

博士論文

論文題目 遠隔操作型網膜硝子体手術支援システムの構築
と眼球モデルおよび内境界膜剥離モデルの作製

氏名 野田 康雄

目次

	頁
要旨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	1
第1章 序論	
1-1 これまでの知見と経験について・・・・・・・・	3
1-2 研究の目的・・・・・・・・・・・・・・・・	16
第2章	
遠隔操作型網膜硝子体手術支援システムの構築とモデル眼での検討	
2-1 背景・・・・・・・・・・・・・・・・	18
2-2 方法・・・・・・・・・・・・・・・・	20
2-3 結果・・・・・・・・・・・・・・・・	29
2-4 考察・・・・・・・・・・・・・・・・	34
第3章	
網膜内境界膜剥離モデルの作製	
3-1 背景・・・・・・・・・・・・・・・・	39
3-2 方法・・・・・・・・・・・・・・・・	41
3-3 結果・・・・・・・・・・・・・・・・	47
3-4 考察・・・・・・・・・・・・・・・・	51
第4章 総合討論・・・・・・・・	53
引用文献・・・・・・・・	58
参考資料 (PCT 国際特許出願明細書の一部)・・・・・・・・	70
謝辞・・・・・・・・	77

要旨

論文題目 遠隔操作型網膜硝子体手術支援システムの構築と眼球モデルおよび内境界膜剥離モデルの作製

所属 東京大学大学院医学系研究科 眼科学

指導教員 相原一 教授

申請者 野田 康雄

要旨

網膜硝子体手術はマイクロメートル単位の中枢神経組織操作が必要とされる、精緻な手術操作が必須の手術分野である。本研究では、遠隔操作型網膜硝子体手術支援システムを試作した上で、動物眼で手術操作が可能であることを確認するとともに、人工的な眼球モデルを構築して定量的にも手術支援システムの動作精度における有効性を示した。特に、網膜表面への繊細な接触動作に優れている事が示唆された。さらに、ヒト網膜黄斑部の内境界膜に近似した内境界膜剥離モデルを作製した。これにより、一定の条件で定量的評価が可能な人工モデルの利点を温存しつつ、実際の環境と組織性状に近似し、医師の手技習得にも応用可能となると考えられた。

第 1 章 序論

1-1 網膜硝子体手術に関するこれまでの知見と経験について

網膜剥離や糖尿病網膜症による硝子体出血、黄斑円孔や黄斑前膜といった後眼部疾患（図1-1）を診断・治療するためにはまず術前の眼底の詳細な観察が必須である。現在でも広く用いられている、細隙灯顕微鏡検査（図1-2）および検眼鏡検査（図1-3）が眼底検査の基本であり、極めて重要である。

図1-1. 後眼部疾患

裂孔原性網膜剥離、増殖糖尿病網膜症、黄斑円孔、黄斑前膜の眼底写真および光干渉断層計による網膜断層像の例

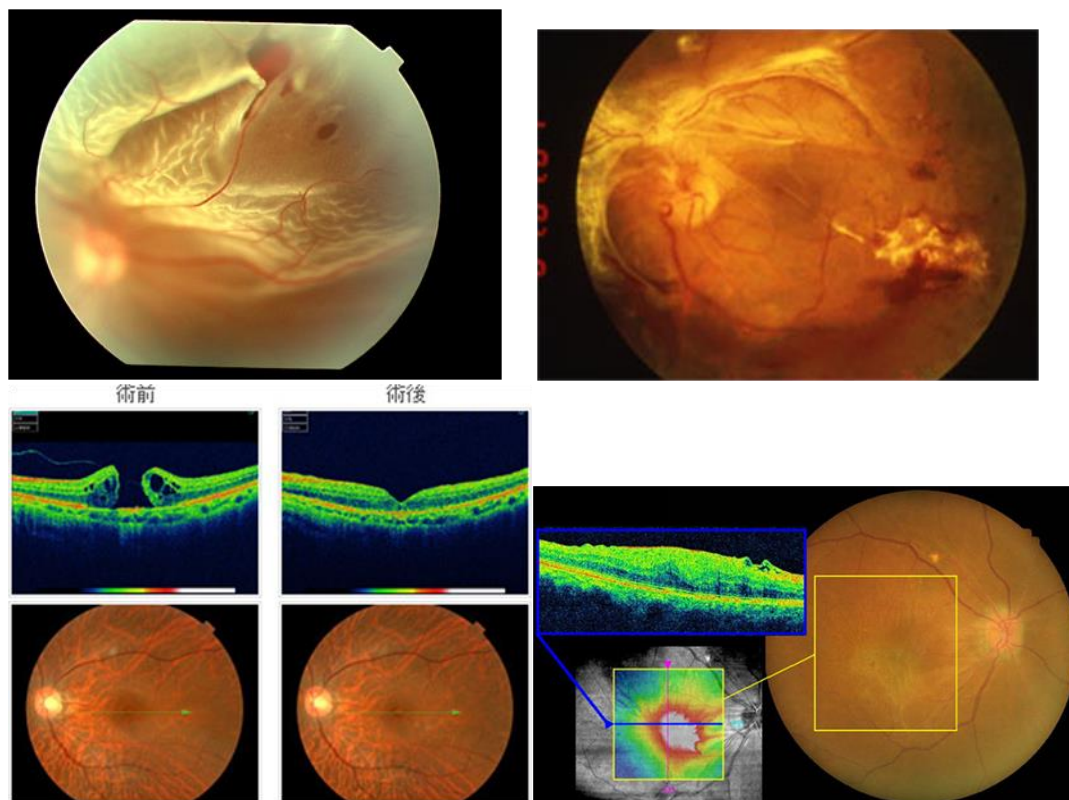


図 1-2. 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡による前眼部検査の様子



図 1-3. 検眼鏡検査

直像鏡、倒像鏡と倒像鏡眼底検査の診察の様子



細隙灯顕微鏡検査は 1911 年 Allvar Gullstrand により開発された (Timoney 2013)。

まずは角膜や前房、虹彩や瞳孔、水晶体などの前眼部を観察するために開発さ

れ、その後前置レンズなどを用いることで眼底後極部や周辺部の観察が

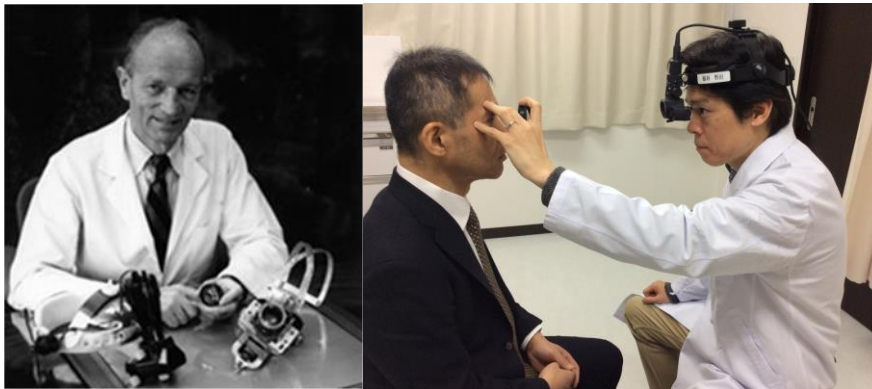
可能となった (Goldmann 1949; Braley 1951)。

検眼鏡は Helmholtz により 1851 年に開発された (Helmholtz 1851) が、それ以前に生体眼の眼底を観察することはほとんど不可能であった。その後 Ruete や Coccia らにより改良され実用化された (Ruete 1852; Coccia 1853)。眼底を立体

的に観察する双眼倒像鏡は Giraud-Teulon により発明されたが (Giraud-Teulon 1861)、Schepens により臨床上有用な双眼倒像鏡が開発され (Schepens 1947)、ほぼ現在使用されている形となった (図 1-4)。

図 1-4. 双眼倒像鏡

Schepens 博士と双眼倒像鏡、双眼倒像鏡による眼底検査の様子



生体眼での眼底が観察可能になったことにより、その後様々な眼底疾患が発見されるようになる。網膜剥離は 1853 年 Donders により、黄斑変性は 1854 年 Ruete により、また糖尿病網膜症は 1855 年 Jeager により発見されている

(Munchow 1984)。しかし、例えば網膜剥離の原因が明らかになるまでには時間を要した。網膜剥離の発生病理として様々な説が提唱されていたが、1882 年 Leber は動物実験を通して硝子体牽引による網膜裂孔が重要であることを示し (Leber 1882)、Nordenson は摘出眼球の病理検査からこれを支持した (Nordenson 1887)。これらの成果が結実し、1918 年に Gonin により網膜裂孔が網膜剥離の原

因であることが発表され、1919年には網膜裂孔を閉鎖して網膜復位を得た最初の報告を行った（Michels 1990）。Gonin の治療法は、術前に網膜裂孔の位置を厳密に特定し、網膜裂孔直下の強膜を切開し、経強膜的に網膜下液を排液した後、強膜創からパクレン熱凝固針を挿入し熱凝固する方法であった。

その後凝固する方法としてジアテルミー凝固（Lindner 1932; Larsson 1932; Weve 1932）、冷凍凝固（Lincoff 1965）の開発が行われた（図 1－5）。

図 1－5．ジアテルミー凝固と冷凍凝固

網膜・脈絡膜癒着を形成する凝固法。ジアテルミー凝固は通電による熱凝固、冷凍凝固は急速凍結による細胞組織障害後の癒着により癒着を形成する。



また剥離した神経網膜と網膜色素上皮細胞の間に確実な癒着が形成されるまで両者を密着させると同時に、その界面張力により裂孔を閉鎖することで網膜復位を補助する眼内タンポナーデとして、硝子体中に空気を注入する方法が考案された。初めて空気を硝子体中に注入したのは 1911 年の Ohm であるが（Ohm 1911）、1938 年に Rosengren は手術終了時に空気を注入して網膜裂孔の閉鎖に成

功した多数例の治療成績を報告した (Rosengren 1938)。さらに強膜内陥法に関しては、強膜切除、強膜折込術などが行われてきたが、人工材料によるエクソプラント法 (シリコンスポンジを強膜に縫着する方法) が 1949 年に Custoidis によって開発され (Custoidis 1952)、その後網膜剥離のバックリング手術として Schepens によるジアレルミーとインプラント法 (シリコンタイヤを強膜内に埋没する方法) の組み合わせ (Schepens 1957)、Lincoff による冷凍凝固とエクソプラント法の組み合わせによる手術法が開発され (Lincoff 1965)、現在のバックリング手術の手術手技がほぼ確立された (図 1-6)。

図 1-6. バックリング手術

インプラント法とエクソプラント法

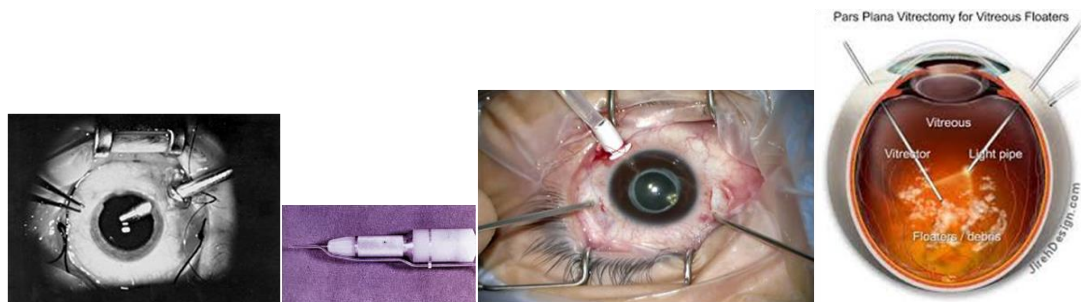


一方、現在では網膜剥離の治療法としてバックリング法と双壁をなす経毛様体扁平部硝子体切除術は Machemer によって開発され 1971 年に報告された (Machemer 1971)。当初は灌流と吸引および照明系がひとつの器具にまとめられている full function system であったが、1972 年には O'Malley らにより硝子体の切除および吸引のための cutter probe と、灌流ポート、および照明がそれぞれ

独立した 3 ポートシステムが開発され (O'Malley 1972)、現在と同じシステムとなった (図 1-7)。

図 1-7. 絨毛様体扁平部硝子体切除術

1 ポートシステムおよび full function system の probe と 3 ポートシステム



1971 年から 1976 年にかけて Machemer らは新しい手術器具や手術手技を考案し、その適応や治療成績に関して多くの報告を行った。その中で、今日の網膜硝子体手術において特に重要な手術手技の遂行にかかせない器具として、増殖膜組織などを切開し、剥離・除去するための硝子体剪刀や鑷子の開発 (Peyman 1975; Machemer 1976) がなされた。また眼内タンポナーデ物質として SF6 ガス (Norton 1973)、C3F8 ガス (Lincoff 1983) などの膨張性ガスが導入された。硝子体手術中に安定して液空気置換を行うことができるようにするための自動眼内空気灌流装置 (Hueneke 1983) の開発と相まってより安全に網膜を復位させることができるようになった。シリコンオイルは Cibis が 1962 年初めて使用したが (Cibis 1962)、当時は合併症が多く普及には至らなかった。その後硝子体手術時にシリ

コンオイルを使用することが報告され(Haut 1978)、Zivojnovic が重症網膜剥離や外傷後の網膜剥離の治療について硝子体手術時のシリコンオイルの有用性を広く紹介している (Zivojnovic 1987)。液体パーフルオロカーบอนは当初は代替血漿として開発されたが、代替硝子体として 1982 年に Haidt が初めて使用し(Haidt 1982)、のちに Chang が巨大裂孔網膜剥離などの治療での有用性を報告し広く普及させることになった (Chang 1987)。眼内レーザー凝固装置 (Parke 1984)、広角眼底観察システム (Spitznas 1987) などが開発され、さらに de Juan らにより 25 ゲージ (Fujii 2002)、Eckardt により 23 ゲージ (Eckardt 2004)、さらには Tano らにより 27 ゲージ (Oshima 2007) の経結膜無縫合硝子体手術が導入され、手術侵襲も少なくなってきた (図 1－8)。

図 1－8．経毛様体扁平部硝子体切除術の器具のサイズ

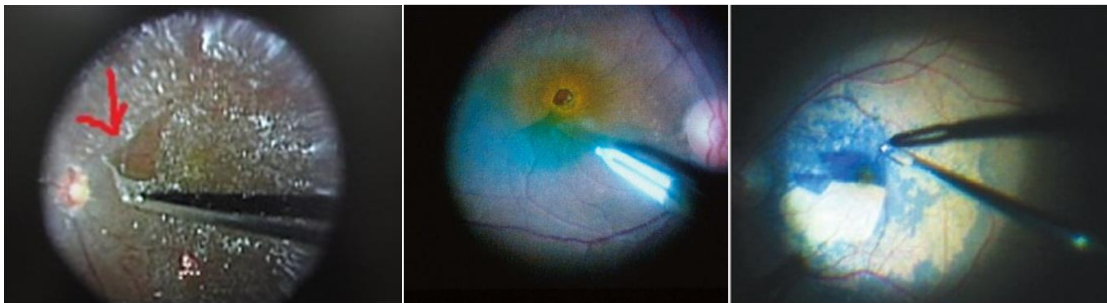


またほぼ透明な硝子体を可視化するためのトリウムシノロン (Sakamoto 2002) や内境界膜を染色するための indocyanine green (Kadonosono 2000) や brilliant blue

