

2) 上記のPEGDMに、マイクロマンを使ってHMPを正確に100  $\mu$ L添加する。

3) 蓋をしっかりと閉めて20回転倒混和する。

4) 蓋をゆるめてデシケーターに入れて減圧度0.08MPaで10分脱気する。

**100%TEGDMプレポリマー (T100) の調製**

5) 15mLのプラスチック容器にTEGDMをマイクロマンを使って正確に10mL採取する。

6) 上記のTEGDMに、マイクロマンを使ってHMPを正確に200  $\mu$ L添加する。

7) 蓋をしっかりと閉めて20回転倒混和する。

8) 蓋をゆるめてデシケーターに入れて減圧度0.08MPaで10分脱気する。

**40%PEGDM/60%TEGDMプレポリマー (P40) の調製**

9) 15mLのプラスチック容器にP100をマイクロマンを使って正確に0.8mL採取する。

10) 上記のP100に、マイクロマンを使ってT100を正確に1.2mL添加する。

11) 蓋をしっかりと閉めて20回転倒混和する。

12) 蓋をゆるめてデシケーターに入れて減圧度0.08MPaで10分脱気する。

**ウノプロストン含有P40 (UNO-P40) の調製**

13) 5mlのエッペンチューブにウノプロストンを正確に300mgを採取する(測定記録貼付すること)。

14) 上記のウノプロストンにP40をマイクロマンで正確に300  $\mu$ L添加する。

15) ボルテックスミキサーで5分以上攪拌する。

16) エアダスターでリザーバー用鋳型の埃を飛ばす

17) リザーバー用鋳型にT100を50  $\mu$ Lキャストする。

18) エアダスターで埃を飛ばした凸鋳型を泡が入らないようにリザーバー用鋳型に慎重に乗せる。

19) 40秒間 UV照射する。

20) 鋳型から慎重にリザーバーを取り、大きなバリをハサミで切り取る。鋳型は70%エタノールで拭く。

**UNO-P40の充填**

21) リザーバーの薬剤充填部位に、UNO-P40を正確にウサギ用は5.7  $\mu$ L、サル用は12  $\mu$ Lキャストする。

22) 40秒間 UV照射する。

**リザーバーのカバー**

23) 薬剤充填部位にP40を正確にウサギ

用は3  $\mu$ L、サル用は10  $\mu$ Lキャストする。

24) エアダスターで埃を飛ばしたカバー用鋳型をP40上に泡が入らないように慎重に乗せる。

25) デバイスをピンセットで優しく押しつけて鋳型に密着させる。

26) 240秒間 UV照射する。

27) 鋳型からデバイスを外す。鋳型は70%エタノールで拭く。

**バリ取りと拭き取り**

28) 70%エタノールでデバイスのPEGDM/TEGDM残渣をふき取る。

29) 小さなバリを電動ヤスリで研磨する。

30) 70%エタノールでデバイスの研磨残渣をふき取る。

**(3) UNO徐放量の測定**

デバイスを1%Tween80水溶液 (PS80) 1.5mLに浸漬 (37°C) し静置し、2日おきにPS80を全回収し、新しいPS80 1.5mLを入れて再静置をする。サンプルは測定まで-30°Cで保存する。測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC、島津、Prominence) で実施した。

**(4) UNO含量の測定**

デバイスを乳鉢で粉々にすりつぶし、アセトニトリルでUNOを抽出した。UNO量をHPLCで測定した。

**(5) バーストURDの作製**

ウサギに埋植可能な最大サイズでUNO含量はサルや治験で使用するものと同じ量になるように、下記のサイズのリザーバーを作成した。

**バーストURD用**

長さ：12mm

幅：4.4mm

厚さ：1mm

曲率直径：12mm

リザーバー容積：12  $\mu$ L

徐放面積：17.3cm<sup>2</sup>

**(6) 埋植試験**

URDおよびバーストURDを上鼻側強膜上に移植した。デバイス移植は上直筋に4-0糸で制御糸をかけ、眼球を下方回旋させ12時付近

の球結膜を露出した。眼科剪刀を用いて、約4×4 mmの鍵状球結膜切開を作製し、セッションを用いてデバイスを球結膜と強膜の間に挿入した。デバイスの位置は先端が眼球赤道部から視神経の間とし、7-0縫合糸で強膜の上に固定した。デバイス固定後、球結膜の切開部を9-0縫合糸にて縫合した。クラビット点眼液を1～2点眼後タリビット眼軟膏を点入した。

(7) ERG

1時間暗順応した後、暗室下でミドリンP点眼で散瞳した。ウサギ眼球に角膜電極(Mayo)を当てて固定し、-3.577、-2.577、-1.577、-0.577、0.477 (log cd\*s/m<sup>2</sup>)の光刺激でRod(杆体細胞) ERGを測定した。

1時間明順応後、通常の照明下でミドリンP点眼で散瞳した。ウサギ眼球に角膜電極(Mayo)を当てて固定し、-1.000、-0.050、0.950、1.477、2.000 (log cd\*s/m<sup>2</sup>)の光刺激でCone(錐体細胞) ERGを測定した。

局所ERGはKOWA ER-80を使用した。刺激は30cd/m<sup>2</sup>で実施した。

(8) OCT

ミドリンP点眼で散瞳した。ウサギ眼球にコンタクトレンズ(ユニコン)を装着後、OCT(RS-3000 Advance、ニデック)の黄斑ラインモードで測定した。Inner limiting membrane(ILM)からRetinal pigment epithelium(RPE)までの厚みを網膜全層に渡って測定(1000点)し平均化した。

(9) 眼圧測定

トノベッド(アイケア)で測定を行った。4回測定を行い、その平均値を眼圧とした。

C. 研究結果

(1) デバイスの規格化

規格化した方法で作成したウサギ用URDおよびサル用URDの徐放性はそれぞれ、約10 μg/dayおよび約12 μg/dayとなった。また、UNO含量はウサギ用は2.85mg、サル用は6mgと規格化した。

(2) ERG (URD54週間埋植試験)

図1に54週間埋植中のCone-ERG (0.950log cd\*s/m<sup>2</sup>)、およびRod-ERG (1.477log cd\*s/m<sup>2</sup>)の振幅値平均を示す。URD埋植群、Placebo、埋植群、未処置群の3群間でいずれの時点においても有意差を認めなかった。眼圧は埋植54週目において群間で有意な差は見られなかった。

