

2012/2022A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上—経網膜電気刺激（STS）法）の実用化

(H24-医療機器—一般-004)

平成24年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 不二門 尚

平成25（2013）年5月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上一経網膜電気刺激（STS）法）の実用化

（H24-医療機器-一般-004）

平成24年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 不二門 尚

平成25（2013）年5月

目次

I. 総括研究報告

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上－経網膜電気刺激（STS）法）の実用化 （49Ch-STS 体内装置埋植の安全性－有効性の犬を用いた検討）-----	1
--	---

主任研究者 不二門尚

（分担研究者：瓶井資弘、貴島晴彦，研究協力者：坂口裕和、森本壮、西田健太郎、
神田寛行、圓尾知之、遠藤高生）

II. 分担研究報告

1. 49Ch 電極システムのパーツごとの安全性試験 -----	7
主任研究者 不二門尚 （研究協力者：神田寛行）	
2. 脈絡膜上経網膜刺激（STS）方式による人工網膜の実用化に向けての プロトコール作成 -----	13
分担研究者 西田幸二 （研究協力者：坂口裕和）	
3. デバイス安全評価に関する研究 -----	15
分担研究者 林篤志	
4. 術式評価に関する研究 -----	17
分担研究者 平形明人	
5. 術式評価に関する研究 -----	23
分担研究者 貴島晴彦 圓尾知之	
6. 臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討 -----	27
分担研究者 梅垣昌士	
7. 視機能評価・リハビリテーションに関する研究 -----	29
分担研究者 北澤茂	
8. システム開発に関する研究 -----	33
分担研究者 太田淳	
9. 脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）方式による人工視覚の実用機の開発 -----	35
分担研究者 小澤素生	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	41
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	43
-----------------------	----

読書が可能な人工視覚システム(脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)法)の実用化
(49Ch-STS 体内装置埋植の安全性-有効性の犬を用いた検討)

主任研究者	不二門尚	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	教授
分担研究者	瓶井資弘	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	准教授
	貴島晴彦	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学	講師
研究協力者	坂口裕和	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	講師
	森本 壮	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	准教授
	西田健太郎	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	特任研究員
	神田寛行	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	助教
	圓尾知之	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学	特任助教
	遠藤高生	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	大学院生

研究要旨：第二世代の STS 方式人工網膜システムの臨床試験に向けて、術式の開発および体内装置の安全性・信頼性の確認を事前に実施する必要がある。今回、本研究グループで試作した第二世代 STS 方式人工網膜システムの体内装置を用い、犬（ビーグル種）3例に体内装置を慢性埋植し、最大6ヶ月経過観察を行った。継時的に体内装置の動作確認のため刺激パルスの出力を角膜上の ERG 電極を使って評価した。また、慢性埋植後の flash-ERG、眼底検査、蛍光眼底検査、そして組織学的解析から慢性埋植に対する安全性を評価した。実験の結果、慢性埋植に対して、体内装置は生体に損傷を与えることなく長期間安定に動作することを確認した。

A. 研究目的

網膜色素変性等で視力を失った患者を対象に、電気刺激で人工的に視力を再建することを目的とした人工視覚システムを開発している。これまでに我々は海外の方式よりも侵襲の少ない脈絡膜上-経網膜刺激法（STS法）による人工視覚システムを開発した。2010年には9極の多極電極を搭載した体内装置を開発し、網膜色素変性患者を対象に臨床試験を実施した。その結果、患者が眼前の箸箱の位置を認識できることを確認した [1]。

この成果を受け、我々は第二世代のSTS方式人工視覚システムを開発している。このシステムは、読書が可能な視力を再建することを目的としており、刺激電極数が5倍以上（49極）の電極アレイが搭載される。すでに体内装置を試作し、疑似生体液中で6ヶ月間におよぶ長期動作試験にて、すでにその耐久性が示されている。また、この体内装置はすべて医療グレードを満たす生体適合性シリコンまたはパリレンで被覆しており、生体に対する安全性も期待できる。

来年度、我々はこの体内装置を使って臨床試験を実施することを予定している。そのためには、術式の開発と安全性・耐久性の確認を事前に行う必要がある。そこで、ビーグル犬に対して、実際

に試作した体内デバイスを長期間埋植して、長期間に渡り生体への影響やデバイスの動作チェックを行なった。この実験を通じて、デバイスの耐久性と生体に対する安全性を評価することが本研究の目的である。

B. 研究方法

[実験動物]

実験には、成犬（ビーグル種、体重10～12kg）3匹を用いた。なお、便宜上3例の動物の個体番号をそれぞれ#01, #02, #03とする。電極埋植手術は片眼のみに行った。すべての処置および飼育方法は大阪大学動物実験施設の規定に従い、苦痛を最小限にするよう心がけた。なお、本実験は大阪大学動物実験施設の動物実験委員会の認可を受けている。

[体内装置]

ニデック人工視覚研究所にて開発された体内装置（第二世代STS人工視覚システム）を用いた。この体内装置は臨床試験に用いる装置と同じ構造と機能を有す。駆動電力およびは無線電力電送にて体外装置から体内装置に伝送される。体内装置と外部装置のからのデータに基づき、電波で無線伝送を行い、電極アレイからの刺激パルスが出

力される。電極アレイには49極の刺激電極が搭載され、同じ基盤に実装したマルチプレクサチップからそれぞれの刺激電極へ刺激パルスが分配される。

[犬への埋植手術]

ケタラル（4 ml）とセラクター（1 ml）の混合液を筋注して導入麻酔を行った。その後、前肢より静脈ルートを確認し、プロポフォールの持続注入（1～1.5 ml/h r）で全身麻酔を行った。

気管挿管を行ない、酸素・笑気ガス混合気（1：1）で人工呼吸を行なった。一回換気量は130 mlに設定し、呼気終末CO₂濃度が40 ± 5 mmHgとなるように換気回数を調整した。さらに2.0%～2.5%のイソフルランの吸入麻酔で全身麻酔を行った。

最初に電極埋植手術から実施した。角膜輪部から11.5 mmの強膜に切り込みを作成し、幅7 mmの強膜ポケットを作成した。その後、リードを直筋の下を通し、赤道部付近でほぼ眼球1周させ配線を行なった。多極電極を強膜ポケットに挿入して、多極電極の付け根および眼球周囲に配線したケーブルを強膜に縫着後、結膜縫合を行った。

次に上眼瞼の上方に切開創（切開創Ⅰ）を作成し、結膜下から切開創Ⅰまで鈍的にトンネルを作成し、脳外科用イントロデューサーを使ってリードを配線した。切開創Ⅰにてリード固定用のプレートを設置した。

さらに頭頂部で切開創（切開創Ⅱ）を作成し、切開創Ⅰから切開創Ⅱまで頭皮を筋膜から鈍的に剥離しトンネルを作成し、脳外科用イントロデューサーを使ってリードを配線した。

本体デバイスとリードを防水コネクタで接続した。本体デバイスは、切開創Ⅰにて筋膜に縫着して固定した。それぞれの頭皮創を閉創して手術を終了した。手術終了後は、手術創に抗生物質を塗布し、眼球には抗生物質の軟膏を点入した。

[体内装置の機能評価]

・ERG電極からの刺激パルス記録

電極からの電流出力の有無を確認するため、刺激パルス出力時に生じる電位変動（刺激アーチファクト）を角膜に設置したERG電極から検出した。記録は、Neuropack μ（日本光電）で行った。得られた波形からパルス数と電極数が一致するかどうか、また得られた波形の周波数が設定値と一致するかどうかを確認した（図1）。なお、刺激パルスは全電極でそれぞれ1 mA、20 Hzに設定した。本検査は毎月1回実施した。