G (Enaida 2006)、増殖糖尿病網膜症の手術において新生血管を退縮させ、術中・術後の出血を抑制することができる抗血管内皮細胞増殖因子 (Avery 2006) などの手術補助薬剤 (図 1－9) も用いられるようになった。

図 1－9．透明組織を可視化する手術補助剤

左からトリアムシノロン、インドシアニングリーン、ブリリアントブルーG



以上のように硝子体手術が実用化されてから約半世紀の間に様々な技術革新と新知見の発見、治療経験の蓄積によって、当初は硝子体混濁の除去に用いられていた硝子体手術の適応が拡大され、網膜剥離や増殖性硝子体網膜症、増殖糖尿病網膜症、黄斑円孔や黄斑前膜、黄斑浮腫などの様々な後眼部疾患の治療に適応が拡大され、今日の眼科手術治療においてなくてはならない手術となっている。

これまでに私は網膜硝子体疾患の診断と主として手術治療を行ってきた。先にも述べたように、後眼部疾患の治療にあたっては、術前に眼内の状況をできるだけ詳細に把握することが極めて重要である。そのため細隙灯顕微鏡および

前置レンズを用いて網膜と硝子体の関係を調べること、また双眼倒像鏡と強膜圧迫子を用いて眼底後極部から眼底最周辺部に至るまで動的眼底検査（眼底所見を複数の方向から多面的に観察したり、動的に観察することで、通常の一方向で静的な観察では得難い極めて細微な所見を検出することができる）を行い、詳細な眼底の情報を得るといった診察方法の習熟と観察眼の鍛錬は、網膜硝子体術者には必須である。眼底検査はほとんどの場合、検者しか観察できないため、例えば手術顕微鏡で習熟者の観察している術中所見と同一の所見を助手が確認できるということはほとんどないため、あくまでも検者自身が鍛錬を積む以外に習熟の道はない。私自身はこれまで 6000 枚以上の眼底スケッチ（図 1-10）を行ってきた。検査時間としてはのべ 1 万時間以上になる。個人的な印象ではあるが、網膜硝子体術者として必要とされる標準的な眼底観察力としては少なくともこの 5 分の 1 程度の症例数の眼底スケッチの作成を通した眼底検査の経験が必要と思われる。

また、手術中における観察眼および手術器具の操作手技の習熟も極めて重要である。本来ほとんど透明である硝子体皮質や硝子体膜、極めて薄い増殖膜組織や内境界膜などを中枢神経組織である網膜への侵襲を最小限に留めながら切

開、剥離するためには、正確な視覚情報をたよりに器具の位置決め精度を向上させる必要があり、このためには多くの手術経験が不可欠である。私はこれまでに網膜硝子体手術患者の担当医および手術助手として約 4000 例、執刀医として 6000 例の経験がある。やはり個人的な印象ではあるが、現在の標準的な網膜硝子体術者として必要最低限の経験例数としては、助手および執刀医として少なくともこの 5 分の 1 以上の経験が必要と考える。

網膜硝子体の診断および手術治療に習熟した指導医のもとで多くの症例を経験できるような環境はそれほど多くはなく、年間に 100 例担当できればかなり多いと思われる。したがって修練者にとって比較的恵まれた環境であっても最低限の習熟までに 10 年程度が必要となる。

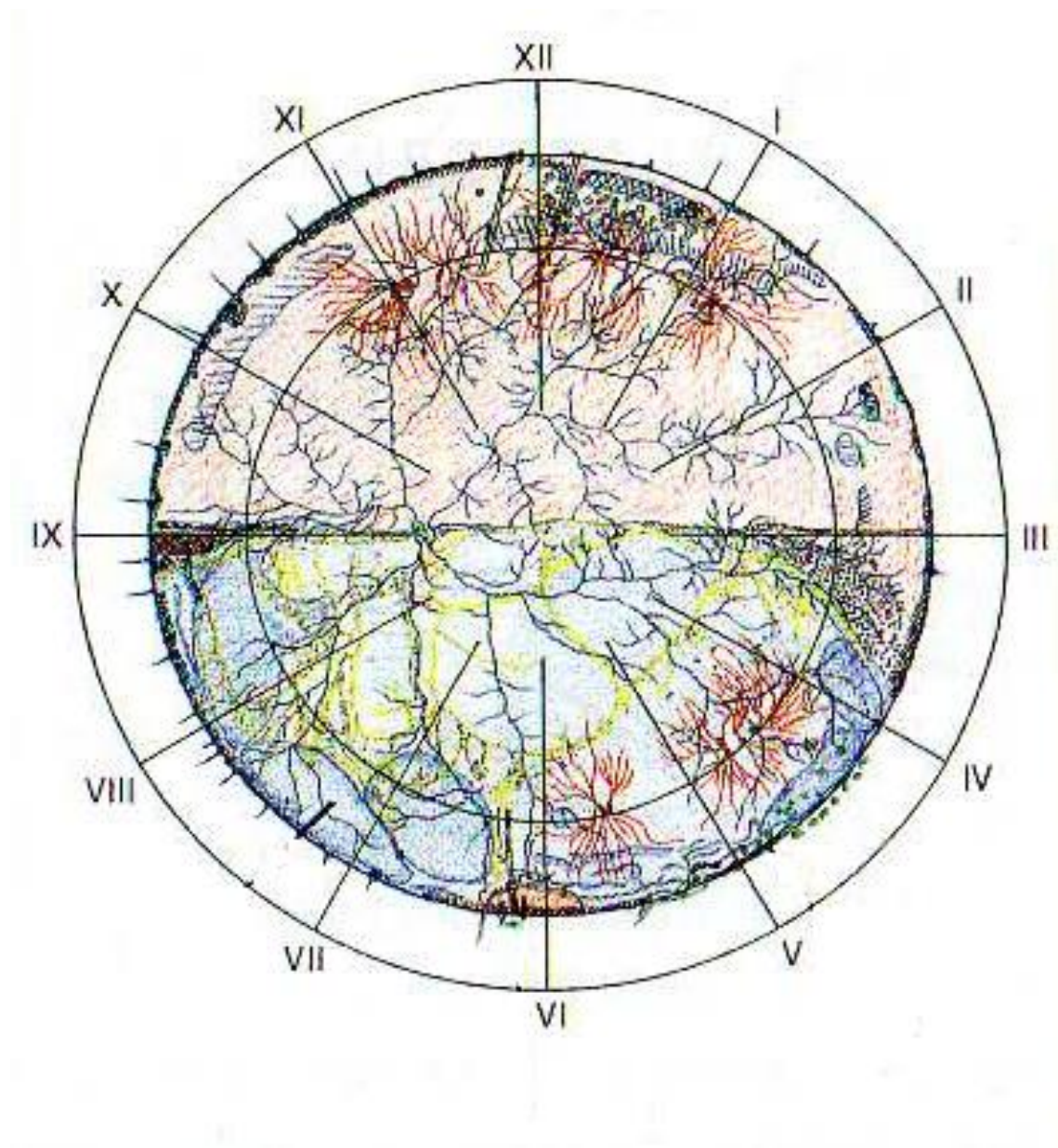
従って、現在網膜硝子体手術が抱えている問題点としては、(1) 中枢神経系に囲まれた狭視野、微細組織を扱う高難度手術であり、技術の習得が困難であること。(2) 人間の生理的な振戦による精度低下が手術の信頼性、安全性、今後の発展の障害になる懸念があること。(3) 手術手技習得のためのモデルが存在しないために、例えば習熟モデルが豚眼で確立している白内障手術手技はほぼ全ての眼科医が習得するにも関わらず、網膜硝子体手術はごく一部の眼科医

のみしか習得する機会が与えられていないため術者が不足しており、高精度の治療を受けられない患者がいること。などがあげられる。日本全国の眼科医数に関する最新の調査としては、2010 年 10 月 1 日社団法人日本眼科医会がまとめた「眼科医の分布に関する資料」があるが、これによると大学学部附属病院 156 施設（所属眼科医数 2494 人）、眼科専門病院 56 施設（285 人）、総合・一般病院 1507 施設（2462 人）、眼科診療所 6730 施設（7966 人）、その他 5 施設（5 人）となっており、日本国内の眼科施設は合計 8454 施設、眼科医は 13212 人であった。一方厚生労働省が指定する難易度の高い手術として「黄斑下手術など」を各医療機関はその実施実績を厚生局へ届ける義務があるが、朝日新聞出版社による情報開示請求で判明した 2012 年の 1 年間における「黄斑下手術など」の手術総数は 112120 件であった。ただし「黄斑下手術など」の中には、単純な硝子体切除から膜処理を要する硝子体手術、さらには眼窩内腫瘍摘出など合計 11 の手術が含まれている。よって、年間 1 例以上施行した施設は、およそ 8500 施設中 1149 施設であったが、年間 12 件以下すなわち月に 1 件以下の手術を行った施設数は 364 施設(1712 件)、年間 24 件以下すなわち月 2 件以下は 517 施設(4461 例)であり、これらの施設では白内障手術の合併症に対する硝子体切除や単純

な硝子体出血などに対する治療を申告している可能性が極めて高いと思われるので、実際に膜処理を伴うより高難度の硝子体手術を行っている施設は全国で多く見積もって 632 施設（107659 例）と考えられる。尚、年間 600 件以上施行しているのは 28 施設、300 件以上は 117 施設、100 件以上では 311 施設であった。以上のことから、全国にある眼科施設およそ 8500 のうち、硝子体手術を行っている施設は 600 程度であり、特に年間 300 件を超える施設は 120 足らずで、全症例数は 10 万件程度であることが分かる。尚、日本国内における年間の白内障手術件数は 120 万件から 130 万件といわれている。

以上から限られた網膜硝子体熟練術者で多くの症例を治療したり、修練者の指導を行っていくための一助として遠隔操作型網膜硝子体手術支援システムが必要ではないかと考える。また修練者にとって手術手技の習得の一助として眼球モデル、内境界膜剥離モデルを活用できるのではないかと考え、本研究を行った。

図 1-10. 眼底スケッチの一例



1-2 研究の目的

1. 眼球モデルを構築してヒト眼内手術に近似した環境で手術手技の質を定量的に評価すること。
2. 評価系としての、また手術手技習得のための内境界膜剥離モデルを開発すること。

第2章

遠隔操作型網膜硝子体手術支援システムの構築とモデル眼での検討

2-1 背景

前章で述べたように、網膜硝子体手術は様々な術式と手術器具の開発によって革新的な発展を遂げてきた。しかし、眼科以外の外科分野では手術器具は術者の手を離れ、遠隔操作型のロボット手術が世界中の多くの施設で施行されるようになって久しい時代にある (Esposito 2005; Falk 1998; Modi 2009; Thiel 2011; Zorn 2007)。ロボット手術の利点は手技の正確性、低侵襲性、習得の容易さ、遠隔操作手術の可能性および術者の感染症のリスクを回避することなどが一般的に考えられている。現在臨床応用されているのは、da Vinci Surgical System (Intuitive Surgical Inc.)で、前立腺手術、腹腔内手術、胸部手術と適応領域が広がってきた。しかし、網膜硝子体手術は手術器具の経が直径 0.5~0.9mm であり、既存の da Vinci Surgical System を応用することは困難である (Bourla 2008)。

網膜硝子体手術手技の中でも内境界膜剥離や網膜血管内薬物注入などの作業は高い正確性が要求される。これは網膜が中枢神経組織であり、その表面に存在する内境界膜の厚さは数 μm 、網膜血管も最も太い箇所でも数十 μm 径であるからである。よって安全な網膜硝子体手術手技には少なくとも約 10 μm の位置決め精度が要求されると考えられている。一方、平均的な手の振戦は最大で 100

μm 程度の振幅があると考えられており (Singh 2002)、ヒトによるマニュアル操作での精度不足が将来の網膜硝子体手術の発展の障壁となる可能性が考えられる。

例えば、網膜血管内薬物注入は網膜静脈閉塞症において効果的であるとする報告がある (Weiss 2001; Bynoe 2005; Kadonosono 2013) にも関わらず、手技的に困難で一般的に流布しておらず、手術合併症が高いことが報告されている (Feltgen 2007)。そこでロボット手術を適応できれば手術手技の正確性の向上に寄与することによって、網膜硝子体手術のさらなる発展につながる可能性がある。

実際に、私は工学部との共同研究で、遠隔操作型の網膜硝子体支援システムの作製に携わってきた (Ueta 2009; Noda 2013; Sakai 2014; Tanaka 2014)。本章では、支援システムの研究開発において、網膜硝子体手術手技の評価を行った成果について述べる。

2-2 方法

2-2-1 遠隔操作型網膜硝子体手術支援システム

図 2-1. 遠隔操作型手術支援システム：概観

顕微鏡画像をモニターで見ながら術者が入力し、それに応じて支援システムが起動される。

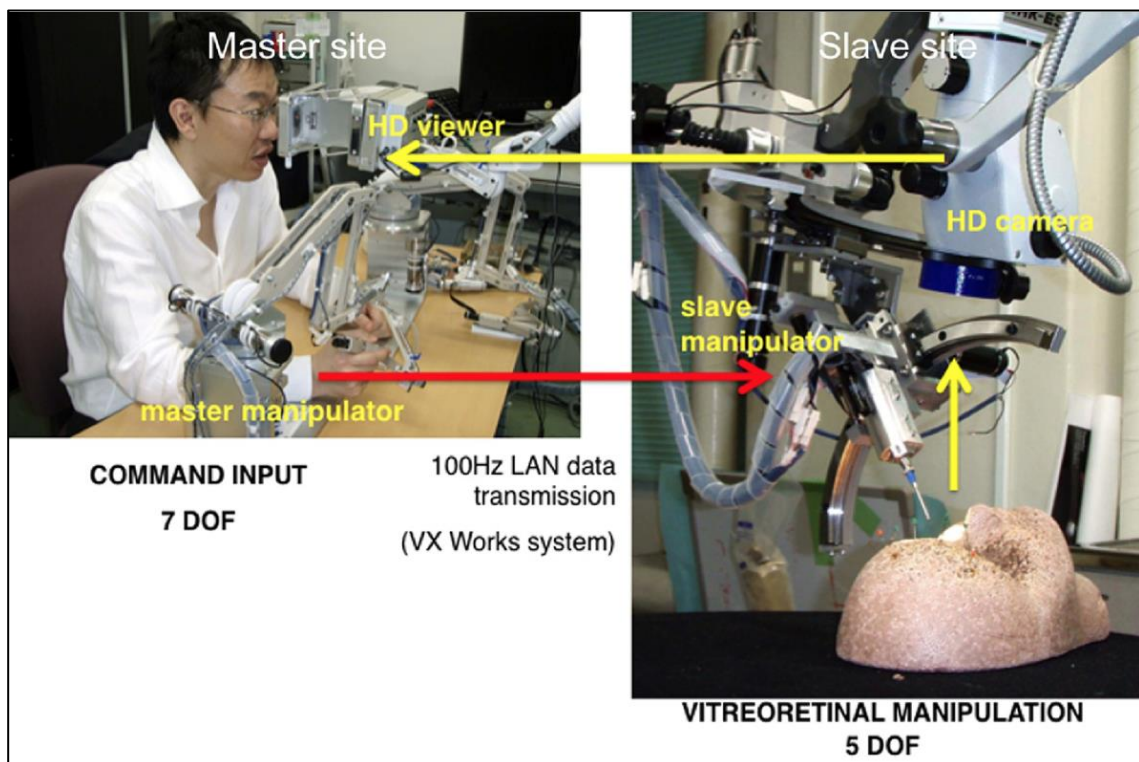


図 2-1 に示すように、master-slave system で遠隔操作手術を行った。術者は master site にて high definition (HD viewer) のリアルタイム動画を見ながら master manipulator を操作する。LAN で接続された Slave site では slave manipulator が 1/40 の縮尺で動作を再現し、術野の情報が HD camera で捉えられている。

