

201308010A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 不二門 尚

平成 26（2014）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—経網膜電気刺激（STS）法）の実用化

（H24-医療機器-一般-004）

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 不二門 尚

平成 26（2014）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 -----	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. 人工視覚埋植対象患者に対する経角膜電気刺激を用いた 残存網膜内層機能の評価法の開発 -----	7
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：森本壮)	
2. 視覚リハビリテーション(音声フィードバックを用いた到達運動訓練の効果) -----	11
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：遠藤高生)	
3. 49ch 電極システムのパーツごとの安全性、有効性試験 (i) 表面を多孔化したプラチナ (Pt) 電極の安全電流閾値を家兎で検討 -----	13
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：神田寛行)	
4. HMDを用いた人工視覚のシミュレーションシステムの構築 -----	19
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：神田寛行)	
5. 脈絡膜上—経網膜電気刺激(STS)電極の高さ及び表面加工が 大脳皮質誘発電位に及ぼす影響についての検討 -----	23
分担研究者 瓶井資弘 (研究協力者：西田健太郎)	
6. 手術術式の評価および対象患者の選択基準の確立に関する研究 -----	27
分担研究者 大路正人	
7. デバイス安全評価に関する研究 -----	31
分担研究者 林篤志	
8. 術式評価及び適応病態把握のための画像診断の検討 -----	35
分担研究者 平形明人	

9.	術式評価に関する研究	-----	41
		分担研究者 貴島晴彦 (研究協力者：圓尾知之)	
10.	臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討	-----	47
		分担研究者 梅垣昌士	
11.	視機能評価・リハビリテーションに関する研究	-----	49
		分担研究者 北澤茂	
12.	システム開発に関する研究	-----	51
		分担研究者 太田淳	
13.	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に関する研究	-----	53
		分担研究者 小澤素生	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	59
	研究成果の刊行物・別刷	-----	61

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総括研究報告書

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

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：網膜色素変性で重度視覚障害に至った患者の視力再建を目的とした、第二世代人工視覚システムが開発された。本システムの有効性及び安全性の評価を行う目的で、臨床試験を開始した。対象は進行した網膜色素変性症を罹患する63歳女性である。術前の視力は両眼ともに光覚弁だった。手術は問題なく施行され、術後2ヶ月が経過するが、有害事象は見られない。体内装置は正常に作動することを確認した。視機能検査の結果、人工視覚システム使用時に視機能改善を示す結果が得られた。

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、患者が眼前の対象物の位置を同定できることを確認した。

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た。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、刺激電極数が第一世代の5倍以上の49極搭載された電極アレイが搭載されている。

昨年度、非臨床試験を通じて第二世代STS人工視覚システムの安全性および有効性を確認した。それを受け、今年度より、我々は試作機を用いて臨床研究を開始した。本臨床試験では進行した網膜色素変性患者を対象に、本装置の安全性および有効性を検証することを目的としている。本報告書では現在までに得られている研究結果について報告する。

B. 研究方法

<対象>

対象は、進行した網膜色素変性症を罹患する63歳女性である。術前の視力は両眼ともに光覚弁だ

った。視力を失ってからすでに10年以上経過している。

（倫理面への配慮）

本臨床研究は大阪大学医学部倫理委員会にて承認を受けている。試験協力者には事前に文書による同意を取得済みである。ヘルシンキ宣言を遵守して研究を遂行した。

<人工視覚システム>

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。この装置は、駆動電力と刺激データは無線電力伝送により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、同じ基板に実装されたマルチプレクサからそれぞれの刺激電極へ刺激パルスが分配される。

<埋植手術>

－眼窩内手術－

局所麻酔下にて、結膜全周切開した。外直筋を切腱および下斜筋を一部切除して後極部強膜を露出した。強膜上から1極電極刺激によるフォスフェンを感じる位置を検索し、強膜ポケットの位置を決定した。

全身麻酔にて、耳下側角膜輪部から14mmの位

置に7×7mmの強膜ポケットを作成した。多極電極部分を強膜ポケットに埋植して、MUX部分を強膜上に縫着した。帰還電極を角膜輪部より4.5mmの位置から眼球内へ挿入して、固定した。(図1)各電極から伸びる電気リードを、外眼筋の下をくぐらせて、眼球周囲に配線した。外直筋を復位させた後、テノンおよび結膜を縫合した。

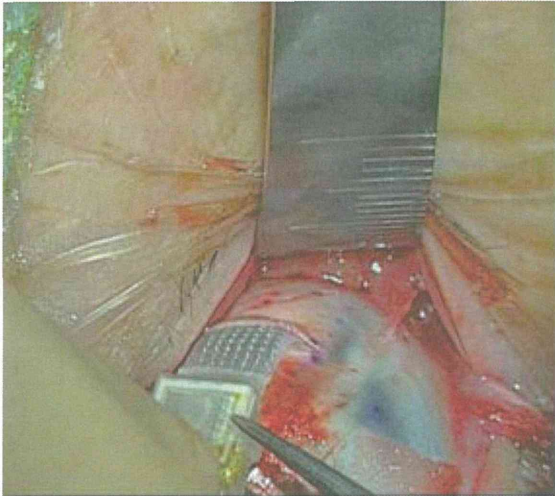


図1.多極電極埋植

—側頭部手術—

事前に右側頭筋後縁より約2cm後方を凸とする円弧状の皮切線を設定し(切開創I)、その皮切線に沿って幅2cm程度剃毛した。

仰臥位で頭部を約45°左へ回旋させた状態で固定した後、右眼窩外側縁に1.5cmの皮膚切開(切開創II)を行い、直下の側頭筋膜を切開剥離し眼窩外側縁の骨表面を露出させた。次にリードが固定できるよう、頭蓋骨眼窩外側縁に幅5mm、深さ3mmの骨溝をドリリングにて作成した。

眼窩内操作終了後、ピールオフ可能なパッサーを使用してリードを結膜下より切開創IIまで通し、眼窩外側縁でプレートおよびスクリューを用いてリードを骨溝に合わせて固定した。次に、切開創I(右側頭部)を切開し、側頭筋膜上を剥離し前方へ皮弁を翻転させ、電気メスにて側頭筋を凝固切開し前方へ翻転させ頭蓋骨を露出した。本体デバイスの形状および厚み(約4mm)に合わせて側頭骨をドリリングした。次にパッサーを使用して切開創IIから切開創Iまで側頭筋下(頭蓋骨表面に沿って)にリードを切開創Iまで誘導し、リードと本体デバイスのコネクタを接続した。

デバイスの動作チェックを行なった後に本体デバイスを骨削除部分に留置して2か所をスクリューで固定した(図2)。デバイス表面を側頭筋で覆うように側頭筋膜を3-0バイクリルにて縫合閉鎖し、切開創Iは帽状腱膜、皮下を3-0バイクリル、表皮はステープラにて層々縫合した。また切

開創IIは皮下を3-0バイクリル、真皮を4-0 PDSにて縫合し、表皮はS-Sテープで閉鎖し手術を終了した。



図2.体内装置の側頭部皮下への埋植

<体内装置の機能評価>

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。得られた波形と、出力した電流パルスのタイミングが一致するかどうかを評価することで、指定した電極からの出力の有無を確認した。