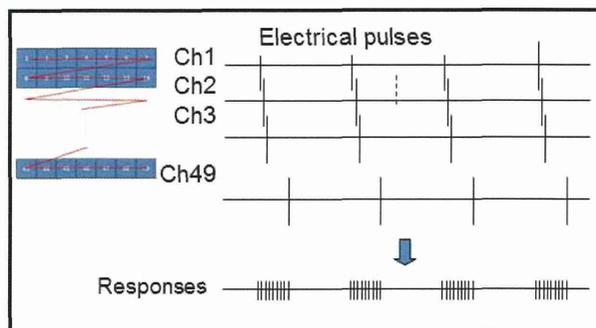


図1：電極ごとの電流パルス出力のタイミングとERG電極から得られる電位変動の模式図。各電極で逐次的にパルスが出力されることから、角膜上のERG電極から得られる電位変動のピーク数は駆動した電極数と同数となる。

[生体安全性の評価]

・Flash-ERG

網膜の機能検査としてflash-ERGを記録した。ERG電極には、LED光源付きのコンタクトレンズ型電極（メイヨー）を用いた。LEDの発光装置にはWLS-20（メイヨー）を用いた。記録にはNeuropack μ（日本光電）を用いた。バンドパスフィルタは0.5 Hzから1 kHzに設定した。

約1時間の暗順応の後、ERG電極を左右両眼に装着し10秒間隔で5回のフラッシュ光刺激を行った。5回の波形を加算平均しERGデータを得た。

本検査は電極埋植前（全例）、埋植後1か月後（全例）、2か月後（全例）、3か月後（全例）、6か月後（#01のみ）に実施した。

・眼底検査、蛍光眼底検査

電極埋植眼について眼底写真および蛍光眼底検査を実施した。本検査は、電極埋植前（全例）、埋植後1か月後（全例）、2か月後（全例）、3か月後（全例）、6か月後（#01のみ）に行った。

・組織学的解析

#01の動物を対象に、電極埋植後6ヶ月経過時に、ネプタールの大量投与による安楽死を行った。直後に両眼の眼球摘出を行った。4%パラホルムアルデヒド：2.5%グルタルアルデヒド＝1：1混合液にて摘出眼球を約1時間固定した。その後、成形してさらに10%中性緩衝ホルマリン溶液で24時間以上固定した。パラフィン包埋の後、電極と視神経が通る面にて3～4 μm厚で薄切した。切片はHE法で染色した。これらのパラフィン包埋から染色までの標本作製作業は（株）組織科学研究所で行った。

光学顕微鏡を用いて電極埋植部付近の網膜における損傷の有無について評価した。

C. 研究結果

現時点では、#01は所定の期間（6ヶ月間）を終了した。残りの2例はそれぞれ、埋植後5か月経過（#02）、4か月経過（#03）し、現在も継続して埋植中である。

[体内装置の機能評価]

埋植後、体内装置の動作確認のため、刺激パルス出力時に角膜に設置したERG電極から電位変動を記録した。その結果、埋植期間で複数のパルストレインがされた（図2）。トレインの繰り返し周波数は20 Hzで、人工視覚システムで設定した刺激周波数に一致し、またパルストレイン内のパルス数は、刺激出力を行った電極数と一致していた。

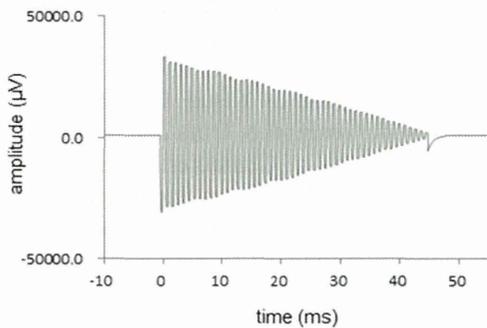


図2：角膜上のERG電極から記録した刺激パルス。49極すべての電極を用い、1000 μ A から40 μ A までパルス強度を順に下げて出力を行った。

[体内装置の安全性評価]

埋植後のflash-ERG波形は、振幅および潜時間共に正常だった。コントロール眼で得られたERG波形と比べると、振幅および潜時はほぼ一致していた（図3）。

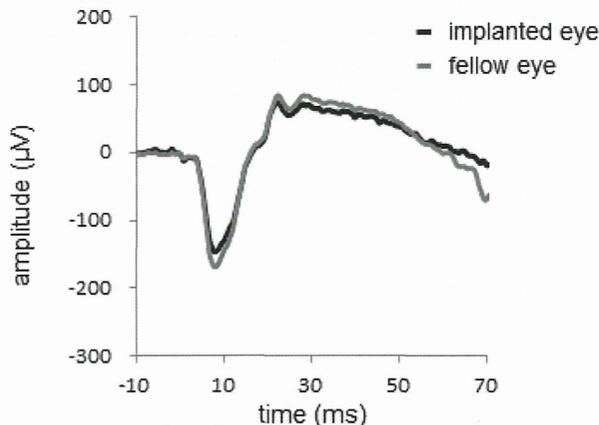


図3：電極埋植後3ヶ月経過時のflash-ERGの結果。黒線が電極埋植眼の結果で灰色線がコントロール眼の結果を示す。

電極埋植後の眼底写真からは異常所見は見られなかった。また、蛍光眼底写真からも異常所見は認められなかった（図4）。

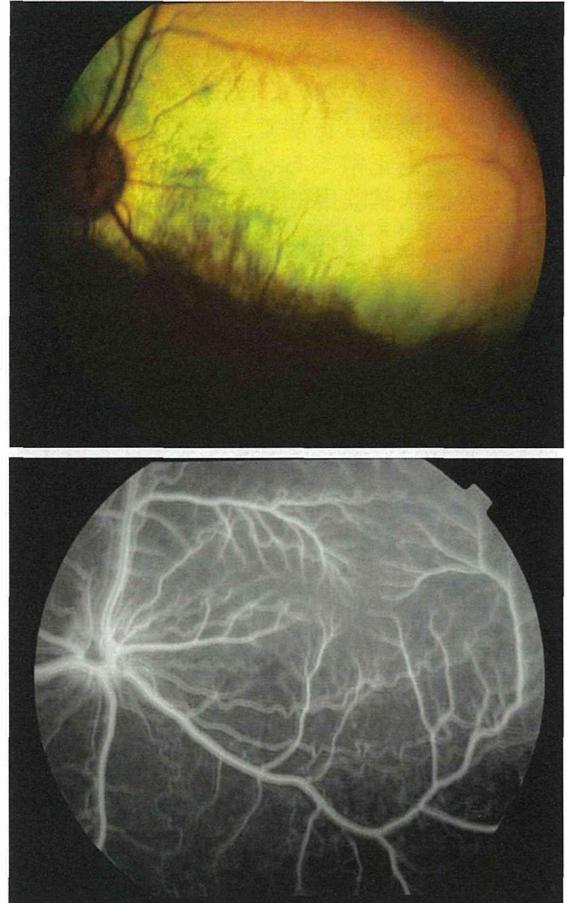


図4：電極埋植後3ヶ月経過時の眼底写真（上図）と蛍光眼底写真（下図）

網膜の組織標本の検鏡の結果、電極周囲の網膜内の細胞の欠損および層構造の乱れ等の網膜の変性や損傷を示す兆候は認められなかった（図5）。この人工視覚システムに搭載された電極は弾丸形状をしているが、電極は強膜や脈絡膜を貫通しておらず、強膜ポケット内に存在していた。また、電極基盤の跳ね上がりも認められなかった。

