

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（分担研究課題）

研究分担者 大路 正人 滋賀医科大学眼科学講座教授

研究要旨：人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立を目的に、ニデック社が開発した超低視力測定装置を用いて研究を行い、この超低視力測定装置の有用性を検討した。visual acuity test 用ソフトウェア、movement test 用ソフトウェア、localization test 用ソフトウェアを用いた超低視力測定装置は、人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激 STS 法）の実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立に有用な検査器械である可能性が証明された。

A．研究目的

前年度の研究成果を踏まえ、現在、大阪大学大学院医学系研究科、奈良先端科学技術大学院大学が開発の中心となって研究開発を進めている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）の実用化に向けて、我々は人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立を目的に、本年度の研究を遂行した。

人工視覚では、人工的な方法で光を受光し、光エネルギーを電気エネルギーに変換し、多極電極を介して、電気信号を網膜内の視細胞以外の神経細胞に伝達する。これにより、網膜神経節細胞に活動電位が生まれ視細胞を経由して視覚中枢に伝わり、フォスフェン（phosphene）と呼ばれる疑似感覚が生まれる。難治性の視細胞変性疾患に対する失明治療として、人工視覚の研究開発が世界各国で進められている。すでに米国、ドイツ、日本の研究グループが臨床試験に着手している。人工視覚システムはその電極埋植の部位によって大きく3つの方式に分類することができる。代表的なものとして網膜下刺激方式（sub-retinal stimulation）、網膜上刺激方式（epi-retinal stimulation）、脈絡膜上-経網膜刺激方式

（suprachoroidal-transretinal stimulation：STS）がある。その他に視神経刺激型、脳刺激型がある。我々が開発中の脈絡膜上-経網膜刺激方式は、プラチナを素材とする多極電極を「強膜半層切除した部位」または「脈絡膜と強膜の間」に設置し、帰還電極を硝子体内に設置して両電極間で網膜を貫通するように刺激電流を流す日本独自の方式である。多極電極が網膜に接触しないため、網膜への侵襲性が他の方式に比べて少ないことが利点である。網膜情報の出力を担う網膜内層、網膜神経節細胞とその軸索が残存していることが前提となると考えられている。そのため、具体的な適応疾患としては網膜色素変性をはじめとした難

治性の視細胞変性疾患や難治性の加齢黄斑変性が考えられている。患者の選択基準の確立のためには、まずは確実な眼科的診断が重要である。両疾患とも難病に認定されており、網膜色素変性は厚生労働省の認定基準に基づき、診断を行っている。加齢黄斑変性は厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮調査研究班の加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループから、2008年に分類と診断基準が作成されており、それ診断基準に基づき診断を行っている。従来の眼科的診断を踏まえた上で、次に光干渉断層計にて網膜の解剖学的な構造を解析し、網膜情報の出力を担う網膜内層と網膜神経節細胞の機能が残存しているかを詳細に確認する。治療対象となる患者の視力はランドルト環を用いた従来の視力測定では手動弁または光覚弁程度と考えられている。認定基準の重症度分類で最重症の度（矯正視力0.2未満）の患者が人工視覚システムの対象候補となる。ランドルト環を用いた従来の視力測定では0.1以下の視力をより詳細に検討することは困難であり、対象候補の患者から適切な対象者を絞り込むことは困難であると考えられる。そのため、我々は治療対象となる患者の選択基準の確立には、0.01以下の視力を詳細に測定することが重要と考えた。今回の研究目的は、ニデック社が開発した超低視力測定装置を用いて研究を行い、対象患者の選択基準の確立に向けたこの超低視力測定装置の有用性をより詳細に検討することである。

B．研究方法

人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立を目的に、ニデック社が開発した超低視力測定装置を用いて研究を行い、視力測定を行った。この装置はマルチディスプレイ、ノート型パソコン、電動光学台から構成されている。パソコン（検者側）とマルチディスプレイ（患者側）を接続した、デュアルディスプレイの環境で

