

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。

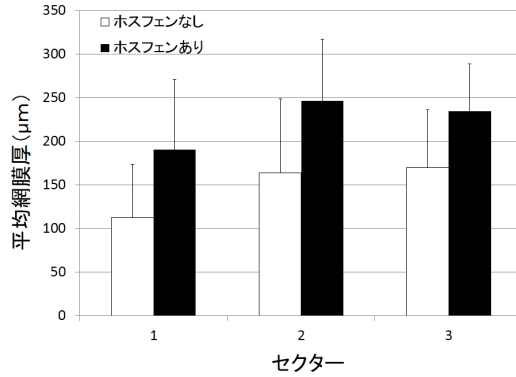


図1.周辺ホスフェンの有無と平均網膜厚

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 ( $P = 0.036$ ,  $R^2 = 0.0695$ )。

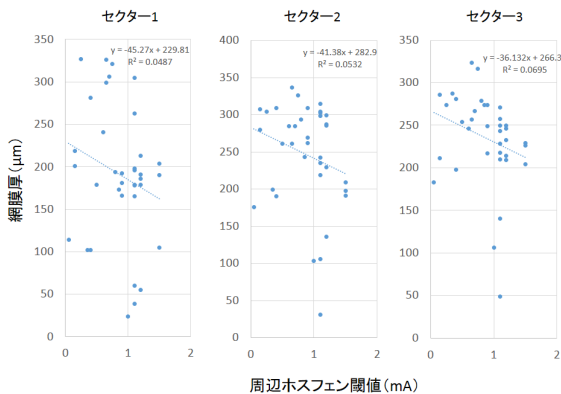


図2.周辺ホスフェン閾値と網膜厚の分布

### 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 ( $P < 0.0001$ )。

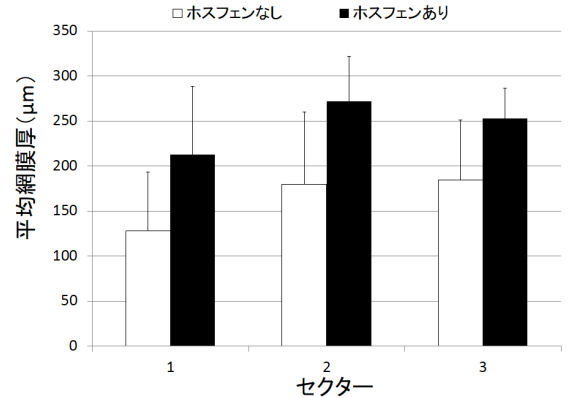


図3.中心ホスフェンの有無と平均網膜厚

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。

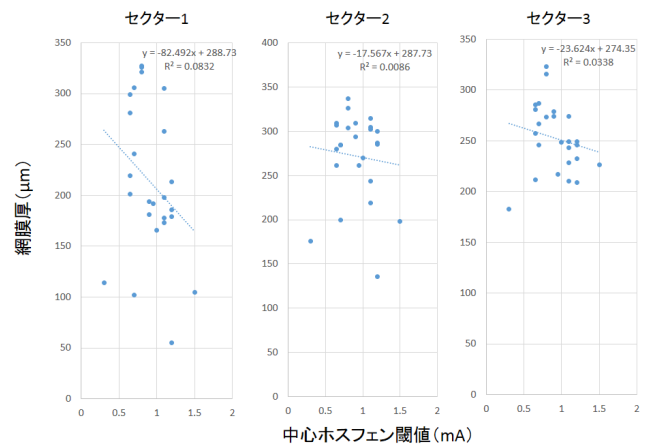


図4.中心ホスフェン閾値と網膜厚の分布

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関連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。