

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 西信 良嗣 滋賀医科大学眼科学講座講師

研究要旨：人工視覚実用化の際の手術術式の評価および治療対象となる患者の選択基準の確立を目的として、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、localization test 用ソフトウェアがインストールされている超低視力測定装置を用いて本年度の研究を遂行した。0.01 以下の超低視力例や視野狭窄例に対して、設定を同一にすれば環境によらず、正確で再現性の高い視力検査を実現できる可能性があることが証明された。

A. 研究目的

大阪大学大学院医学系研究科の不二門尚教授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、前年度の研究成果を踏まえ本年度の研究を遂行した。

世界各国で研究開発が進められている人工視覚では、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。通常、失明した眼では眼内にグリア組織が増加することによって、網膜色素上皮細胞と視細胞とのシナプス形成が困難になる。そのため、iPS細胞による再生医療は困難になると考えられている。グリア細胞の増加に影響されない人工視覚は適応範囲が広く、難治性の視細胞変性疾患に対する失明治療として期待されている。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ドイツが中心として開発している網膜下刺激方式 (sub-retinal stimulation)、米国が中心となって開発している網膜上刺激方式 (epi-retinal stimulation)、我々が研究開発を行っている脈絡膜上-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。電気で網膜を刺激すると網膜の賦活効果があるが、米国の方式では電極により網膜への光が遮られるため、もし賦活効果があったとしても判別不可能である。ドイツの方式では脈絡膜からの血流を阻害するため、網膜が賦活されにくい。我々の方式では網膜を遮らず、脈絡膜か

らの血流も阻害しないので、網膜の賦活効果が最も現れやすいという大きな利点がある。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。多極電極が網膜に直接接触しないため、網膜への侵襲性が他の方式に比べて少なく、電極の安定性が高いことも大きな利点である。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IV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。また、手術術式の評価のためには人工視覚装置装着後の視覚機能評価が何よりも重要と考えた。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、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として、この超低視力測定装置の有用性を前年度の結果をふまえてより詳細に検討することである。

B. 研究方法

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、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、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装着後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。長方形の視標の検査では、患者は視標（長方形）の位置を指で指し示し、その精度を測定する検査である。視標の方向は縦または横の2種類である。視標の呈示位置は、方向が縦の場合には左・真ん中・右の3種類、方向が横の場合は

上・真ん中・下の3種類で、呈示する毎にランダムに呈示位置を変えることができる。正方形の視標の検査では、患者は視標（正方形）の位置を指で指し示し、その精度を測定する検査である。呈示位置は、4x4の配列のどこかで、呈示する毎にランダムに呈示位置を変えることができる。今回、我々は、使用訓練として屈折異常以外の眼疾患を有さない矯正視力(1.0)以上の正常者5名と矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて、ピンホールを装着させて網膜色素変性と同様の求心性視野狭窄のシミュレーションを行い、ピンホールの有無による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）

眼科外来で使用される通常の視力検査装置は、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のが一般的である。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の場合、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予想される。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、静穏な環境を十分に維持できる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

ロービジョン、超低視力者向けの視機能定量検査および人工視覚装置装着後の効果確認を目的として開発されたvisual acuity test用ソフトウェアをまず初めに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。正常者では視標の色による差異はなかったが、網膜静脈閉塞症患者では、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。正常者、網膜静脈閉塞症患者とも全員が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。次に縞の向きを判別する縞視標を呈示して検査を行った。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。正常者では縞視標の色による差異はなかったが、網膜静脈閉塞症患者では、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。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、正常者、網膜静脈閉塞症患者とも全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。正常者では縞視標の向きによる差異はなかったが、網膜静脈閉塞症患者では、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。視標位置同定においても正常者、網膜静脈閉塞症患者とも全員が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。正常者、網膜静脈閉塞症患者とも全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。今までの結果を踏まえて、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。正常者は縞視標の呈示方法による差異はなかったが、網膜静脈閉塞症患者では、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。また、ピンホールを装着した場合、求心性視野狭窄と同じような状況下になり正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よりも有りの場合の方が応答に時間を要することがわかった。次に単一棒の移動方向を判別する検査である単一棒視標を用いて視力測定を実施した。単一棒視標の呈示方向は、単一棒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、単一