図 2-2. 顕微鏡カメラ（左）と液晶ディスプレイ（右）

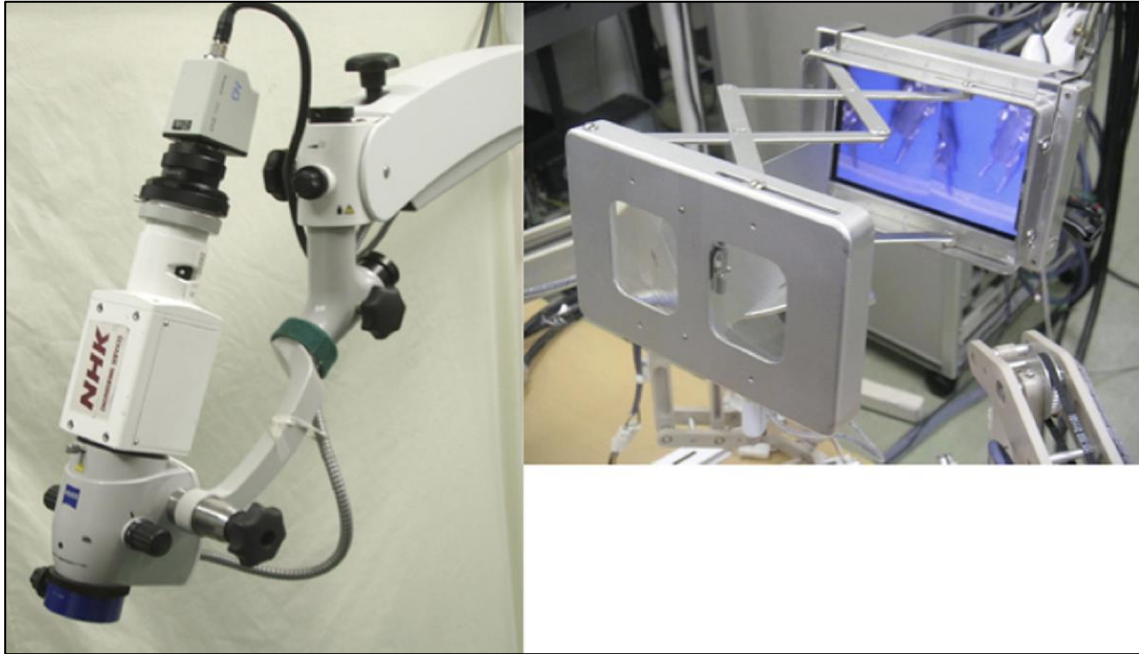
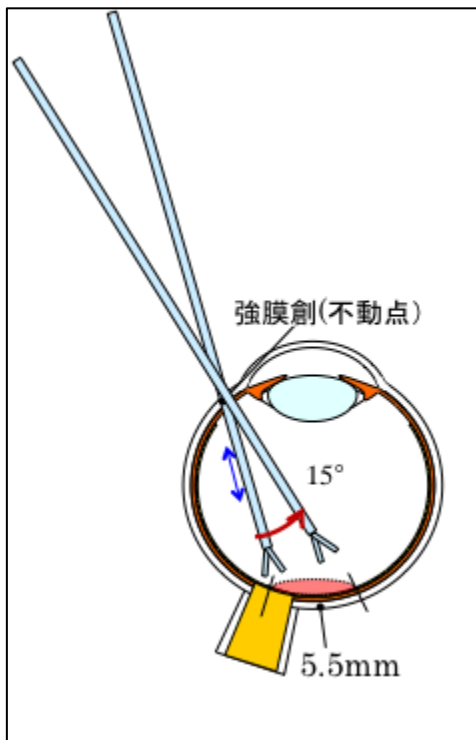


図 2-2 に示したのが HD カメラと HD ディスプレイである。両眼視による立体的な観察が可能になっており（NHK Engineering Services, Inc, Tokyo）、カメラの大きさも術野に問題なく導入できるサイズになっている。

以上はいくつかの試作機における共通した基本機構である。一方で、slave manipulator についてはこれまでにいくつかの試作機を作製してきた。Slave manipulator には下記に挙げることを満たしていなければならなかった（図 2-3）。

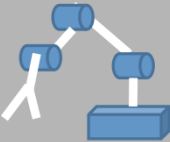


- ・ 網膜硝子体手術野に導入できるサイズ
 - ・ 人がマニュアルで行う通常の動作を再現するための自由度があること
 - ・ 術具の眼球刺入部位（ポート）を不動点としたピボット運動を実現できること
- と

図 2-3． 網膜硝子体手術における動作



これらの動作要求を満たすため、術野に設置するマニピュレータの機構としては以下の図 2-4 のような選択肢が考えられた。

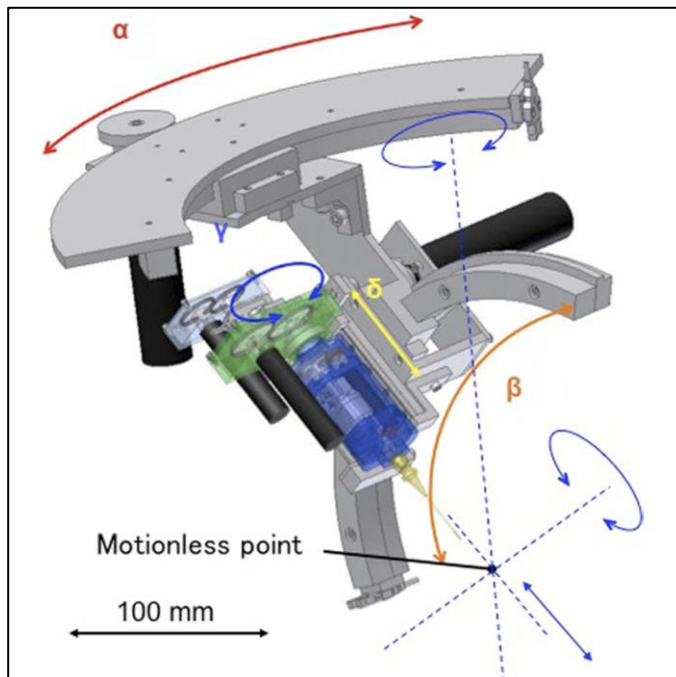
図 2-4. マニピュレータの機構

シリアルメカニズム		パラレルメカニズム
多関節	曲率ガイド	
		
精度確保に不利	精度確保 ピボット運動 サイズ大きい	精度確保 省スペース

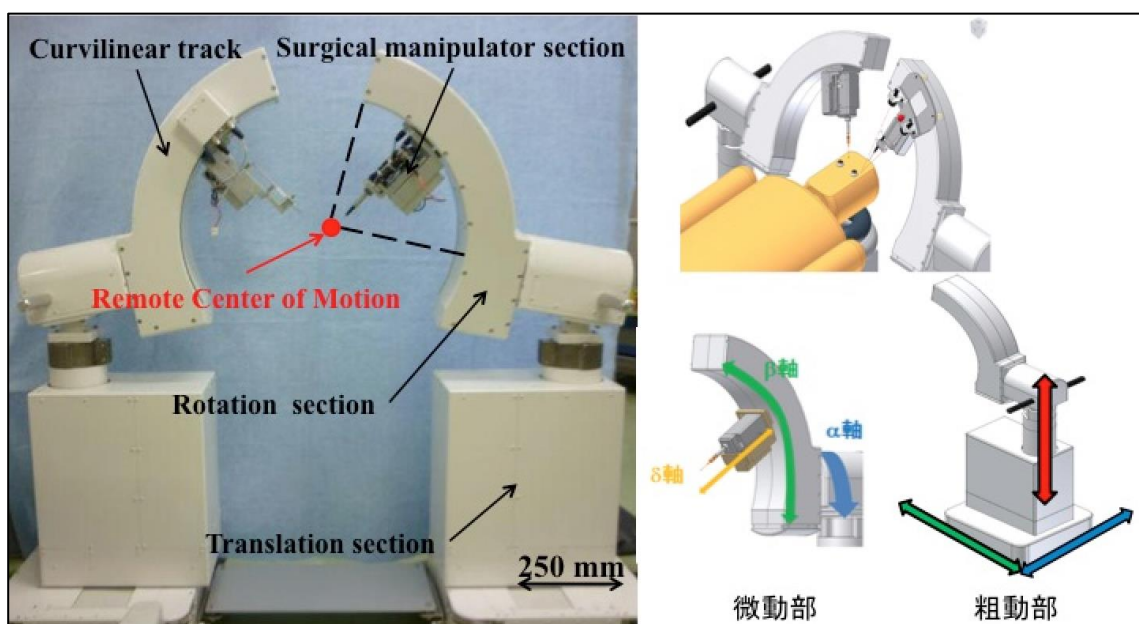
本研究ではシリアルメカニズムの曲率ガイド方式にてマニピュレータ構築を行った。多関節のシリアルメカニズムは関節毎に誤差が蓄積する機構であり、高い動作精度が求められる本研究のマニピュレータには不向きと考えられた。曲率ガイド方式マニピュレータでは、全体的なサイズはやや大きくなるが、曲率ガイドを組み合わせるために機構的に安定的な不動点が確保できた。術具は眼内で 3 次元を自由に移動ができ、術具周りの回転と術具の開閉運動が確保されていた。(図 2-5) (Ueta 2009, Noda 2013)。

図 2-5.

曲率ガイド方式マニピュレータ①



曲率ガイド方式マニピュレータ②



2-2-2 評価系

① 摘出豚眼を使用した網膜硝子体操作の試行

豚眼はヒト眼球と大きさが近似しており、眼科医は手術手技習得のため日常的に摘出豚眼を用いて訓練を行っている。本研究では、摘出豚眼に試作した遠隔操作型手術支援システムを導入し、以下の3つの網膜硝子体手術手技の動作を確認した。

- ・**後部硝子体剥離**：網膜硝子体癒着は様々な網膜疾患に関与していると考えられており、後部硝子体剥離（網膜表面から硝子体皮質を剥離すること）の作成は網膜硝子体手術における重要な手技である。

- ・**網膜血管鞘切開**：網膜静脈閉塞症に体する網膜硝子体手術手技の1つで、網膜動静脈交差部の血管鞘を剥離する手技である。

- ・**網膜血管内薬物投与**：網膜静脈閉塞症において試みられることがある手技（閉塞部血管の上流に極細針を刺入し、血栓溶解剤などを注入する方法）だが、血管径は最大でも約100 μ m径という細さと周囲網膜への損傷の懸念から手術法としては定着していない。

② 人工的眼球モデルを使用した精度評価

図 2-6. 評価環境

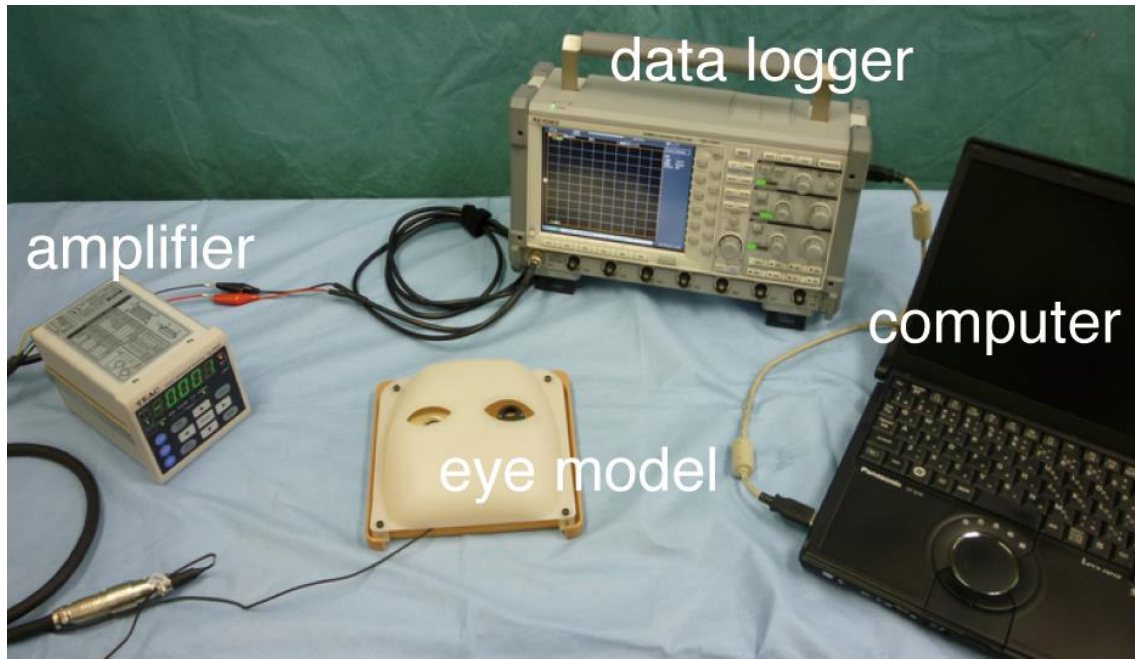


図 2-7. 眼球モデル

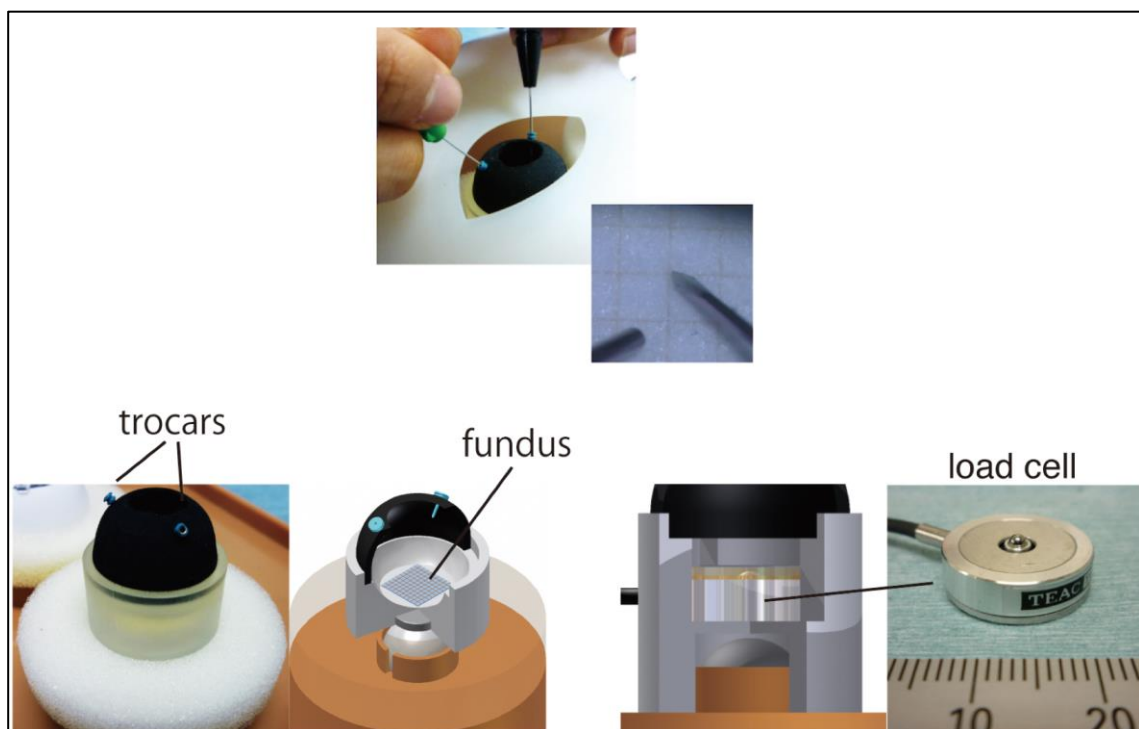


図 2-6 に示した実験環境の中で、amplifierやdata logger、computerは眼底への垂直方向への力を計測するためのものであった。図 2-7 で示すようにヒト強膜の弾性 (2.7 ± 1.4 MPa) (Friberg, 1988) に近似した1.5mm厚のゴムにて眼球前部を作成した。散瞳した瞳孔として8mmの開口部を設けた。臨床で利用する25G網膜硝子体手術器具を眼内に導入するためのtrocarsが設置された。眼底 (funds) は精度評価をするための方眼紙を貼り、その底面には垂直方向にかかる力を測定するためのload cellが置かれた。このin vitroの評価系に試作した遠隔操作型手術支援システムを導入し、以下の3つの動作を測定してヒトでのマニュアル操作と遠隔操作型手術支援システムとを工学部学生の場合と眼科医師（一人の網膜硝子体手術専門医を含む）の場合で比較検討した（図 2-8）。