使用する。ノート型パソコンには、visual acuity test用ソフトウェア、movement test用ソフトウェア、localization test用ソフトウェアがインストールされている。これらのソフトウェアはロービジョン向けの視機能定量検査や人工視覚の効果確認を目的として開発されたものであり、静的、動的視標をマルチディスプレイ（患者側）に呈示することで視力を測定することができる。visual acuity test用ソフトウェアでは、呈示可能な視標は、アルファベットの‘E’の向きを判断する検査であるE視標、縞の向きを判断する検査である縞視標、長方形または正方形の呈示位置を判断する検査である視標位置同定、全面黒または全面白を判別する検査である白黒弁別の4種類の視標である。movement test用ソフトウェアでは、呈示可能な視標は、縞の移動方向を判別する検査である縞視標、単一棒の移動方向を判別する検査である単一棒視標、水玉の移動方向を判別する検査である水玉視標、タッチスクリーンにタッチして移動方向にあわせて指をスライドさせる運動方向識別検査である4種類の視標である。localization test用ソフトウェアでは、呈示可能な視標は、タッチスクリーンに長方形を左、真ん中、右のどこかに呈示し、それをタッチする検査である長方形の視標、タッチスクリーンに正方形を4x4の配列のどこかに呈示し、それをタッチする検査である正方形の視標の2種類の視標である。今回、我々は、使用訓練として矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて視力測定を行いこの超低視力測定装置の有用性をより詳細に検討した。

（倫理面への配慮）

通常の臨床や研究で用いられている一般的な視力測定は、標準照度200ルクスの明るさの下で、ランドルト環や文字の並んだ視力検査表を5メートル離れた距離から見て、輪の切れ目の位置を正しく答えられるかどうかで視力の能力を判定する。視力が良好な正常者の場合、一人の視力測定に要する時間は数分以内である。一方、開発中の人工視覚システムの治療対象となる患者はランドルト環を用いた従来の視力測定では手動弁または光覚弁と考えられ、視力測定に要する時間は正常者の数倍と考えられる。そのため、倫理的な観点より静穏な環境の保持が重要であると考え、一般的な視力検査表が数台並んでいる大部屋の検査室ではなく、静穏な個室において超低視力測定装置による視力検査を実施した。

C. 研究結果

初めにvisual acuity test用ソフトウェアを用いて研究を遂行した。視力測定開始の準備段階として、まず被験者（患者）の体格にあわせて高さを調整

した。検査距離は1m、25cmの2種類が選択可能であった。初めは、アルファベットの‘E’の向きを判断する検査であるE視標を用いて視力測定を開始した。

‘E’の向きの呈示方向は上下左右の4種類で、呈示方向をランダムに変えて呈示可能であった。まず、1mの検査距離で視力測定を行い、次に25cmの検査距離で視力測定を行った。通常は白地に黒い文字視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い文字視標を呈示することも可能であった。通常の白地に黒い文字視標だけでなく、黒字に白い文字視標を呈示しての検査も行った。3名は黒い文字視標の方が判別しやすいことがわかった。1mの検査距離では、小数視力0.04000（視角25分、logMAR1.40）、小数視力0.02500（視角40分、logMAR1.60）、小数視力0.01587（視角63分、logMAR1.80）、小数視力0.01000（視角100分、logMAR2.00）の4段階が測定可能であった。25cmの検査距離では、小数視力0.01000（視角100分、logMAR2.00）、小数視力0.00625（視角160分、logMAR2.20）、小数視力0.00397（視角252分、logMAR2.40）、小数視力0.00250（視角400分、logMAR2.60）の4段階が測定可能であった。E視標は視標呈示時間を、時間制限有り、無しの2種類が選択可能であり、時間制限の設定は1秒から60秒まで1秒単位で設定可能であった。デフォルトでは時間制限なしになっている。5名全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。パソコン（検者側）のディスプレイで現在の検査画面の状態を把握できた。