<閾値評価>

人工視覚システムの体外制御装置を用い、多極電極から一極を指定して電流パルスの出力を行なった。使用した電流パルスはパルス幅0.5msのバイフェージックパルスによる20Hzの頻回刺激である。開始音に続いて0.5秒間、700 μ Aの刺激を出力し、フォスフェンを自覚したかどうか被検者に確認した。フォスフェンが得られない場合は、800, 900, 1000 μ Aと順に電流量を増加させて、フォスフェンの有無を確認した。

この試行を1chから49chまで順に繰り返した。フォスフェンが自覚される最も低い電流強度を刺激閾値とした。

<Localization test>

Localization testでは、PCモニタ(黒色背景)上に正方形の白色視標(視角;縦横各10°)をランダムな位置に表示し、被験者には視標の中心を人差し指で触れるように指示、指がモニタと接触した点を自動計測し、視標の中心からの距離を定量した。その結果について人工網膜を使用した場合と使用しなかった場合で比較した。また、Localization testでは、視標を実際にタッチできたかどうか、またはずれていた場合にはどちらにずれていたかを音声でフィードバックする機能が

あり、この機能を使った場合と使わなかった場合でも比較した。

C. 研究結果

<埋植手術>

埋植手術は問題なく終了し、直後の動作チェックにてシステムが正常に作動することを確認した。埋植直後は、対側眼に比べて埋植眼の方にて開瞼が弱かったが、術後1～2か月を経過するとその差は見られなくなった。術後1ヶ月後の検査では、前眼部、眼底共に異常は認められなかった。側頭部の切開創IおよびIIは、術後1週間を経て抜糸を行なった。現時点で術後2か月が経過するが、創は正常に閉創しており、デバイス直上の頭皮についても、菲薄化等の有害事象は見られていない。

<体内装置の機能評価>

多極電極の指定した電極から電流が出力されていることを検証するために、角膜上で電位変動を記録した。この検査は49極中任意の電極4極を選択して行ったが、これら全てで得られた波形は指定した電流パルスのタイミングと一致した。この結果から指定通りの電極から出力が行われていることが確認された(図3)。

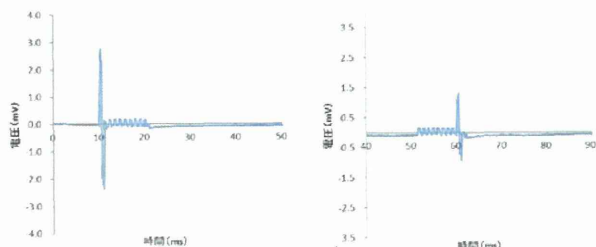


図3. 角膜上で記録された電位変動。左がCh1による出力時、右がCh49による出力時の波形。刺激はCh1から順に行われることから、設定通りの電極から出力されていることが確認された。

<閾値評価>

多極電極内の各電極における閾値の分布を下図に示した。1000 μ A以下の電流強度でフォスフェンが自覚されたのは、49極中28極だった(図4)。

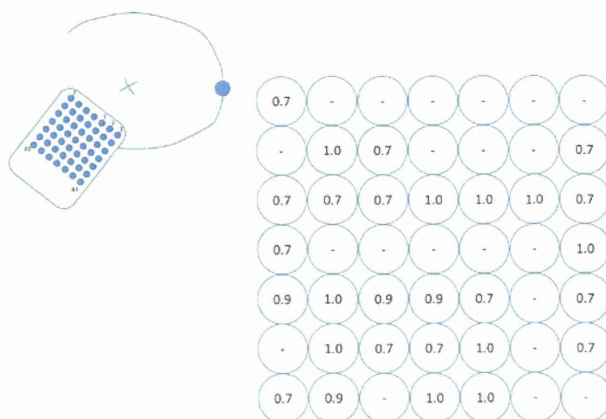


図4. 各電極における刺激閾値。単位はmA。

<Localization test>

閾値評価で1000 μ A以下の閾値を示した電極のみを使用して、カメラで撮像した外界の映像を元に電気刺激を行った。この状態でLocalization testを行った。

人工網膜を使用するときと使用していないときで視標からのずれの大きさを比較したところ、使用した場合のほうがずれが小さかった (paired t test, P=0.028, 試行回数20回) (図5)。

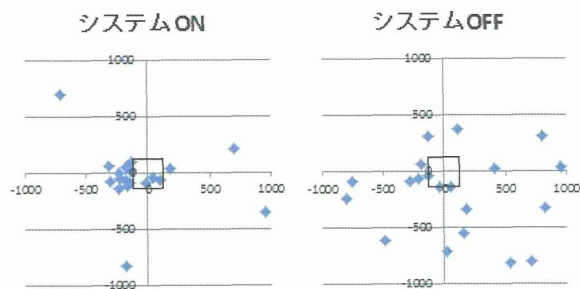


図5.人工網膜を使用するときと使用していないときのローカリゼーションの結果。中央の四角形は視標の領域を示し、青点はタッチした位置を示す。

次に、人工網膜を使用せずにフィードバックありの状態とない状態で100回の試行を行い視標からのずれの大きさを比較したところ、フィードバックありではずれが少なかった (paired t test, P=0.01, 試行回数100回) (図6)。

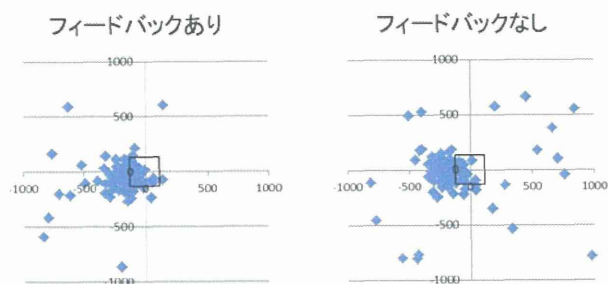


図6.フィードバックを行った時と行っていない時のローカリゼーションテストの結果。

D. 考察

開発した第二世代 STS 方式人工視覚システムに対する臨床試験を開始した。手術は問題なく施行され、埋植後 2 ヶ月経過するが有害事象は発生していない。まだ 1 例目ではあるが、STS 人工網膜に対する術式の安全性が確認できた。

患者の体内において体内装置は正常に動作し、指定通りの電流出力が行われていることが確認された。少なくとも 2 か月間以上の耐久性が示された。

一部の電極では 1000 μ A 以下の通電に対してフォスフェンが生じなかったが、これはまだ埋植後日が浅く、電極が安定していないことが影響していると考えられる。家兎に対する非臨床試験では、術後時間を経て、電極と網膜との間の距離が徐々に短縮する現象がみられたことから、本臨床試験においても時間を経るにつれ、電極と組織との接触が改善する可能性がある。

人工網膜を使用した場合には、使用しなかった場合に比べて Localization test において成績が向上しており、人工網膜の使用により、視標を捉える能力が向上していると考えられる。

人工網膜を使用した場合には、装置のセットアップなどにより、対象の実際の位置と認識される位置にずれが生じる、「定位の誤認」が発生すると予想される。フィードバック機能の使用により、Localization test の成績は向上しており、フィードバック機能は定位の誤認の修正、またはトレーニングに有効である可能性があると考えられる。

E. 結論

第二世代 STS 人工網膜の臨床試験が開始した。一例目の患者に対しての埋植手術は安全に施行され、現在までに有害事象は生じていない。機能試験の結果、人工網膜を使用した場合に視機能改善が見られた。

今後も引き続き埋植を継続して、有効性および安全性の評価を行う。また被検者を増やす予定である。

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

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K: Feasibility of 2nd generation

STS retinal prosthesis in dogs. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.2013 Jul pp.3119-3121, Jul 2013