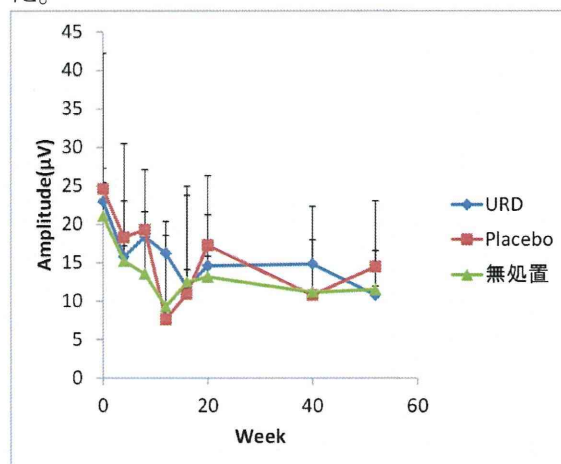


図1-1. Cone-ERG a波

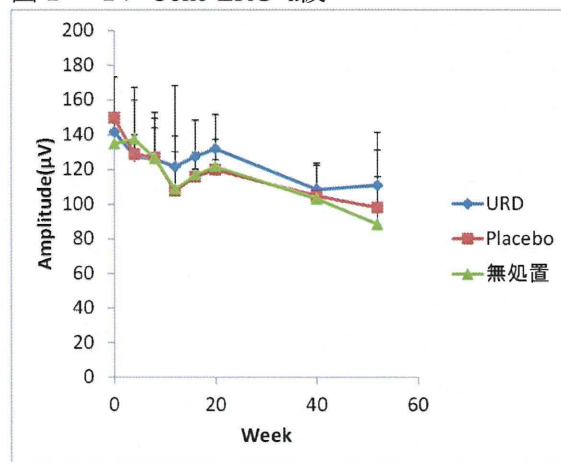


図1-2. Cone-ERG b波

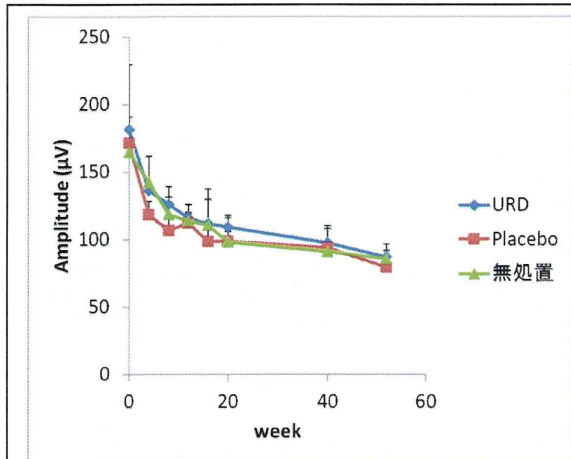


図 1 - 3. Rod-ERG a波

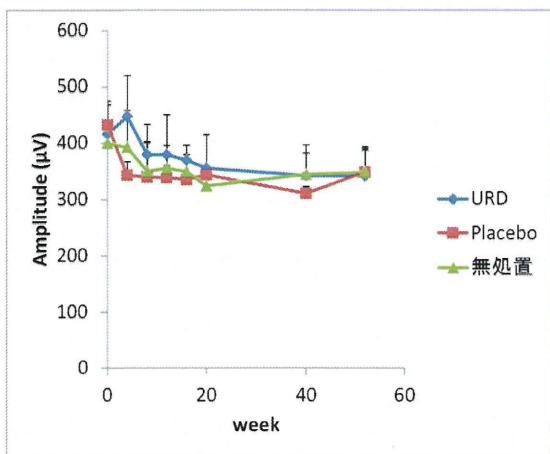


図 1 - 4. Rod-ERG b波

(3) 局所ERG (URD埋植54週間試験)

埋植8週目に局所ERGを実施した。URD埋植眼のデバイス埋植部位(上鼻側)と非埋植部位(上耳側)をそれぞれ測定した結果(図2)、振幅値の平均値に有意差はなく、デバイス埋植部位局所の網膜機能低下はないことが確認された。

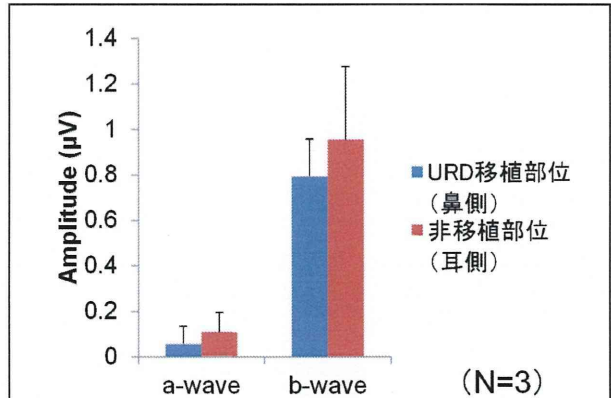


図 2. 局所ERGの振幅値

(4) OCT (URD埋植54週間試験)

埋植54週目にOCTを実施した。デバイス埋植部位の上鼻側と非埋植部の下耳側の網膜断層像を取得し、網膜層厚みの平均値を測定した結果(図3)、いずれの部位においてもURD埋植群、Placebo、埋植群、未処置群の3群間でいずれの時点においても有意差を認めなかった。

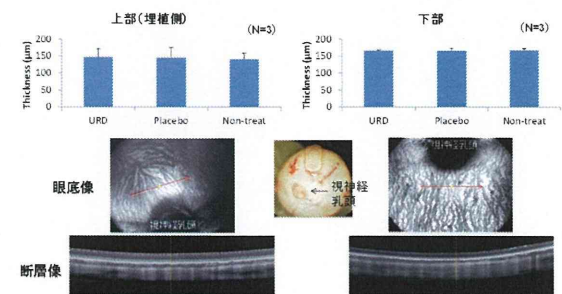


図 3. OCT像と網膜層厚みの平均

(5) パーストURD埋植毒性

パーストURDの徐放特性を図4に示す。約3週間、約160 μg/dayでパースト徐放が続き、その後は含量の低下とともに徐放性は低下した。7週目を降はサル(ヒト)用規格化URDの12 μg/dayを下回った。

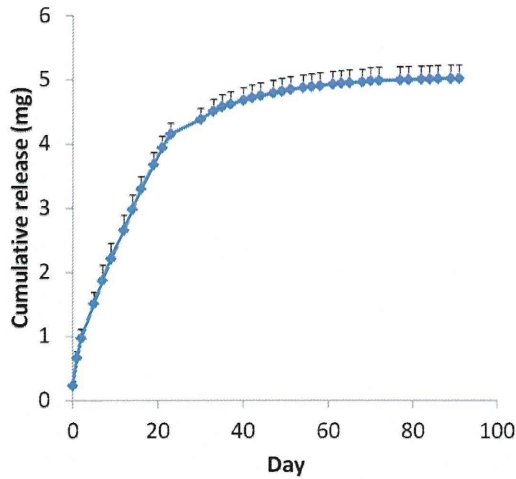


図 4. バーストURDのUNO徐放性

(6) ERG (バーストURD埋植試験)

図 5 に12週間埋植中のCone-ERG (1.477log cd\*s/m<sup>2</sup>)、およびRod-ERG (1.477log cd\*s/m<sup>2</sup>) の振幅値平均を示す。その結果、バーストURD埋植群とプラセボ埋植群で有意な差は認められなかった。

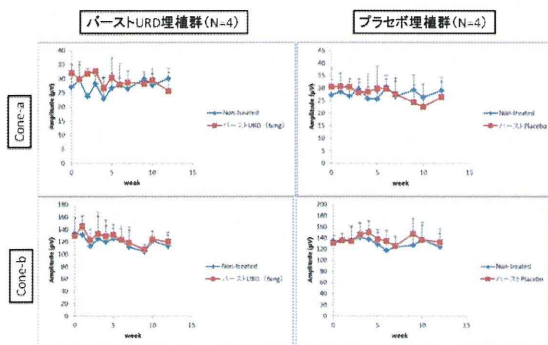


図 5 - 1. Cone-ERG

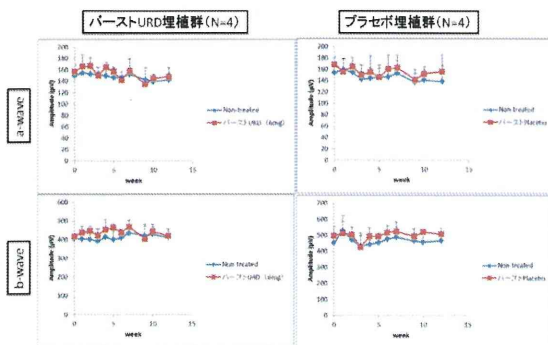


図 5 - 2. Rod-ERG

D. 考察

規格化URDで正常ウサギに対する埋植毒性を実施した結果、54週間埋植中にERG振幅値や網膜層厚みに変化はなく、埋植に伴う毒性はないと考えられた。プラセボ埋植においても同様の結果であり、デバイスからの溶出物やデバイス自体の眼周囲組織に対する物理的影響はなかった、もしくは小さかったと推定される。バーストURD埋植では規格化URDの約13倍の投与量となっていたが、毒性は認められなかった。埋植中にデバイスに不具合が生じてバーストした場合でも安全性が担保されると示唆される。

E. 結論

54週間のURDの埋植毒性はないと考えられた。また、万が一バーストした場合でも毒性はないと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Nobuhiro Nagai, **Hirokazu Kaji**, Hideyuki Onami, Yuki Katsukura, Yumi Ishikawa, Zhaleh Kashkouli Nezhad, Kaori Sampaie, Satoru Iwata, Shuntaro Ito, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Noriko Osumi, Yukihiko Mashima, Toshiaki Abe. "A Platform for Controlled Dual-Drug Delivery to the Retina: Protective Effects against Light-Induced Retinal Damage in Rats" *Advanced Healthcare Materials*, 3(10), 1555-1560 (2014).
2. Nobuhiro Nagai, **Hirokazu Kaji**, Hideyuki Onami, Yumi Ishikawa, Matsuhiko Nishizawa, Noriko Osumi, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe. "A polymeric device for controlled transscleral multi-drug delivery to the posterior segment of the eye" *Acta Biomaterialia*, 10, 680-687 (2014).
3. Toshinori Fujie, Yoshihiro Mori, Shuntaro Ito, Matsuhiko Nishizawa, Hojae Bae, Nobuhiro Nagai, Hideyuki O

nami, Toshiaki Abe, Ali Khademhosseini, Hirokazu Kaji. "Micropatterned Polymeric Nanosheets for Local Delivery of an Engineered Epithelial Monolayer" *Advanced Materials*, 26(11), 1699-1705 (2014).