縞視標は、縞の向きを判別する検査であった。前出のE視標では、検査距離は1m、25cmの2種類が選択可能であったが、この縞視標では検査距離は25cmの1種類であった。縞視標の呈示方向は縦・横・右斜め・左斜めの4種類で、呈示方向をランダムに変えて呈示することが可能であった。E視標と同様に縞視標も通常は白地に黒い視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い視標を呈示することも可能であった。通常の白地に黒い視標だけでなく、黒字に白い視標を呈示しての検査も行った。3名は黒い視標の方が判別しやすいと答えた。25cmの検査距離では、小数視力0.00500（視角200分、logMAR2.30）、小数視力0.00313（視角320分、logMAR2.51）、小数視力0.00200（視角500分、logMAR2.70）、小数視力0.00125（視角800分、logMAR2.90）の4段階が測定可能であった。縞視標も視標呈示時間を、時間制限有り、無しの2種類が選択可能であり、時間制限の設定は1秒から60秒まで1秒単位で設定可能であった。縞視標においても、5名全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。3名は縦の縞視標に比べて横の

縞視標の方が判別しやすいことが判明した。

視標位置同定は、長方形または正方形の呈示位置を判別する検査であった。検査距離は25cmの1種類であった。長方形の場合は、呈示方向は上下左右の4種類で、呈示方向をランダムに変えて呈示可能であった。正方形の場合は、呈示方向は左上・右上・右下・左下の4種類で、呈示方向をランダムに変えて呈示可能であった。視標位置同定は、視標サイズを変更できなかった。E視標、縞視標と同様に通常は白地に黒い視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い視標を呈示することも可能であった。検査距離は25cmのみであり、小数視力0.00064（視角1560分、logMAR3.19）、1段階が測定可能であった。視標位置同定も視標呈示時間を、時間制限有り、無し2種類が選択可能であり、時間制限の設定は1秒から60秒まで1秒単位で設定可能であった。視標位置同定においても5名全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。

最後に全面黒または全面白を判別する検査である白黒弁別を行った。検査距離は25cmの1種類であった。この検査には、視標の呈示方向、呈示位置を選択する項目はなく、マルチディスプレイ（患者側）の全画面が黒または白に変化し、判別する検査であった。この検査は光覚の有無を判別する検査であることがわかった。

次にmovement test用ソフトウェアを用いて研究を遂行した。初めは、縞の移動方向を判別する検査である縞視標を用いて視力測定を開始した。縞視標の向きの呈示方向は、縞の方位を縦に固定して呈示毎に移動方向を左右にランダムに変える、縞の方位を横に固定して呈示毎に移動方向を上下にランダムに変える、呈示毎に縞の方位および移動方向をランダムに変える、の3種類であった。25cmの検査距離で視力測定を行った。通常は白地に黒い縞視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い縞視標を呈示することも可能であった。25cmの検査距離では、小数視力0.00500（視角200分、logMAR2.30）、小数視力0.00313（視角320分、logMAR2.51）、小数視力0.00200（視角500分、logMAR2.70）、小数視力0.00125（視角800分、logMAR2.90）の4段階が測定可能であった。縞視標は視標の移動速度の設定が可能であった。角速度または通過時間（画面の端から端まで通過する時間）で指定可能であり、角速度と通過時間は連動していた。3名は縞の方位を縦に固定して呈示毎に移動方向を左右にランダムに変える方が判別しやすいと、2名は縞の方位を横に固定して呈示毎に移動方向を上下にランダムに変える方が判別しやすいことがわかった。

