

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。

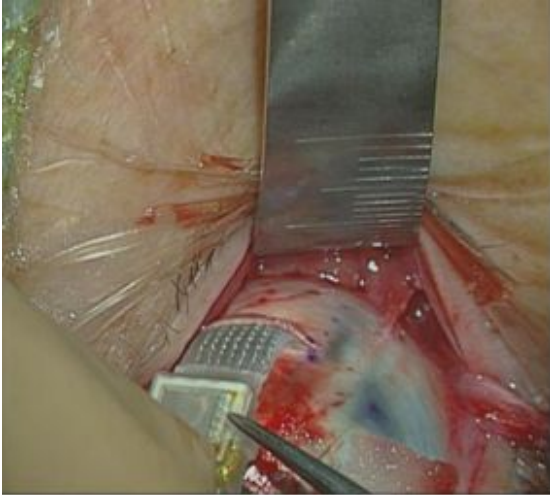


図1.多極電極埋植

#### - 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)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)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(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から切開創まで側頭筋下(頭蓋骨表面に沿って)にリードを切開創まで誘導し、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  $\mu$  (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0.5 msのバイフェーシックパルスによる20 Hzの頻回刺激である。開始音に続いて0.5秒間、700  $\mu$ Aの刺激を出力し、フォスフェンを自覚したかどうかを被検者に確認した。フォスフェンが得られない場合は、800, 900, 1000  $\mu$ 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)。

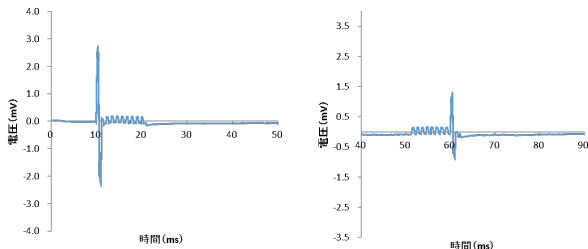


図3. 角膜上で記録された電位変動。左がCh1による出力時、右がCh49による出力時の波形。刺激はCh1から順に行われることから、設定通りの電極から出力されていることが確認された。

#### < 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 $\mu$ 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)。

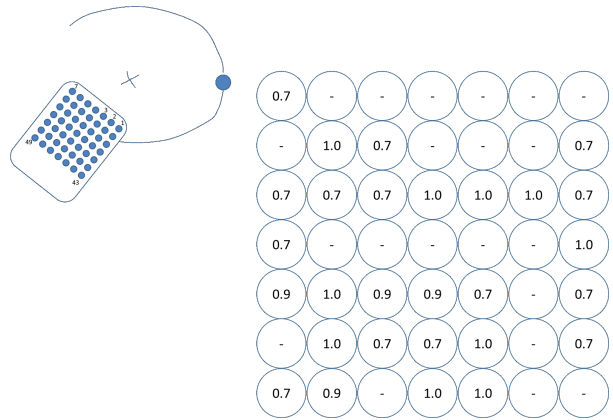


図4. 各電極における刺激閾値。単位はmA。

#### < Localization test >

閾値評価で1000 $\mu$ 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)。

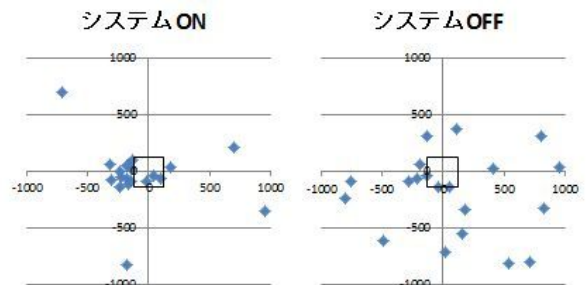


図5. 人工網膜を使用するときと使用していないときのローカリゼーションの結果。中央の四角形は視標の領域を示し、青点はタッチした位置を示す。

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)。

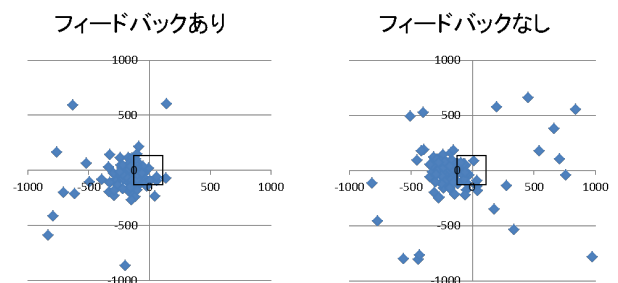


図6. フィードバックを行った時と行っていない時のローカリゼーションテストの結果。

## 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 $\mu$ 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では、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