- ・ **位置決め精度**：網膜硝子体手術で用いる強膜穿孔刀であるV-lanceをマニュアル操作、または手術支援システム下に導入し、眼底に設けた4つの目標点に接触させるタスクを行った。動画を解析し、接触点と目標点との距離 (μm) を測定した。

- ・ **保持精度**：V-lanceをマニュアル操作、または手術支援システム下に導入し、

眼底に設けた目標点の直上に1分間接触させずにできるだけ静止させる。目標点との最大の距離（ μm ）を3回の施行において測定した。

- ・ **接触精度**：V-lanceをマニュアル操作、または手術支援システム下に導入し、

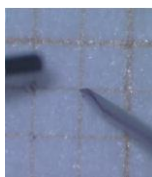
眼底に設けた目標点にできるだけかすかに接触させる。接触力（mN）を4回の施行において測定した。

図 2-8. マニュアルと手術支援システムとの操作の精度の比較

位置決め精度



保持精度



接触精度



2-3 結果

2-3-1 摘出豚眼を使用した網膜硝子体操作

遠隔操作型手術支援システムを摘出豚眼に導入し、後部硝子体剥離（図 2-9）、網膜血管鞘切開（図 2-10）を確実に行うことができた。また、網膜血管内薬物注入（図 2-11）については4眼中2眼で施行可能であった。摘出豚眼での手技施行であったため、眼球の虚脱や視認性の問題で注入が不成功に終わってしまった例もあったと考えられる。

図 2-9．後部硝子体剥離

豚眼の硝子体内に挿入された硝子体鉗子。網膜近傍の硝子体皮質を硝子体鉗子で把持したまま、上方（網膜から離れる方向）へ牽引することで、後部硝子体剥離を作成することができた。

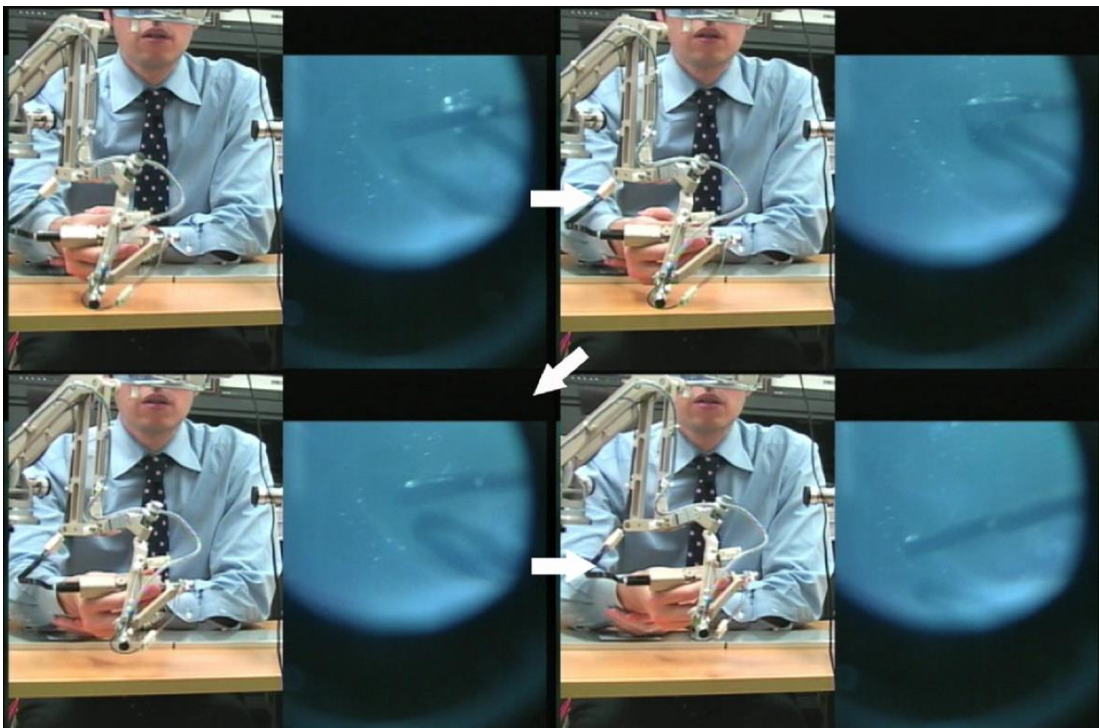


図 2-10. 網膜血管鞘切開

網膜血管直下に水平剪刀を挿入し、網膜面上から網膜血管を剥離できた。

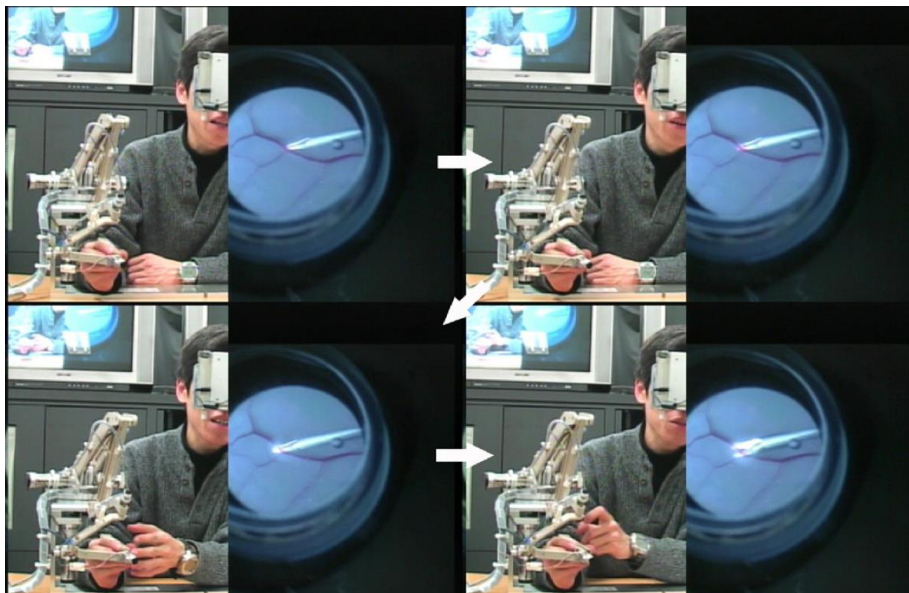
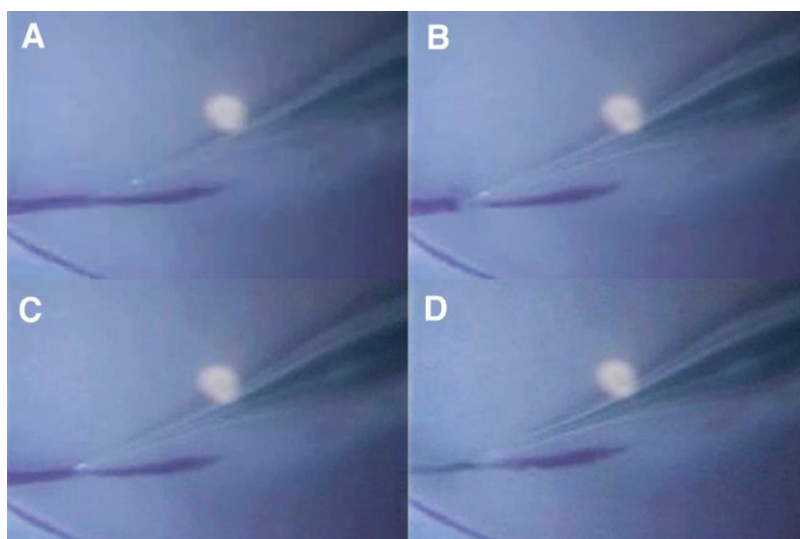


図 2-11. 網膜血管内薬物投与

血管径約80 μ m. A : 血管へのアプローチ、B : 血管への適切な位置決めと穿刺動作、C : 血管内進入、D : インドシアニングリーン注入中の姿勢保持)

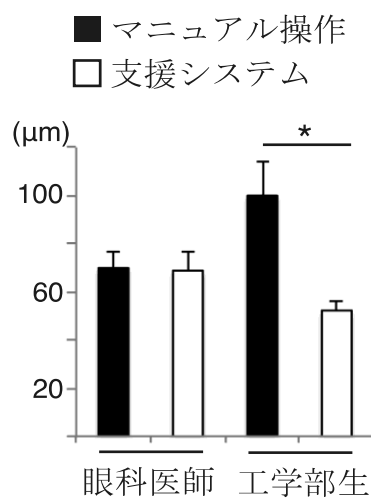


2-3-2 人工的眼球モデルにおける精度評価

位置決め精度

図 2-1 2 に示すように、マニュアル操作における眼科医師と工学部学生の位置決め精度は平均値でそれぞれ69.9 μm と100.0 μm であった ($P = 0.176$)。眼科医師においては、位置決め精度はマニュアル操作と遠隔操作支援システムで有意差は認めなかった。一方、眼科手術経験のない工学部学生においては、遠隔操作支援システムによって位置決め精度は平均52.3 μm となり、有意に改善した ($P = 0.031$, paired t-test)。

図 2-1 2. 位置決め精度における遠隔操作支援システムの効果



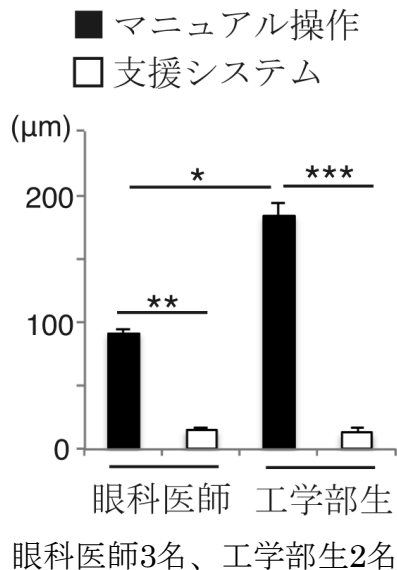
眼科医師3名、工学部生2名、* $P = 0.031$,

保持精度

図 2-1 3 に示すように、マニュアル操作における眼科医師と工学部学生の保持精度は平均値でそれぞれ $90.9\ \mu\text{m}$ と $183.5\ \mu\text{m}$ であった ($P = 0.0002$, unpaired t-test)。

一方で、遠隔操作支援システムを用いることで、保持精度は眼科医師で $14.9\ \mu\text{m}$ ($P = 0.0006$, paired t-test)、工学部学生で $12.6\ \mu\text{m}$ ($P = 0.0002$, paired t-test) となり、マニュアル操作と比較して有意な改善が認められた。

図 2-1 3. 保持精度における遠隔操作支援システムの効果



* $P = 0.0002$,

** $P = 0.0006$

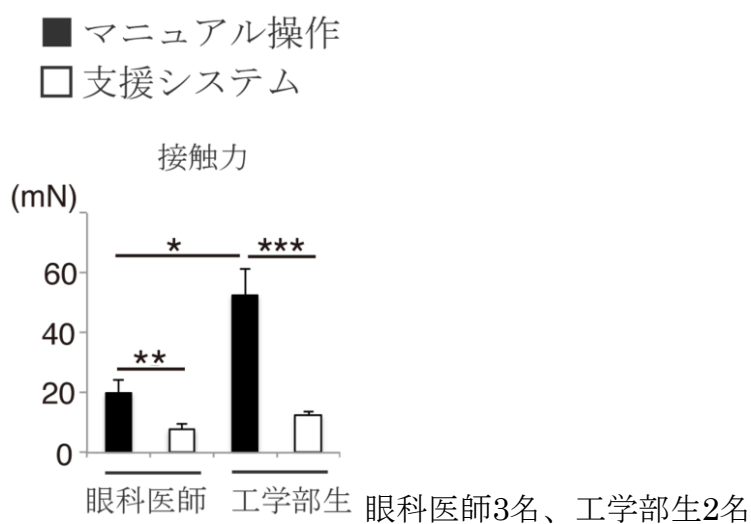
*** $P = 0.0002$

接触精度

図 2-1 4 に示すように、マニュアル操作における眼科医師と工学部学生の接触精度は平均値でそれぞれ20.0 mN と52.6 mNであった ($P = 0.04$, unpaired t-test)。

一方で、遠隔操作支援システムを用いることで、接触精度は眼科医師で7.84 mN ($P = 0.046$, paired t-test)、工学部学生で12.4 mN ($P = 0.012$, paired t-test)となり、マニュアル操作と比較して有意な改善が認められた。眼科医師の中でも網膜硝子体手術専門医はマニュアル操作で11.3 mN, 遠隔操作支援システムで3.97 mNであり、接触精度が高かった。

図 2-1 4. 接触精度における遠隔操作支援システムの効果



* $P = 0.04$

** $P = 0.046$

*** $P = 0.012$

2-4 考察

今回試作された網膜硝子体手術支援システムを使用して摘出豚眼内でマニュアル操作でも困難な手術手技を安定的に、高精度に遂行することが可能であった。

また、試作した眼球モデルでの評価では、新規の術者のみならず、眼科医や網膜硝子体手術専門医であっても支援システムによって精度向上の効果があることが示唆された。

特に手技的に困難で一般に普及していない網膜血管内薬物注入の手技では、血管穿刺後の薬物注入の時間に保持する困難さがまったく解消された。Feltgenらは網膜血管穿刺治療の困難さについて次のように報告している（Feltgen 2007）。