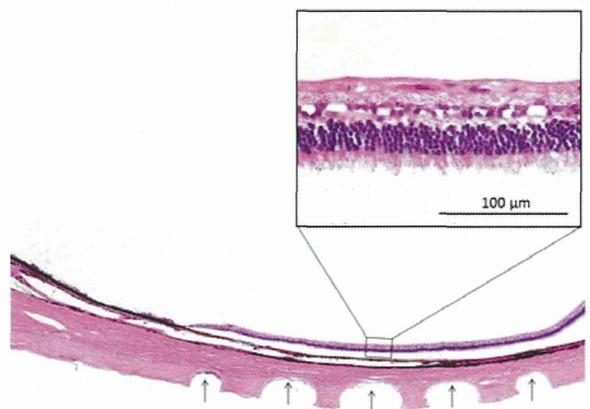


図5：電極埋植部付近の眼球組織標本。矢印は、電極先端が設置してあった部位を示す。

D. 考察

ビーグル犬に対して最大6ヶ月の慢性埋植を実施した。全ての例において装置の故障や断線は発生せず、設定値どおりの電流が出力されることが確認された。また、埋植後に重篤な有害事象は現在までに発生していない。眼所見に関しても電極埋植眼の網膜機能は正常で、電極留置付近の網膜内の細胞構造も正常であった。これらの結果から、開発した臨床試験用モデルは今後実施する臨床試験を行う上で十分な耐久性、信頼性そして安全性を有するといえる。

E. 結論

犬への長期埋植の結果、体内装置が長期慢性埋植に対して信頼性、耐久性そして安全性を有することが分かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Noda T, Sasagawa K, Tokuda T, Terasawa Y, Tashiro H, Kanda H, Fujikado T, Ohta J. Smart electrode array device with CMOS multi-chip architecture for neural interface. *ELECTRONICS LETTERS*. 2012 OCT; 48(21) 1328-1329.

・ Kanda H, Kobayashi M, Mihashi T, Morimoto T, Nishida K, Fujikado T. Serial measurements of accommodation by open-field Hartmann-Shack wavefront aberrometer in eyes with accommodative spasm. *Jpn J Ophthalmol*. 56(6):617-23, 2012

・ Yamaguchi T, Mihashi T, Kitaguchi Y, Kanda H, Morimoto T, Fujikado T. Adaptive optics dioptric scanning ophthalmoscope with a wider field of view similar to those of normal ophthalmoscopes. *Opt Lett*. 2012 Jul; 37(13):2496-8. doi: 10.1364/OL.37.002496.

・ Morimoto T, Kanda H, Kondo M, Terasaki H, Nishida K, Fujikado T. Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jun; 53(7):4254-61. Print 2012.

・ Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Sawai H, Miyoshi T, Osawa K, Ozawa M. Clinical Trial of Chronic Implantation of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation System for

Retinal Prosthesis. *SENSORS AND MATERIALS*. 2012; 24(4) SI:181-187.

・ Sakaguchi H, Kamei M, Nishida K, Terasawa Y, Fujikado T, Ozawa M, Nishida K. Implantation of a newly developed direct optic nerve electrode device for artificial vision in rabbits. *J Artif Organs*. 15(3):295-300, 2012

2. 学会発表

・ Morimoto Takeshi, Kanda Hiroyuki, Miyoshi Tomomitsu, Hirohara Yoko, Mihashi Toshifumi, Kitaguchi Yoshiyuki, Nishida Kohji, Fujikado Takashi, Evaluation Of Retinal Reflectance Changes Elicited By Transcorneal Electrical Stimulation In Cat Eyes. Association for Research in Vision and Ophthalmology2012, Fort Lauderdale, USA, May 6-10,2012

・ Tashiro Hiroyuki, Terasawa Yasuo, Osawa Kouji, Ozawa Motoki, Noda Toshihiko, Ohta Jun, Fujikado Takashi, In vivo Characterization of Electrochemically-Treated Platinum Bulk Electrodes for Retinal Prostheses. Association for Research in Vision and Ophthalmology2012, Fort Lauderdale, USA, May 6-10,2012

・ Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Miyoshi Tomomitsu, Hirohara Yoko, Mihashi Toshifumi, Terasawa Yasuo, Osawa Kohji, Nishida Kohji, Fujikado Takashi, Evaluation of Electrochemically Treated Bulk Electrodes for STS Retinal Prosthesis by Retinal Optical Imaging. Association for Research in Vision and Ophthalmology2012, Fort Lauderdale, USA, May 6-10,2012

・ Fujikado Takashi, Morimoto Takeshi, Kanda Hiroyuki, Nishida Kohji, Evaluation of inner-retina using OCT and Transcorneal Electrical Stimulation (TES) in Candidates of Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-transretinal Stimulation. Association for Research in Vision and Ophthalmology2012, Fort Lauderdale, USA, May 6-10,2012

・ Terasawa Yasuo, Tashiro Hiroyuki, Osawa Kohji, Ozawa Motoki, Noda Toshihiko, Ohta Jun, Fujikado Takashi, Porous Platinum Electrodes for Retinal Prostheses. Association for Research in Vision and Ophthalmology2012, Fort Lauderdale, USA, May 6-10,2012

・ Kitaguchi Yoshiyuki, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Yamaguchi Tatsuhiko, Mihashi Toshifumi, Nishida Kohji, Effectiveness In Detecting Area Of Photoreceptor Disruption By Dioptric Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscope (d-aoslo) With Wider Field Of

View. Association for Research in Vision and Ophthalmology2012, Fort Lauderdale, USA, May 6-10,2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

（・特願 2012-260735（出願日 H24.11.29）「視機能評価プログラム及び視機能評価装置」発明者：不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦

・特願 2012-225996（出願日 H24.10.11）「視覚再生補助装置」発明者：不二門尚、神田寛行、大澤孝治、斉藤徹

[参考文献]

[1] Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Konomi K, Ozawa M, Nishida K.: Testing of Semi-chronically Implanted Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-Transretinal Stimulation in Patients with Retinitis Pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52:4726-33,2011

49Ch 電極システムのパーツごとの安全性試験（分担研究課題）

(i) 表面を多孔化した白金電極の安全電流閾値の検討

(ii) Multiplexer を設置した多極電極の埋植術の安全性の検討

主任研究者 不二門 尚 大阪大学医学系研究科感覚機能形成学 教授
研究協力者 神田 寛行 大阪大学医学系研究科感覚機能形成学 助教

研究要旨： STS 方式の人工網膜用に新しく開発した刺激電極の安全性試験を急性試験および長期試験を通じて評価した。急性試験として新型電極（ポーラス電極：表面を多孔化した白金電極）を家兎に埋植し全身麻酔下で48時間の連続通電を行った。次に、長期慢性試験として Multiplexer を設置した49ch多極電極のモックアップを家兎に最長6カ月埋植した。急性試験の結果、48時間連続通電に伴う変化は1.5mA以下では発生しなかった。2mA群の一部の例で眼底に色素沈着とFAの過蛍光が見られた。3mAまで通電強度を上げると、全例で眼底の色素沈着、FAの過蛍光、強膜の肥厚が見られた。また、49ch多極電極の長期慢性埋植の結果、最長6カ月の慢性埋植に対して有害事象は生じなかった。以上の結果より、新しく開発した刺激電極は臨床で用いる通電強度の範囲（1.2mA以下）では安全で、長期埋植に対しても安全性に関しては問題ないと考えられる。

A. 研究目的

我が国は超高齢化社会を迎え、加齢に伴う視覚障害者数の増加が予測される。主な原因疾患に高齢黄斑変性や網膜色素変性がある。これらの疾患で視細胞が変性し失明に至った場合、視力回復のための有効な治療法は確立していない。現在、研究段階にある人工網膜はこれらの疾患に対する有効な視覚再建手段として期待されている。

我々のグループでは安全性の高い人工網膜用刺激電極の開発を進めている。近年、通電によるpH変化を起こさずかつ高い電荷注入能力を有する新型電極（ポーラス電極）を開発した。これはフェムトセカンドレーザーを白金電極に照射することで表面を多孔化した電極である（図1）。すでに*in vitro*の環境下でその有効性と耐久性が確認されている。

現在開発中のSTS方式人工網膜には、ポーラス電極を49極実装した多極電極を搭載する。この多極電極の駆動にMultiplexer (MUX) のICチップが多極電極の基盤に実装されるなど、従来型の多極電極から形状が大きく変更される。