棒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、呈示毎に単一棒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。通常は白地に黒い単一棒視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い単一棒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。単一棒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。正常者は単一棒視標の呈示方法による差異はなかったが、網膜静脈閉塞症患者では、3名は単一棒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く、2名は単一棒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。また、ピンホールを装着した場合、縞視標を用いた視力測定の結果と同様、正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よりも有りの場合の方が応答に時間を要することがわかった。次に水玉視標を用いて視力測定を行った。水玉視標、呈示毎に移動方向を上下左右にランダムに変えることによって、水玉の移動方向を判別する検査である。25cmの検査距離で視力測定を行った。通常は白地に水玉視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い水玉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0.00800（視角125分, logMAR2.10）、小数視力0.01250（視角80分, logMAR1.90）、小数視力0.02000（視角50分, logMAR1.70）の4段階が測定可能であった。水玉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。検査中に、視標の移動速度、移動方法、視標サイズを変更することが可能であった。正常者、網膜静脈閉塞症患者とも、水玉視標の呈示方法による差異はなかった。この検査においても、ピンホールを装着した場合、縞視標、単一棒視標を用いた視力測定の結果と同様、正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よりも有りの場合の方が応答に時間を要することがわかった。最後に、運動方向識別検査を行った。長方形の視標を画面の端から端まで1回通過し、視標が画面から外れた後、患者はタッチスクリーンにタッチして視標の移動方向に

合わせて指をスライドさせる検査である。検査距離は25cmだけである。移動方向は0度から360度であり、視標の移動角度と、被験者の指のスライドの角度を記録する。視標サイズは、最大（短辺）小数視力0.00167（視角10度, logMAR2.78）から最小（短辺）小数視力0.01667（視角1度, logMAR1.78）、最大（長辺）小数視力0.00017（視角100度, logMAR3.78）、最小（長辺）小数視力0.00167（視角10度, logMAR2.78）の範囲で設定可能であった。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。検査中に、視標の移動速度、移動方法、視標サイズを変更することが可能であった。正常者、網膜静脈閉塞症患者とも、水玉視標の呈示方法による差異はなかった。この検査においても、ピンホールを装着した場合、縞視標、単一棒視標を用いた視力測定の結果と同様、正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よりも有りの場合の方が応答に時間を要することがわかった。縞視標、単一棒視標、水玉視標については、視標サイズを追加することが可能であった。

D. 考察

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、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として、この超低視力測定装置の有用性を前年度の結果をふまえより詳細に検討した。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 Colenbrander 1m 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、Colenbrander 1m 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、使用訓練として屈折異常以外の眼疾患を有さない矯正視力(1.0)以上の正常者5名と矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて、ピンホールを装着させて網膜色素変性と同等の求心性視野狭窄のシミュレーションを行い、ピンホールの有無による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、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、長方形の視標の運動方向を判別する運動方向識別検査を用いて視力測定を行うことが可能であった。従来の方法では、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ことが分かった。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。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。これは網膜静脈閉塞症などの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推測される。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、無しで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く、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。このことは、正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よりも有りの場合の方が応答に時間を要することからもわかる。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。今回の検討では、正常者、網膜静脈閉塞症患者であったが、人工網膜装着患者では、自身の視機能の上昇、変動などが他疾患より大きいと予想されるため、安定した視力検査結果が出せるようにするため、患者個人々の状況に応じた視力検査設定の調整が必要であると思われる。

E. 結論

今まで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、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)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有用なだけでなく、0.01以下の超低視力例や、視野狭窄例の定量が可能なることから、様々な場面で活用でき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

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

Fujikawa M1, Kawamura H, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Ohji M.; Scleral imbrication combined with vitrectomy and gas tamponade for refractory macular hole retinal detachment associated with high myopia. Retina 34(12) pp.2451-7, 2014 Dec