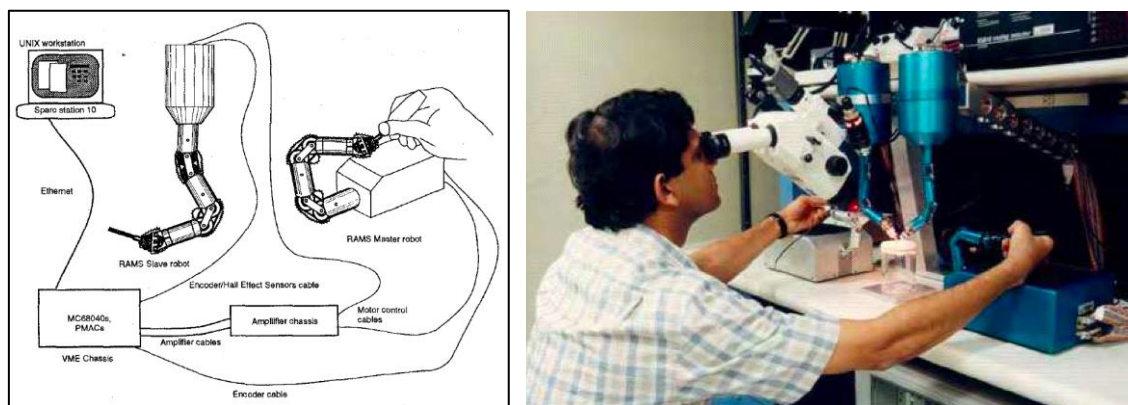
つまり、穿刺の対象となる網膜静脈は100 μm 径であり、周囲網膜や網膜下への誤穿刺が頻発し、複数回の穿刺操作が必要になった。また、注入中のカニュラの保持が困難であった。結果、術後網膜剥離などの合併症が多数例発生した。従って、網膜硝子体手術支援システムは網膜血管内治療を一般に普及させるのに役立つ可能性が考えられた。

網膜硝子体手術には特異な手術操作が要求されている。体積4 mlの中枢神経組織に囲まれた狭い手術空間において数 μm の網膜内境界膜の剥離操作を行うこと

は1つの網膜硝子体術者としての基本手技であり、最大100 μm 径の網膜血管穿刺を行うこともあり得る。また、手術中の術具の組織への接触はヒトの触覚の下限閾値を下回っており (Gupta 1999; Douglas 2007)、術者は視覚情報から接触の強さなどを感知している。そこで、特異な眼科手術の評価を定量的に行うために、眼球モデルを用いたin vitro評価を行い、網膜硝子体手術支援システムによる効果を3つの手技上の側面から評価をした。その結果、支援システムは特に保持と微細な接触操作に有用性が高いことが明らかになった。手技精度の高さは工学部学生、眼科医、網膜硝子体手術専門医の順に優れたものであり、このin vitroモデルの妥当性が示された。また、圧センサーによる接触程度の定量化は支援システムの評価とともに、熟練程度の定量化につながり、手術トレーニング効果として有用である可能性を示唆していた。

網膜硝子体手術支援システムのアイデアは、歴史的にはCalifornia Institute of TechnologyとNational Aeronautics and Space Administration (NASA)との共同研究にさかのぼる (図 2-15、Charles 1997)。

図 2-1 5. 最初の内眼手術のための遠隔操作手術支援システムプロトタイプ
(Charles 1997)



このシステムは眼球に見立てた球体の中で $380\text{ }\mu\text{m}$ 径の粒子を把持して取り出す事ができたことが報告されている。

Charlesらの研究の問題点は実際の眼球とはかけ離れていること、精度が低すぎることで、実際の硝子体手術で必要とされる基本的手技である後部硝子体剥離の作成や膜剥離などの操作を行っていないことがある。本研究はCharlesらなどの先行研究におけるシステムを遥かに発展させ、より安定的な曲率ガイド方式のマニピュレータによって機構的に不動点を確保し、豚眼内でより実際的な手術操作を実現することができることを世界に先駆けて示した。本研究によって網膜硝子体手術を対象にした手術支援システムの開発は世界的に活性化した。

米国ではUCLAのJules Eye Instituteから2013年に類似の支援システムが報告された (Rahimy, 2013)。一方、実用化に向けた発展は欧州で盛んとなり、PRECEYES

として臨床試験の準備段階に入っている (<http://www.preceyes.nl/>)。また、遠隔操作システム以外に、米国では力センサーを用いて手の振戦を除去する steady-hand system と呼ばれる支援システムが研究されている (Fleming 2008; Iordachita 2009; Uneri 2010)。ただしこれらの新しいシステムは観察系として従来の顕微鏡下で手術施行することになるため、本当の意味での遠隔操作を行っていることではないこと、また眼内照明をマニュアルで操作することになることなどが本研究との大きな相違点である。どのシステムにおいても、今後の実用化に向け、狭い術野へ導入を容易にするための小型化や、局所麻酔下手術での安全性の向上のための機構の開発などが求められている。

第 3 章

網膜内境界膜剥離モデルの作製

3-1 背景

前章では網膜硝子体手術における遠隔操作支援システムの可能性について提示した。支援システムによってマニュアル操作では困難な手技も安定的に可能となる可能性が明らかとなった。また、研究開発した支援システムの定量的な評価には眼球モデルが有用であった。

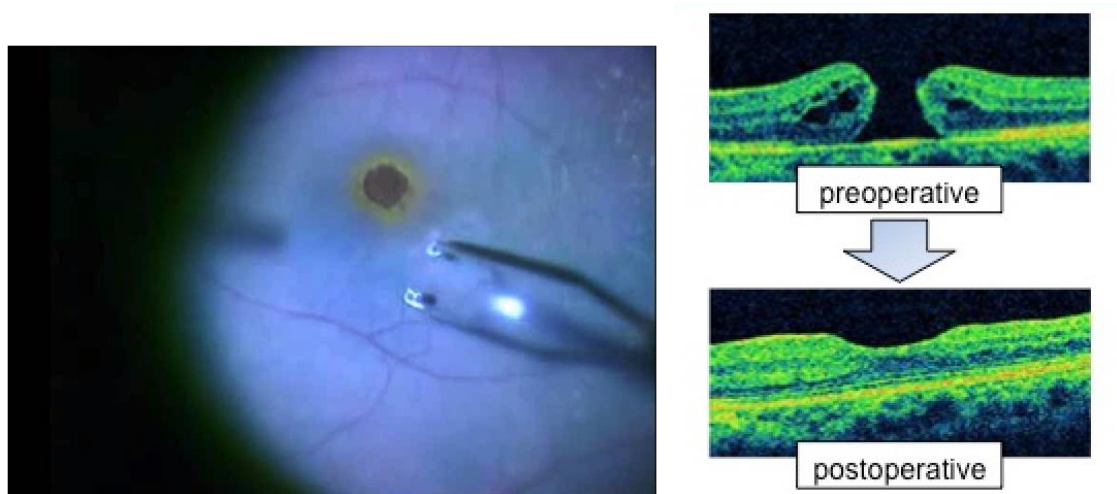
しかし、眼球モデルは単に支援システムの動作評価だけでなく、手術手技の習得のためにも有用と考えられる。現代において、網膜硝子体手術はまだまだ限られた専門医が行う術式であり、正確な病態の理解とともに、中枢神経組織である網膜面上での精緻な手技が要求される。網膜硝子体手術におけるマニュアル操作での最大震戦が約 $100\mu\text{m}$ とされている (Singh 2002) ことを考慮すると網膜硝子体手術手技の習得には相応の経験が必要であることは容易に推察されるだろう。そこで、実際の手術に即した眼球モデルが構築できれば多くの若手医師にとって手術技術習得の助けとなることが考えられる。

例えば、摘出豚眼は多くの眼科医師が白内障の手術技術習得に用いる。摘出豚眼は網膜硝子体手術の訓練にも用いられることがあるが、いくつかの重大な問題点がある。①死体眼は生理的な網膜の色素上皮への接着が失われており、

基本的に網膜剥離眼であること。②ヒト眼と異なり、硝子体は網膜面に強固に癒着しており、①もあることから、後部硝子体剥離の作成という基本手技を再現できない。従って網膜表面に存在する内境界膜剥離操作を行うこともできない。内境界膜は数 μm の厚さの透明な組織であり、この剥離操作は網膜硝子体術者として身につけなくてはならない必須の手技である。

以上のように、網膜硝子体手術の技術を習得する場合は、実際の患者以外には非常に限定されていることは、現在の大きな問題点であると考えられる。本研究では、網膜硝子体手術の技術を習得するための眼球モデルを構築することを目的とした。

図 3-1 内境界膜剥離（黄斑円孔症例）



3-2 方法

基本材料、構造 (図 3-2)

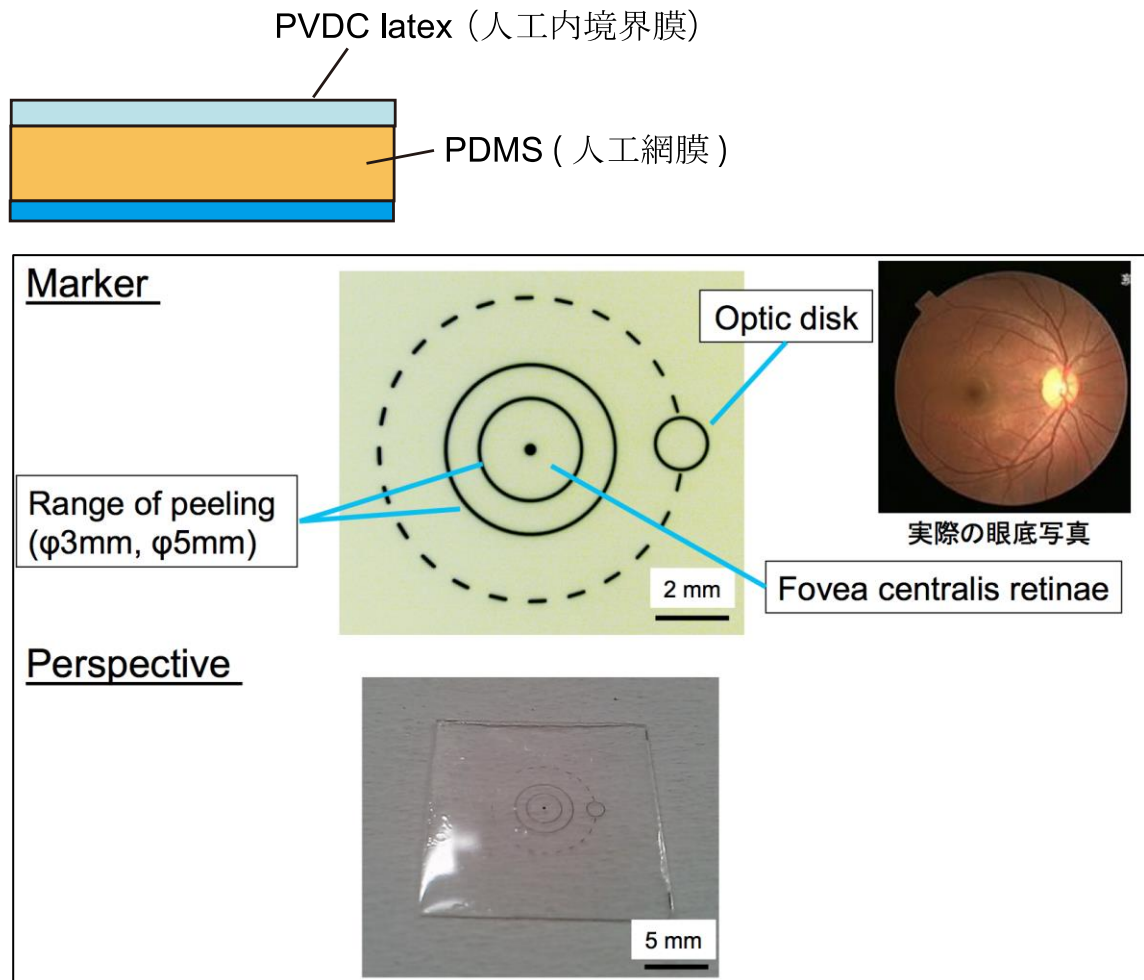
- ・ PVDC (polyvinylidene chloride) latex : ポリ塩化ビニリデン共重合体
- ・ PDMS (polydimethylsiloxane) : ポリジメチルシロキサン

硝子基盤上に PDMS を spin coating し、ホットプレート上で焼き付け (90℃ 10 分間)。次に PDMS 上に PVDC を spin coating、ホットプレート上で焼き付け (145℃ 1 分) PVDC の spin coating では、1000～4500 rpm の間で条件検討を行った。また、PVDC latex 塗膜の破断を促すため、3 μ m 径のマイクロビーズ 2～4 x 10⁸/ml の濃度で混入させる効果を検証した。

PVDC latex の aging

40℃の熱風吹き付け式乾燥試験機に留置することで aging と呼ばれる結晶化が進行し、塗膜破断強度が上昇し、塗膜伸び率が低下する。塗膜の性質として、強いが脆い膜に変化する。Aging 期間を 2～4 日間で条件検討を行った。また、aging 後に自然な加湿によって aging 効果が薄れてしまうことが明らかとなったため、乾燥剤を用いた保管方法を検討した。

図 3-2. 基本構造と材料




物性試験

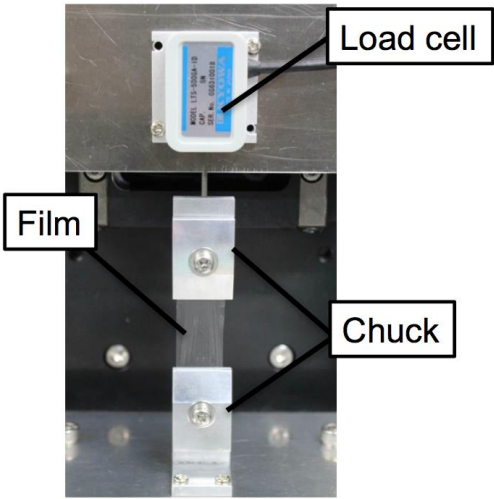
物性試験として **tension test** および **debonding test** を行った。

Tension test: ビーズの有無と **aging** の有無とで PVDC latex 膜を 4 通り作成し、それぞれの物性を明らかにした。引っ張り試験を行うことで、膜の強度 (MPa) と伸展 (%) を評価した。

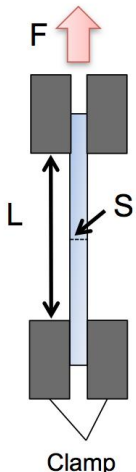
☒ 3-3. Tension test



Latex film (thickness: 3μm)



Testing machine



Clamp

Breaking strength

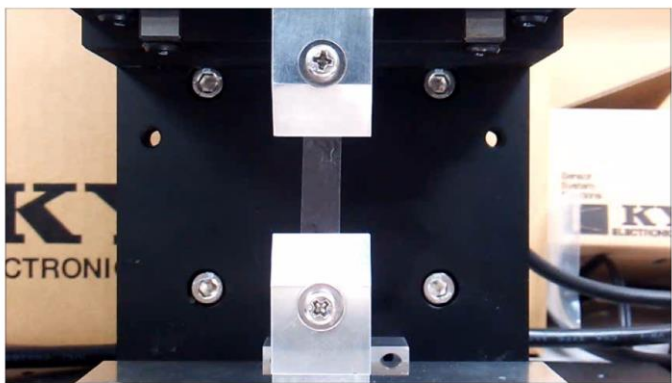
$$\sigma = \frac{F_{\max}}{S}$$

Rupture elongation

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L} \times 100$$

σ : breaking strength
 ε : rupture elongation
 F : load
 L : length
 S : cross-sectional area

- Original film
- Aging only film
- Beads only film
- Beads + Aging film

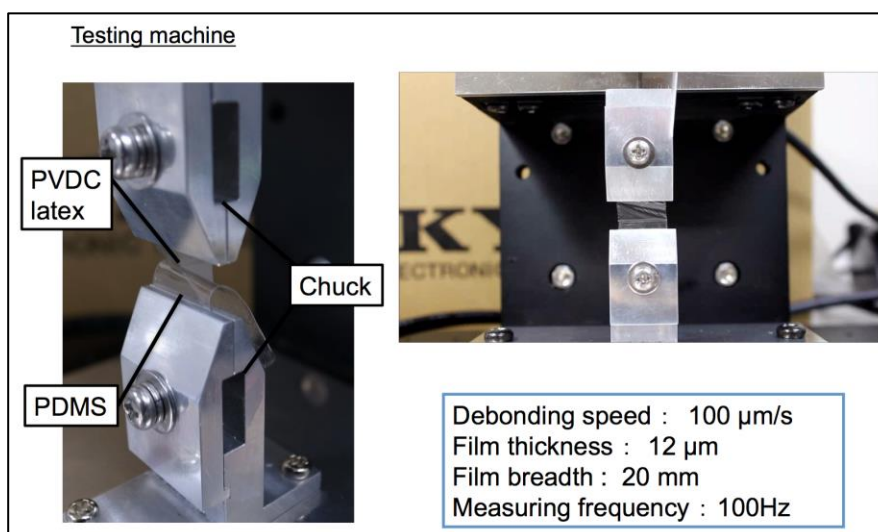
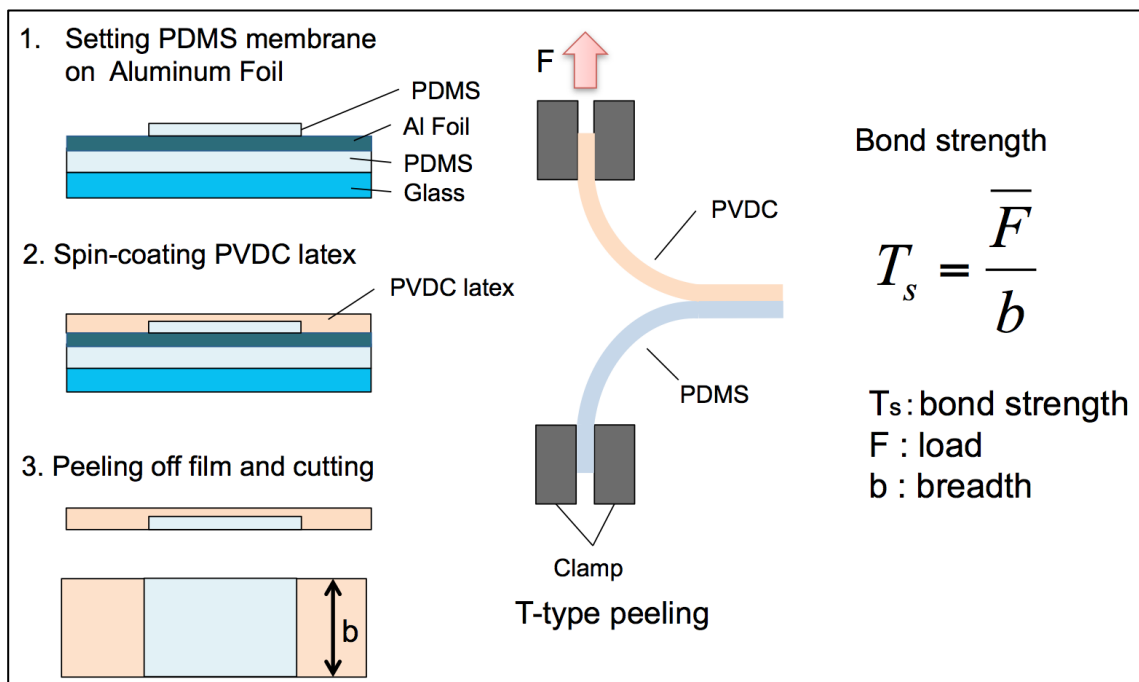


Tension speed: 200 μm/s
 Film thickness: 3 μm
 Film width: 8 mm
 Distance between chuck : 20 mm
 Measuring frequency : 500Hz

Debonding test: 内境界膜モデルである PVDC latex と網膜モデルである PDMS の

接着の強さに関する検討である（図 3-4）。

図 3-4 . Debonding test



光弾性体を用いたスキル評価系

これまでの研究では、外力の大きさの評価には load cell を用いた測定を行ってきた。しかし、手術システム評価だけでなく、より汎用性の高い眼科手術トレーニングキットとしての用途を考えると、より簡便な方法で眼底に加わる力を測定できることが望ましい。米国の研究グループでは術具に力センサーを組み込む系が模索されてきた (Iordachita 2009; Uneri 2010; Gonenc 2014)。本研究では新たな可能性として、光弾性体を用いることを試みた。光弾性体（ポリウレタン）に外力を加えると、歪みの大きさと向きに応じて、複屈折の大きさと向きが変化する。そのため、外力を加えた光弾性体に直線偏光を当てて偏光器で観察すると、歪みの大小によって複屈折した偏光に位相差が生じ、干渉縞となって現れる（図 3-5、6）。具体的には 190 μm 厚のポリウレタン層を PDMS 層の直下に設置した。

図 3-5. 光弾性体を用いた手術スキル評価

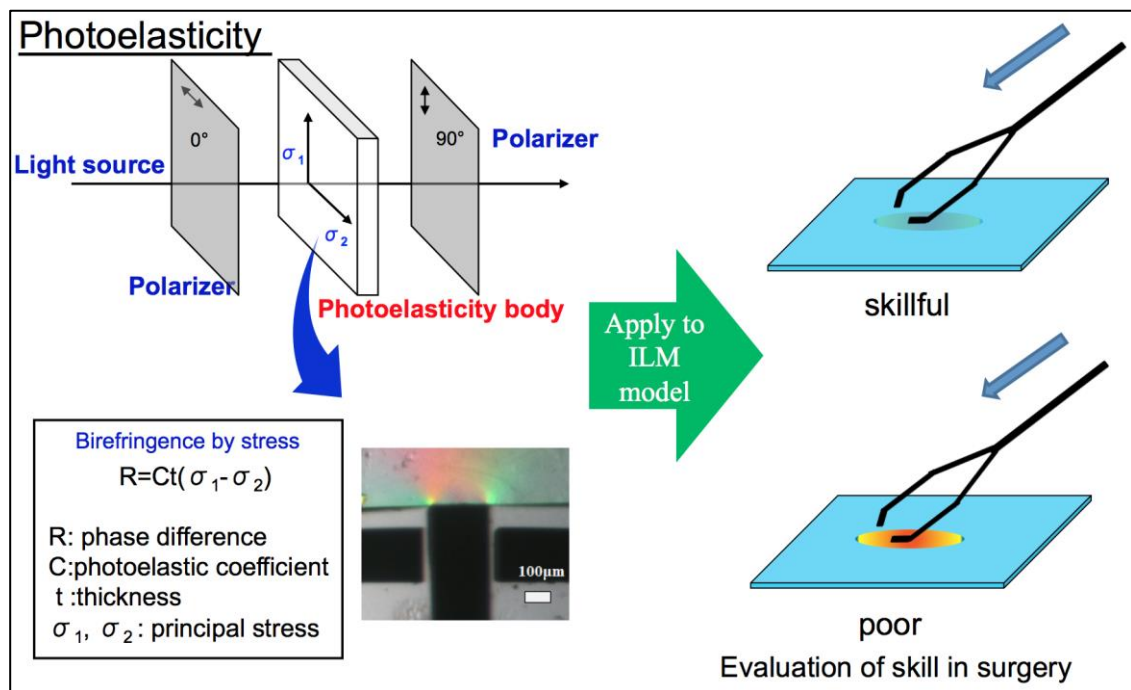
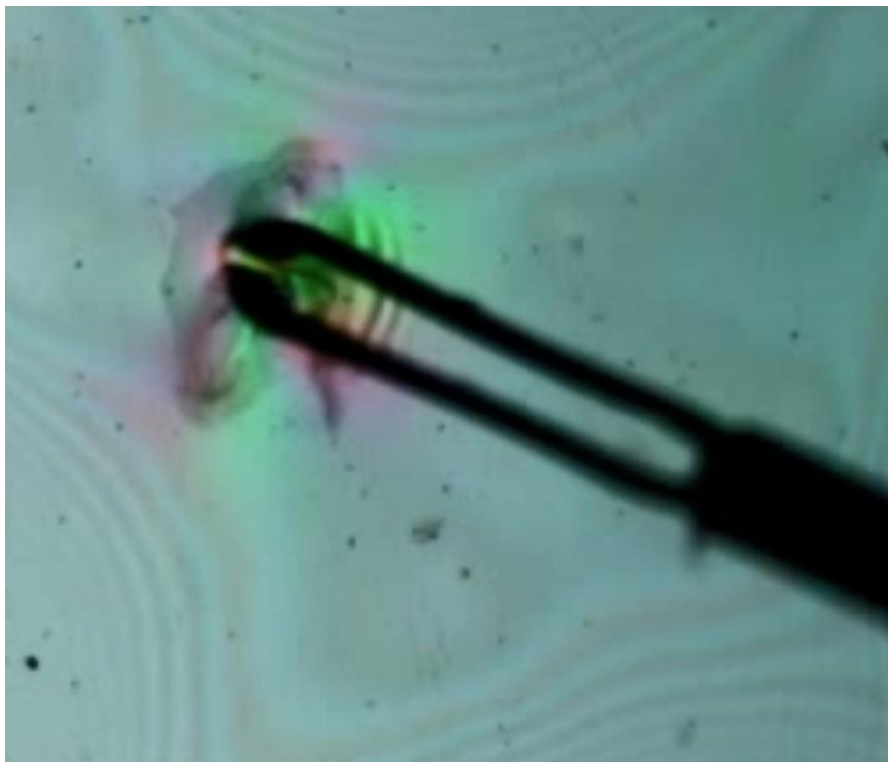


図 3-6. 光弾性体（ポリウレタン）による干渉縞



3-3 結果

PDMS 上の PVDC latex の性状について様々な条件検討を行った。

本研究においては、以下の条件がモデルとして適切であると考えられた。

- PVDC latex の厚さ : 6.4–6.9 μm
- Aging : 4 日間行い、乾燥剤入り容器に封入
- Microbeads : 3 μm 径、 $1-10 \times 10^8$ beads/ml PVDC latex

物性試験

Tension test

PVDC latex を Aging させ、microbeads を混入させることで、PVDC latex 膜はより小さい力で破断され、破断されるまでの膜の伸張は抑制された (図 3-6)。

Debonding test

物性として、PVDC latex 膜と PDMS 層の接着は約 10 N/m であった (図 3-7)。

図 3-6 . Tension test 結果

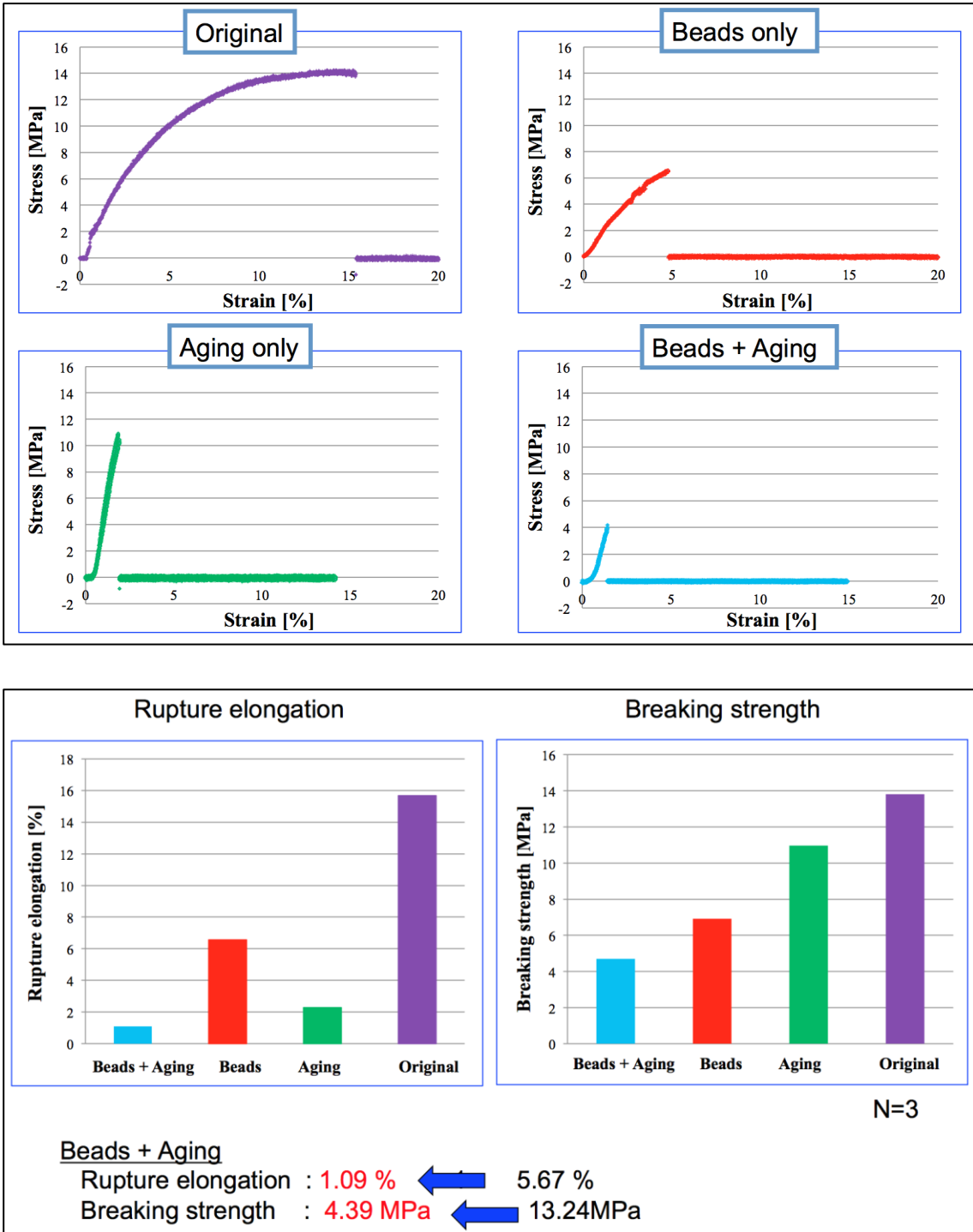
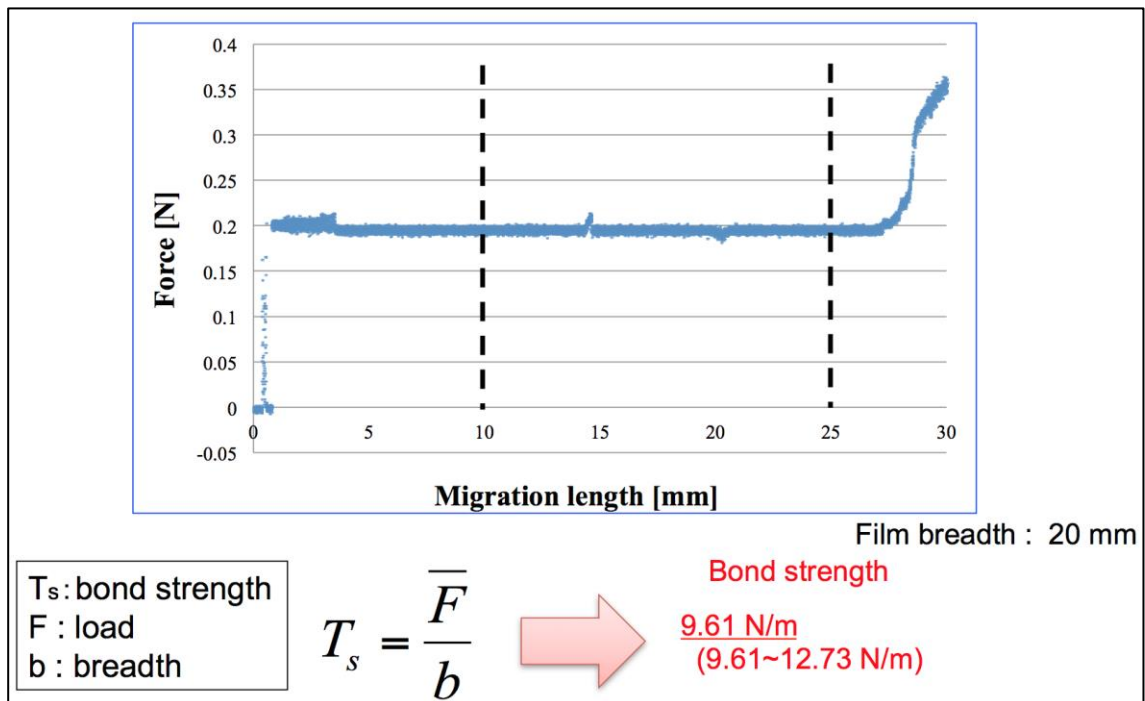


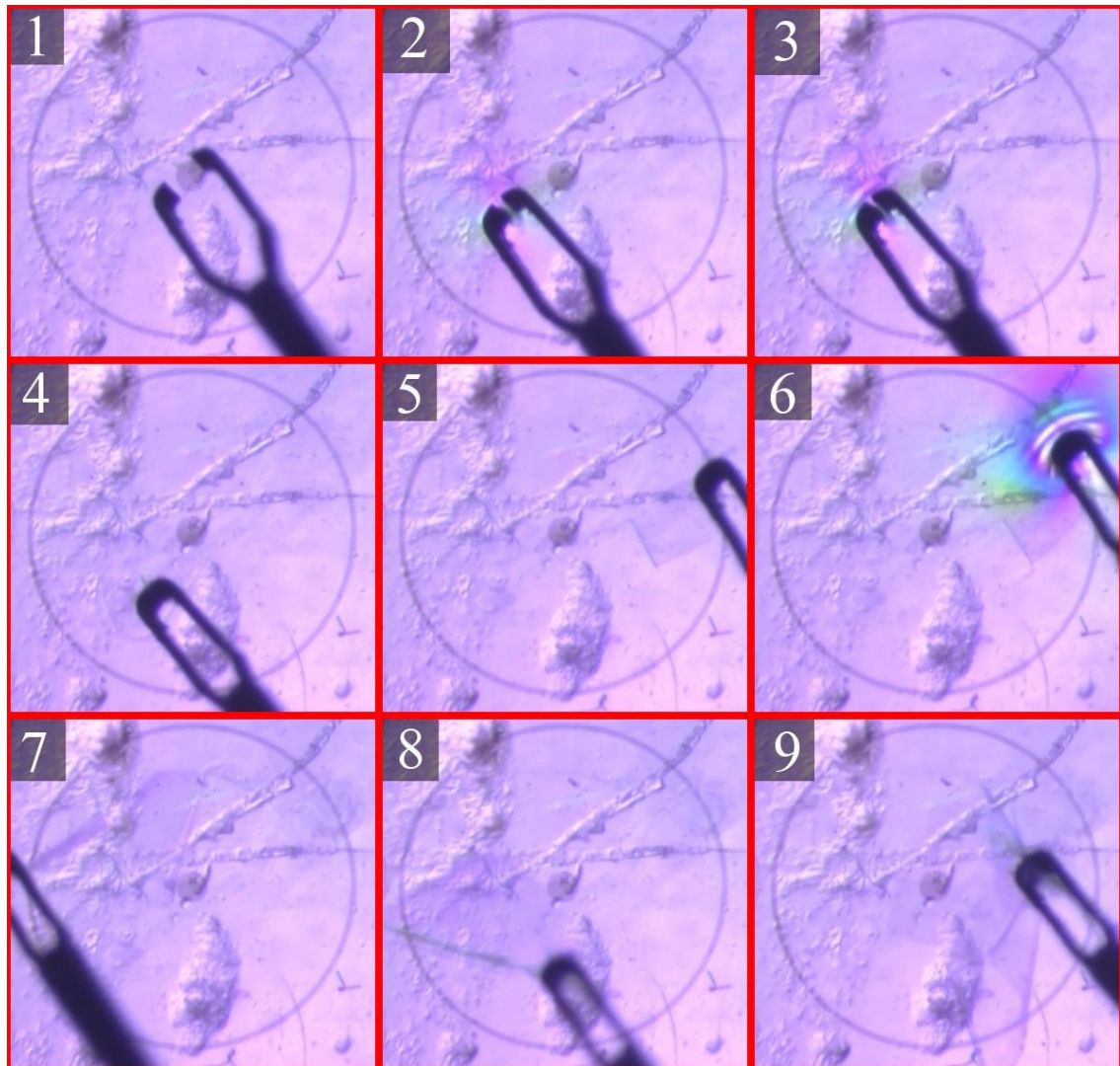
図 3-7. Debonding test 結果



光弾性体を用いたスキル評価系

鉗子が ILM モデルである PVDC latex に接触すると網膜モデルである PDMS の直下に設置した光弾性体であるポリウレタンにより干渉縞が生じた。この時の力センサーの値も負になっており、ILM モデルを押し付ける方向の力と干渉縞が出るタイミングが一致した。さらに Z 軸正方向へ ILM モデルを引いて PVDC latex が PDMS から 剥離した時に干渉縞が弱くなった。剥離中は、光弾性による応力分布はほとんど観測されなかった（図 3-8）。

図 3-8. 光弾性体（ポリウレタン）の結果



- 1) 鉗子が接触する前、2) 3) 鉗子が ILM に接触すると干渉縞が出現。
- 4) 5) 7) 8) 9) ILM 剥離中には干渉縞はほとんど生じない。
- 6) ILM 剥離中に誤って網膜に接触すると強い干渉縞が生じた。

3-4 考察

本研究では網膜表層に存在する内境界膜を剥離する手術手技のためのより実際的な人工的なモデルを世界に先駆けて作成した。内境界膜剥離操作は網膜硝子体術者にとって必須の操作でありながら、それを習得する場は実際の患者においてしかないという問題点がある。網膜は比較的脆弱な中枢神経組織であり、剥離する内境界膜は中心視野に関わる黄斑部網膜の厚さ数 μm の透明な最内層の構造体である。内境界膜剥離は鉗子を網膜に接触をさせる操作を伴うため、厳密には中心視機能に障害が加わることは避けられない、侵襲的な操作である (Hisatomi 2014)。多くの症例を経験して熟練医になれば黄斑部網膜への接触を最小限としつつ内境界膜剥離を行うことが可能になるが、本研究で提唱したような人工的なモデルがあれば、患者が手技習得の場となる比重を大きく減らすことができるかもしれない。

本モデルではヒト内境界膜剥離時の状態、つまり膜の剥がれ方やちぎれ方を経験豊富な術者の感覚に基づいて再現することを試みた上で、膜の物理特性を **tension test** や **debonding test** によって明らかにした。内境界膜の術中の特性（網膜面からの剥がれ方やちぎれ方）を **PVDC latex** で再現するための工夫として、

aging、microbeads の混入を行った。これらの工夫によって、より弱い力で、膜が伸展しすぎないでちぎれる内境界膜の特性に近づけることができた。一方、aging の効果が数日後に薄れてしまうことが明らかとなり、この問題に対しては乾燥剤を用いたモデルの保管によって解決が図られた。

さらに、本研究では光弾性体（ポリウレタン）を内境界膜剥離モデルに組み込むことによって手技の質的な評価を可能とした。前章でも示されたように、熟練医では網膜への接触力が最小限に抑えられていると考えられる。習得中の医師と熟練医とで光弾性体での色調の変化の違いを評価することで、技術トレーニングの到達点の評価が可能となると考えられる。

本研究では内境界膜剥離モデルのうち、眼底後局部に限定した部分を作成したが、今後、眼球全体のモデルを構築し、強膜刺入部を中心とする術具のピボット運動を実現させる必要がある。さらに、眼球は眼窩内で外眼筋によって可動性をもって固定されているため、全体的には術具の操作は完全なピボット運動ではない。これらの手術環境を順次構築していくことで、よりよい手技習得のためのトレーニングキットとして、また、新たな支援システムの動作評価として有用となるものと考えている。

第4章 総合討論

本研究は、2007 年より続いている、東京大学大学院工学系研究科光石・杉田研究室と東京大学大学院医学系研究科眼科学教室との医工連携研究の一部として行われた。この医工連携研究では世界に先駆けて遠隔操作型の網膜硝子体支援システムを提起し、研究報告を行っている。私自身、最初の支援システムの試作機の動作評価からこの医工連携研究に携わってきた (Ueta 2009)。支援システムの動作を評価する方法としては、生体眼（摘出豚眼や麻酔下のウサギ眼）を用いて手術手技を施行し、成功／不成功で判定する方法と、方眼紙上での交点をポインティングしたり直線をトレースしたりする方法が用いられてきた。生体眼を用いた評価はヒトでの手技の実行に近似しているという利点があるが、問題点として眼球の状態が一定でないこと、評価が手技の成功／不成功に収束しがちであり、手技における場面毎の定量的な評価に不向きであることが挙げられる。一方で、単に方眼紙上で支援システムを動作させるのみでは、定量的な評価は可能であるが、実際の手技との近似性が損なわれる問題がある。網膜硝子体手術の特徴は、直径 20 数 mm の球体内において、強膜ポートを中心とした術具のピボット運動を行うことである。そして術具が眼内で正確に動作し、目標点からズレが小さいことが望ましいのは当然であるが、特に重要性が高い

のは網膜面への微細な接触である。網膜は中枢神経組織であり、黄斑と呼ばれる網膜の中心部には視機能が集中している。黄斑部に形成された黄斑前膜の剥離や内境界膜の剥離操作は網膜硝子体手術で特に重要な操作であるが、膜を把持する際に網膜面上に接触、圧迫することは避けられない。さらに膜の把持や剥離操作の際に鉗子に働く力はヒトが感知できる閾値以下であり (Gupta 1999; Douglas 2007)、網膜面への接触の程度は視覚情報のみに依存している。網膜面への接触が強いほど術後網膜の菲薄化が進行し、後遺症として視野障害が出現しうるため、接触を最小限に抑制することが手術の質や成績の向上につながる。また、網膜硝子体手術支援システムの開発においても、接触力の評価を行うことは支援システムの評価にとって重要であった。本論文の前半 (第2章) では、強膜ポートを中心としたピボット運動下で、術具の動作精度を評価するとともに、網膜への接触力を測定することができる初めての眼球モデルを構築した。この眼球モデルでは、実際に、工学部学生、眼科医、さらに網膜硝子体手術熟練医の順に動作精度が向上し、この傾向は特に網膜への微細な接触動作において顕著であることが明らかとなった。今後実際にヒトの手術に応用されるまでの課題としては、現時点で既に本システムを用いて十分に黄斑部付近の内境界

膜剥離などの作業を行え得るが、まず患者が動いた場合などに術具を緊急的に眼外に引き抜いて網膜等の損傷を回避するようなシステムの導入についてより具体的に検討する必要がある。また、硝子体ポートを作成したり、硝子体切除において、硝子体腔中央だけでなく、眼底周辺部に至るまで切除するためには、これまで検討してきたよりも広範囲の動作範囲において安定した視覚情報のもとで、正確な操作ができることなどを確認する必要がある。これらの諸問題を解決することができれば将来的に実際のヒトの硝子体手術に適応することができるようになると考えられる。

本論文の後半（第3章）では眼球モデルをさらに発展させ、よりよい評価系を構築するため、黄斑部内境界膜剥離モデルを作製した。この研究は2012年末から2014年末までの期間を費やした。その間第3章で述べた種々の工夫について細かく条件検討を行った。この研究の成果は特許申請手続き中である（参考資料1）。試作されたモデルにおいて手技を行って評価するだけでなく、マイクロビーズを混入するアイデアを提案して具現化することができた。また、黄斑部網膜への接触力評価系として光弾性体（ポリウレタン）を用いた。第2章でのLoad cellによる定量と対照的に視覚情報による判定量的な評価になるが、眼

球モデルを手術トレーニングキットとして用いる場合には術者が手技を行いながらリアルタイムで圧情報のフィードバックを得られる利点がある。今後さらに術中の眼球に近い眼球モデルを構築していくことによって、手術支援システムを含む様々な眼科手術機器評価への応用や熟練医養成のためのトレーニングキットとして利用できることが望まれる。

引用文献

Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal

bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006;26(3):352-354

Bourla DH, Hubschman JP, Culjat M, Tsirbas A, Gupta A, Schwartz SD. Feasibility

study of intraocular robotic surgery with the da Vinci Surgical System. *Retina*

2008;28:154-158

Braley AE, Allen L. A corneal contact prism and a corneal contact lens for slit lamp

biomicroscopic examination of the peripheral and central fundus. *Trans Am Soc*

Ophthalmol Otolaryngol Allergy. 1951

Bynoe LA, Hutchins RK, Lazarus HS, Friedberg MA. Retinal endovascular surgery for

central retinal vein occlusion: initial experience of four surgeons. *Retina*

2005;25:625-632

Chang S. Low viscosity liquid fluorochemicals in vitreous surgery. *Am J Ophthalmol*.

1987;103:38

Charles S, Das H, Ohm T, Boswell C, Rodriguez G, Steele R, Istrate D.

Dexterity-enhanced telerobotic microsurgery. Proc IEEE Int Conf Adv Robot

1997:July:5-10

Cibis PA, Becker B, Canaan S. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery.

Arch Ophthalmol. 1962;68:590

Coccius A. Ueber die Anwendung des Augen- Spiegels nebst Angabe eines neuen

Instruments. Immanuel Muller, Leipzif. 1853:131

Custodis E. Beobachtungen bei der diaathermischen Behandlung der Netzbautablosung

und ein Minweis zur Therapie der Amotio retinae. Ber Deutsch Ophthalmol.

1952:30:117

Douglas R. Robotic surgery in ophthalmology: reality or fantasy? Br J Ophthalmol

2007:91:1

Eckardt C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. Retina. 2005;25:208-211

Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Ueno A, Goto Y, Yamada T, Kubota T, Ishibashi T.

Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue

G-assisted membrane peeling. Retina. 2006;26(6):631-636

- Esposito M, Ilbeigi P, Ahmed M, Lanteri V. Use of fourth arm in Da Vinci robot-assisted extraperitoneal laparoscopic prostatectomy: novel technique. *Urology* 2005;66:649-652
- Falk V, Walther T, Autschbach R, Diegeler A, Battellini R, Mohr FW. Robot-assisted minimally invasive solo mitral valve operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:470-471
- Feltgen N, Junker B, Agostini H, Hansen LL. Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study. *Ophthalmology* 2007;114:716-723
- Fleming I, Balicki M, Koo J, Iordachita I, Mitchell B, Handa J, Hager G, Taylor R. Cooperative robot assistant for retinal microsurgery. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2008;11:543-550
- Friberg TR, Lace JW. A comparison of the elastic properties of human choroid and sclera. *Exp Eye Res* 1988;47:429-436

Fujii GY, De Juan E Jr, Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS, Awh C, Ng E, Barnes

A, Wu SL, Sommerville DN. A new 25-gauge instrument system for

transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology*.

2002;109(10):1807-1812

Giraud-Teulon MALF. Ophthalmoscopie binoculaire ou s'exécutant par le cpmcpimd

des deux yeux associés. *Ann d'Oculist (Paris)*. 1861;45:233

Goldmann H. Slit-lamp examination of the vitreous and the fundus. *Br J Ophthalmol*.

1949;33(4):242-247

Gonenc B, Gehlbach P, Handa J, Taylor RH, Iordachita I. Force-Sensing Microneedle

for Assisted Retinal Vein Cannulation. *Proc IEEE Sens*. 2014;2014:698-701

Gupta PK, Jensen PS, de Juan E. Surgical forces and tactile perception during retinal

microsurgery. *Lecture Notes in Computer Science* 1999;1679:1218-1225

Haidt SJ, Clark LC, Ginsberg J. Liquid perfluorocarbon replacement in the eye. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci. 1982;22:233

Haut J, Ullern M, Boulard ML. Utilisation du silicone intraoculaire apres vitrectomie comme traitement des retractions massive du vitre (note preliminaire). Bull Soc Ophtalmol. 1978;78:361

Helmholtz H. Beschreibung eines Augen-spiegels sur Untersuchung der Netzhaut im Lebenden Auge. Berlin. A. Forstner'sche Verlagsbuchhandlung. 1951

Hisatomi T, Notomi S, Tachibana T, Sassa Y, Ikeda Y, Nakamura T, Ueno A, Enaida H, Murata T, Sakamoto T, Ishibashi T. Ultrastructural changes of the vitreoretinal interface during long-term follow-up after removal of the internal limiting membrane. Am J Ophthalmol 2014;158:550-556.e1

Hueneke RL, Aaberg TM. Instrumentation for continuous fluidair exchange during vitreous surgery. Am J Ophthalmol. 1983;96:547-548

Ida Y, Sugita N, Ueta T, Tamaki Y, Tanimoto K, Mitsuishi M. Microsurgical robotic system for vitreoretinal surgery. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2012;7:27-34

Iordachita I, Sun Z, Balicki M, Kang JU, Phee SJ, et al. A sub- millimetric, 0.25 mN resolution fully integrated fiber-optic force-sensing tool for retinal microsurgery. Int J Comput Assist Radiol Surg 2009;4:383-390

Kadonosono K, Itoh N, Uchio E, Nakamura S, Ohno S. Staining of internal limiting

membrane in macular hole surgery. Arch Ophthalmol. 2000;118(8):1116-1118

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 Ophthalmol 2013;131:783-786

Larsson S. Electro-diathermy in detachment of the retina. Arch Ophthalmol. 1932;7:661

Leber T. Ueber die Entstehung der Netzhautablosung. Ber Dtsch Ophthalmol Ges.

1882;14:18

Lincoff HA, Baras I, Mclean J. Modifications to the Custodis procedure for retinal

detachment. Arch Ophthalmol. 1965;73:160-163

Lincoff H, Coleman J, Kreissig I, Richard G, Chang S, Wilcox LM. The

perfluorocarbon gases in the treatment of retinal detachment. Ophthalmology.

1983;90(5):546-551

Lindner K. Uber eine neue Operationsmethode fur Netzhautabhebungen bei

Netzhautdefekten am hinteren Augenpol. Arch f Ophthalmol. 1932;128:654

Machemer R, Allen AW. Retinal tears 180 degrees and greater. Management with

vitrectomy and intravitreal gas. Arch Ophthalmol. 1976;94(8):1340-1346

Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach.

Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1971;75:813-820

Machemer R. Pars plana vitrectomy. Removal of preretinal membranes. Trans Sect

Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1976;81:420-425

Michels RG. Retinal detachment. CV Mosby, St Louis. 1990:246

Modi P, Rodriguez E, Chitwood WR Jr. Robot-assisted cardiac surgery. Interact

Cardiovasc Thorac Surg 2009;9:500-505

Munchow W. Geschichte der Angenheikunde. Ferdinand Enke, Stuttgart. 1984:577-588

Noda Y, Ida Y, Tanaka S, Toyama T, Roggia MF, Tamaki Y, Sugita N, Mitsuishi M, Ueta

T. Impact of robotic assistance on precision of vitreoretinal surgical procedures.

PLoS One. 2013;8:e54116

Nordenson E. Retinal detachment. Wiesbaden. 1887:4

Norton EWD. Intraocular gases in the management of selected retinal detachments.

Inter Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1973;77: 85-98

- Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablosung durch operative Entkeering der subretinalen Flüssigkeit und Einsprizung von Luft in der Glaskosper. Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol. 1911;79:442-450
- O'Malley C, Heintz RM. Vitrectomy via the pars plana--a new instrument system. Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc Annu Meet. 1972;53:121-137
- Oshima Y, Awh CC, Tano Y. Self-retaining 27-gauge transconjunctival chandelier endoillumination for panoramic viewing during vitreous surgery. Am J Ophthalmol. 2007;143:166-167
- Parke DW 2nd, Aaberg TM. Intraocular argon laser photocoagulation in the management of severe proliferative vitreoretinopathy. Am J Ophthalmol. 1984;97:434-443
- Peyman GA, Huamonte FU. Vitreous scissors and forceps. Am J Ophthalmol. 1975;80(4):767
- Rahimy E, Wilson J, Tsao TC, Schwartz S, Hubschman JP. Robot-assisted intraocular surgery: development of the IRISS and feasibility studies in an animal model. Eye (Lond). 2013;27:972-978

Rosengren B. 300 cases operated upon for retinal detachment; method and results. *Acta*

Ophthalmol (Copenh). 1952;30(1):117-122

Ruete CGT. *Der Augenspiegel und das Optometer für praktische Ärzte*. Göttingen,

Berlag von Dieterichschen Buchhandlung. 1852

Sakai T, Harada K, Tanaka S, Ueta T, Noda Y, Sugita N, Mitsuishi M. Design and

development of miniature parallel robot for eye surgery. *Conf Proc IEEE Eng Med*

Biol Soc 2014;2014:371-374

Sakamoto T, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura T, Ueno A, Itaya K, Ishibashi T.

Triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy improves the surgical procedures and

decreases the postoperative blood-ocular barrier breakdown. *Graefes Arch Clin Exp*

Ophthalmol. 2002;240(6):423-429

Schepens CL. A new ophthalmoscope demonstration. *Trans Am Acad Ophthalmol*

Otolaryngol. 1947;51:298

Schepens CL, Okamura ID, Brockhurst RJ. The scleral buckling procedures. *Surgical*

techniques and management. *AMA Arch Ophthalmol*. 1957;58:797-811

Singh SP, Riviere CN. Physiological tremor amplitude during retinal microsurgery.

Proc IEEE Northeast Bioeng Conf 2002;2002:171-172

Spitznas M. A binocular indirect ophthalmomicroscope (BIOM) for non-contact

wide-angle vitreous surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1987;225(1):13-15

Spitznas M, Reiner J. A stereoscopic diagonal inverter (SDI) for wide-angle vitreous

surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1987;225(1):9-12

Tanaka S, Harada K, Ida Y, Tomita K, Kato I, Arai F, Ueta T, Noda Y, Sugita N,

Mitsuishi M. Quantitative assessment of manual and robotic microcannulation for

eye surgery using new eye model. Int J Med Robot 2015;11:210-217

Thiel DD, Young PR, Wehle MJ, Broderick GA, Petrou SP, Igel TC. Robotic-assisted

bladder diverticulectomy: tips and tricks. Urology 2011;77:1238-1242

Timoney PJ, Breathnach CS. Allvar Gullstrand and the slit lamp 1911. Irish J Med Sci.

2013;182(2):301-305

Ueta T, Yamaguchi Y, Shirakawa Y, Nakano T, Ideta R, Noda Y, Morita A, Mochizuki R,

Sugita N, Mitsuishi M, Tamaki Y. Robot-assisted vitreoretinal surgery: development of a prototype and feasibility studies in an animal model. *Ophthalmology* 2009;116:1538-43, 1543.e1-2

Uneri A, Balicki MA, Handa J, Gehlbach P, Taylor RH, Iordachita I. New steady-hand eye robot with micro-force sensing for vitreoretinal surgery. *Proc IEEE RAS EMBS Int Conf Biomed Robot Biomechatron*: 2010:2010:814-819

Weiss JN, Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2001;108:2249-2257

Weve HJ. Zur Behandlung der Netzhautablosung mittels Diathermie. *Abhandlungen aus der Augenheilkunde*. 1932:14

Zivojnovic R (1987) *Silicone oil in vitreoretinal surgery*. Martinus Nijhoff/Dr W Junk Publishers, Dordrecht, The Netherlands. 1987

Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA, Mikhail AA, Galocy RM, Shalhav AL, Zagaja GP.

Da Vinci robot error and failure rates: single institution experience on a single
three-arm robot unit of more than 700 consecutive robot- assisted laparoscopic
radical prostatectomies. J Endourol 2007;21:1341- 4

参考

1/E

受領書

平成27年 3月24日
特許庁長官

識別番号 100117606
氏名(名称) 安部 誠 様

以下の書類を受領しました。

項番	書類名	整理番号	受付番号	提出日	出願番号通知(事件の表示)
1	国際出願	NU15-002PCT	51500614649	平27. 3.24	PCT/JP2015/ 58959 以 上

NU15-002PCT

1/6

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式 PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	JPO-PAS i222
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	NU15-002PCT
I	発明の名称	内境界膜剥離モデル
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	すべての指定国 (all designated States)
II-4ja	名称	国立大学法人名古屋大学
II-4en	Name:	NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY
II-5ja	あて名	4648603 日本国
II-5en	Address:	愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 1, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya-shi, Aichi 4648603 Japan
II-6	国籍(国名)	日本国 JP
II-7	住所(国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	052-788-6003
II-9	ファクシミリ番号	052-788-6146
II-11	出願人登録番号	504139662

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

III-1 III-1-1 III-1-2 III-1-4ja III-1-4en III-1-5ja III-1-5en III-1-6 III-1-7 III-1-11	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 名称 Name: あて名 Address: 国籍(国名) 住所(国名) 出願人登録番号	出願人である (applicant only) すべての指定国 (all designated States) 国立大学法人東京大学 The University of Tokyo 1138654 日本国 東京都文京区本郷七丁目3番1号 3-1, Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 1138654 Japan 日本国 JP 日本国 JP 504137912
III-2 III-2-1 III-2-4ja III-2-4en III-2-5ja III-2-5en	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名 Address:	発明者である (inventor only) 新井 史人 ARAI Fumihito 4648603 日本国 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 c/o NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY, 1, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya-shi, Aichi 4648603 Japan
III-3 III-3-1 III-3-4ja III-3-4en III-3-5ja III-3-5en	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名 Address:	発明者である (inventor only) 加藤 一平 KATO Ippei 4648603 日本国 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 c/o NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA UNIVERSITY, 1, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya-shi, Aichi 4648603 Japan

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

III-4 III-4-1 III-4-4ja III-4-4en III-4-5ja	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名	発明者である (inventor only) 光石 衛 MITSUISHI Mamoru 1138654 日本国 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内
III-4-5en	Address:	c/o The University of Tokyo, 3-1 Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 1138654 Japan
III-5 III-5-1 III-5-4ja III-5-4en III-5-5ja	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名	発明者である (inventor only) 杉田 直彦 SUGITA Naohiko 1138654 日本国 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内
III-5-5en	Address:	c/o The University of Tokyo, 3-1 Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 1138654 Japan
III-6 III-6-1 III-6-4ja III-6-4en III-6-5ja	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名	発明者である (inventor only) 原田 香奈子 HARADA Kanako 1138654 日本国 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内
III-6-5en	Address:	c/o The University of Tokyo, 3-1 Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 1138654 Japan

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

III-7 III-7-1 III-7-4ja III-7-4en III-7-5ja	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名	発明者である (inventor only) 田中 真一 TANAKA Shinichi 1138654 日本国 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 c/o The University of Tokyo, 3-1 Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 1138654 Japan
III-8 III-8-1 III-8-4ja III-8-4en III-8-5ja	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名	発明者である (inventor only) 野田 康雄 NODA Yasuo 1138654 日本国 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 c/o The University of Tokyo, 3-1 Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 1138654 Japan
III-9 III-9-1 III-9-4ja III-9-4en III-9-5ja	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名	発明者である (inventor only) 上田 高志 UETA Takashi 1138654 日本国 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 c/o The University of Tokyo, 3-1 Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 1138654 Japan
III-9-5en	Address:	

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	安部 誠
IV-1-1en	Name (LAST, First):	ABE Makoto
IV-1-2ja	あて名	4600002
IV-1-2en	Address:	日本国 愛知県名古屋市中区丸の内三丁目20番3号47KTビル10階 特許業務法人協働特許事務所 Kyodo Patent Law Firm, 47KT Bldg., 10th Floor, 3-20-3, Marunouchi, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 4600002 Japan
IV-1-3	電話番号	052-959-4860
IV-1-4	ファクシミリ番号	052-973-9028
IV-1-5	電子メール	m-abe@kyodo-pat.com
IV-1-6	代理人登録番号	100117606
V	国の指定	
V-1	この願書を用いてされた国際出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束される全てのPCT締結国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	出願日	2014年 03月 31日 (31.03.2014)
VI-1-2	出願番号	2014-074694
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 受理官庁に対して、上記の先の出願のうち、右記のものについては、優先権書類を作成し国際事務局に送付することを請求する。	VI-1
VI-3	引用による補充: 条約第11条(1)(iii)(d)若しくは(e)に規定する国際出願の要素の全部、又は規則20.5(a)に規定する明細書、請求の範囲若しくは図面の一部がこの国際出願には含まれていないが、受理官庁が条約第11条(1)(iii)に規定する要素の1つ以上を最初に受領した日において優先権を主張する先の出願にそれが完全に含まれている場合には、規則20.6に基づく確認の手続を条件として、その要素又は部分を規則20.6の規定によりこの国際出願に引用して補充することを請求する。	
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)
VIII	申立て	申立て数
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-
VIII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国とする場合)	-
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	-

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	6	✓
IX-2	明細書	48	✓
IX-3	請求の範囲	2	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	4	✓
IX-7	合計	61	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	-	✓
IX-18	PCT-SAFE 電子出願	-	-
IX-20	要約とともに提示する図の番号	2	
IX-21	国際出願の使用言語名	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印	(PKCS7 デジタル署名)	
X-1-1	氏名(姓名)	安部 誠	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限(署名者が法人の場合)		

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補充する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補充の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

謝辞

研究の機会を与えて下さり、終始御指導、御鞭撻を賜った東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻感覚運動機能医学講座 眼科学分野 相原一教授に心より感謝申し上げます。

研究は東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻感覚運動機能医学講座 眼科学教室と東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻 光石・杉田研究室による医工連携研究において行われました。研究開発の過程では、工学部スタッフの方々との意見交換によって徐々にモデルを完成させていく貴重な体験をすることができた。また内境界膜剥離モデルの作製に関してはマイクロビーズを付加するというアイデアを具現化し、特許出願することができたことは、今後の研究開発の更なる発展への動機づけとなっている。本研究において東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻 光石衛教授（工学系研究科長・工学部長）、杉田直彦教授、原田香奈子准教授をはじめ眼科ロボチームの皆様、名古屋大学大学院工学研究科マイクロ・ナノシステム工学専攻 機械理工学専攻 新井史人教授、東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻感覚運動機能医学講座 眼科学分野 上田高志助教には終始御懇意なる御指導、有益な助言、御鞭撻を賜り厚く感謝申し上げます。

最後に、日頃よりご助言、ご協力いただいております、東京大学医学部附属病

院眼科 網膜硝子体外科グループの皆様に厚く御礼申し上げます。