2. 学会発表

(国際学会発表)

1. Nobuhiro Nagai, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe "Episclera Implantable Device fabricated with PDMS mold-based UV curing" *BIT's 1st Annual World Congress of Smart Materials 2015, Busan, Korea* (March 23-25, 2015)
2. Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Yukihiko Mashima, Nobuhiro Nagai "Polymeric Device for Transscleral Multi-drug Delivery" *BIT's 1st Annual World Congress of Smart Materials 2015, Busan, Korea* (March 23-25, 2015)
3. Hirokazu Kaji, Yoshinori Fujie, Yoshihiro Mori, Nobuhiro Nagai, Khademhosseini Ali, Toshiaki Abe "Cell delivery system using micropatterned polymeric nanosheets" *Society for biomaterials, 2014 annual meeting, Denver, Colorado* (April 16-19, 2014)
4. Nobuhiro Nagai, Hirokazu Kaji, Zhalah Kashkouli Nezhad, Kaori Sampei, Satoru Iwata, Matsuhiko Nishizawa, Yukihiko Mashima, Toshiaki Abe "Controlled Transscleral Drug Delivery by a Polymeric Device Reduces Light-induced Retinal Damage" *2014 ARVO annual meeting, 446, Orlando, Florida* (May 4-8, 2014)
5. Hirokazu Kaji, Toshinori Fujie, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe "Local Delivery of an Engineered Epithelial Monolayer by Micropatterned Polymeric Nanosheets" *2014 ARVO annual meeting, 1449, Orlando, Florida* (May 4-8, 2014)

*ual meeting, 1449, Orlando, Florida* (May 4-8, 2014)

(国内学会発表)

1. 永井展裕、泉田泰子、梶弘和、西澤松彦、中澤徹、眞島行彦、阿部俊明：「ウノプロストン徐放デバイスの強膜上投与による眼内薬物動態と埋植毒性評価」第36回バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀（2014年11月17日-18日）
2. 網嶋俊一、森好弘、藤枝俊宣、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「圧力負荷機構を用いた上皮細胞の力学的評価システムの開発」化学とマイクロ・ナノシステム学会第30回研究会、北海道大学（2014年10月2日-3日）
3. 森好弘、藤枝俊宣、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「ラット眼球網膜下への細胞担持ナノシートデリバリー」第36回バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀（2014年11月17日-18日）
4. 永井展裕、梶弘和、西澤松彦、中澤徹、眞島行彦、阿部俊明：「光硬化性樹脂を利用した網膜ドラッグデリバリーシステムの開発」第66回日本生物工学会大会、札幌コンベンションセンター（2014年9月9日～11日）
5. 森好弘、藤枝俊宣、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「ナノシートを用いる眼内への細胞送達システムの開発」第30回日本DDS学会学術集会、慶應義塾大学薬学部（2014年7月30日～31日）
6. 永井展裕、梶弘和、岩田悟、泉田泰子、西澤松彦、眞島行彦、阿部俊明：「光硬化性PEGジメタクリレートで作成した網膜DDSの実用化に向けた開発と評価」第30回日本DDS学会学術集会、慶應義塾大学薬学部（2014年7月30日～31日）
7. 永井展裕、梶弘和、西澤松彦、中澤徹、阿部俊明：「経強膜持続投与デバイスによる網膜保護の可能性」第118回日本眼科学会総会、東京国際フォーラム（2014年4月2日～6日）

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）研究事業）  
（分担）研究報告書

ウノプロストン徐放デバイスの薬物動態と薬理に関する研究

研究分担者 永井 展裕 東北大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨

臨床に使用するものに近い形のデバイスの確認をするために、網膜変性ウサギに対する薬理効果と薬物動態を確認することを目的とした。デバイス移植後のウサギから定期的に採血し、血漿中のUNO代謝物（M1体）をLC/MS/MSで測定した結果、埋植初期はやや高値を示すが24週間にわたって持続的にウノプロストン徐放をモニタリングすることができた。また、徐放量を抑制したデバイスでは血漿中M1濃度も低下していたことから、徐放量とUNO移行量に相関が見られた。また、サル眼に対するM1体濃度を測定した結果、埋植3、6か月目において網膜内に持続的なM1体を認めた。網膜変性ウサギに対する薬理効果の再現性を評価した結果、プラセボデバイス対比、UNO徐放デバイスでは有意な網膜機能低下の抑制を認め、再現性を確認した。

A. 研究目的

臨床に使用するものに近い形のデバイスの確認をするために、正常ウサギに対する薬物動態と、網膜変性ウサギに対する薬理効果を確認することを目的とした。

正常ウサギにUNO徐放デバイスを移植して、埋植中定期的に採血し、血漿中のUNO代謝物（M1体）の定量によって、ウノプロストン徐放の持続性をモニタリングした。また、規格化したデバイスよりも徐放量を抑制したデバイスを作成して埋植し、徐放量と血漿中M1体濃度の相関性を評価した。

薬理試験では近藤（名古屋大学）らにより開発された網膜変性ウサギを使用した。これはヒト網膜変性患者で報告された視細胞に発現するロドプシンの変異（Pro347Leu）を持つ。その網膜変性過程は近藤らにより詳細に報告されている（参考文献：Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:1371- 1377）。昨年度にUNO徐放デバイスの網膜変性抑制効果を網膜電図を中心に確認したが、今回は同様の試験を実施して再現性を確認する。

B. 研究方法

（1）UNO徐放デバイス（URD）の作製

ウサギ用およびサル用の薬物リザーバーの形状をCADで設計し、CAM切削加工機でアクリル板に切削した。アクリル板にポリジメチルシロキサン（PDMS）をキャストし鋳型を転写した。PDMS鋳型にトリエチレングリコールジメタクリレート（TEGDM）1mlに硬化剤10 $\mu$ lを混合したプレポリマーを流しUV架橋して作製した。作成したリザーバーのサイズはウサギ用は外径、幅3.6mm×長さ10mm×厚さ0.7mm（曲率直径12mm）、サル用は幅4.4mm×長さ17mm×厚さ1mm（曲率直径18mm）、で眼球の曲率に合わせた形状を持っている。薬剤充填部容量は5.7 $\mu$ L（ウサギ用）、12 $\mu$ L（サル用）である。徐放制御システムとして、ポリエチレングリコールジメタクリレート（PEGDM）1mlに硬化剤10 $\mu$ lを混合したPEGDMプレポリマーに、TEGDMを混合したものを使用した。リザーバーにUNOを40%PEGDM/60%TEGDM（P40）でペレット化したものを充填後、薬剤上にP40をキャストし、UV架橋によって薬剤をカバーしてデバイスを作製した。

## (2) 徐放量を抑制したデバイスの作成

上記方法でTEGDMリザーバー（ウサギ用）を作成した。UNOを20%PEGDM/80%TEGDM（P20）でペレット化したものを充填後、薬剤上にP20をキャストし、UV架橋によって薬剤をカバーしてデバイス（P20-URDと略す）を作製した。

