011 年度 | 800,000   | 240,000 | 1,040,000 |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 総計      | 2,600,000 | 780,000 | 3,380,000 |

研究分野：緑内障

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：ハニカムフィルム、緑内障、トラベクトミー

1. 研究開始当初の背景

緑内障は現在本邦第 1 位の失明原因であり、

それに対する唯一エビデンスのある治療は眼圧を下げることである。緑内障濾過手術は緑

内障治療の最後の砦であり、眼内液を眼外にドレナージする濾過胞を作成することにより眼圧を下げる術式である。この手術には術後濾過胞の癒着防止のため抗癌剤であるマイトマイシンC (MMC) を使用するのが一般的である。しかし一般的な白内障手術における眼内炎の頻度は年間0.05%であるが、MMC併用濾過手術後の濾過胞感染症は年間0.8%~1.3%と報告されている。これはMMCによる結膜障害により結膜が無血管状態になり、いわゆる無血管性の濾過胞が形成され、外界からの感染が起りやすい状態が作り出されることが原因であるが、このMMCによる副作用を軽減することが現在の緑内障手術における最重要課題の一つとなっている。また濾過胞の癒着は濾過胞作成後の創傷治癒反応により強膜及び結膜下での癒着が生じることによって起こるが、現時点ではMMCに勝るものはない。

今回我々は健全な結膜組織を保ち濾過胞を作成することを目標とした。そのために物理的隔壁により濾過胞壁に内張りを張るような構造のものを使用して、健全な結膜組織を保ちつつその下の強膜との癒着を防止して濾過胞を維持できる可能性がないかを考えた。安全で生体適合性があり、創傷治癒期間は確実に眼内に残存することが必要である。また結膜組織は弱く破れやすいので厚みのあるものでは容易に傷害される可能性があり、さらに濾過胞の内壁に吸着してくれればMMCを併用するようになった場合結膜への障害を防止してくれる可能性があると思われる。

そのような条件を満たしてくれる素材として我々はハニカムパターンフィルムに着目した。本フィルムは片面に直径約5マイクロのハニカム構造を有する、厚さ7 $\mu$ mの生分解性ポリマーフィルムで、ハニカム構造を有する面は容易に細胞と吸着し、反対にプレーンな構造を有する面は細胞との吸着が阻害される。そしてこのフィルムは、生体組織に分解吸収されるのに約1年かかる。またこのフィルムは現在臨床応用されていないが、動物実験での術後癒着防止効果が報告されている。素材は生体材料としては安全性が示されており乳酸カプロラクトン共重合体で構成されている。

そこでまず我々は、家兎に対し膜厚7 $\mu$ mのハニカムフィルム、MMCを用いた濾過手術を行い、濾過手術のみを行ったコントロールと術後4週間比較し次のような結果を得た。ハニカムフィルム群ではコントロールよりも有意に濾過胞の存続期間が長く、MMC群と同等の濾過胞存続が得られた。眼圧はコントロールよりも有意に下降し、MMC群と同等に下降した。MMC群では結膜は非薄化し脆弱な濾過

胞が形成されたが、ハニカムフィルム群ではそのような合併症はみられなかった。フィルムの使用による組織学的毒性などは見られなかった。

ただし7 $\mu$ mフィルムは薄いため濾過胞内壁への内張り効果がやや弱かった。そこで膜厚が14 $\mu$ mのフィルムを用いて7 $\mu$ mフィルムと比較したところ14 $\mu$ mフィルムの方が格段に(14 $\mu$ mフィルム:90%、7 $\mu$ mフィルム:50%)濾過胞内壁にフィルムが密着し、術後3か月の長期間でも濾過胞を維持できることが分かった。これら研究により本フィルムは濾過胞内壁に密着して濾過胞の術後癒着を防止することがわかった。またフィルムが濾過胞内壁に密着すれば、MMCなどの薬剤よって生ずる結膜障害に対するバリアとして作用できる可能性があると考えられた。

## 2. 研究の目的

ハニカムフィルムをMMCと併用して実験的緑内障濾過手術を行った場合に、MMCの副作用である結膜の障害が軽減され、無血管性濾過胞の形成を抑制できるか検証すること。

## 3. 研究の方法

22年度：コントロール、MMC、ハニカムフィルムの3グループに分け、各10眼に緑内障濾過手術を行った。そして手持ち眼圧計(トノペン)による眼圧測定、超音波生体顕微鏡(UBM)による濾過胞の形状観察、レーザー生体共焦点顕微鏡(HRT II)による結膜上皮の観察を行い、経過観察終了後に組織学的検討を行った。長期経過観察での検討のため経過観察期間は3カ月とした。

23年度：家兎10羽の両眼にMMCを併用した緑内障濾過手術を行った。さらに片眼にはハニカム構造をもったハニカムフィルムを留置し、もう片眼にはハニカム構造を持たない両面平滑フィルムを留置した。そして手持ち眼圧計(トノペン)による眼圧測定、超音波生体顕微鏡(UBM)による濾過胞の形状観察、レーザー生体共焦点顕微鏡(HRT II)による結膜上皮の観察を行い、経過観察終了後に組織学的検討を行った。経過観察期間は1カ月とした。