人工網膜の臨床応用に向けて、刺激電極および多極電極の安全性を確証する必要がある。厚生労働省の次世代医療機器評価指標には、人工網膜の安全性評価については、*in vivo*実験による急性試験として48時間以上にわたる通電安全性試験が、長期試験として6か月は慢性埋め込み試験が求められている。そこで、今回の実験ではこれらの評価指針に準じた形で49ch電極システムのパーツごとの安全性評価として、「(i)急性試験による

ポーラス電極の安全電流閾値の検討」と「(ii)多極電極の埋植手術および長期慢性埋植の安全性評価」を実施した。

B. 研究方法

(i) <安全電流閾値の検討>

有色家兎 (Dutch種) 10例10眼を実験に用いた。刺激電極として、一極型のポーラス電極を試作した(直径は0.5mmで高さは0.3mm、図1)。

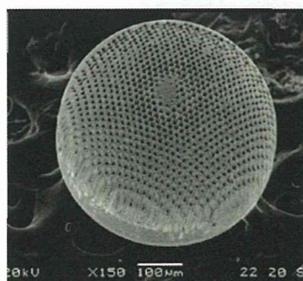


図1. フェムトセカンドレーザー照射により多孔化処理された白金電極の走査電子顕微鏡像。

主に左眼を対象に電極手術を施した。角膜輪部より9~11mm付近から強膜ポケットを、残存強膜厚2/3を目安に作成した。刺激電極を挿入して強膜に縫着した。一方、上鼻側の網様体扁平部付近に硝子体電極を挿入した。手術後1週間経過後のOCTによる検査にて網膜電極間距離が200μm以下の場合、または電極がOCTで確認できない場合には、再手術を行って、新しく強膜ポケットを作り直して再度電極を埋植した。

手術後1週間から2週間の回復期間をおいた後、48時間通電試験を実施した。通電試験は全身麻酔下で行った。通電に用いた刺激パルスの各種パラメータは下記のとおりである。

パルス波形：Cathodic-First Biphasic pulses

パルス幅：0.5 ms

パルス頻度：20 Hz

通電時間：48 hour

動物はランダムに4群に分け、それぞれの群で異なる刺激強度の通電を行った。用いた通電強度と動物数は、それぞれ1.0mA (n=2)、1.5mA (n=3)、2.0mA (n=3)、3.0mA (n=2)だった。

通電開始直前および通電終了直後に、眼底観察、蛍光眼底 (FA)、光干渉断層計 (OCT) で電極周囲の網膜に異常が発生していないか検査を行った。

通電終了後の眼球を摘出した網膜標本を薄切してHE染色を行った。光学顕微鏡で組織学的に網膜障害の有無を検討した。

(ii) <埋植手術および長期慢性埋植の評価>

有色家兎 (Dutch種) 3例3眼を対象とした。3例中1例は予備試験として1カ月の埋植を、残りの2例は本試験として6カ月の埋植を実施した。

埋植には49ch多極電極のモックアップを使用した。このモックアップが実際のシステムと異なる点は、MUXケース内にICチップが無いということだけである。電極、基盤、MUXケース、リード等は実際のシステムと同等である。

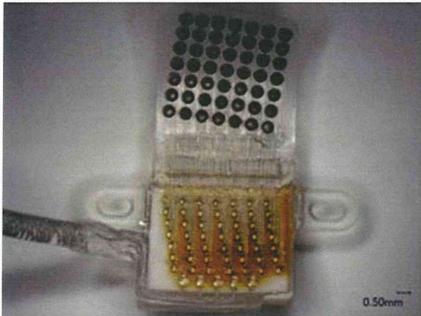


図2. 49ch多極電極のモックアップの外観 (左)

多極電極の埋植手術は片眼に対して行った。腹側部結膜を台形に切開し、下直筋を切腱、後引筋切腱して後極部強膜露出した。下側の角膜輪部から後極へ9mm付近に7mm×7mmの強膜ポケットを作成した。ポケットは残存強膜厚2/3を目安に作

成した。多点電極をポケットに挿入してMUXケース近傍の突起物を強膜に縫着した。多点電極とMUXケースを覆うように、下直筋を復位し、結膜を結紮して創を閉じた。

術後1～2週間後、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月に眼科検査を実施した。眼科検査として眼底観察、蛍光眼底 (FA)、光干渉断層計 (OCT)、前眼部観察を行った。電極周囲の網膜および電極埋植部付近の結膜における異常の有無を評価した。

C. 研究結果

(i) <安全電流閾値の検討>

— 1 mA通電群 (n=2) —

1mAによる48時間連続通電後の眼底写真には通電に伴う変化は全例で認められなかった。またFAにおいても過蛍光は全例で認められなかった。同様にOCT像および組織学的検査からも全例で網膜構造に変化は観察されなかった。

— 1.5 mA通電群 (n=3) —

1.5mAによる48時間連続通電後の眼底写真には通電に伴う変化は全例で認められなかった (図3-A)。またFAにおいても過蛍光は全例で認められなかった (図3-B)。同様にOCT像 (図3-C) および組織学的検査 (図3-D) から全例で網膜構造の変化を認めなかった。

— 2.0 mA通電群 (n=3) —

2.0 mAによる48時間連続通電後には、3例中1例で眼底の電極埋植部付近で点状の沈着が見られた (図3-E)。FAを行うと同部位にて蛍光漏出が認められた (3例中1例) (図3-F)。OCT (図3-G) および組織学的検査 (図3-H) では、網膜構造の変化は全例で認められなかった。

— 3.0 mA通電群 (n=3) —

3.0 mAによる48時間連続通電後では、眼底の電極埋植部付近にて点状の沈着が見られた (2例中2例) (図3-I)。なお、5.0 mA通電の時に見られた眼底白斑は発生しなかった。さらに蛍光漏出が同箇所でも認められた (2例中2例) (図3-J)。しかし、網膜の層構造には変化は見られず (図3-K)、5.0 mA通電の時に見られた網膜の肥厚等は発生しなかった (図3-K, L) (2例中2例)。

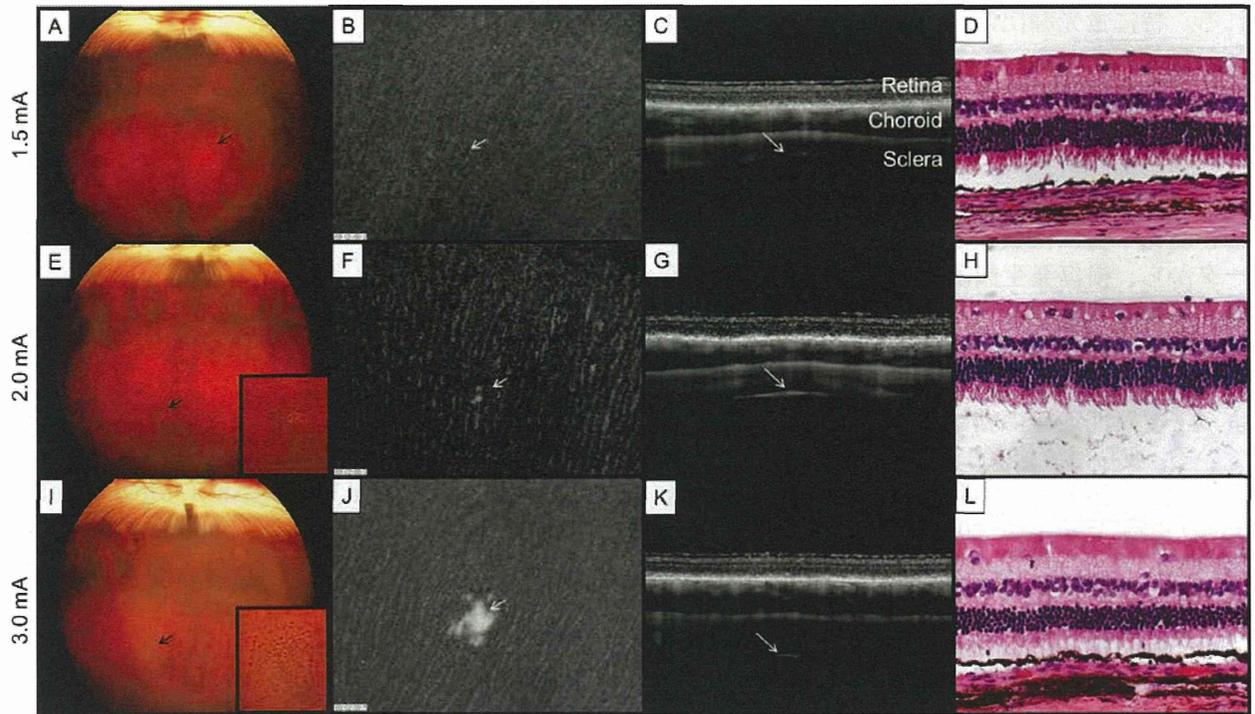


図3. 48時間連続通電後の眼底写真 (A, E, I)、電極周囲の蛍光眼底写真(B, F, J)、電極周囲のOCT(C, G, K)、電極埋植部付近の網膜切片のHE染色 (D, H, L)、それぞれの代表例を示した。矢印は電極埋植部位を示す。特にOCT像における矢印は電極表面を示す。