## (3) デバイス移植

UNO徐放デバイス（URD）およびP20-URDを上鼻側強膜上に移植した。デバイス移植は上直筋に4-0糸で制御糸をかけ、眼球を下方回旋させ12時付近の球結膜を露出した。眼科剪刀を用いて、約4×4 mmの鍵状球結膜切開を作製し、セッシンを用いてデバイスを球結膜と強膜の間に挿入した。デバイスの位置は先端が眼球赤道部から視神経の間とし、7-0縫合糸で強膜の上に固定した。デバイス固定後、球結膜の切開部を9-0縫合糸にて縫合した。クラビット点眼液を1～2点眼後タリビット眼軟膏を点入した。

## (4) 血漿中M1体濃度モニタリング

日本ウサギに上記方法でURDとP20-URDを埋植した。定期的にウサギ耳静脈から採血し、血漿中のUNO代謝物M1体濃度をLCMSMS（新日本科学 薬物代謝分析センター）で定量した。

## (5) サル眼内動態

日本サルに上記方法でURDを埋植した。3か月後および6か月後に眼球を摘出し、網膜、脈絡膜、硝子体、水晶体、毛様体、虹彩のM1体濃度をLCMSMSで測定した。

## (6) 網膜変性ウサギに対する薬理

網膜変性ウサギ（TGウサギ）にURDを上記方法で埋植した。

網膜機能測定は網膜電図（ERG）、網膜組織の評価は光干渉断層計（OCT）を使用した。ウサギは組織構造は髄翼を持つなど、ヒトと違うことが知られているが、杆体機能と錐体機能の両方がERGで評価可能で、眼球の大きさはヒトに近いいため、実用に近い評価が可能と推測できる。

## (7) ERG

1時間暗順応した後、暗室下でミドリンP点眼で散瞳した。ウサギ眼球に角膜電極（Mayo）を当てて固定し、-3.577、-2.577、-1.577、-0.577、0.477（log cd\*s/m<sup>2</sup>）の光刺激でRod（杆体細胞）ERGを測定した。

1時間明順応後、通常の照明下でミドリンP点眼で散瞳した。ウサギ眼球に角膜電極（Mayo）を当てて固定し、-1.000、-0.050、0.950、1.477、2.000（log cd\*s/m<sup>2</sup>）の光刺激でCone（錐体細胞）ERGを測定した。

## (倫理面への配慮)

動物実験操作は、ARVOの眼科研究の動物使用に関する声明のガイドラインに従い、東北大学大学院医学系研究科の動物管理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

## (1) 血漿中M1体モニタリング

徐放量を抑制したP20-URDでは血漿中M1濃度はURDよりも低値を示していた（図1）。一方で、URDは24週間を超えるとUNO含量が半分を切るために徐放量が低下するため、それと一致して血漿中M1体濃度も低下していた。P20-URDは24週を超えても徐放量は一定しているため、埋植48週まで持続して血漿中M1体を認めた。

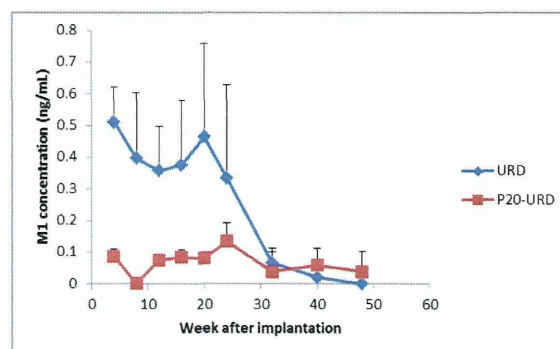


図1. ウサギ血漿中M1体濃度

## (2) サル眼内動態

サル用URDを埋植後3か月目、および6か月目の前房水、硝子体、網膜、脈絡膜、水晶体、



毛様体、虹彩中のM1体濃度を表1に示す。脈絡膜は他の組織に比べて高値を示していた。これは徐放UNOが血中にクリアランスされているためと推定される。また、網膜内では3, 6か月目ともに4.6、8.4ng/gのM1体濃度を認めた。前房水ではM1体を認めなかったが、毛様体および虹彩では1.1~7.6ng/gのM1体を認めた。徐放UNOの一部は前眼へ移行していることが推定された。

表 1. サル眼内動態

|     | (ng/g or mL) | 3か月 (N=4) | 6か月 (N=3) |
|-----|--------------|-----------|-----------|
| 平均  |              |           |           |
| 前房水 |              | 0         | 0         |
| 硝子体 |              | 0.905     | 0.798     |
| 網膜  |              | 4.61      | 8.42      |
| 脈絡膜 |              | 59.5      | 243.2     |
| 水晶体 |              | 0.0960    | 0.830     |
| 毛様体 |              | 4.92      | 7.66      |
| 虹彩  |              | 1.13      | 3.13      |
| STD |              |           |           |
| 前房水 |              | 0         | 0         |
| 硝子体 |              | 1.36      | 0.0736    |
| 網膜  |              | 7.33      | 4.49      |
| 脈絡膜 |              | 65.3      | 187.2     |
| 水晶体 |              | 0.192     | 1.44      |
| 毛様体 |              | 3.49      | 9.39      |
| 虹彩  |              | 0.587     | 3.20      |

(3) TGウサギ薬理

生後5週目の網膜変性(TG)ウサギに対するURD埋植の網膜保護効果の再現性試験を行った。埋植24週間のCone-ERG b波(1.477log cd\*s/m<sup>2</sup>)、およびRod-ERG b波(1.477log cd\*s/m<sup>2</sup>)のERG振幅値平均を図2、および図3に示す。いずれにおいてもPlacebo埋植群対比、URD埋植群では有意に振幅値が高値を示していた。

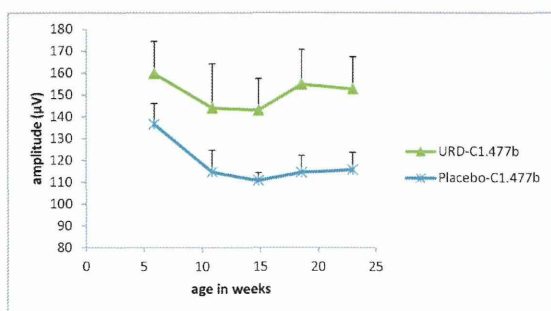


図 2. Cone-ERG b 波振幅値

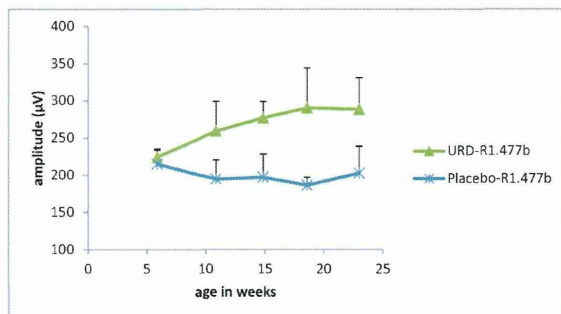


図 3. Rod-ERG b 波振幅値

D. 考察

ウサギ血漿中MM1 体濃度モニタリング試験では、徐放量と血漿中 M1 体濃度に相関性があることが認められ、採血によって UNO 徐放性をモニタリングすることが可能であることが示唆された。

サル眼内動態試験では、6 か月間、持続して網膜へ UNO を送達できていることを確認した。現在、12 か月目を評価中である。

TG ウサギに対する薬理試験では、前回と同様に ERG 振幅値評価で、Placebo 埋植群対比 URD 埋植群で有意に高値を示し、TG ウサギの網膜変性に対する網膜保護効果の再現性が確認された。

E. 結論

URD埋植によって6か月間持続的に網膜内へUNOを送達することができ、さらに遺伝的網膜変性に対して網膜保護効果があることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. **Nobuhiro Nagai**, Hirokazu Kaji, Hideyuki Onami, Yuki Katsukura, Yumi Ishikawa, Zhaleh Kashkouli Nezhad, Kaori Sampei, Satoru Iwata, Shuntaro Ito, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Noriko Osumi, Yukihiko Mashima, Toshiaki Abe. "A

Platform for Controlled Dual-Drug Delivery to the Retina: Protective Effects against Light-Induced Retinal Damage in Rats” *Advanced Healthcare Materials*, 3(10), 1555-1560 (2014).

2. **Nobuhiro Nagai**, Hirokazu Kaji, Hideyuki Onami, Yumi Ishikawa, Matsuhiko Nishizawa, Noriko Osumi, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe. “A polymeric device for controlled transscleral multi-drug delivery to the posterior segment of the eye” *Acta Biomaterialia*, 10, 680-687 (2014).
3. Toshinori Fujie, Yoshihiro Mori, Shuntaro Ito, Matsuhiko Nishizawa, Hojae Bae, **Nobuhiro Nagai**, Hideyuki Onami, Toshiaki Abe, Ali Khademhosseini, Hirokazu Kaji. “Micropatterned Polymeric Nanosheets for Local Delivery of an Engineered Epithelial Monolayer” *Advanced Materials*, 26(11), 1699-1705 (2014).

(2) 学会発表

(国際学会発表)

9. **Nobuhiro Nagai**, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe “Episclera Implantable Device fabricated with PDMS mold-based UV curing” BIT’s 1st Annual World Congress of Smart Materials 2015, Busan, Korea (March 23-25, 2015)
10. Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Yukihiko Mashima, **Nobuhiro Nagai** “Polymeric Device for Transscleral Multi-drug Delivery” BIT’s 1st Annual World Congress of Smart Materials 2015, Busan, Korea (March 23-25, 2015)
11. Aya Katsuyama, **Nobuhiro Nagai**, Hideyuki Onami, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe “Fabrication of a Capsule Device using Polyethyleneglycol Dimethacrylates for Extended Release of Ranibizumab” BIT’s 1st Annual World Congress of Smart Materials 2015, Busan, Korea (March 23-25, 2015)

12. **Nobuhiro Nagai** “Polymeric device for transscleral drug delivery to the posterior segment” *Asia-Arvo* 2015, Yokohama, Japan (February 16-19, 2015)
13. Hirokazu Kaji, Yoshinori Fujie, Yoshihiro Mori, **Nobuhiro Nagai**, Khademhosseini Ali, Toshiaki Abe “Cell delivery system using micropatterned polymeric nanosheets” Society for biomaterials, 2014 annual meeting, Denver, Colorado (April 16-19, 2014)
14. **Nobuhiro Nagai**, Hirokazu Kaji, Zhaleh Kashkouli Nezhad, Kaori Sampei, Satoru Iwata, Matsuhiko Nishizawa, Yukihiko Mashima, Toshiaki Abe “Controlled Transscleral Dual-drug Delivery by a Polymeric Device Reduces Light-induced Retinal Damage” 2014 ARVO annual meeting, 446, Orlando, Florida (May 4-8, 2014)
15. Zhaleh Kashkouli Nezhad, **Nobuhiro Nagai**, Kotaro Yamamoto, Hideyuki Saito, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe “Protective effects of sustained clotrimazole release against light-induced retinal degeneration in rats” 2014 ARVO annual meeting, 483, Orlando, Florida (May 4-8, 2014)
16. Hirokazu Kaji, Toshinori Fujie, **Nobuhiro Nagai**, Toshiaki Abe “Local Delivery of an Engineered Epithelial Monolayer by Micropatterned Polymeric Nanosheets” 2014 ARVO annual meeting, 1449, Orlando, Florida (May 4-8, 2014)

(国内学会発表)

8. **永井展裕**、泉田泰子、梶弘和、西澤松彦、中澤徹、眞島行彦、阿部俊明：「ウノプロトン徐放デバイスの強膜上投与による眼内薬物動態と埋植毒性評価」第36回バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀（2014年11月17日-18日）Oral
9. 綱嶋 俊一、森 好弘、藤枝俊宣、**永井展裕**、西澤松彦、阿部俊明、梶 弘和：「圧力負荷機構を用いた上皮細胞の力学的評価システムの開発」化学とマイクロ・ナノシステム学会第30回研究会、北海道大学（2014年10月2日-3日）Poster
10. 森好弘、藤枝俊宣、**永井展裕**、西澤松彦、

阿部俊明、梶弘和：「ラット眼球網膜下への細胞担持ナノシートデリバリー」第36回バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀（2014年11月17日-18日）

Poster

11. 永井展裕、梶弘和、西澤松彦、中澤徹、眞島行彦、阿部俊明：「光硬化性樹脂を利用した網膜ドラッグデリバリーシステムの開発」第66回日本生物工学会大会、札幌コンベンションセンター（2014年9月9日～11日）
12. 森好弘、藤枝俊宣、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「ナノシートを用いる眼内への細胞送達システムの開発」第30回日本DDS学会学術集会、慶應義塾大学薬学部（2014年7月30日～31日）
13. 永井展裕、梶弘和、岩田悟、泉田泰子、西澤松彦、眞島行彦、阿部俊明：「光硬化性 PEG ジメタクリレートで作成した網膜 DDS の実用化に向けた開発と評価」第30回日本DDS学会学術集会、慶應義塾大学薬学部（2014年7月30日～31日）
14. 永井展裕、梶弘和、西澤松彦、中澤徹、阿部俊明：「経強膜持続投与デバイスによる網膜保護の可能性」第118回日本眼科学会総会、東京国際フォーラム（2014年4月2日～6日） Symposium

H. 知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表 (阿部 俊明)

## 書籍【平成 26 年度】

| 著者氏名                                 | 論文タイトル名   | 書籍全体の編集者名  | 書籍名  | 出版社名           | 出版地   | 出版年  | ページ     |
|--------------------------------------|---|--|--|----------------|-------|------|---------|
| <u>Toshiaki Abe</u> * Nobuhiro Nagai | Chapter 2 Neuroprotection for age-related macular degeneration (AMD) and retinal pigmentary degeneration 2.1 Neuroprotection for photoreceptors | Nakazawa, Toru, Kitahara, Yasuroshi, Harada, Takayuki (Eds.) | Neuroprotection and Neuroregeneration for Retinal Diseases | Springer Japan | Japan | 2014 | 191-204 |

## 雑誌【平成 26 年度】

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                      | 巻号                   | ページ       | 出版年          |
|---|--|---------------------------|----------------------|-----------|--------------|
| Suzuki N, Kunikata H, Aizawa N, Abe T, Nakazawa T.  | Predicting Visual outcomes for macula-off rhegmatogenous retinal detachment with optical coherence tomography.             | J Ophthalmol.             | 2014                 | 269837    | 2014         |
| Kunikata H, Aizawa N, Fuse N, Abe T, Nakazawa T.  | 25-gauge microincision vitrectomy to treat vitrectoretinal disease in glaucomatous eyes after trabeculectomy.              | J Ophthalmol.             | 2014                 | 306814    | 2014         |
| Nagai N, Kaji H, Onami H, Katsukura Y, Ishikawa Y, Nezhad ZK, Sampei K, Iwata S, Itano S, Nishizawa M, Nakazawa T, Osumi N, Mashima Y, Abe T. | Platform for Controlled Dual-Drug Delivery to the Retina: Protective Effects against Light-Induced Retinal Damage in Rats. | <i>Adv Healthc Mater.</i> | 3(10)                | 1555-1560 | 2014 Apr 19. |
| Nagai N, Kaji K, Onami H, Ishikawa Y, Nishizawa M, Osumi N, Nakazawa T, and <u>Abe T</u> .  | A polymeric device for controlled transscleral multi-drug delivery to the posterior segment of the eye.                    | <i>Acta Biomaterialia</i> | 10                   | 680-687   | 2014         |
| Fujie T, Mori Y, Ito S, Nishizawa M, Bae H, Nagai N, Onami H, <u>Abe T</u> , Khademhosseini A, Kaji H   | Micropatterned Polymeric Nanosheets for Local Delivery of an Engineered Epithelial Monolayer.                              | <i>Adv Mater</i>          | Volume 26, Issue 11, | 1699-1705 | 2014         |

## 研究成果の刊行に関する一覧表（中澤 徹）

【平成 26 年度】

雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                                | 巻号   | ページ     | 出版年  |
|---|--|-------------------------------------|------|---------|------|
| Yukita M, Machida S, Nishiguchi KM, Tsuda S, Yokoyama Y, Yasuda M, Maruyama K, <u>Nakazawa T.</u>           | Molecular, anatomical and functional changes in the retinal ganglion cells after optic nerve crush in mice   | <i>Doc Ophthalmol</i>               | 130  | 149-56  | 2015 |
| Omodaka K, Yabana T, Takada N, <u>Nakazawa T.</u>   | Regional correlation of macular areas and visual acuity in patients with open angle glaucoma.  | <i>Clin Experimental Ophthalmol</i> | 43   | 279-82  | 2015 |
| Yokoyama Y, Maruyama K, Yamamoto K, Omodaka K, Yasuda M, Himori N, Ryu M, Nishiguchi KM, <u>Nakazawa T.</u> | The role of calpain in an in vivo model of oxidative stress-induced retinal ganglion cell damage.  | <i>Biochem Biophys Res Commun</i>   | 451  | 510-5   | 2014 |
| Yasuda M, Tanaka Y, Ryu M, Tsuda S, <u>Nakazawa T.</u>  | RNA sequence reveals mouse retinal transcriptome changes early after axonal injury.  | <i>PLoS One</i>                     | 9    | e93258  | 2014 |
| Yamamoto K, Maruyama K, Himori N, Omodaka K, Yokoyama Y, Shiga Y, Morin R, <u>Nakazawa T.</u>               | The novel Rho kinase (ROCK) inhibitor K-115: a new candidate drug for neuroprotective treatment in glaucoma.   | <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i>    | 55   | 7126-36 | 2014 |
| Tanaka Y, Tsuda S, Kunikata H, Sato J, Kokuibun T, Yasuda M, Nishiguchi KM, Inada T, <u>Nakazawa T.</u>     | Profiles of Extracellular miRNAs in the Aqueous Humor of Glaucoma Patients Assessed with a Microarray System.  | <i>Sci Rep</i>                      | 4    | 5089.   | 2014 |
| Omodaka K, Nishiguchi KM, Yasuda M, Tanaka Y, Sato K, Nakamura O, Maruyama K, <u>Nakazawa T.</u>            | Neuroprotective effect against axonal damage-induced retinal ganglion cell death in apolipoprotein E-deficient mice through the suppression of kainate receptor signaling. | <i>Brain Res</i>                    | 1586 | 203-12  | 2014 |

## 研究成果の刊行に関する一覧表（中澤 徹）

## 【平成26年度】

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                   | 巻号 | ページ     | 出版年  |
|---|--|------------------------|----|---------|------|
| Omodaka K, Kurimoto T, Nakamura O, Sato K, Yasuda M, Tanaka Y, Himori N, Yokoyama Y, <u>Nakazawa T.</u> | Artemin augments survival and axon regeneration in axotomized retinal ganglion cells.  | <i>J Neurosci Res</i>  | 92 | 1637-46 | 2014 |
| Nitta F, Kunikida H, Aizawa N, Omodaka K, Shiga Y, Yasuda M, <u>Nakazawa T.</u>                         | The effect of intravitreal bevacizumab on ocular blood flow in diabetic retinopathy and branch retinal vein occlusion as measured by laser speckle flowgraphy. | <i>Clin Ophthalmol</i> | 8  | 1119-27 | 2014 |
| Himori N, Maruyama K, Yamamoto K, Yasuda M, Ryu M, Omodaka K, Shiga Y, Tanaka Y, <u>Nakazawa T.</u>     | Critical neuroprotective roles of heme oxygenase-1 induction against axonal injury-induced retinal ganglion cell death.  | <i>J Neurosci Res</i>  | 92 | 1134-42 | 2014 |
|   | その他 13 件   |                        |    |         |      |

## 研究成果の刊行に関する一覧表 (西澤 松彦)

## 雑誌 【平成 26 年度】

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                      | 巻号                   | ページ       | 出版年          |
|--|--|---------------------------|----------------------|-----------|--------------|
| Nagai N, Kaji H, Onami H, Katsukura Y, Ishikawa Y, Nezhad ZK, Sampei K, Iwata S, Itano S, <u>Nishizawa M</u> , Nakazawa T, Osumi N, Mashima Y, | Platform for Controlled Dual-Drug Delivery to the Retina: Protective Effects against Light-Induced Retinal Damage in Rats. | <i>Adv Healthc Mater.</i> | 3(10)                | 1555-1560 | 2014 Apr 19. |
| Nagai N, Kaji K, Onami H, Ishikawa Y, <u>Nishizawa M</u> , Osumi N, Nakazawa T, and Abe T,   | A polymeric device for controlled transscleral multi-drug delivery to the posterior segment of the eye.                    | <i>Acta Biomaterialia</i> | 10                   | 680-687   | 2014         |
| Fujie T, Mori Y, Ito S, <u>Nishizawa M</u> , Bae H, Nagai N, Onami H, Abe T, Khademhosseini A, Kaji H  | Micropatterned Polymeric Nanosheets for Local Delivery of an Engineered Epithelial Monolayer.                              | <i>Adv Mater</i>          | Volume 26, Issue 11, | 1699-1705 | 2014         |

## 研究成果の刊行に関する一覧表（梶 弘和）

## 雑誌 【平成 26 年度】

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                      | 巻号                           | ページ       | 出版年          |
|--|--|---------------------------|------------------------------|-----------|--------------|
| Nagai N, <u>Kaji H</u> ,<br>Onami H, Katsuku<br>ra Y, Ishikawa Y,<br>Nezhad ZK, Samp<br>ei K, Iwata S, Ito<br>S, Nishizawa M,<br>Nakazawa T, Osu<br>mi N, Mashima Y,<br>Abe T. | Platform for Controlled<br>Dual-Drug Delivery to t r.<br>he Retina: Protective Eff<br>ects against Light-Induce<br>d Retinal Damage in Ra<br>ts. | Adv Healthc Mate          | 3(10)                        | 1555-1560 | 2014 Apr 19. |
| Nagai N, <u>Kaji H</u> ,<br>Onami H, Ishikaw<br>a Y, Nishizawa M,<br>Osumi N, Nakaza<br>wa T, and Abe T,   | A polymeric device for<br>controlled transscleral mu<br>lti-drug delivery to the p<br>osterior segment of the e<br>ye.                           | <i>Acta Biomaterialia</i> | 10                           | 680-687   | 2014         |
| Fujie T, Mori Y, I<br>to S, Nishizawa<br>M, Bae H, Nagai<br>N, Onami H, Abe<br>T, Khademhossein<br>i A, <u>Kaji H</u>  | Micropatterned Polymeric<br>Nanosheets for Local D<br>elivery of an Engineered<br>Epithelial Monolayer.  | <i>Adv Mater</i>          | Volume 2<br>6, Issue 1<br>1, | 1699-1705 | 2014         |



## 研究成果の刊行に関する一覧表 (永井 展裕)

## 書籍【平成 26 年度】

| 著者氏名                                | 論文タイトル名   | 書籍全体の編集者名  | 書籍名  | 出版社名           | 出版地   | 出版年  | ページ     |
|-------------------------------------|---|--|--|----------------|-------|------|---------|
| Toshiaki Abe, <u>Nobuhiro Nagai</u> | Chapter 2 Neuroprotection for age-related macular degeneration (AMD) and retinal pigmentary degeneration 2.1 Neuroprotection for photoreceptors | Nakazawa, Toru, Kitahara, Yasushi, Harada, Takayuki (Eds.) | Neuroprotection and Neuroregeneration for Retinal Diseases | Springer Japan | Japan | 2014 | 191-204 |

## 雑誌【平成 26 年度】

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名               | 巻号                   | ページ       | 出版年          |
|--|--|--------------------|----------------------|-----------|--------------|
| Nagai N, <u>Kaji H</u> , Onami H, Katsukura Y, Ishikawa Y, Nezhad Z K, Sampei K, Iwata S, Ito S, Nishizawa M, Nakazawa T, Osumi N, Mashima Y, Abe T. | Platform for Controlled Dual-Drug Delivery to the Retina: Protective Effects against Light-Induced Retinal Damage in Rats. | Adv Healthc Mater  | 3(10)                | 1555-1560 | 2014 Apr 19. |
| Nagai N, <u>Kaji K</u> , Onami H, Ishikawa Y, Nishizawa M, Osumi N, Nakazawa T, and Abe T,   | A polymeric device for controlled transscleral multi-drug delivery to the posterior segment of the eye.                    | Acta Biomaterialia | 10                   | 680-687   | 2014         |
| Fujie T, Mori Y, Ito S, Nishizawa M, Bae H, Nagai N, Onami H, Abe T, Khademhosseini A, <u>Kaji H</u>   | Micropatterned Polymeric Nanosheets for Local Delivery of an Engineered Epithelial Monolayer.                              | Adv Mater          | Volume 26, Issue 11, | 1699-1705 | 2014         |

## Clinical Study

# Predicting Visual Outcomes for Macula-Off Rhegmatogenous Retinal Detachment with Optical Coherence Tomography

Noriyuki Suzuki,<sup>1</sup> Hiroshi Kunikata,<sup>1,2</sup> Naoko Aizawa,<sup>1</sup>  
Toshiaki Abe,<sup>3</sup> and Toru Nakazawa<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan

<sup>2</sup>Department of Retinal Disease Control, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan

<sup>3</sup>Division of Clinical Cell Therapy, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8575, Japan

<sup>4</sup>Department of Advanced Ophthalmic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan

Correspondence should be addressed to Hiroshi Kunikata; [kunikata@oph.med.tohoku.ac.jp](mailto:kunikata@oph.med.tohoku.ac.jp)

Received 11 September 2014; Revised 2 November 2014; Accepted 3 November 2014; Published 11 December 2014

Academic Editor: Wai T. Wong

Copyright © 2014 Noriyuki Suzuki et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Purpose.** We evaluated the ability of novel optical coherence tomography (OCT) parameters to predict postoperative best-corrected visual acuity (BCVA) in macula-off rhegmatogenous retinal detachment (RRD) eyes. **Methods.** We reviewed the medical records of 56 consecutive eyes with macula-off RRD. Clinical findings were analyzed including the relationship between preoperative OCT findings and 6-month postoperative BCVA. **Results.** Six-month postoperative BCVA was significantly correlated with preoperative findings including retinal height at the fovea, total and inner layer cross-sectional macular area within 2 mm of the fovea, and preoperative BCVA ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ,  $P = 0.001$ , and  $P < 0.001$ , resp.). Multiple regression analysis revealed that the duration of macular detachment and total cross-sectional macular area were independent factors predicting 6-month postoperative BCVA ( $P = 0.024$  and  $P = 0.041$ , resp.). **Conclusions.** Measuring preoperative total cross-sectional area of the macular layer within 2 mm of the fovea with OCT is a useful and objective way to predict postoperative visual outcome in eyes with macula-off RRD.

## 1. Introduction

Although remarkable progress has been achieved in the surgical treatment of eyes with rhegmatogenous retinal detachment (RRD), it is still difficult to predict postoperative visual outcomes when RRD includes a detached macula, known as macula-off RRD. Newly developed less-invasive surgical interventions, particularly 25-gauge microincision vitrectomy surgery (25GMIVS), have led to a very high initial reattachment rate for eyes with RRD, currently about 95% [1–5]. However, in eyes with macula-off RRD, degeneration of the photoreceptors in the detached area of the macula often prevents complete recovery of visual function and leads to central visual dysfunction, even after successful reattachment [5, 6].

Photoreceptor apoptosis has been reported to mainly occur within 3 days of RRD onset in experimental animal models [7, 8] and to induce the expression of various

cytokines and chemokines [9, 10]. Clinically, many cases of macula-off RRD undergo postoperative atrophy of the outer macular layer after reattachment. Accordingly, a few reports have performed qualitative analysis of changes in the structure of the detached macular area represented in optical coherence tomography (OCT) images and have examined the potential role of such analysis in determining the postoperative visual prognosis of eyes with macula-off RRD [11, 12]. However, to the best of our knowledge, there are no current reports investigating the potential of quantitative OCT measurement parameters of the macula to serve as prognostic indicators of visual outcome.

We hypothesized that preoperative macular volume reflected photoreceptor apoptosis and could thus predict postoperative outcomes in eyes with macula-off RRD. In order to test this hypothesis, we developed new OCT parameters that could provide a suitable evaluation of the macular structure and then determined the relationship between these

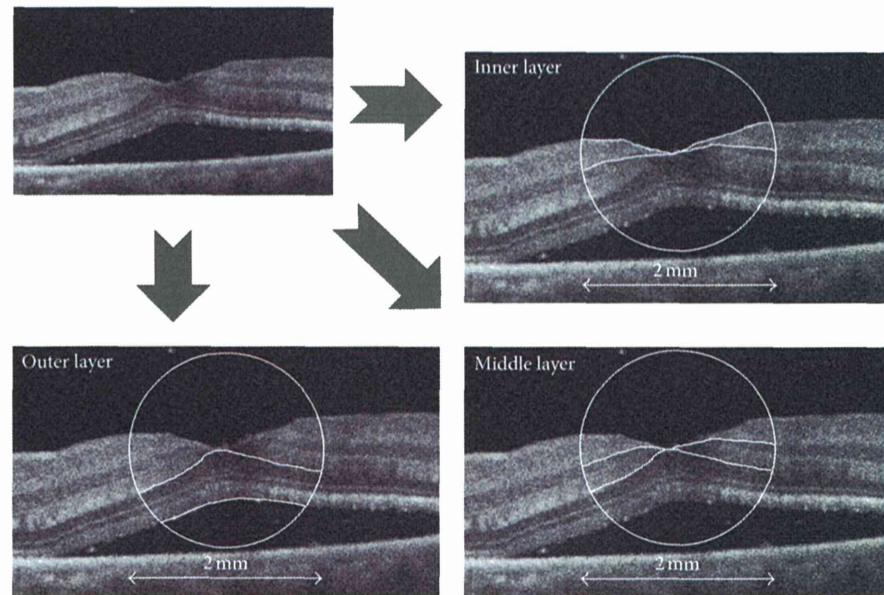


FIGURE 1: Preoperative optical coherence tomography (OCT) images. A circle with a diameter of 2 mm was manually centered at the foveal surface center of the detached macula in the OCT image. The macular area within the circle was divided into three sections: the inner layer (upper right: nerve fiber layer and ganglion cell layer), middle layer (lower right: inner plexiform layer and inner nuclear layer), and outer layer (lower left: outer plexiform layer and outer nuclear layer).

parameters and postoperative visual outcomes in macula-off RRD eyes.

## 2. Patient and Methods

**2.1. Subjects.** We performed a retrospective analysis of the medical records of 56 consecutive eyes with macula-off RRD that underwent surgical intervention with a 25-gauge trocar cannula system or scleral buckling from January 2011 to February 2014 at Tohoku University Hospital. Eyes were included only if complete reattachment of the RRD was achieved after initial surgery. Eyes were excluded if they had prior vitreoretinal surgery, proliferative retinopathy, retinal vascular disease, chorioretinal atrophy, or high myopia (more than  $-10$  diopters), if we could not obtain clear preoperative OCT measurements due to a bullous RRD or vitreous opacity, or if a single OCT scan could not capture the detached fovea and the retinal pigment epithelium layer. After the purpose and procedures of the operation were explained, informed consent was obtained from all patients. The procedures conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki, and the study was approved by the Institutional Review Board of Tohoku University Graduate School of Medicine.

**2.2. Measurements of Clinical Findings.** All patients underwent a complete ocular examination 6 months after surgery. Best-corrected visual acuity (BCVA) was measured preoperatively and 1 and 6 months postoperatively with the Landolt C visual acuity chart. Decimal acuity values were converted to logarithm of the minimal angle of resolution (log MAR)

units. The detached macula was examined with spectral-domain (SD) OCT (Cirrus OCT, Carl Zeiss Meditec) in all patients preoperatively, and foveal thickness was also measured 1 and 6 months postoperatively. To evaluate the detached macula preoperatively, a 2 mm circle was manually centered on the surface of the fovea in a cross-sectional OCT macular image. The image of the macula within this circle was then manually segmented into three layers: the inner layer (nerve fiber layer and ganglion cell layer), middle layer (inner plexiform layer and inner nuclear layer), and outer layer (outer plexiform layer and outer nuclear layer) (Figure 1). All OCT images were horizontal scans. Postoperative foveal thickness was defined as the value in the central 1000  $\mu\text{m}$  area and was automatically calculated by the onboard OCT software. Our analysis of preoperative OCT parameters included retinal detachment (RD) height (the vertical distance from the detached fovea to the retinal base) [12] and macular cross-sectional area within a 2 mm circle centered on the foveal surface center in the OCT image. Separate values were also recorded for cross-sectional area in three macular layers.

**2.3. Statistical Analyses.** All statistical analysis was performed with JMP software (Pro version 10.0.2, SAS Institute Japan Inc., Tokyo, Japan). The correlation of 6-month postoperative BCVA to preoperative characteristics and operative, visual, and anatomical outcomes was determined with Spearman's rank correlation coefficient. Significant differences between preoperative and 1- and 6-month postoperative BCVA were determined with the paired  $t$ -test. Independent variables affecting 6-month postoperative BCVA were determined

with multiple linear regression analysis. The significance level was set at  $P < 0.05$ .

### 3. Results

Table 1 shows the possible association of preoperative characteristics and operative, visual, and anatomical outcomes with 6-month postoperative BCVA in 56 eyes with RRD. Lens-sparing 25-gauge vitrectomy was performed in patients younger than 50 years. Cataract progression, which could have affected visual acuity, did not occur in any of these patients 6 months after surgery. Six-month postoperative BCVA was positively correlated with preoperative BCVA, 1-month postoperative BCVA, and preoperative RD height ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ , and  $P < 0.001$ , resp.; Table 1 and Figure 2). Six-month postoperative BCVA was negatively correlated with 1-month postoperative foveal thickness and preoperative total and inner layer cross-sectional macular area ( $P = 0.006$ ,  $P < 0.001$ , and  $P = 0.001$ , resp.; Table 1 and Figure 2). Six-month postoperative BCVA was significantly higher than preoperative BCVA and 1-month postoperative BCVA ( $P < 0.001$  and  $P < 0.001$ , resp.). Multiple regression analysis revealed that the duration of the macular detachment and the total cross-sectional macular area were independent factors predicting 6-month postoperative BCVA ( $P = 0.024$  and  $P = 0.041$ , resp.; Table 2).

Images of eyes representing good and poor visual outcomes after surgery for macula-off RRD are shown in Figure 3.

### 4. Discussion

We set out to evaluate the potential of newly developed OCT parameters to predict postoperative BCVA in macula-off RRD eyes. We found that 6-month postoperative BCVA was significantly correlated with RD height at the fovea and with the total and inner cross-sectional area of the macular layer within 2 mm of the fovea, as well as with preoperative BCVA. Furthermore, multiple regression analysis revealed that the duration of the macular detachment and the total cross-sectional macular area were independent factors predicting 6-month postoperative BCVA.

Surgeons cannot easily predict postoperative visual outcomes in cases of RRD, and even after successful RRD surgery, many patients only regain a poor level of postoperative visual function. This often causes patients to experience preoperative anxiety. Our results confirmed existing data showing that the duration of the macular detachment was associated with postoperative visual outcome, although the usefulness of this parameter is limited, because it depends on the memory of the patient and their cooperation and therefore cannot always be reliably known [13–15]. Though there are many existing reports showing that early postoperative OCT macular findings are associated with final visual function [16–25], there are only a few reports examining preoperative structural changes in the macula using up-to-date SD-OCT imaging of the detachment and the association of these changes with visual outcomes [11, 12]. These studies found that qualitatively measured preoperative

TABLE 1: Preoperative characteristics and operative, visual, and anatomical outcomes of 56 eyes with rhegmatogenous retinal detachment and their possible association with 6-month postoperative visual acuity.

|  |              | <i>r</i> | <i>P</i> value      |
|--|--------------|----------|---------------------|
| Number of eyes                               | 56           | —        | —                   |
| Age (years)                                  | 50.0 ± 19.8  | 0.09     | 0.524 <sup>a</sup>  |
| Sex ( <i>n</i> , %)                          |              | —        | 0.557 <sup>b</sup>  |
| Male   | 38, 67.9%    | —        | —                   |
| Female                                       | 18, 32.1%    | —        | —                   |
| Spherical equivalent (diopter)               | −3.15 ± 2.67 | −0.01    | 0.950 <sup>a</sup>  |
| Duration of macular detachment (days)        | 33.3 ± 72.7  | −0.09    | 0.565 <sup>a</sup>  |
| Procedure ( <i>n</i> , %)                    |              | —        | 0.935 <sup>b</sup>  |
| PPV only                                     | 10, 17.7%    | —        | —                   |
| PPV with cataract surgery                    | 27, 48.2%    | —        | —                   |
| Scleral buckling                             | 19, 33.9%    | —        | —                   |
| Visual course (decimal VA)                   |              |          |                     |
| Preoperative                                 | 0.19 ± 0.27  | 0.48     | <0.001 <sup>a</sup> |
| 1 M postoperative                            | 0.53 ± 0.51  | 0.82     | <0.001 <sup>a</sup> |
| 6 M postoperative                            | 0.69 ± 0.55  | —        | —                   |
| Pre-op OCT findings                          |              |          |                     |
| RD height (mm)                               | 1.45 ± 0.87  | 0.47     | <0.001 <sup>a</sup> |
| Total macular area (mm <sup>2</sup> )        | 1.05 ± 0.16  | −0.44    | <0.001 <sup>a</sup> |
| Outer layer macular area (mm <sup>2</sup> )  | 0.62 ± 0.13  | −0.17    | 0.221 <sup>a</sup>  |
| Middle layer macular area (mm <sup>2</sup> ) | 0.19 ± 0.06  | −0.04    | 0.759 <sup>a</sup>  |
| Inner layer macular area (mm <sup>2</sup> )  | 0.23 ± 0.08  | −0.43    | 0.001 <sup>a</sup>  |
| Post-op OCT findings                         |              |          |                     |
| 1 M postoperative FT (μm)                    | 269.9 ± 79.7 | −0.37    | 0.006 <sup>a</sup>  |
| 6 M postoperative FT (μm)                    | 255.4 ± 35.7 | −0.24    | 0.096 <sup>a</sup>  |

FT = foveal thickness, OCT = optical coherence tomography, PPV = pars plana vitrectomy, RD = retinal detachment, and VA = visual acuity.

<sup>a</sup>Spearman's correlation coefficient by rank test, <sup>b</sup>unpaired *t*-test.

characteristics of RRD eyes, such as intraretinal separation and outer layer undulation, were associated with a higher postoperative incidence of disruption to the photoreceptor inner/outer segment junction and the presence of external limiting membranes, causes of poor visual outcomes. Qualitative measurements are, however, subjective and prone to error, creating the need for quantitative methods to measure the detached macula with OCT, in order to find prognostic indicators of final visual outcome in RRD eyes.

The pathogenesis of poor visual outcomes in RRD is related to photoreceptor cell death [7–10], suggesting that the number of surviving retinal cells in the fovea should be the ideal prognostic indicator of final visual outcome. The three-dimensional (3D) volume of the macula, which is measurable by recent advanced OCT techniques, is closely associated with the number of surviving cells but would only be feasible to measure in young patients with flat RRD. In patients with bullous RRD, the detached macula is unstable and shifts its position in the vitreous faster than the scanning