## 4. 研究成果

22年度：MMCとハニカムフィルム眼ではコントロールよりも有意な眼圧下降が得られた。MMCとハニカムフィルム眼では眼圧下降に有意差は見られなかった。ハニカムフィルム眼では、術後3カ月でもUBMにおいて濾過胞はしっかりとした形状を保っていた。またMMC

眼では結膜上皮細胞が大きく障害され、HRT II では結膜上皮細胞の不整形大型化や、部分的な結膜上皮細胞の欠損を認めた。結膜上皮細胞の面積は有意にハニカムフィルム眼やコントロール眼より大きくなっていった。組織学的にも MMC 眼では結膜上皮の脆弱化や部分的欠損を認めたが、ハニカムフィルム眼やコントロール眼では健常な結膜上皮を維持していた。以上よりハニカムフィルムを使用した緑内障濾過手術では、術後 3 カ月でも結膜上皮に障害を与えることなく濾過胞を維持し、MMC と同等の眼圧下降が得られることが分かった。また MMC 眼では結膜上皮の脆弱化がみられ、HRT II で結膜上皮細胞の不整形大型化みられた。ハニカムフィルムを使用することにより術後長期に渡っても MMC よりも安全に眼圧下降を得られる可能性が示された。動物実験ではこのように結膜上皮細胞の不整形大型化みられたという報告はなく、これは MMC の使用による術後感染症に関するリスクファクターを知る所見として非常に重要であると思われる。

23年度：両群ともに術前に比し有意な眼圧下降が得られ両群間の眼圧下降に有意差は見られなかった。UBM検査では、両面フィルム平滑フィルムを使用した眼ではフィルムはテノン囊からかなり離れた位置に存在し、ハニカムフィルム群ではフィルムはテノン囊に裏打ちするように内壁に沿って存在していた。両面平滑フィルムとMMCを併用した群では結膜上皮細胞が大きく障害され、HRT II では結膜上皮細胞の不整形大型化や、部分的な結膜上皮細胞の欠損を認めた。結膜上皮細胞の面積は有意にハニカムフィルムとMMC併用群より大きくなっていった。組織学的にも両面平滑フィルム眼では結膜上皮の脆弱化や部分的欠損を認めたが、ハニカムフィルム眼では健常な結膜上皮を維持していた。

以上よりハニカムフィルムのハニカム構造により、フィルムがテノン囊に吸着することによって結膜上皮の障害が軽減されている可能性が示唆された。ハニカム構造のないただのフィルムを使用してもMMCによる結膜上皮障害を抑制させることはできず、本フィルムのハニカム構造は健常な濾過胞結膜の形成に大いに有用であることが示唆された。

#### 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 1 件)

① Suppression of avascular bleb formation by a thin biodegradable film in a rabbit filtration surgery with mitomycin C. (査読有)

Okuda T, Higashide T, Sugiyama K et al. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2012, in press.

[学会発表] (計 5 件)

①実験的濾過手術におけるハニカムフィルムの濾過胞結膜の保護効果 (第 115 回日本眼科学会学術展示優秀賞受賞記念講演)

第 65 回日本臨床眼科学会

場所：東京国際フォーラム (東京都)

2011 年 10 月 8 日

奥田徹彦、東出朋巳、杉山和久

②ハニカムフィルム併用実験的濾過手術におけるハニカム構造の有用性

第 22 回日本緑内障学会

場所：秋田ビューホテル (秋田県)

2011 年 9 月 23 日

東出朋巳、奥田徹彦、杉山和久

③実験的濾過手術におけるハニカムフィルムの濾過胞結膜の保護効果 (学術展示優秀賞受賞)

第 115 回日本眼科学会総会

場所：東京国際フォーラム (東京都)

2011 年 5 月 12 日

奥田徹彦、東出朋巳、杉山和久

④レーザー生体共焦点顕微鏡を用いた実験的濾過手術後の濾過胞の観察

第 21 回日本緑内障学会

場所：アクロス福岡 (福岡県)

2010 年 9 月 25 日

奥田徹彦、東出朋巳、杉山和久

⑤Honeycomb-patterned film を使用した実験的濾過手術 - 一切開部位に関する検討 -

第 114 回日本眼科学会総会

場所：東京国際フォーラム (東京都)

2010 年 4 月 16 日

奥田徹彦、東出朋巳、杉山和久

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称：緑内障治療用の薬物徐放担体

発明者：兼子博章、景山由佳子、弘中克彦、杉山和久、東出朋巳、奥田徹彦

権利者：帝人株式会社、国立大学法人金沢大学

種類：特許権

番号：2011-106715、2011-106716

出願年月日：平成 23 年 5 月 11 日

国内外の別：国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

奥田 徹彦 (OKUDA TETSUHIKO)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：10361990

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし