

## 架橋ヒアルロン酸ゲルの線維柱帯切除術への応用

庄司 信行<sup>1)</sup>, 清水 公也<sup>2)</sup>, 高橋 勝哉<sup>3)</sup>, 根本 理香<sup>4)</sup>, 河合 裕美<sup>2)</sup>, 富岡 敏也<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>北里大学医療衛生学部視覚機能療法学, <sup>2)</sup>北里大学医学部眼科学教室, <sup>3)</sup>生化学工業(株)中央研究所

<sup>4)</sup>東芝林間病院眼科, <sup>5)</sup>武蔵野赤十字病院眼科

### 要 約

**目的:** 架橋ヒアルロン酸ゲル(生化学工業:以下, 架橋 HA ゲル)の線維柱帯切除術への応用の可能性を検討した。

**対象と方法:** 正常白色家兎眼を用いた。①生理食塩水(n=3), オペガン・ハイ®(n=3)および架橋 HA ゲル(n=6)を球結膜下に投与して濾胞を形成し, 濾胞の状態を観察した。②輪部基底結膜切開と強膜弁作製のみを行い, 架橋 HA ゲルあるいは生理食塩水を注入し(各 n=4), 強膜弁および結膜を縫合した。術後 3 週目に創部結膜を切開し, 強膜弁上の結膜と強膜弁の剝離の容易さを判定した。③線維柱帯切除術を施行し, 結膜縫合

を完成する前に架橋 HA ゲルを強膜弁付近に注入した群(n=7)と, 投与しなかった群(n=6)の眼圧を比較した。

**結果:** 架橋 HA ゲル投与眼では濾胞形成が良好で, 結膜と強膜弁の剝離は容易であった。また, 線維柱帯切除術 4 週後も有意な眼圧下降を示した。

**結論:** 今回用いた架橋 HA ゲルは, 癒着防止し, 濾過手術の併用薬として応用できる可能性が推定された。(日眼会誌 108 : 277-282, 2004)

**キーワード:** 架橋ヒアルロン酸ゲル, 線維柱帯切除術, 眼圧下降, 癒着防止

## The Application of Cross-linked Hyaluronate Hydrogel to Trabeculectomy

Nobuyuki Shoji<sup>1)</sup>, Kimiya Shimizu<sup>2)</sup>, Katsuya Takahashi<sup>3)</sup>, Rika Nemoto<sup>4)</sup>  
Hiromi Kawai<sup>2)</sup> and Toshiya Tomioka<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Orthoptics and Visual Science, Kitasato University, School of Allied Health Science

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Kitasato University, School of Medicine

<sup>3)</sup>Seikagaku Corporation, Central Research Laboratories

<sup>4)</sup>Department of Ophthalmology, Toshiba Rinkan Hospital

<sup>5)</sup>Department of Ophthalmology, Musashino Red Cross Hospital

### Abstract

**Purpose:** We investigated the possibility of applying cross-linked hyaluronate hydrogel (HA gel) during trabeculectomy in rabbit eyes.

**Subjects and Methods:** ① We injected 0.9% salt solution (n=3), Opegan-HI® (n=3), or HA gel (n=3) into the subconjunctiva to make a follicle, and investigated its size. ② After making a limbal-based conjunctival flap and a scleral flap, we injected HA gel or 0.9% salt solution into the subconjunctiva of rabbit eyes and sutured each flap (n=4 each). Three weeks after the operation, we incised the conjunctiva and investigated the ease of peeling away the conjunctival flap or the scleral flap. ③ We performed trabeculectomy with and without subconjunctival HA gel (n=7 and 6, respectively), and compared the reduction of intraocular pressure between

the two groups.

**Results:** The results showed that the formation of the follicle was excellent and it was easy to peel away the adhesion. The reduction of intraocular pressure was statistically significant 4 weeks after the operation in which the HA gel was used.

**Conclusions:** It could be useful to apply HA gel in trabeculectomy to prevent adhesion.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 277-282, 2004)

**Key words:** Cross-linked hyaluronate hydrogel, Trabeculectomy, Reduction of intraocular pressure, Prevention of adhesion

別刷請求先: 228-8555 相模原市北里 1-15-1 北里大学医療衛生学部視覚機能療法学 庄司 信行  
(平成 15 年 3 月 3 日受付, 平成 15 年 10 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to: Nobuyuki Shoji, M.D. Department of Orthoptics and Visual Science, Kitasato University, School of Allied Health Science, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara 228-8555, Japan

(Received March 3, 2003 and accepted in revised form October 27, 2003)

## I 緒 言

緑内障濾過手術の代表的な術式である線維柱帯切除術は、代謝拮抗薬が併用されていなかった時期には、より低い術後眼圧コントロールを得るために強膜弁の縫合を緩めにし、その結果、術後の浅前房・前房消失といった合併症をもたらした。そこで1980年代の工夫として、粘弾性物質が注目され、浅前房を予防するために前房内に注入したり<sup>1)~6)</sup>、濾過胞を維持するために結膜下に注入することが行われた<sup>1)2)5)</sup>。しかし、当時使用されていた粘弾性物質では比較的早期に濾過胞が消失し眼圧も元に戻ってしまったこと<sup>6)~9)</sup>、また、5-フルオロウラシル(5-FU)<sup>10)~12)</sup>やマイトマイシンC(MMC)<sup>13)</sup>などの代謝拮抗薬の併用により、より確実に組織の癒着を抑えることが可能になったこと、同時に、5-FUやMMCを併用することで強膜弁の縫合をよりタイトに行うことができるようになった結果<sup>14)</sup>、浅前房や前房消失の発生率は減少し<sup>10)</sup>、粘弾性物質併用の意義は薄れていった。しかし最近では、術後の晩期感染症<sup>15)~19)</sup>が問題となってきており、これを防ぐ方法として5-FUやMMCに代わる癒着防止剤の開発や応用が検討され、これまでにも欧米ではヒアルロン酸プレート<sup>20)</sup>やコラーゲン<sup>21)</sup>を強膜弁下に留置する方法が検討されている。

一方、ヒアルロン酸を架橋することによって得られた架橋ヒアルロン酸ゲル(生化学工業：以下、架橋HAゲル)は、ヒアルロン酸ナトリウム分子相互を架橋することにより、組織隔離作用を長時間維持させる製剤として設計された。これまでにも婦人科領域での応用を想定して、マウスやウサギの腹腔内投与と実験が行われ、良好な組織隔離作用が報告<sup>22)23)</sup>されている。そこで、我々はこの架橋HAゲルを線維柱帯切除術に併用することにより、十分な癒着防止効果が得られるか否かを調べることを目的として以下の動物実験を行った。

## II 実験方法

### 1. 実験動物

実験には、すべて14週齢の正常白色家兎を用いた。平均体重は2,679.5±87.3(平均値±標準偏差)gであった。麻酔は、実験1および2では0.4%塩酸オキシプロカイン点眼麻酔のみとした。実験3では、線維柱帯切除術は全身麻酔下で行った。すなわち、塩酸ケタミン(ケタラール®)5mg/kgとキシラジン塩酸塩(セラクタール®)2mg/kgの混合液を静脈内に投与し全身麻酔を行った後、3.0%イソフルランの吸入薬(流量2.0l/分)を用いて麻酔を維持した。術前後の眼圧測定は0.4%塩酸オキシプロカイン点眼麻酔下で行った。なお、実験動物の取り扱い「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号)に基づいて行った。

表1 濾胞の大きさの判定

++	投与時とほぼ同等
+	縮小したが明らかに存在
±	僅かに存在
-	消失

表2 結膜および強膜弁の癒着の程度の判定

0	癒着なし
I	鈍的に剝離可能
II	一部癒着をみる
III	強度の癒着
IV	剝離不可(全癒着)

### 2. 併用薬剤

生理食塩水、オベガン・ハイ®(生化学工業：以下、OG-H)および架橋HAゲルを下記の実験方法に従って使用した。なお、今回用いた架橋HAゲルは、ヒアルロン酸ナトリウムに6-アミノヘキシルケイ皮酸を導入後、紫外線照射し<sup>23)24)</sup>、ケイ皮酸の光二重化反応によりヒアルロン酸ナトリウムを架橋したものである。

### 3. 実験方法

#### 1) 実験1：濾胞維持効果の比較

右眼に生理食塩水(生食群, n=3)またはOG-H(OG-H群, n=3)を、左眼には架橋HAゲル(架橋HA群)(n=6)を上方角膜輪部付近の球結膜下に、27G鋭針を用いて刺入部からの漏出がないことを確認しながら0.2mlずつ投与し、濾胞を形成した。濾胞の観察は、投与翌日、4, 7, 10, 14, 21日目に行った。濾胞の範囲・高さの判定は表1によって行った。各観察時点での濾胞の有無に関しては、判定の++および+を濾胞ありとし、Fisherの直接確率法を用いて統計学的検討を行い、各群間に差がみられるか否かを検討した。

#### 2) 実験2：癒着防止効果の比較

耳側上方に線維柱帯切除術に準じた結膜切開を施行した。切開は輪部から約6mm離れた部位に輪部に平行に約7mm施行した。結膜を輪部まで剝離した後、一辺3mmの正三角形の半層強膜弁を作製した。その後濾過は行わずに、強膜弁の頂点を10-0ナイロン糸で1針のみ縫合した。架橋HAゲルを強膜弁上および下に計0.05ml注入した群を架橋HAゲル群とし、生理食塩水を同様に投与した群を生食群とした(各n=4)。術後3週間目に創部結膜を切開し、強膜弁上の結膜および強膜弁の剝離の容易さを判定した。判定基準は表2の通りである。各観察時点での癒着の有無に関しては、判定のII~IVを癒着ありとし、Fisherの直接確率法を用いて両群間に差がみられるか否かを検討した。

#### 3) 実験3：眼圧下降効果の比較

耳側上方に線維柱帯切除術を施行した。術式は実験2と同様で、強膜弁作製後、輪部強角膜を長さ2mm×幅

表 3 濾胞の大きさ判定の結果(実験 1)

	翌日	7 日目	14 日目	21 日目
生食群 (n=3)	全例 -	全例 -	全例 -	全例 -
OG-H 群 (n=3)	全例 ++	全例 +	全例 -	全例 -
架橋 HA ゲル群 (n=6)	全例 ++	全例 ++	4 例 + 2 例 -	全例 -

OG-H：オベガン・ハイ<sup>®</sup>，架橋 HA ゲル：架橋ヒアルロン酸ゲル(生化学工業)，\*\*：p<0.01，\*：p<0.05，無印は有意差なし(Fisher 直接確率法)

1 mm で切除し，強膜窓を作製した。強膜弁縫合は，房水が僅かににじみ出る程度に調節し，10-0 ナイロン糸 3 針で行った。結膜縫合を完成する前に，架橋 HA ゲルを強膜弁付近に 0.05 ml 注入した群を架橋 HA ゲル群(n=7)とし，何も投与せずにそのまま結膜縫合を完成した群を対照群とした(n=6)。いずれの群においても僚眼には手術を行わなかった。術前および手術 1, 7, 14, 28 日目に Pneumatometer Model 30 classic(メンター社，米国)を用いて眼圧測定を行った。そして，まず，各観察時点の眼圧に左右差がみられるか否かを，paired-t test を用いてそれぞれの群で検討した。次に，各観察時点における眼圧左右差(術眼の眼圧-無処置眼の眼圧)を計算し，両群間に差がみられるか否かを unpaired-t test を用いて検討した。いずれの検討においても，有意水準 5% 未満を統計学的に有意差ありとした。なお，実験 1~3 の結果判定は完全にマスクされた上で行ったものではないが，すべての処置・手術は同一術者(NS)が行い，判定は他の検者(実験 1, 2 では KH, 実験 3 では KT)が行った。

### III 結 果

#### 1. 実験 1

生食群の濾胞は，翌日には全例消失した。OG-H 群は，翌日は全例(++)であり，7 日目まで(+)であったが，14 日目には全例消失した。架橋 HA ゲル群では，濾胞形成はより良好であり，14 日目にも 6 眼中 4 眼で濾胞が維持されていた(表 3)。濾胞の有無を Fisher の直接確率法により検討したところ，術翌日と 7 日目において，OG-H 群および架橋 HA ゲル群は生食群に比べてそれぞれ有意(p<0.01)に濾胞が残存していた。14 日目には OG-H 群でも濾胞が消失したため，架橋 HA ゲル群と他の 2 群との間にはそれぞれ有意差(p<0.05)がみられた。21 日目にはすべての群で濾胞は消失していた。

#### 2. 実験 2

結膜の癒着に関しては，生食群では全例癒着がみられ，鈍的な剝離が不可能であったのに対し，架橋 HA ゲル群では 4 眼中 3 眼で癒着がないか，あっても鈍的な剝離が可能であった(表 4)。剝離の有無に関しての統計

表 4 癒着の程度の判定結果(実験 2)

		癒着なし		癒着あり		
		0	I	II	III	IV
結膜の癒着						
生食群(n=4)	]	0	0	1	2	1
架橋 HA ゲル群(n=4)	]	2	1	1	0	0
強膜弁の癒着						
生食群(n=4)	]	0	0	0	1	3
架橋 HA ゲル群(n=4)	]	0	1	1	1	1

判定 0 および I を「癒着なし」，II~IV を「癒着あり」としたときの 2 群の比率の差の検定を示す。

\*：p<0.05，N.S.：有意差なし

学的な検討においては，両群間に有意差(p<0.05)がみられた。強膜弁の癒着に関しては，生食群では 4 眼中 3 眼が全癒着を生じていたのに対し，架橋 HA ゲル群では癒着はより軽度であり，鈍的な剝離が可能なおも存在した(表 4)。しかし，強膜弁の癒着の有無に関しての統計学的な検討においては，両群間に有意差はなかった。

### 3. 実験 3

両群とも，術後 1 日目には術眼の眼圧が有意に低かったが(図 1, 2)，対照群の場合，1 週以降，術眼と非術眼の間に眼圧の有意差はみられなくなった(図 1)。架橋 HA ゲル群の場合，術後 1 日目から最終観察時点まで，すべての観察時点において架橋 HA ゲル併用眼の方が有意な眼圧下降を示した(図 2)。次に，両群の眼圧左右差を比較すると，術後 1 日目，1 週目では有意差はなかったが，2，4 週目の時点で有意差があった(表 5)。

### IV 考 察

緑内障濾過手術の成績は，5-FU の併用によって向上し<sup>10)~12)</sup>，MMC の併用<sup>13)14)</sup>によってさらに良好なものとなった。しかし一方では，脆弱な濾過胞による晩期感染症<sup>15)~19)</sup>が大きな問題となってきた。濾過胞関連の眼内炎の発生率は諸家によって異なるものの，5-FU 併用例ではおよそ 0.8~5.7%<sup>15)~17)</sup>，MMC 併用例では 1.3~3.1%<sup>16)~19)</sup>の発生率と報告されている。特に，無血管性の濾過胞や漏出のある壁の薄い濾過胞<sup>25)~28)</sup>で感染が生じやすいといわれており，代謝拮抗薬併用の弊害と考えられている。そこで，我々は 5-FU や MMC 併用の目的

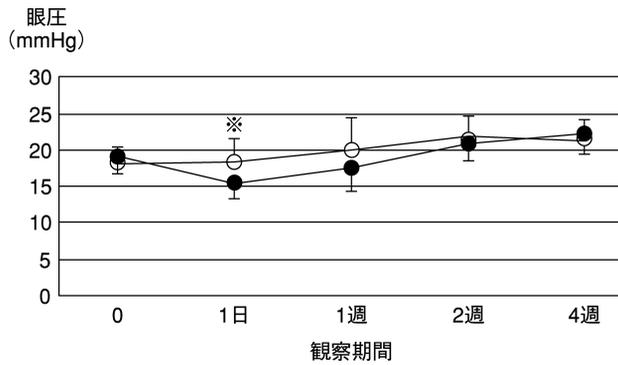


図 1 対照群の眼圧変動と各観察時点における左右差の検定。

●：術眼 ○：無処置眼

各観察時点で術眼と無処置眼の眼圧を比較した。術後1日の時点でのみ術眼の眼圧が有意に低かったが、それ以降の観察時点では術眼と無処置眼の眼圧に有意差はなかった(n=6)。\*：p<0.05, paired-t test

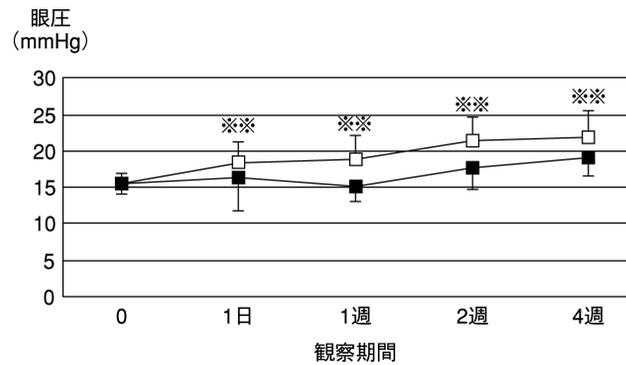


図 2 架橋ヒアルロン酸ゲル(架橋 HA ゲル)投与群の眼圧変動と各観察時点における左右差の検定。

■：架橋 HA ゲル併用眼 □：無処置眼

各観察時点で架橋 HA ゲル併用眼と無処置眼の眼圧を比較した。術後1日目から最終観察時点に至るまで、すべての観察時点で架橋 HA ゲル併用眼の方が有意に低い眼圧であった(n=7)。

\*\*：p<0.01, paired-t test

表 5 眼圧の左右差(術眼—非術眼)の比較(実験 3)

	0	1日	1週	2週	4週
架橋 HA ゲル群(n=7)	0.17±0.19	-1.90±3.81	-3.74±1.70	-3.76±1.51	-3.19±0.86
対照群(n=6)	0.19±0.81	-2.89±4.74	-2.06±2.47	-0.03±1.59	-0.94±0.74
p 値 <sup>§</sup>	0.96	0.69	0.18	<0.01	<0.01

単位：mmHg, §：unpaired-t test, 平均±標準偏差

である癒着防止を、より安全な他の薬剤あるいは生体材料で代用できないかと考え、長期の組織隔離作用を得ることが可能といわれる架橋 HA ゲル<sup>23)24)</sup>を用いて今回の実験を行った。

まず、架橋 HA ゲルが通常のコラーゲンに比べて、結膜下でもより長期の組織隔離作用があるかどうかを調べるために、実験 1 として、濾過手術を行わずに結膜下に生理食塩水、OG-H、架橋 HA ゲルをそれぞれ注入し、濾胞の維持状態を比較した。その結果、架橋 HA ゲルは従来のコラーゲン(OG-H)よりも長期間結膜下に残留し、濾胞を維持する効果が有意に高い(p<0.01)と考えられた(表 3)。そこで、架橋 HA ゲルが癒着防止の有効か否かを調べるために実験 2 を行った。なお、実験 1 の結果から、OG-H を対照として用いることは不要と考え、実験 2 では用いなかった。これまでも手術あるいは炎症後の癒着防止し得るか否かの実験は行われており<sup>23)24)</sup>、ここでは癒着モデルの作製後約 2 週間目の癒着の状況を比べるものであったが、架橋 HA ゲルを投与した場合の方が明らかに癒着防止効果は高いと報告されている。今回の実験では、濾胞が消失した 3 週間目の時点での比較を行ったが、濾胞としては消失しているにもかかわらず、架橋 HA ゲル群では結膜の癒着は有意に少ない(p<0.05)という結果が得られ

た。一方、強膜弁に関しては、生食群より癒着は軽度なものもあったが統計学的には有意差はなかった(表 4)。

以上の 2 つの実験結果から、架橋 HA ゲルは、従来のコラーゲンよりも長期間組織間隙にとどまり、創口の癒着防止効果も高いため、緑内障濾過手術の併用薬として応用できる可能性が考えられた。しかし一方では、濾過手術を行った場合、結膜下に流れてきた房水が強膜弁付近から架橋 HA ゲルを洗い流し、結果として癒着防止効果が発揮できない可能性も考えられる。そこで実験 3 として、線維柱帯切除術への併用効果を調べた。その結果、4 週間という短期間の比較ではあるものの、対照群では 1 週間以内に眼圧の左右差がみられなくなり(図 1)、濾過手術の効果が消失したのに対し、架橋 HA ゲル併用眼では 4 週間目にも有意な眼圧下降効果を示していた(図 2)。ただし、両群間で手術自体の濾過効果に最初から差があったとすると、架橋 HA ゲルの有無を評価することが難しくなるので、術後早期の眼圧の左右差を調べることによって、両群間で濾過手術の効果に差がなかったか否かを確認した。その結果、術後 1 日、1 週目はほぼ同等の左右差がみられ、濾過手術自体の眼圧下降効果は、両群でほぼ同等であったと思われる(表 5)。しかし、それ以降の観察期においては、架橋 HA ゲル群の方が明らかに眼圧の左右差がみられ

たことから、やはり、架橋 HA ゲルを併用した方が眼圧下降効果を維持できる可能性が高いと考えられた。これは、腹腔内投与の検討<sup>23)</sup>でも考察されているように、架橋 HA ゲルは組織に付着しやすく、そのため、剥離した強膜弁や結膜の強膜側に架橋 HA ゲルがコーティングされた形で残存し、組織の癒痕形成を抑制したのではないかと考えている。今後、組織学的な検索を行って確認する必要がある。

緑内障濾過手術の目的は十分な眼圧下降であり、MMC をはじめとする代謝拮抗薬の併用によりその目的は多くの症例で達成されるようになった。しかしその反面、術後の安全性という点からは、代謝拮抗薬の併用は大きな問題を抱えている。今回検討した架橋 HA ゲルは、急性全身毒性、皮膚感作性、遺伝毒性に関しては陰性であることが確認されており(生化学工業の社内データ)、生体内での安全性に関してはさらなる検討が必要であるものの、これを併用した線維柱帯切除術は、代謝拮抗薬併用による問題を解消するための一つの手段として、今後も検討に値する術式と考える。

本論文の要旨の一部は第 11 回日本緑内障学会で発表した。

## 文 献

- 1) **Pape LG, Balaz EA** : The use of sodium hyaluronate(Healon<sup>®</sup>) in human anterior segment surgery. *Ophthalmology* 87 : 699—705, 1980.
- 2) **Alpar JJ** : Sodium hyaluronate(Healon) in glaucoma filtering procedures. *Ophthalmic Surg* 17 : 724—730, 1986.
- 3) **Salva EC, Luntz MH, Medow NB** : Use of viscoelastics post-trabeculectomy : A survey of members of the American Glaucoma Society. *Ophthalmic Surg Lasers* 30 : 271—275, 1999.
- 4) **Blondeau P** : Sodium hyaluronate in trabeculectomy : A retrospective study. *Can J Ophthalmol* 19 : 306—309, 1984.
- 5) **Charteris DG, McConnell JM, Adams AD** : Effect of sodium hyaluronate on trabeculectomy filtering blebs. *J R Coll Surg Edinb* 36 : 107—108, 1991.
- 6) **Raitta C, Kommonen B, Tarkkanen A** : Effects of intracamerally or subconjunctivally injected cross-linked hyaluronic acid on the intraocular pressure and on the anterior segment of the rabbit eye. *Acta Ophthalmol* 66 : 544—551, 1988.
- 7) **清水公也** : ヒアルロン酸使用によるサル眼線維柱帯切除術における実験的研究(予報). *臨眼* 37 : 561—564, 1983.
- 8) **Wilson RP, Lloyd J** : The place of sodium hyaluronate in glaucoma surgery. *Ophthalmic Surg* 17 : 30—33, 1986.
- 9) **Raitta C, Lehto L, Puska P, Vesti E, Harju M** : A randomized, prospective study on the use of sodium hyaluronate(Healon) in trabeculectomy. *Ophthalmic Surg* 25 : 536—539, 1994.
- 10) **Araie M, Shoji N, Shirato S, Nakano Y** : Post-operative subconjunctival 5-fluorouracil injections and success probability of trabeculectomy in Japanese : Results of 5-year follow-up. *Jpn J Ophthalmol* 36 : 158—168, 1992.
- 11) **The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group** : Five year follow up of fluorouracil filtering surgery study. *Am J Ophthalmol* 121 : 349—366, 1996.
- 12) **Uchida S, Suzuki Y, Araie M, Shigeeda T, Hara T, Shirato S** : Long-term follow-up of initial 5-fluorouracil trabeculectomy in primary open-angle glaucoma in Japanese patients. *J Glaucoma* 10 : 458—465, 2001.
- 13) **堀 暢英, 山本哲也, 北澤克明** : マイトマイシン C 併用トラベクトミーの長期成績—眼圧コントロールと視機能—. *眼科手術* 12 : 15—19, 1999.
- 14) **山本哲也** : マイトマイシン C 併用線維柱帯切除術の実際. *眼科手術* 8 : 393—398, 1995.
- 15) **Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, Ritch R, Speaker M, Marmor M** : Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 98 : 1053—1060, 1991.
- 16) **Solomon A, Ticho U, Frucht-Pery J** : Late-onset, bleb-associated endophthalmitis following glaucoma filtering surgery with or without antifibrotic agents. *J Ocul Pharmacol Ther* 15 : 283—293, 1999.
- 17) **望月清文, 山本哲也** : 線維芽細胞増殖阻害薬を併用する緑内障濾過手術の術後眼内炎. *眼科手術* 11 : 165—173, 1998.
- 18) **Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, Karp KO, Lichter PR, Bergstorm TJ, et al** : Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 103 : 650—656, 1996.
- 19) **Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP, Kangas TA, Palmberg PF, Flynn HW Jr** : Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol* 114 : 943—949, 1996.
- 20) **Sourdille P, Santiago PY, Villain F, Yamamichi M, Tahi H, Parel JM, et al** : Reticulated hyaluronic acid implant in nonperforating trabecular surgery. *J Cataract Refract Surg* 25 : 332—339, 1999.
- 21) **Shaarawy T, Karlen M, Schnyder C, Achache F, Sanchez E, Mermoud A** : Five-year results of deep sclerectomy with collagen implant. *J Cataract Refract Surg* 27 : 1770—1778, 2001.
- 22) **Osada H, Takahashi K, Fujii TK, Tsunoda I, Satoh K** : The effect of cross-linked hyaluronate hydrogel on the reduction of post-surgical adhesion reformation in rabbits. *J Int Med Res* 27 : 233—241, 1999.
- 23) **Sawada T, Tsukada K, Hasegawa K, Ohashi Y, Udagawa Y, Gomel V** : Cross-linked hyaluronate

- hydrogel prevents adhesion formation and reformation in mouse uterine horn model. Hum Reprod 16 : 353—356, 2001.
- 24) **Matsuda T, Miwa H, Moghaddam MJ, Iida F** : Newly designed tissue adhesion prevention technology based on photocurable mucopolysaccharides. *In vivo* evaluation. ASAIO J 39 : M 327—331, 1993.
- 25) **Matsuo H, Tomidokoro A, Suzuki Y, Shirato S, Araie M** : Late-onset transconjunctival oozing and point leak of aqueous humor from filtering bleb after trabeculectomy. Am J Ophthalmol 133 : 456—462, 2002.
- 26) **三木弘彦** : マイトマイシン C の長期副作用の可能性. 眼科手術 12 : 45—50, 1999.
- 27) **望月清文, 堀 暢英, 山本哲也** : マイトマイシン C 併用手術の濾過胞感染を含む術後合併症. 眼科手術 12 : 21—29, 1999.
- 28) **Jampel HD, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Melia BM, Friedman D, Barron Y** : Risk factors for late-onset infection following glaucoma filtering surgery. Arch Ophthalmol 119 : 1001—1008, 2001.
-