(ii) <埋植手術および長期慢性埋植の評価>

埋植手術の結果、3例とも問題なく多極電極の埋植手術を行うことができた (図4)。術中の網膜剥離や網膜出血等は発生しなかった。また下直筋や結膜も元の位置に復位できた。手術時間は約2時間だった。手術直後より動物は閉瞼可能で、乾燥角結膜炎は発生しなかった。

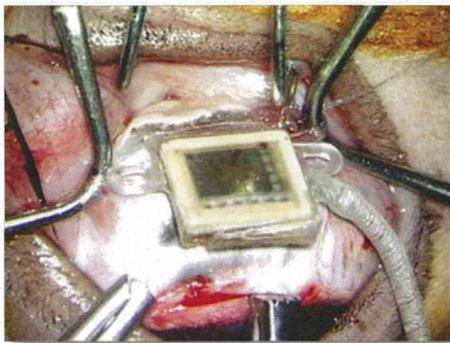


図4. 49ch多極電極の埋植手術中の写真

予備試験の1例 (一か月半埋植) および本試験の2例 (6カ月) 全例で長期埋植に伴う結膜、角膜、網膜、脈絡膜への異常は認められなかった (図5)。

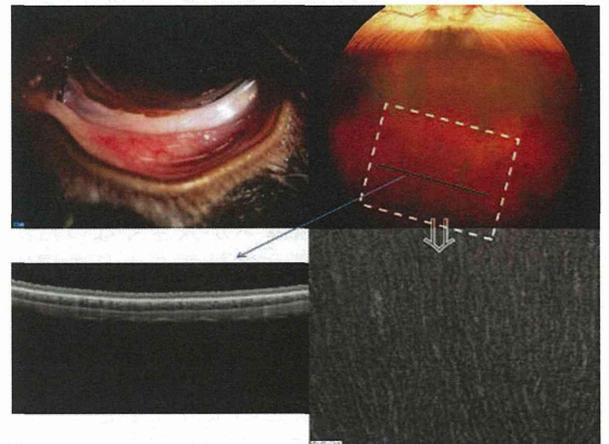


図5. 6カ月埋植後の前眼部 (左上)、眼底 (右上)、OCT (左下)、FA (右下)。多極電極埋植部付近の結膜には異常が見られなかった。また網膜や色素上皮にも異常は見られない。眼底像の白の四角形はFAの撮影範囲を示し、黒線はOCTの撮影部位を示す。

D. 考察

今回の実験の結果、48時間連続通電に伴う変化は1.0 mA群および1.5 mA群では発生せず、2 mA群の一部の例で眼底に色素沈着とFAの過蛍光が見られた。3 mAまで通電強度を上げると、全例で眼底の色素沈着、FAの過蛍光、強膜の肥厚が見られた。

通電強度の上昇に伴って最初に変化が現れたのがFAの過蛍光と眼底の点状の色素沈着である。これは網膜色素上皮の損傷に伴うものと考え

られる。特に蛍光漏出については、変化の有無の判定が容易であった。そこで、通電損傷のマーカーとして過蛍光の有無を指標として、通電損傷の発生頻度（過蛍光の発生頻度）と通電強度の関係について、毒性試験の評価によく用いられているプロビット関数で回帰分析を行った。まだ例数が少ないため十分には収束していないが、現時点のデータから、損傷発生頻度が50%となる通電強度は2.1mAと推測される。

STSを行った時の通電強度と損傷損傷の関係については、これまでに中内ら (J. Neural Eng. 2007) によって1時間通電の結果について報告がなされている。彼らは直径100 μ mの白金電極を刺激電極に用いて、STSを1時間行った。その結果、FAの過蛍光が生じる閾値は0.6mAだった。彼らの損傷閾値に比べ、今回のポラス電極の閾値は3倍以上あった。これは、電極表面積が増大したことによりCharge balance capacityが増加したことが影響したことが考えられる。また電極表面積が増加することで、電極インピーダンスが減少し消費電力が減少することで、熱の発生が減少したことも可能性として考えられる。

いずれにせよ、臨床試験で用いる最大電流（1.2mA）では通電に伴う影響は発生していない。それゆえ、臨床試験で用いる強度の範囲では安全性に関しては問題ないと考えられる。ただ、統計学的に信頼性の高い値を得るには、さらに実験数が必要である。

49ch多極電極は従来の電極に比べてMUXケースが搭載されるなど、サイズが大きくなったが、手術で問題なく埋植が可能で、最長6カ月の慢性埋植に対しても埋植部位への異常は発生しなかった。

家兎の眼球は眼軸長が18mm程度と人の新生児程度の大きさしかない。このような小さな眼球に対しても問題なく埋植できたことから、ヒト成人の眼球に対しても問題なく埋植可能であると考えられる。

先行例のArgusII人工網膜 (Second Sight社) では臨床試験時に約1割で結膜裂創が生じた。これは眼外デバイスが大きいために発生した有害事象だと考えられる。当初、我々の49ch多極電極においても同様の有害事象が懸念されたが、結膜への異常は今のところ発生していない。これは、MUXケースが厚さ2~3mm程度の小型に収まったからと考えられる。またMUXケース底面の形状が眼球にフィッティングするよう球状に加工されていることや、結膜に過度な応力がかからないような形状をしているからと考えられる。ただ、こちら、安全係数について統計学的に信頼性の高い値を得るには、さらに実験数が必要である。

F. 健康危険情報
該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

-原著論文-

Morimoto T, Kanda H, Kondo M, Terasaki H, Nishida K, Fujikado T., Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. IOVS, 53(7), 4254-4261. 2012.

Kanda H, Kobayashi M, Mihashi T, Morimoto T, Nishida K, Fujikado T., Serial measurements of accommodation by open-field Hartmann-Shack wavefront aberrometer in eyes with accommodative spasm., JJO, 56(6), 617-623, 2012.

-総説・解説-

神田寛行, 不二門尚, 人工網膜, Clinical Neuroscience, 30巻5号, 592-595, 2012

神田寛行, 不二門尚, 感覚系における人工臓器人工網膜, 人工臓器, 41巻3号, 202-206, 2012

神田寛行, 不二門尚, 人工網膜, Advances in Aging and Health Research, 2011巻, 201-208, 2012

神田寛行, 不二門尚, 人工網膜, Clinical Neuroscience, 30巻8号, 950-952, 2012

神田寛行, 不二門尚, 人工網膜, Clinical Neuroscience, 30巻5号, 592-595, 2012

2. 学会発表

Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Terasawa Y, Osawa K, Nishida K, Fujikado T., Evaluation of Electrochemically Treated Bulk Electrodes for STS Retinal Prosthesis by Retinal Optical Imaging, ARVO (Fort Lauderdale, USA 5月6日~10日, 2012年)

神田寛行, 森本壮, 三好智満, 広原陽子, 三橋俊文, 寺澤靖雄, 大澤孝治, 西田幸二, 不二門尚, エッチング加工人工網膜電極の網膜機能画像による評価, 第116回日本眼科学会総会 (東京 4月5日~8日, 2012年)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦、視機能評価プログラム及び視機能評価装置(特願 2012-260735)

不二門尚、神田寛行、大澤孝治、斉藤 徹、視覚再生補助装置 (特願 2012-225996)

（分担研究課題） 脈絡膜上経網膜刺激（STS）方式による人工網膜の実用化に向けてのプロトコール作成

研究分担者 西田幸二 大阪大学大学院医学系研究科脳神経眼科学
研究協力者 坂口裕和 大阪大学大学院医学系研究科脳神経眼科学

研究要旨：脈絡膜上経網膜刺激（STS）方式による人工網膜の実用化に向けて、PMDAの事前面談を2回受けた。その結果、新規性が高く、審査経験の無いデバイスであるが、先行しているアメリカのデバイスや人工内耳の先行事例を参考にして試行錯誤していくという方向性が示された。また臨床研究、治験での臨床的な有効性を何で判断するかを探索する研究に位置づけて、主要エンドポイント項目について調査するのが良いという指導を受けた。

A. 研究目的

2010年に実施した、脈絡膜上経網膜刺激（STS）方式による人工網膜第1世代亜急性臨床試験（9ch刺激電極）では、物の位置が認識できる程度の人工視覚が得られること示された。今回の第2世代の装置では49chの電極で簡単なアルファベットの認識ができることを目標とする。新しい装置は体内ケースを小型化して頭蓋骨に埋め込む点、刺激電極基板にマルチプレクサを搭載して多極（49ch）化する点、刺激電極を多孔化して電荷注入能力を向上させた点が第1世代の装置と異なる。第2世代の装置を市販機として普及させるための治験を、将来的に計画しているが、本研究はその前段階として、治験に結びつく臨床試験と位置付けている。この段階でPMDAに相談することは重要であるので、2回に渡って事前面談を受けた。本研究では、事前面談で受けた指摘に対する対応を検討した。

B. 研究方法

2011年12月9日に人工視覚装置について薬事戦略相談（事前面談）1回目を実施した際に、治験での有効性（エンドポイント）についてできるだけ具体的な設定をすることと、デバイス側の評価項目を整理した資料を準備することを指摘された。これを受けて、医学サイドではプロトコール案を作成することを計画し、デバイス作成サイド（株NIDEK）では、評価項目に関するリスト案を作成した。

（倫理面への配慮）

プロトコール案を作成するにあたり、患者のプライバシーを尊重することを慎重に配慮した。

C. 研究結果

2012年11月30日に第2回目の面談が行われた。デバイス側のリスト作成に関しては、評価項目として①生物学的安全性試験、②滅菌バリデーション、③ベンチテスト（デバイスの規格・性能評価）、

④動物実験による最終検証に大別した。基本的な審査項目は、神経修飾装置の開発ガイドライン（経済産業省）及び評価指標（厚生労働省）で示されており、適用規格としてはISO14708-3（外科用インプラント—能動埋込み医療機器—第3部：埋込み神経刺激装置）が中心的な規格となることを示した。二デックでの評価の後に大阪大学で大型動物であるイヌへの6ヶ月間埋植試験を前臨床試験として実施する旨を報告した。医学サイドからは、第2世代の装置では49chで簡単なアルファベットの認識ができることを狙う。新しい装置は体内ケースを小型化して頭蓋骨に埋め込む、刺激電極基板にマルチプレクサを搭載して多極（49ch）化する、刺激電極を多孔化して電荷注入能力を向上させた点が第1世代の装置と異なることを説明した。今後の計画では平成25年の前半までにイヌ3~4匹に半年間装置を埋植する前臨床試験、平成25年後半から平成26年迄に慢性臨床研究（1年以上埋植）を3例実施、平成27年治験申請、平成30年承認、平成31年の市販を目指すことを説明した。エンドポイントは両眼手動弁以下の患者さんを対象とし、専用のロービジョン評価指標や行動試験で、システムON時にOFF時と比較して有意に成績が改善すること、安全性については刺激電極のインピーダンスが上昇せずに機能を維持することを案としてしました。PMDA側から、デバイスの材質、構造に対する安全性の確保、コネクタの必要性について質問を受けた。大阪大学の倫理委員会の承認を得て実施する探索的な臨床研究と治験の関係については、臨床研究を治験と関係無い試験とするのでは無く、治験に繋がる研究として進められる様にする。治験＝ピボタル試験（pivotal trial）での臨床的な有効性を何で判断するかを探索する研究に位置づけて、主要エンドポイント項目について調査するのが良いという指摘を受けた。対

面助言を行うに当たり、2013年1月25日（金）に第3回目の事前相談を行った。プロトコル案に関しては、より詳しく記載することが求められた。また、トレーニングのプログラムを資料としてつけること、MRI 検査の可否、携帯電話の可否などの説明文書をつけることなどの指摘を受けた。デバイスに関しては、対面助言の資料として試験報告書を提出することを、指示された。次回2013年4月26日に「対面助言」を受けて、臨床試験で結果が出たら「治験相談」を経て治験へと進める予定である。大阪大学の倫理委員会に提出する慢性臨床試験プロトコルの内容、及びそれまでに実施したベンチテストの結果とそれ以降の評価計画に関する資料を準備中である。

E. 結論

新規性が高く、審査経験の無いデバイスであるが、先行しているアメリカのデバイスや人工内耳の先行事例を参考にして試行錯誤していくという方向性が示された。また臨床試験を、治験での臨床的な有効性を何で判断するかを探索する研究に位置づけて、主要エンドポイント項目について調査を行うのが良いという指導を受けた。これを受けて、対面助言のための準備を現在進めている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakaguchi H, Kamei M, Nishida K, Terasawa Y, Fujikado T, Ozawa M, Nishida K. Implantation of a newly developed direct optic nerve electrode device for artificial vision in rabbits. J Artif Organs. 2012 Sep;15(3):295-300.

2. 学会発表

Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Terasawa Y, Osawa K, Nishida K, Fujikado T. Evaluation of Electrochemically Treated Bulk Electrodes for STS Retinal Prosthesis by Retinal Optical Imaging. ARVO Fort Lauderdale May 9, 2012.

Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, Nishida K. Evaluation of inner-retina using OCT and Transcorneal Electrical Stimulation (TES) in Candidates of Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-transretinal Stimulation (STS). ARVO annual meeting, Fort Lauderdale 5/9/2012.

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

デバイス安全性評価に関する研究（分担研究課題）

研究分担者 林 篤志 富山大学眼科学講座教授

研究要旨：本邦の視覚障害原因第3位の網膜色素変性に対して、脈絡膜上経網膜電気刺激(STS)法を用いた人工視覚システムの開発を行うため、低視力患者の視力を従来よりも定量的に測定できる機器を開発し、その臨床での有用性を検討した。
また、ウサギを用いて人工網膜移植に伴う手術侵襲を減らすためのステロイド薬の効果を検討した。

A. 研究目的

本邦独自の人工網膜のシステム(脈絡膜上-経網膜刺激(STS)法)を用いた、49チャンネル電極の人工網膜に関してトータルシステムの安全性、有効性を動物実験で確認した後、臨床研究を行い実用化する。また、人工網膜移植後の資格評価法、リハビリテーション法を確立し、読書可能な人工視覚を実現する。

B. 研究方法

人工網膜の適応患者の選択基準の確立のため、低視力者の視力を評価するため、視力0.01未満の視力を独自に開発した低視力測定器により測定し、実際の臨床例での測定結果を検討する
また、人工網膜の手術術式を検討するためウサギを用いて網膜手術に関する検討を行い、その組織学的変化を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部倫理委員会での承認を得たものを富山大学倫理委員会においても承認を得て実施されている。

C. 研究結果

富山大学附属病院眼科に通院中の視力0.01未満の患者における低視力表を用いた視力測定の結果、従来は指数弁、手動弁、光覚弁の3段階しか分類できなかった低視力を0.01、0.00625、0.005、0.0025、0.00064、白黒弁別ありの6段階に分類することができた。
また、ウサギの網膜手術に関する検討を行った。網膜手術侵襲の軽減のため、硝子体手術を施行後にステロイド眼内投与を行い、手術侵襲を検眼鏡的、組織学的に検討した結果、ステロイド眼内投与により術後炎症が抑えられ、網膜の組織障害もごく軽度であった。

D. 考察

今回、試作した低視力測定器は、実際の臨床例において0.01未満の低視力を正確に評価できた。従来、大まかな視力でしか表現できていなかったが、正確に視角で評価できることがわかったことは、人工網膜移植の適応患者の選択や術前後の視力評価に有用であることが予想される。

また、ウサギにおける網膜手術侵襲を抑制するためのステロイド投与は検眼鏡的にも組織学的にも有効であることがわかったので、人工網膜の手術時にもステロイド投与を考慮するべきと考えられる。

E. 結論

低視力測定器は人工網膜の適応決定や術前後の視力測定に有用である。

人工網膜の移植手術時にはステロイドによる消炎治療を併用するほうがよいと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura T., Miyakoshi A., Fujita K., Yunoki T., Mitarai K., Yanagisawa S., Fuchizawa C., and Hayashi A.: One-year results of photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*,2012:154659.

Miyakoshi A., Takemoto M., Shiraki K., and Hayashi A.: Varicella -Zoster Virus Keratitis with Asymptomatic Conjunctival Viral Shedding in the Contralateral Eye. *Case Rep Ophthalmol*, 3:343-348, 2012.

Ueda-consolvo T., Miyakoshi A., Ozaki H., Houki S., and Hayashi A. Near-infrared fundus autofluorescence-visualized melanin in the choroidal

abnormalities of neurofibromatosis type 1. Clin Ophthalmol, 6:1191-1194, 2012.

Yunoki T., Miyakoshi A., Nakamura T., Fujita K., Fuchizawa C., and Hayashi A. Treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion with single or multiple intravitreal injections of bevacizumab. Jpn J Ophthalmol 56(2):159-164, 2012.

林 篤志：アダプティブオプティクス眼底カメラによる視細胞の観察. 眼科手術, 25, 3:383-386, 2012.

2. 学会発表

Tojo N., Ueda T., Oiwake T., Nakamura T., Miyakoshi A., Yagou T., Oka M., and Hayashi A.: Changes in cone photoreceptors with an adaptive optics fundus camera in cases of occult macular dystrophy, light-damaged maculopathy, and cone-rod dystrophy. ARVO Annual meeting Fort Lauderdale Florida 2012, 5, 5-10, USA.

Nakamura T., Yunoki T., Mitarai K., Yanagisawa S., Fuchizawa C., and Hayashi A.: Reduced -fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. The 27th APAO Congress
作成上の留意事項

2012, 4, 13-16, Busan Korea.

中村友子, 上田朋子, 追分俊彦, 東條直貴, 林篤志：補償光学眼底カメラ rtx1TM による網膜剥離消失後の視細胞の観察. 第 116 回日本眼科学会, 2012, 4, 5-8, 東京.

尾崎弘典, 東條直貴, 淵澤千春, 追分俊彦, 水野敏博, 林 篤志：補償光学眼底カメラを用いて観察した白点状眼底の 1 例. 第 48 回日本眼科学学会総会, 2012, 9, 1-2, 東京.

林 篤志：黄斑変性と補償光学. 第 60 回日本臨床視覚電気生理学会, 2012, 10, 5-6, 名古屋.

中村友子, 上田朋子, 追分俊彦, 宮腰晃央, 東條直貴, 淵澤千春, 林 篤志：補償光学眼底カメラによる特発性脈絡膜新生血管の黄斑部視細胞の観察. 第 66 回日本臨床眼科学会, 2012, 10, 25-28, 京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

術式評価に関する研究（分担研究課題）

研究分担者 平形 明人 杏林大学医学部眼科学教室

研究要旨： 術式評価及び適応病態把握のための画像診断の検討

A. 研究目的

進行した網膜色素変性症及び類縁疾患に対して脈絡膜上一経網膜電気刺激（STS）法を実施するにあたり、適応病態や術式評価を検討するための客観的指標は重要である。近年眼底画像検査の進歩は著しく、特に網膜光干渉断層計（OCT）で網膜の層構造が把握可能になった。さらに、眼底自発蛍光（FAF）検査も進歩し、網膜機能特に網膜色素上皮細胞の病態を推測することが可能となった。そこで、STS適応眼や手術による合併症の術後評価に進展している画像評価の指標を整理することは意義あると考えられる。今回、網膜変性症疾患の病状程度を把握するためにFAFの意義を検討した。

B. 研究方法

網膜色素変性症及び類縁疾患あるいは網膜剥離を有する眼底検査の際に、眼底写真、OCT、FAF、可能な症例においては視野検査、或いは網膜電位図（ERG）を施行し、FAFの病態把握における意義を検討した。

使用したFAF撮影装置は、Spectralis HRA-2（波長488 nm（ブルー）（788 nm（IR））、Optos 200Tx（波長532 nm（グリーン））、CX-1（波長530-580 nm（エキサイトフィルター）、波長650 nm（バリアフィルター））の3機種を用いた。OCTはスペクトラルドメインOCTを使用した。

（倫理面への配慮）

患者に検査の意義を説明し同意を得た。OCT及びFAFは非侵襲的な検査で、経時的検査をすることにも同意を得た。

C. 研究結果

網膜色素変性及び類縁疾患において、FAFは黄斑以外の視野狭窄の部位の把握及び、経時的進行の程度の検討に、眼底検査あるいはOCTよりも有用であった。黄斑部位のFAFはブルー光では黄斑色素（キサントフィル）の影響を強く受けて低蛍光となるために、中心暗点の推測には不利であった。グリーン光は黄斑色素の影響を受けにくく、中心暗点の進行程度を把握するのに有用であっ

た。FAFで異常部位を推測し、その部位のOCTを撮影することが網膜異常の層別異常を詳細に把握するのに有用であった。

網膜剥離範囲を把握するためには、HRA-2及びOptos200TxによるFAF撮影が有用であったが、Cx-1では剥離境界部の判定が難しかった。網膜下液がある部位は原則的に低蛍光を示した。剥離境界部はやや過蛍光を示した。遷延する網膜剥離、手術後の残存網膜剥離、網膜下索、網膜裂孔、網膜格子状変性部位は過蛍光を呈する場合が多い傾向であった。

Optos200Txは、眼振を有する症例、散瞳不良例、小児例などの網膜変性部位を記録するために他の機種よりも有用であった。

D. 考察

FAFは網膜色素上皮の機能低下及びリポフスチンの異常沈着を把握するために有用であることが注目されている。本研究のSTS実用化のために最初に適応となる網膜色素変性症及び類縁疾患の進行例では、視力や視野異常が進行しているために自覚的な検査が不十分で、視野異常の把握が難しい。そのような症例でSTSを装着後に視機能が変化した場合、客観的な指標となる検査、さらに手術の合併症の有無を検討するための検査が求められる。FAFとOCT検査で経時的に非侵襲的に眼底記録を検討することは、STSの適応病態や術後の合併症の有無を検討する上で意義があると考えられた。

しかし、FAFの使用器具によって検査結果が異なり使用目的に沿った機種を選定（波長及び撮影方法の選択）が重要であることが示唆された。

E. 結論

使用目的に沿ったFAF装置を用いることは、STS適応患者の把握及び術後合併症の検討に有用な検査である。

F. 健康危険情報

該当する危険 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirakata A, Inoue M, Hiraoka T, McCuen BW 2nd¹
(¹Department Ophthalmology, Duke Univ, Durham,
NC): Vitrectomy without Laser Treatment or Gas
Tamponade for Macular Detachment Associated
with an Optic Disc Pit.
Ophthalmology 119:810-818, 2012

Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A:
Significant correlation between visual acuity and
recovery of foveal cone microstructures after
macular hole surgery. Am J Ophthalmol
153:111-9.e1, 2012

Hirota K, Hirakata A, Inoue M, Hiraoka T: Bilateral
exudative retinal detachment due to retinal pigment
epithelial tears successfully treated by vitrectomy
and scleral window surgery. Acta Ophthalmol
90:e325-6, 2012

Rii T, Itoh Y, Inoue M, Hirakata A: Foveal cone
outer segment tips line and disruption artifacts in
spectral-domain optical coherence tomographic
images of normal eyes. Am J Ophthalmol
153:524-529, 2012

Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A:
Correlation between Length of Foveal Cone Outer
Segment Tips Line Defect and Visual Acuity after
Macular Hole Closure. Ophthalmology
119:1438-46, 2012

Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi
T, Hirakata A, Tokoro T: Intrachoroidal Cavitation
in Macular Area of Eyes With Pathologic Myopia.
Am J Ophthalmol 2012 Apr [Epub ahead of print]

Rii T, Hirakata A, Inoue M: Comparative findings
in childhood-onset versus adult-onset optic disc pit
maculopathy. Acta Ophthalmol 2012 May [Epub
ahead of print]

Nakayama M, Keino H, Hirakata A, Okada AA,
Terado Y: Exudative retinal astrocytic hamartoma
diagnosed and treated with pars plana vitrectomy
and intravitreal bevacizumab. Eye 2012 Jun [Epub
ahead of print]

Itoh-Tanimura M, Hirakata A, Itoh Y, Sano ME,
Inoue M, Ishida H: Relationship between
compliance with ophthalmic examinations
preoperatively and visual outcome after vitrectomy
for proliferative diabetic retinopathy. Jpn J
Ophthalmol 2012 Jul [Epub ahead of print]
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

Hirakata A: Vitrectomy without laser
photocoagulation or gas tamponade for optic disc
pit maculopathy. 15th National Academic Congress
of Chinese Ocular Fundus Diseases/Sino-Japanese
Ocular Fundus Diseases Forum, Wuhan China,
2012.3.31.

Hirakata A: Complications of Vitrectomy for
Traction Maculopathy in High Myopic Eyes. The
27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology
Congress, Busan Korea, 2012.4.13-16.

Inoue M, Kawamura R¹, Shinoda K^{1,2}, Noda T³,
Hirakata A(¹ Department of Ophthalmology, Keio
Univ School of Med, ² Department of
Ophthalmology, Teikyo Univ School of Med, ³
Departement of Ophthalmology, National Hosp
Organization Tokyo Medical Center): Reproducing
subjective visual sensations experienced during
vitrectomy. The 27th Asia Pacific Academy of
Ophthalmology Congress, Busan Korea,
2012.4.13-16.

Nakayama K, Inoue M, Hirakata A, Keino H,
Okada AA: Fundus autofluorescence findings in
casea of Choroidal Osteoma. The 27th Asia Pacific
Academy of Ophthalmology Congress, Busan
Korea, 2012.4.13-16.

Ito Y, Inoue M, Rii T, Hirakata A: Significant
correlation between the repair of cone outer
segment and visual recovery after surgery for
epiretinal membrane. the Association for Research
in Vision and Ophthalmology 2012, Faut
Lauderdale USA, 2012.5.6-10.

Hirakata A, Ohno-Matsui K¹, Inoue M, Ishibashi
T²: Swept Source Optical Coherence tomography
findings for ecaluation of abnormal structure of
optic disc pits. 28th Meeting of the Clus Jules
Gonin, Reykjavik Iceland, 2012.6.20-23.

Inoue M, Itoh Y, Watanabe N, Hirakata A: Wound
closure evaluated with tve different types of optical
coherence tomography. the 30th ASRS Annual
Meeting 2012, 2012.8.25-29.

大槻勝紀¹, 鈴木直洋¹, 藤井澄¹, 土ヶ内建史¹、
宇田重員¹, 平形明人 (¹二本松眼科): 網膜静脈
閉塞症の他眼における超広角走査レーザ蛍光
眼底造影所見. 第 66 回日本臨床眼科学会, 京
都, 2012.10.25-28.

横田怜二, 平形明人, 廣田和成, 利井東昇, 伊
東裕二, 國田大輔, 折原唯史, 井上真: 強度近

視性牽引性黄斑症の摘出内境界膜の組織学的検討. 第66回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25-28.

器の進歩. 第14回西東京眼科フォーラム, 武蔵野市, 2012.11.21.

安藤良将, 久須見有美, 柴田朋宏, 井上真, 平形明人, 大野京子¹ (東京医歯科): 非強度近視眼のintrachoroidal cavitationに合併した黄斑剥離の治療経験. 日本強度近視眼底研究会 第66回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25-28.

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

伊東裕二, 井上真, 平形明人: 眼底画像診断機

図1 Stargardt病の進行例。A, 右眼眼底写真。視力0.02に低下。B, 右眼FAF写真 (HRA2)。殆どの領域低蛍光であった。C, 右眼Goldman視野検査。周辺部にわずかな視野残存。D, 左眼眼底写真。視力0.05 p。E, 左眼FAF写真 (HRA2) ほとんどの領域で低蛍光であった。F, 左眼Goldman視野検査。周辺部にわずかな視野残存。

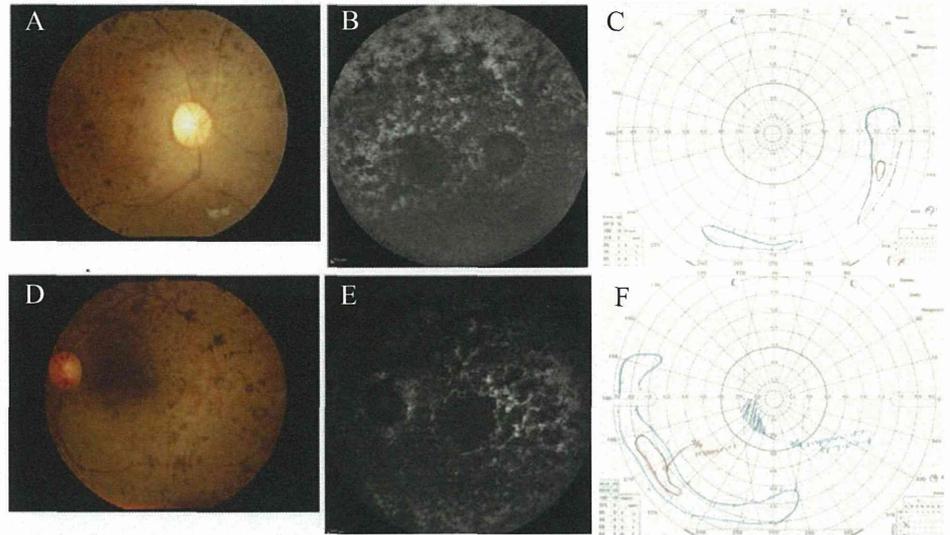


図2 進行した網膜色素変性症の一例。A, 両眼眼底写真。両眼とも視力1.2で中心視力を維持。アーケード血管周囲に色素上皮の虫食い状変化。B, 両眼ハンフリー視野検査。10°の中心視野を残して求心性視野狭窄がみられる。C, 両眼のFAF写真 (HRA2)。黄斑部と求心性視野狭窄部位に対応した低蛍光。D, 両眼のFAF写真 (Cx-1 (グリーン))。黄斑部は過蛍光を維持し、求心性視野狭窄部位に対応する部位のみ低蛍光。E, OCT写真。右眼に黄斑上膜と中心窩の拳上がみられる。両眼の視野欠損部位の網膜外層の萎縮がみられる。