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Wolffsohn JS, Fujikado T: Optical imaging of retina in response to grating stimuli in cats. Exp Eye Res 109C pp.1-7, Apr 2013

総説

神田寛行、不二門尚：【Brain Machine Interface (BMI)の現状と展望】10.視覚 BMI、医学のあゆみ 246(4) pp.324-330、2013年7月

2. 学会発表

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Nakano Yukari, Terasawa Yasuo: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutinos for Neural Disorders, Silverwater Resort, Phillip Island, Australia, Nov 2013

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Terasawa Yasuo, Nakano Yukari, Nishida Kohji, Fujikado Takashi: Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal prosthesis. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Fujikado Takashi, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K: Feasibility of 2nd Generation STS Retinal Prosthesis in dogs. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

Morimoto Takeshi, Endo T, Kanda H, Nishida K, Fujikado T: Evaluation of residual retinal preservation by using transcorneal electrical stimulation and optical coherence tomography in patients with advanced retinitis pigmentosa, candidates for retinal prosthesis. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

神田寛行、森本壮、寺澤靖雄、中野由香梨、西田幸二、不二門尚：多孔化処理を施した人工網膜用刺激電極の安全性評価、第 117 回日本眼科学会東京、2013年4月

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、北澤茂、
西田幸二：超低視力者における到達運動の
Localization test による評価、第 117 回日本眼科学
会 東京、2013 年 4 月

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

人工視覚埋植対象患者に対する経角膜電気刺激を用いた残存網膜内層機能の評価法の開発
(分担研究課題)

研究分担者 不二門 尚 感覚機能形成学教室 教授
研究協力者 森本 壮 感覚機能形成学教室 准教授

研究要旨：人工視覚を埋植し、患者の視覚を再建するためには、患者の網膜内層機能が残存し、電極からの電気刺激によって網膜が刺激され、擬似光覚（ホスフェン）が生じる必要があるが、網膜内層機能の評価法は確立されていない。本研究では、経角膜電気刺激と光干渉断層計とを組み合わせた網膜内層機能の評価法について検討し、ホスフェンと OCT を組み合わせるとより詳細に網膜内層機能を評価できると考えられた。

A. 研究目的

人工視覚を埋植し、患者の視覚を再建するためには、患者の網膜内層機能が残存し、電極からの電気刺激によって網膜が刺激され、擬似光覚（ホスフェン）が生じる必要がある。しかしながら、人工視覚を埋植の対象となる患者は、重度に進行した網膜色素変性（RP）の患者であり、ほぼ失明状態であり、従来の眼科検査（視力、視野、網膜電図）では、評価ができない。このため現時点では、人工視覚を埋植する患者を選定する方法が確立されていない。これまでに我々は、コンタクトレンズ型電極を用いて、RP患者の眼を電気刺激し、その際に生じるホスフェンを手掛かりにRP患者の残存網膜内層機能を評価する方法を考案し、報告したが、RP患者の自覚的な反応であるホスフェンだけでは、客観性に欠けるため検査としては不十分であった。

今回、この検査に光干渉断層計（OCT）を用いた網膜断層撮影と組み合わせて、RP患者の網膜内層機能を評価した。

B. 研究方法

対象は重度に進行した視力が手動弁以下のRP患者、25例44眼で、年齢は51歳から70歳（平均64歳）で、視力は光覚なしから手動弁（中央値光覚弁）であった。

経角膜電気刺激

患者の眼に点眼麻酔をした後、角膜保護剤を塗布し、コンタクトレンズ型電極を載せて電気刺激を施行した。刺激条件は、パルス幅10msの両相矩形波で、20Hzでパルス数20発（1秒）とした。

電気刺激によって何らかのホスフェンを感じた最少の電流値を周辺ホスフェン閾値とし、そのホスフェンが視野の中心に達した時の最少の電流値を中心ホスフェン閾値とした。

OCT検査

Cirrus™ HD-OCT（Carl Zeiss社）を用いて患者の黄斑部の網膜断層撮影を行なった。測定条件は、Macular Cube Scan (512x128)を用い、網膜色素上皮層から内境界膜までの網膜厚を測定した。

Macular Cube Scan (512x128)は、中心窩を中心に同心円状に半径1mmの円（セクター1）、1-3mmの円周囲（セクター2）、3-6mmの円周囲（セクター3）の3つのセクターの網膜厚を測定可能であり、それぞれの部位での網膜厚とホスフェン閾値との関連について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究を施行するにあたり、大阪大学医学部附属病院倫理委員会で承認され、またUMINに登録している（遺伝性網膜変性疾患に対する経角膜電気刺激を用いた残存網膜内層機能の評価；UMIN試験ID：UMIN000005050）

C. 研究結果

周辺ホスフェンと網膜厚

周辺ホスフェンを得られたのは、36眼で得られなかったのは8眼であった。中心ホスフェンを得られたのは、25眼で得られなかったのは19眼であった。

周辺ホスフェンを得られた群と得られなかった群それぞれの3つのセクターの平均網膜厚を図1に示す。

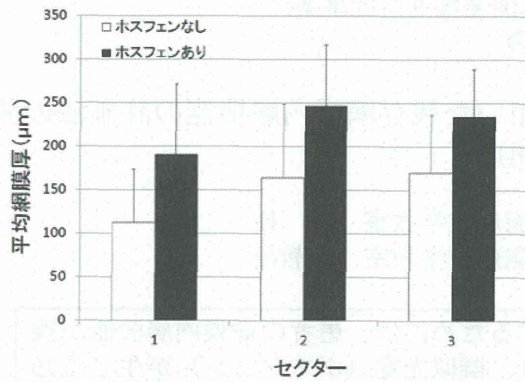


図1.周辺ホスフェンの有無と平均網膜厚

セクター1、2、3ともに、ホスフェン有りの群の平均網膜厚がホスフェンなしの群より有意に網膜厚が大きかった ($P < 0.01$)。

次に、周辺ホスフェンの得られた症例について、ホスフェン閾値と各セクター毎の網膜厚との関係について検討した。結果、図2のような分布図が得られた。セクター3 (黄斑部網膜最周辺部) の網膜厚のみ周辺ホスフェン閾値と統計学的に有意な負の相関がみられた ($P = 0.036$, $R^2 = 0.0695$)。

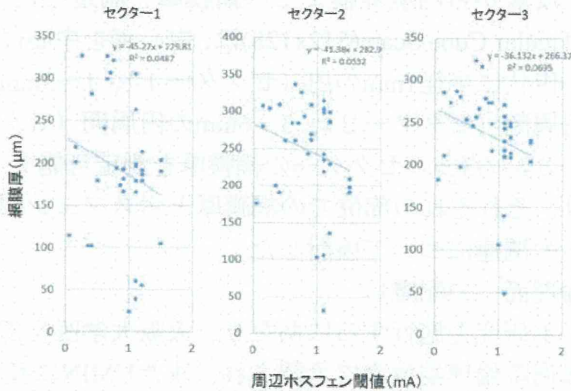


図2.周辺ホスフェン閾値と網膜厚の分布

中心ホスフェンと網膜厚

また、中心ホスフェンを得られたのは、25眼で得られなかったのは19眼であった。中心ホスフェンを得られた群と得られなかった群それぞれの3つのセクターの平均網膜厚を図3に示す。セクター1、2、3ともに、ホスフェン有りの群の平均網膜厚がホスフェンなしの群より有意に網膜厚が大きかった ($P < 0.0001$)。