D．考察

日常の臨床においても0.01以下の超低視力の定量、数値化が必要となる状況は少なくない。過去に報告されている低視力者向けの検査方法には、Bailey-LovieチャートやColenbrander1m視力表、新井氏1m視力表などがある。各検査の視力の測定可能範囲は、Bailey-Lovieチャートは小数視力1.995-0.02であり、Colenbrander1m視力表、新井氏1m視力表は1.0-0.02である。これらの検査は、比較的安価で簡便に検査を行うことが可能であるため臨床の場において使用しやすいが、これらの検査方法は測定下限が0.02であり、十分なものではないと考えられる。さらに低視力者の視力測定にはFreiburg visual acuity test（FrACT）やBasic Assessment of Light and Motionなど、パソコンを用いた方法が報告されている。実際の臨床においてパソコンを用いた視力検査はあまり普及しておらず、0.01以下の超低視力の測定に関して確立した定量方法がない。0.01以下の超低視力の測定に関しては、指数弁や手動弁は小数値をあてはめて対応するか、計算式を用いて対応しているのが実情である。これらの検査方法でも視力のおおまかな評価は可能であるが、詳細な視力の測定や数値化は困難である。人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立には、詳細な視力の測定や定量化が重要である。今回、我々は、使用訓練として矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて視力測定を行いこの超低視力測定装置の有用性をより詳細に検討した。visual acuity test用ソフトウェアでは、まず初めにE視標、次に縞視標、視標位置同定の順に検査を行い、最終的に白黒弁別検査を行うことによって、全部で4種類の視標による視力検査を行うことが可能であった。次にmovement test用ソフトウェアを用いて検査を行った。movement test用ソフトウェアでは、縞の移動方向を判別する検査である縞視標を用いて視力測定を行うことが可能であった。従来では、視標の輝度や検査室の照度に検査結果が大きく影響されたが、今回の超低視力測定装置ではほぼ一定の結果が得られた。設定を同一にすれば環境によらず、正確で再現性の高い超低視力の視力検査を実現できる可能性がある。通常は白地に黒い文字視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い文字視標を呈示することも可能であった。5名中3名は黒い文字視標の方が判別しやすいことがわかった。これは疾患によって後天的な色覚異常を来している可能性が十分に推測された。また、対象者や対象疾患の違いによって、対象者のコントラスト感度などの個人差が結果の相違に影響した可能性も考えられる。そのため、

対象患者の選択基準の確立を目指すためには、得られた視力の差異の有無に関して注意深く検討する必要があると考えられた。視標呈示時間を、時間制限有り、無し2種類が選択可能であり、時間制限の設定は1秒から60秒まで1秒単位で設定可能であった。矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて視力測定を行った。今回は5名全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。対象患者の選択基準の確立を目指すためには、今後は対象者や対象疾患を増やして測定して、各視票提示における視標呈示時間を検討する必要があると考えられた。visual acuity test用ソフトウェアの縞視標において、3名は縦の縞視標に比べて横の縞視標の方が判別しやすいことが判明した。movement test用ソフトウェアの縞視標において、3名は縞の方位を縦に固定して呈示毎に移動方向を左右にランダムに変える方が判別しやすい、2名は縞の方位を横に固定して呈示毎に移動方向を上下にランダムに変える方が判別しやすいことがわかった。対象者や対象疾患の違いによって、対象者の視野などの差が結果の相違に影響した可能性も考えられる。そのため、対象患者の選択基準の確立を目指すためには、視野の差異の有無に関して注意深く検討する必要があると考えられた。

E．結論

今年度の研究結果からニデック社が開発したvisual acuity test用ソフトウェア、movement test用ソフトウェアを用いた超低視力測定装置は、人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激STS法）の実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立に有用な検査器械である可能性がより詳細に証明された。今後は0.01以下の超低視力者の視力の定量、数値化が必要とされる状況がますます増えて行くことが予想される。そのため、この超低視力測定装置は、人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立の目的だけでなく、より様々な場面で有用である可能性が証明された。

F．健康危険情報

該当する危険なし

本研究で使用した超低視力測定装置は、ディスプレイに投影されたE指標、縞指標、長方形の指標、正方形の指標を非接触で自覚的に判断する検査装置である。従って、この測定装置の使用に伴う危険はないと考える。

G．研究発表

1. 論文発表

Masato Fujikawa, Osamu Sawada, Taichiro Miyake, Masashi Kakinoki, Tomoko Sawada, Hajime Kawamura, and Masahito Ohji: Correlation between vascular endothelial growth factor and nonperfused areas in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Clinical Ophthalmology 2013(7) pp.1497-1501

Xiyang Wang, Tomoko Sawada, Masashi Kakinoki, Taichiro Miyake, Hajime Kawamura, Yoshitsugu Saishin, Ping Liu, Masahito Ohji: Aqueous vascular endothelial growth factor and ranibizumab concentrations after monthly and bimonthly intravitreal injections of ranibizumab for age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Published online 07 pp.1-7 Nov.2013

Fujikawa M, Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Sakaguchi H, Gomi F, Ohji M: Comparison of pneumatic displacement for submacular hemorrhages with gas alone and gas plus tissue plasminogen activator. 33(9) pp.1-7 Oct 2013

2. 学会発表

なし

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