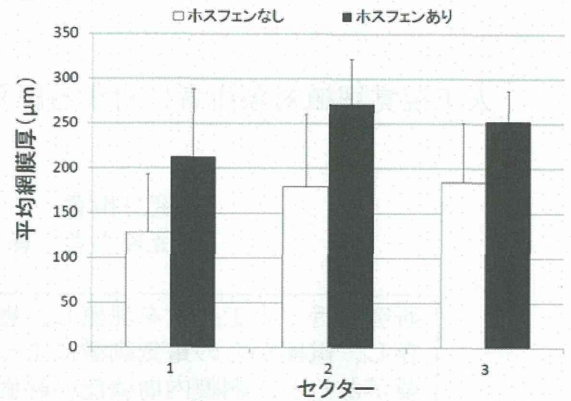


図3.中心ホスフェンの有無と平均網膜厚

次に、中心ホスフェンの得られた症例について、ホスフェン閾値と各セクター毎の網膜厚との関係について検討した。結果、図4のような分布図が得られた。

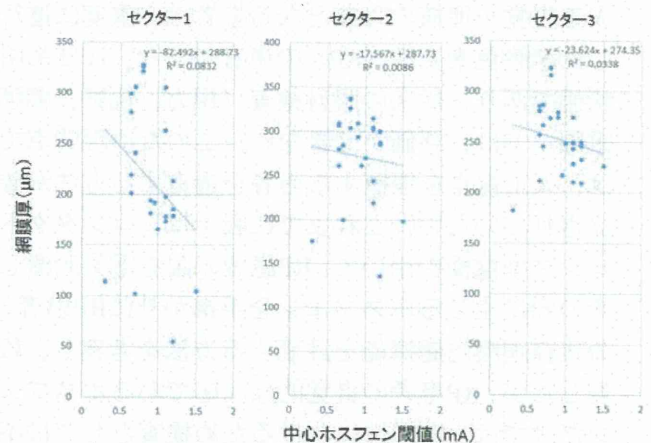


図4.中心ホスフェン閾値と網膜厚の分布

セクター1 (黄斑部中心網膜) と3 (黄斑部網膜最周辺部) の網膜厚と中心ホスフェン閾値とが統計学的に有意な負の相関がみられた (セクター1 : $P = 0.021$, $R^2 = 0.0832$; セクター3 : $P = 0.027$, $R^2 = 0.0338$)。

D. 考察

今回の、周辺ホスフェン、中心ホスフェンを感じることができた眼の網膜では、一定の網膜厚が保たれており、また、周辺ホスフェン閾値は黄斑最周辺部の網膜厚と負の相関がみられ、中心ホスフェン閾値は、黄斑部中心網膜厚および黄斑最周辺部の網膜厚と負の相関がみられ、 R^2 の値から考えると黄斑部中心網膜厚とより相関することが

わかった。

周辺ホスフェンは、最初に感じるホスフェンで周辺視野で感じられることから、黄斑最周辺部網膜厚と相関したのは妥当であると考えられた。

中心ホスフェンは、周辺ホスフェン閾値より高い電流値でホスフェンが患者の自覚的な中心視野に達するホスフェンであり、黄斑部中心網膜厚と相関すると考えられたが、最周辺部黄斑網膜とも相関した。これは患者によって自覚的な視野の中心が異なるため黄斑部中心網膜厚だけでなく、自覚的視野が周辺にズレたため最周辺部黄斑網膜とも相関したと考える。

E. 結論

ホスフェン閾値は、黄斑部網膜厚と相関し、ホスフェンの閾値による網膜内層機能の指標となると考えられる。さらにOCTによる網膜厚と組み合わせることでより詳細に残存網膜機能を評価できると考える。

F. 健康危険情報

該当する危険あり（詳細）/なし

G. 研究発表

1. 論文発表

遠藤 高生, 不二門 尚, 森本 壮, 西田 幸二: 内斜視術後患者における3D映像の立体感、臨床眼科 67巻9号 pp.1489-1494、2013年9月

浅尾 和伸, 中田 敦子, 森本 壮, 川崎 佳巳: 壮年期に発症した視神経乳頭近傍の網膜細動脈瘤破裂の1例、眼科臨床紀要 6巻9号 pp.725-728、2013年9月

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K: Feasibility of 2nd generation STS retinal prosthesis in dogs. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013 Jul, pp.3119-3121, Jul 2013

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Wolffsohn JS, Fujikado T: Optical imaging of retina in response to grating stimuli in cats. Exp Eye Res 109C, pp.1-7, Apr 2013

Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T: Characteristics of Retinal Reflectance Changes Induced by Transcorneal Electrical Stimulation in Cat Eyes. PLOS ONE 9(3) pp.1-11 Mar 2014

2. 学会発表

遠藤 高生, 森本 壮, 吉原 正仁, 不二門 尚, 西田 幸二: GPA(Granulomatosis with Polyangiitis)が疑われた鼻性視神経症の1例、第51回日本神経眼科学会(秋田 2013年11月)

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Nakano Yukari, Terasawa Yasuo: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutinos for Neural Disorders, Silverwater Resort, Phillip Island, Australia, Nov 2013

Fujiakdo T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K: Feasibility of 2nd Generation STS Retinal Prosthesis in dogs. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

Morimoto T, Endo T, Kanda H, Nishida K, Fujikado T: Evaluation of residual retinal preservation by using transcorneal electrical stimulation and optical coherence tomography in patients with advanced retinitis pigmentosa, candidates for retinal prosthesis. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

遠藤 高生, 不二門 尚, 森本 壮, 西田 幸二: 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の全国アンケート調査、第67回日本臨床眼科学会(横浜 2013年10月)

遠藤 高生, 不二門 尚, 森本 壮, 西田 幸二: ERGにて典型的な杆体機能不全を呈した片眼性杆体ジストロフィーの一例、第61回日本臨床視覚電気生理学会(大阪 2013年10月)

森本 壮: 網膜色素変性に対する経角膜電気刺激治療、第61回日本臨床視覚電気生理学会(大阪 2013年10月)

森本 壮: 難治性視神経疾患の病態と治療、第26回大阪市眼科研究会(大阪 2013年7月)

神田 寛行, 山口 達夫, 森本 壮, 横山 彩子, 西田 幸二, 不二門 尚: 両面波面センサーによる調節と輻湊の動的特性の評価、第69回日本弱視斜視学会総会(広島 2013年7月)

Morimoto Takeshi, Kawano Fuminori, Izawa Tetsuya, Ohira Luna, Nishida Kohji, Ohira Yoshinobu: Intraocular Pressure and Retinal Vascular Changes during Transient Exposure to Microgravity in Adult Rats. 34th Annual Meeting International Gravitational Physiology, Toyohashi Japan, Jun 2013

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Morimoto Takeshi, Kanda Hiroyuki, Chiu Liang-da, Fujita Katsumasa, Kawata Satoshi, Nakamura Makoto, Nishida Kohji, Fujikado Takashi: In situ monitoring cytochrome c in dying RGC-5 cells by Raman microscopy. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Terasawa Yasuo, Nakano Yukari, Nishida Kohji, Fujikado Takashi: Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal prosthesis. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Hirohara Yoko, Mihashi Toshifumi, Kanda Hiroyuki, Miyoshi Tomomitsu, Morimoto Takeshi, Janes S. Wollfshn, Fujikado Takashi: Functional imaging of retina in response to defocused grating light stimuli in cats. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

神田 寛行, 森本 壮, 寺澤 靖雄, 中野 由香梨, 西田 幸二, 不二門 尚: 多孔化処理を施した人工網膜用刺激電極の安全性評価、第 117 回日本眼科学会 (東京 2013 年 4 月)

遠藤 高生, 不二門 尚, 神田 寛行, 森本 壮, 北澤 茂, 西田 幸二: 超低視力者における到達運動の Localization test による評価、第 117 回日本眼科学会 (東京 2013 年 4 月)

森本 壮, 大黒 伸行, 久保 江理, Hasanova Nailia, Nigar Fatma, Dharendra P Singh, 西田 幸二, 不二門 尚: 軸索切断された網膜神経節細胞に対する Peroxiredoxin6 の酸化ストレス防御と神経保護、第 117 回日本眼科学会 (東京 2013 年 4 月)

H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

視覚リハビリテーション（音声フィードバックを用いた到達運動訓練の効果）
（分担研究課題）

研究分担者 不二門 尚 感覚機能形成学教室 教授
研究協力者 遠藤 高生 眼科学 大学院生、

研究要旨：人工網膜術後患者を始めとした超低視力者における、視力と日常生活における視能力の関心の検討、トレーニング方法の開発のため、擬似的超低視力状態における Localization test を行った。超低視力者には到達運動において一定の定位の誤認が認められ、音声フィードバックはその誤認を修正するトレーニング方法として有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

人工網膜術後患者を始めとした超低視力者において、視力と日常生活における視能力の関心は十分には検討されていない。今回、Localization test（到達運動をPCモニタ上で検査する方法）を用いて、超低視力者の物を取る動作を評価した。

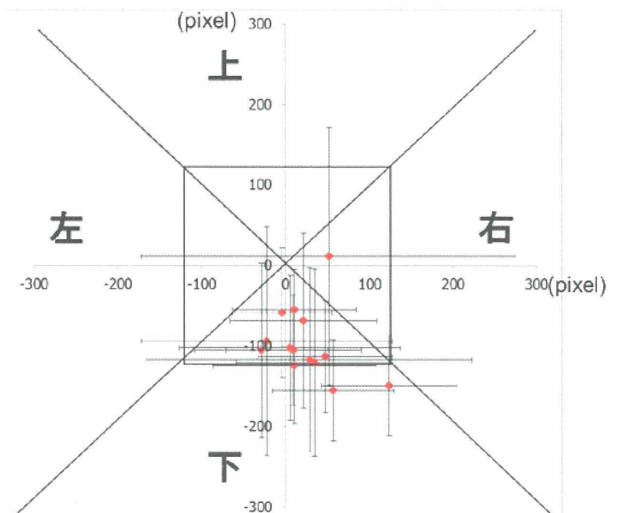
B. 研究方法

正常者14名(男性:5名、女性:9名、年齢22~39歳)に対して、完全矯正下で弱視治療用眼鏡箔 (<0.1 Ryser®) を3枚貼付して擬似的な超低視力を作り、Localization testを行った。PCモニタ（黒色背景）上に正方形の白色視標（視角；縦横各10°）をランダムな位置に表示し、被験者には視標の中心を人差し指（今回は全員右効きで右手を使用）で触れるように指示した（試行回数：20回）。指がモニタと接触した点を自動計測し、視標の中心からの距離を定量し比較した。次に、10名を対象に右手と左手に分けて試行を行いずれの差を比較した。また、この10名には試行において音声フィードバック（タッチした位置が視標からずれていた場合、PCから視標の方向を音声で示す機能）がある場合とない場合でずれの大きさを比較した。また、脈絡膜上-経網膜刺激方式（S T S）人工網膜埋植術を受けた高度進行した網膜色素変性症患者（63歳女性、両眼ともに視力は光覚弁）にもLocalization testを施行した。視力はBerkeley Rudimentary Vision TestをPCモニタで再現した視力検査装置(NIDEK 試作機)で計測した。

C. 研究結果

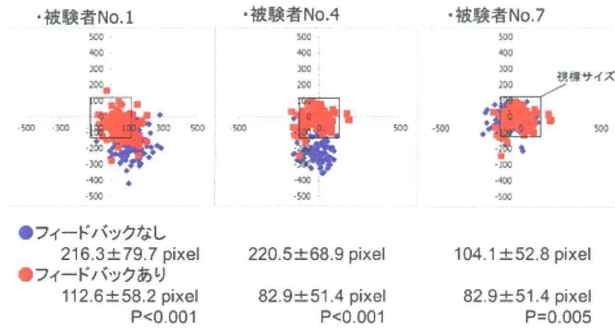
視力は 3.2~2.5logMAR であり、被験者全員が視標の大まかな位置を認識することは可能であった。接触点は視標の中心からずれていた（視角 $6.5 \pm 1.9^\circ$ ）が、視力とずれの距離には明らかな相関は見られなかった（回帰分析

$R^2=0.0076, P=0.66, n=14$ ）。また、座標を上、下、左、右の4象限に分け、その方向へとずれた回数を比較したところ、上、左方向よりも下、右方向へ多くのずれを認めた(One way ANOVA, $P<0.0001$)。次に、右手と左手、それぞれで試行を行った場合を比較したところ、下方向へのずれは同様に見られたが、右手の場合には視標中心から右へ平均31.5ピクセル、左手の場合は左へ14.9ピクセルずれていた (paired t test $P=0.023, n=10$)。また、提示した視標中心の重心からの距離の平均（ばらつき）とタッチした位置の重心からの距離の平均（ばらつき）を比較したところ、それぞれ358.1ピクセル、338.3ピクセル (paired t test $P=0.045, n=10$) で、タッチした位置は実際の視標よりも重心近くに収束する傾向があることが分かった。

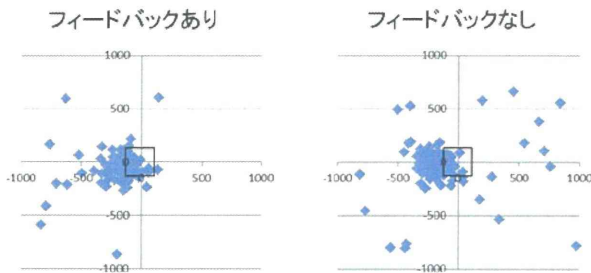


次に、音声によるフィードバックがある状態とない状態で視標からのずれの大きさを比較したところ、ややフィードバックあり群でずれが少ない傾向が見られたが、有意差は認めなかった (paired t test $P=0.28, n=20$)。しかし、3人の被験者に対しそれぞれ試行回数を100回ずつに増やして

比較したところ、3 人も有意差をもって視標からのずれが小さい結果となった (paired t test $P<0.001$, 試行回数 100 回)。



人工網膜埋植患者において、人工網膜を使用したときと使用していないときで視標からのずれの大きさを比較したところ、使用したときのほうがずれが小さかった (paired t test, $P=0.028$, 試行回数 20 回)。フィードバックありの状態とない状態で 100 回の試行を行い視標からのずれの大きさを比較したところ、フィードバックありではずれが少なかった (paired t test, $P=0.01$, 試行回数 100 回, 人工網膜は使用していない状態)。



D. 考察

超低視力者は、指先が見えないため、指の位置情報を視覚的にfeedback出来ない。そのため、到達運動に一定のずれ (定位の誤認) が生じると考

えられる。今回の実験では、①下方向へ、②使用する手の方向へ、③自身の認識する中心方向へと、3種類の定位の誤認が確認できた。人工視覚で視力回復が得られた場合、視力を日常作業で有効に活用するために、定位の誤認を補正するためのトレーニングが必要である。

E. 結論

音声フィードバックを活用した場合、一定数以上の試行においては到達運動の精度の改善が見られたため、Localization testは超低視力者のトレーニング方法として有用である可能性が示唆された。

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

なし

2. 学会発表

遠藤 高生、不二門 尚、神田 寛行、森本 壮、北澤 茂、西田 幸二

超低視力者における到達運動の Localization test による評価：第 117 回日本眼科学会 (東京 4 月 4 日)

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji
Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. Association for Research in Vision and Ophthalmology 2013 (Seattle, USA, May 5-9 2013)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

4 9 ch 電極システムのパーツごとの安全性、有効性試験（分担研究課題）

(i) 表面を多孔化したプラチナ（Pt）電極の安全電流閾値を家兎で検討

研究分担者 不二門 尚 感覚機能形成学教室 教授
研究協力者 神田 寛行 感覚機能形成学教室 助教

研究要旨：表面を多孔化したプラチナ電極（多孔化電極）の安全性評価の目的で、家兎を対象に検討を行なった。有色家兎（Dutch種）14例16眼に対して電極埋植手術後、1～2週間の慢性埋植を経て通電試験を実施した。動物を無作為に5群に分け、それぞれ異なる通電強度（1.0から3.0 mA）で48時間の連続通電を行なった。通電強度の増加に伴い、最初に蛍光造影眼底検査にて電極周囲で過蛍光所見が認められた。この変化を網膜損傷のマーカーとして、網膜損傷の頻度と通電強度の関係についてプロビット解析を行った所、損傷の発生頻度の閾値は2.4mAと推測された。この値は臨床試験に用いられる最大電流の2倍であることから、臨床試験で用いる強度の範囲では多孔化電極の安全性に関しては問題ないと考えられた。

A. 研究目的

網膜色素変性をはじめとする難治性の視細胞変性疾患の治療を目的とした医療機器「人工網膜」の開発が進められている。

この機器の臨床応用に向けて、刺激電極の安全性を確認する必要がある。人工網膜の安全性評価については、厚生労働省やFDAによって評価指針が示されている。指針では48時間以上にわたる通電安全性試験が求められ、通電後には刺激を受けた部位の組織評価を行い、通電障害を与える条件を明らかにしなければならない。

本研究では、将来の実用化および医療機器認可を見据え、今回の実験ではこれらの評価指針に準じた方式で急性動物試験にて刺激電極の安全性を評価した。具体的にはポーラス電極でSTSを行う際の安全性評価を行うことを目的に、家兎を対象に種々の通電条件下での急性試験を行い、ポーラス電極による通電傷害がどの程度の通電強度で損傷が生じるか調べた。

B. 研究方法

・実験動物

有色家兎（Dutch種）14例16眼（体重2.0～2.5kg）を実験動物として使用した。

（倫理面への配慮）

ARVOの動物実験指針に従い、すべての処置において動物の苦痛が最小限になるよう心掛けた。本実験は大阪大学医学部の動物実験委員会の承認の下実施された。

<刺激電極>

1極型ポーラス電極（型番：99406-3470）
レーザー多孔化処理あり
電極高さ：0.3 mm、直径：0.5 mm

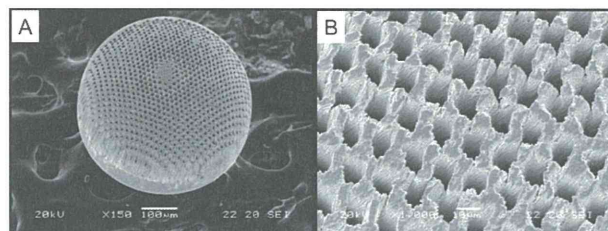


図2. フェムトセカンドレーザー照射により多孔化処理された白金電極の走査電子顕微鏡像。(A) 電極全体像、(B) 表面の拡大写真。

<電極埋植手術>

2～2.5%のイソフルレンの吸引麻酔による全身麻酔下で手術を実施した。主に左眼を対象に手術を施した。下方の結膜を輪部切開し、下直筋を筋附着部より切腱した。さらに後極部の牽引筋を切除して後極部強膜を露出した。角膜輪部より9～11mm付近から強膜ポケット（幅6mm）作成した。強膜ポケットは、残存強膜厚2/3を目安に作成した。刺激電極を挿入し、強膜ポケットの入り口にて電極基盤を強膜に縫着した。

一方、上鼻側の結膜を輪部切開し、網様体扁平部付近の強膜を露出して、25G針で強膜に穴をあけた。その穴に硝子体電極を挿入し、電極基盤を強膜に縫着した。

刺激電極および硝子体電極のリード線は眼球赤道部に沿って縫着し、そして外眼角付近より眼窩外へとリードを通した。その後、側頭部の皮下

を經由し頭頂部まで配線し、コネクタを頭頂部皮下に留置した。7-0バイクリルにて下直筋を復位した後、8-0バイクリルにて結膜を縫合し閉鎖した。術後にリンデロンA軟膏およびタリビット軟膏を点入した。術後感染症および術後炎症の予防の目的で、手術翌日より一週間クラビットおよびフルメトロンを点眼した（1回/日）。

刺激電極と網膜との距離が短すぎる場合は電極による圧迫で網膜を機械的に損傷する可能性がある。逆に、刺激電極が強膜ポケットから外れてしまう場合には有効な通電を行うことができない。そこで、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200 μ m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。

<48時間通電>

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。

刺激前の処置として、4%イソフルランの吸入麻酔で導入麻酔を行った後、動物用内視鏡（TESALA、AVS社）を用いて ϕ 3mmの気管内チューブを気管へ挿管した。続いて、イソフルラン（2~3%）で維持麻酔を行いながら筋弛緩剤（ロクロニウム臭化物7 μ g/kg/分、i.v.）の持続注入および人工呼吸を行った。人工呼吸の一回換気量は45 mlに設定し、呼気終末CO₂分圧が40 \pm 5 mmHgとなるように喚起回数を15~25 cycle/minの間で調整した。換気には空気/酸素の混合気（酸素濃度50%）を用いた。通電中は38°Cの保温パッドを敷き、体温の保持に努めた。

通電中はバイタルモニタで心拍数、SpO₂、呼気終末CO₂分圧、酸素濃度、イソフルラン濃度、喚起回数を常時モニタリングした。

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
Inter-pulse duration: 0.0 ms
パルス頻度：20 Hz
通電時間：48 hour

ファンクションジェネレータ（WAVE FACTORY, NF社）を用いてパルス波形を作製しリニアアイソレータ（BSI-950, Dagan社）を介して刺激パルスを出力した。生体へ直流電流が流れることを防ぐため、硝子体電極側の出力線に1.0 μ Fのコンデンサを直列に接続してカップリングコンデンサと

して使用した（図3-B）。頭頂部に設置した刺激電極および硝子体電極のコネクタと、アイソレータの出力を接続し通電を行った。

動物はランダムに5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。用いた通電強度と被検査眼は、それぞれ1.0mA (n=2)、1.5mA (n=3)、2.0mA (n=3)、2.5mA (n=5)、3.0mA (n=3)だった。

<眼科検査>

通電開始直前および通電終了直後に、眼底観察（Retcam）、FA（F-10、ニデック）、OCT（RS-3000、ニデック）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。

なお、FAおよびOCT撮影の際は、角膜乱視の混入による画像の劣化を防止するため、撮影用に特注したハードコンタクトレンズ（dia13.5 mm, BC 7.6 mm, Power 0 D, メニコン社製）を用いた。さらに、眼球運動による画像の劣化を防止するため、撮影用に特注した頭部固定装置（SH-15 s、ナリシゲ社）で動物の頭部を固定し、筋弛緩剤投与下で撮影を行った。

さらに、OCTにおいては、撮影ソフトウェアに改造を施し加算回数を200回に増加して撮影を行った。ウサギはヒトに比べて網膜厚が薄いためスペckルノイズの影響を受けやすく、明瞭なOCT像を得ることが困難であるが、この改造により明瞭なOCT像を得ることが可能となった。

通電終了後の眼科検査を完了後、ペントバルビタールの過剰投与（i.v.）で安楽死処置を施し、直後に眼球を摘出した。2.5%グルタルアルデヒドと4%パラフォルムアルデヒドの1:1混合溶液で48時間固定した後、5~7日間中性緩衝ホルマリン液で固定した。パラフィン包埋の後、7 μ m厚で薄切してHE染色を行った。顕鏡下にて組織学的に網膜障害の有無を検討した。

<統計学的解析>

通電強度と損傷発生率の関係を求めるため、各検査所見における損傷の発生率と通電強度について、用量（刺激量）—反応曲線による予想曲線を求めた。この曲線からLD₅₀値（50% lethal dose: 異常の発生率が50%となる刺激量）を算出した。用量—反応曲線は、プロビット分析で推定し、この曲線からLD₅₀値を求めた。これらの解析にはIBM社のSPSS ver 21を用いた。

C. 研究結果

動物を4群に分け、それぞれ異なる通電強度で48時間連続通電を行った。網膜（網膜色素上皮を含む）、脈絡膜、強膜それぞれが通電によってどの

ような影響を受けるか各電流値で評価した。以下に、その結果を示す。

—網膜への影響—

網膜への影響は眼底写真、FA、OCT、病理組織検査から評価した。

OCTの検査結果を通電前後で比較すると（図5-C、G、K）、網膜剥離の肥厚などの網膜の形態学的変化は本試験の全例で認められなかった。

一方、FAの検査結果を通電前後で比較すると、通電前にはFAの所見は全例で正常だったが、通電後に蛍光漏出が一部の個体で確認された。この蛍光漏出は刺激部位周辺に点状に分布していた（図5-F、J）。さらに、眼底写真で同部位に点状の色素沈着が認められた（図5-E、I）。

このような変化は、2.0 mA通電群で3例中1例、2.5 mA通電群で5例中2例、3.0 mA通電群で2例中2例、確認された（表3）。

通電後の網膜に対して実施した病理組織検査（図5-D、H、L）からは、網膜の異常を示す所見は認められなかった。

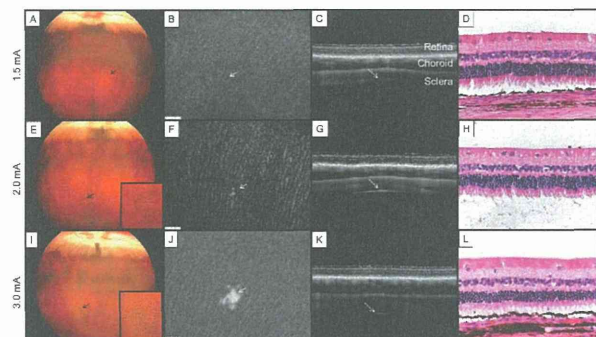


図5. 48時間連続通電後の眼底写真 (A, E, I)、電極周囲の蛍光眼底写真(B, F, J)、電極周囲のOCT(C, G, K)、電極埋植部付近の網膜切片のHE染色 (D, H, L)、それぞれの代表例を示した。矢印は電極埋植部位を示す。特にOCT像における矢印は電極表面を示す。

通電で生じた網膜の変化

電流強度	発生頻度	主な変化
1.0mA	0/3	無
1.5mA	0/3	無
2.0mA	1/3	蛍光漏出 (FA)、点状色素沈着 (眼底写真)
2.5mA	2/5	蛍光漏出 (FA)、点状色素沈着 (眼底写真)
3.0mA	3/3	蛍光漏出 (FA)、点状色素沈着 (眼底写真)

—脈絡膜への影響—

脈絡膜への影響はIAの造影後期とOCT検査とから評価した。なお、通電前のIA検査で電極周囲の脈絡膜で虚血が認められた個体は、通電の対象から除外した。

IAの造影早期の画像からは通電前後で虚血あるいは漏出を示す所見は全例で認められなかった（図6）。

またOCT検査から通電前後で刺激電極直上の脈絡厚を比較したが、通電後に脈絡膜の肥厚あるいは菲薄化を示す所見は全例で認められなかった。

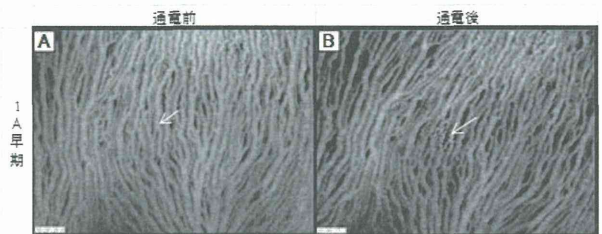


図. 48時間連続通電前後のIA。矢印は電極埋植部位を示す。ここに示した例は@@ mA通電群の一例（動物No.@@）で、FAでは蛍光漏出が認められた個体である。

—強膜への影響—

強膜への影響は、OCTと病理組織検査から評価した。

OCT検査で測定した電極直上の強膜厚を通電前後で比較をしたところ、一部の個体で電極直上の強膜が通電後に肥厚していることが確認された（図7-A）。

強膜厚の増加量と通電強度の関係について、Pearsonの相関検定を行ったが両者に有意な相関関係は認められなかった。

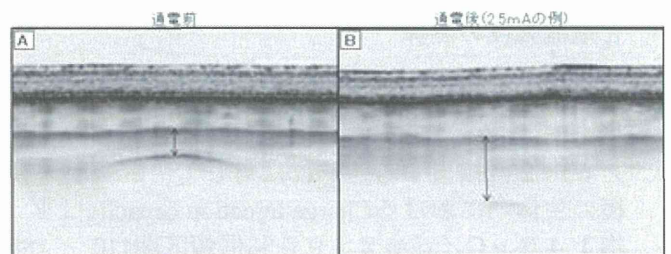


図7. 48時間連続通電前後のOCT像である。矢印は電極先端から脈絡膜までの距離（残存強膜厚）を示す。

D. 考察

今回初めて48時間もの長時間にわたる連続通電から網膜損傷が生じる閾値を測定した。なお、通電損傷の評価にあたり、電極直上の残存強膜厚の大きさによって結果に影響があると考えたため、その影響を排除するために、刺激前にOCTを測定してポケットが厚い場合や薄い場合は再手

術を行った。具体的には電極直上から網膜までの距離が0.2 mm以下の場合や、OCTで電極が確認できない場合は、再手術を実施した。この0.2 mmというのはヒトの脈絡膜厚を参考に算出した値である。

通電強度の上昇に伴って最初に変化が現れたのがFAの蛍光漏出と眼底の点状の色素沈着である。特に蛍光漏出については、発生の有無の判定が容易であったことから、網膜損傷の視標として利用した。網膜損傷の発生頻度（蛍光漏出の発生頻度）と通電強度の関係を図1にプロットした。さらに、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フィッティングした。この損傷発生に関するLD50の値は2.4mAと推測された（図1）。さらに、LD10の値は1.9mA、LD1.0の値は1.4mAと推測された。つまり、当社が臨床研究向けに作製している人工視覚システムの試作機の最大刺激電流の1.2mAではパルス幅0.5msの条件下で網膜損傷の発生する確率は1%以下と推測することができる。従って、臨床研究で用いる強度の範囲内では安全性に問題ないと考えられる。

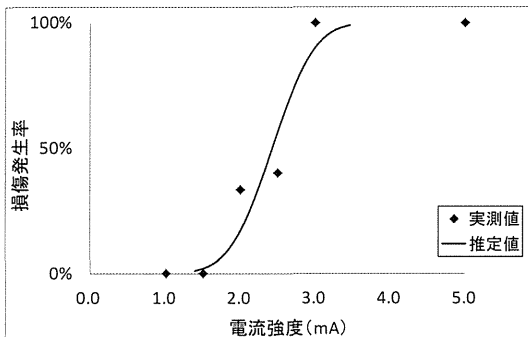


図1. 過蛍光の発生頻度（通電損傷発生頻度）と電流強度の関係

今回得られたLD50の電流値（2.4 mA）は、電極表面における電荷密度に換算すると $290 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ に相当する。それに対して、ポーラス電極の生体内におけるCharge injection capacityは平均 $143 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ （95%信頼区間110 - 180 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ ）と有意に低い（Terasawa IEEE 2013）。従来、Charge Injection capacityが安全に通電できる最大強度に関する指標の1つとして用いられてきたが、STS法で生じる網膜損傷はCharge Injection capacityとは別の評価基準を用いる必要性を今回の結果は示している。

そもそもCharge Injection Capacityは通電時に生じる不可逆的な化学変化が起きない最大の通電量のことを示す。もしその値を超えると、電気分解等の化学変化が電極表面で生じ、周辺のpHの変化が生じ組織損傷へと繋がることが予想される。

今回の結果では、電流強度を上げると最初に蛍光漏出が見られた。ウサギの網膜は大部分で網膜血管が無い領域があり、今回刺激電極を留置した部位もその網膜血管が存在しない領域である。従って、蛍光漏出はブルッフ膜による閉門を超えて脈絡膜から網膜下へと漏出した蛍光色素がFAで撮影されたのだと考えられる。つまり、蛍光漏出が認められた部分では網膜色素上皮やブルッフ膜が通電により損傷を受けた。もし、この損傷がCharge Injection Capacityを超えたことに起因する化学変化が原因だと仮定すると、電極表面から網膜色素上皮までの強膜や脈絡膜も同様に損傷を受けるはずである。しかし、実際は脈絡膜には異常が認められなかった。また強膜については一部で肥厚が認められたものの、必ずしも蛍光漏出を認めた全ての個体で、強膜肥厚は生じたわけではない。従って、網膜色素上皮の損傷はCharge Injection Capacityを超えたことに起因する化学変化が原因である可能性は低いと考えられる。

一方、Zhou と Greenbergが編集した”Implantable Neural Prostheses”という教科書には、網膜色素上皮が網膜の各層において最もインピーダンスが高いと記述されている。つまり、同じ電流が通った場合インピーダンスが高いところほどジュール熱が大きくなるため、他の層に比べて網膜色素上皮で高い温度上昇が発生した可能性がある。中内らはSTS通電を網膜に与えて発生する網膜損傷の閾値を、異なるパルス幅で測定して報告している（J. Neural Eng. 200）。それによると、網膜損傷の電流閾値とパルス幅の間には高い線形関係が認められた。これは、STSの損傷が電荷量よりも消費電力量に依存していることを示している。ジュール熱は消費電力量と比例関係にあることから、中内らの結果もSTS通電によって生じる網膜損傷はジュール熱が原因である可能性を支持している。

この仮説を検証するためには、形状は同じでCharge Injection Capacityだけが異なる電極間で通電閾値を比較する必要がある。

今回、複数の検査で網膜損傷の評価を行ったが、最も低い電流で変化を捉えられたのがSLOによるFA検査だった。さらに、この評価系は通電に伴う変化が明瞭に現われるため、網膜損傷の有無の判断が明確に行うことができる。今後、STSの安全性試験において最も有効な検査方法の1つであると考えられる。

一方、STS通電に伴う強膜への影響であるが、通電に伴い強膜が肥厚する事例が一部で見られた。この強膜肥厚が認められた例では、何らかの細胞が電極周囲に浸潤していることが組織学的に確認された。おそらく、通電に伴い強膜が損傷しそ

れに伴い局所的に炎症が発生したのではないかと考えられる。しかし、現時点では強膜肥厚は電流強度とは有意な相関関係が認められない。おそらく、通電以外に電極の強膜への圧迫の程度など、複数の要因が関与していると推測される。ただ、もしも、この変化が患者の眼で発生したとしても、刺激効率の低下が生じるかもしれないが、網膜内の神経細胞を不可逆的に損傷する可能性はほとんどない。従って、重篤な有害事象に繋がる可能性は低いと考えられる。

E. 結論

変化の有無の判定が容易であった、FAの過蛍光の有無を通電損傷のマーカーとし、損傷発生頻度を統計学的に分析した結果、損傷発生頻度が50%を示す通電強度(LD50)は2.4mAと推測された。臨床試験で用いる最大電流(1.2mA)であり、この電流値では通電に伴う影響は発生していない。よって、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。

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

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K: Feasibility of 2nd generation STS retinal prosthesis in dogs. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.2013 Jul pp.3119-3121, Jul 2013

Hiroyuki Kanda, Toshifumi Mihashi, Tomomitsu Miyoshi, Yoko Hirohara, Takeshi Morimoto, Yasuo Terasawa, Takashi Fujikado: Evaluation of electrochemically treated bulk electrodes for a retinal prosthesis by examination of retinal intrinsic signals in cats. Jpn J Ophthalmol Feb 2014

総説

神田寛行、不二門尚：【Brain Machine Interface (BMI)の現状と展望】10.視覚 BMI、医学のあゆみ 246(4) pp.324-330、2013年7月

2. 学会発表

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Nakano Yukari, Terasawa Yasuo: Evaluating the

Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutinos for Neural Disorders, Silverwater Resort, Phillip Island, Australia, Nov 2013

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Terasawa Yasuo, Nakano Yukari, Nishida Kohji, Fujikado Takashi: Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal prosthesis. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Fujikado Takashi, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K: Feasibility of 2nd Generation STS Retinal Prosthesis in dogs. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen,Germany, Nov 2013

Morimoto Takeshi, Endo T, Kanda H, Nishida K, Fujikado T: Evaluation of residual retinal preservation by using transcorneal electrical stimulation and optical coherence tomography in patients with advanced retinitis pigmentosa, candidates for retinal prosthesis. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen,Germany, Nov 2013

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

神田寛行、森本壮、寺澤靖雄、中野由香梨、西田幸二、不二門尚：多孔化処理を施した人工網膜用刺激電極の安全性評価、第117回日本眼科学会東京、2013年4月

遠

藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、北澤茂、西田幸二：超低視力者における到達運動のLocalization testによる評価、第117回日本眼科学会東京、2013年4月

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