Ichiyama Y1, Sawada T, Kakinoki M, Sawada O, Nakashima T, Saishin Y, Kawamura H, Ohji M.; Anterior chamber paracentesis might prevent sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injections of ranibizumab for

age-related macular degeneration.
Ophthalmic Res.;52(4) pp.234-238 2014

Tomoko Sawada, Masashi Kakinoki, Xiyang Wang,
Hajime Kawamura, Yoshitsugu Saishin, Masahito
Ohji; Bimonthly injections of ranibizumab for
age-related macular degeneration. Graefe's Archive
for Clinical and Experimental Ophthalmology
October 2014, Volume 252, Issue 10, pp 1545-1551

Wang X, Sawada T, Sawada O, Saishin Y, Liu P,
Ohji M.; Serum and plasma vascular endothelial
growth factor concentrations before and after
intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab
for age-related macular degeneration. Am J
Ophthalmol. 2014 Oct;158(4):738-744.e1. doi:
10.1016/j.ajo.2014.06.009. Epub 2014 Jun 25.

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

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

（分担研究課題）

網膜色素変性における網膜酸素飽和度と血管径に関する研究

研究分担者 林 篤志 富山大学眼科学講座教授
デバイス安全性評価

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ことを目的とした。網膜の血管酸素飽和度を非侵襲的に測定できるオキシマップを搭載した眼底カメラを用いて網膜色素変性症例の網膜血管の酸素飽和度および網膜血管径を測定し、網膜変性の進行度を残存視野面積として相関関係を検討した。

また、ウサギを用いて網膜血管拡張作用に関する予備実験を行った。

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、人工網膜埋植後の資格評価法、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。

血管拡張作用の有無について眼底写真を用いて検討した。

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研究計画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。動物実験は富山大学動物実験指針に基づいて行った。

B. 研究方法

1. 健常人14例および富山大学附属病院眼科に通院中の網膜色素変性症例63例に対してオキシマップを用いて視神経乳頭を中心とする眼底写真を撮影し、網膜血管酸素飽和度および網膜血管径を算出した。健常人と網膜色素変性症例の結果を比較検討した。網膜色素変性症例ではゴールドマン視野測定を行い、V-4eの残存視野面積を算出し、オキシマップで得られた結果との相関を検討した。

2. 白色ウサギを用いて血管拡張作用をもつカリジノゲナーゼの濃度を1000単位、50単位、10単位と変えて眼内に投与し、網膜

C. 研究結果

1. 網膜色素変性症例の網膜静脈の平均酸素飽和度は $60.2 \pm 6.5\%$ であり、健常人のそれに比べて有意に高くなっていた($54.6 \pm 6.3\%$, $p = 0.0089$)。また、網膜色素変性症例の網膜静脈の酸素飽和度はV-4eの残存視野面積に有意に相関していた($r = -0.50$; $p = 0.0030$)。また、網膜色素変性症例の網膜動脈径および網膜静脈径は健常人に比べ有意に狭窄していた($p < 0.001$)。網膜色素変性症例の動脈径および静脈径は残存視野面積に有意に相関していた($r = 0.43$; $p = 0.033$, $r = 0.45$; $p = 0.011$)

2. ウサギを用いた網膜血管拡張に関する予備実験では、1000 単位では網膜出血を生じ、過剰に反応した。50 単位以下では網膜出血は見られなかった。網膜血管の拡張は軽度であった。

D. 考察

網膜色素変性では視細胞が変性、消失し、視野狭窄、視力低下を生じる。それに伴い、網膜の酸素需要が減少するため網膜動脈および静脈が狭窄すると考えられている。また、網膜血管の酸素飽和度も変化していると考えられていたが、オキシマップを用いて非侵襲的に酸素飽和度を検討し、網膜静脈で有意に増加していることが明らかになった。網膜変性の進行度と残存視野面積は関連しているため、残存視野面積と網膜血管の酸素飽和度との相関関係を検討したところ、有意な相関を認めた。

また、網膜色素変性では網膜血管が狭細化するが、薬物などで網膜血管を拡張させることは網膜保護に役立つ可能性があり、網膜血管を拡張させる薬物に関する基礎実験を行うことは重要である。今回、カリジノゲナーゼを用い眼内に投与する方法で予備実験を施行し、用量をある程度設定することができた。今後はさらに研究を進めていく予定である。

E. 結論

網膜色素変性症例では、網膜静脈の酸素飽和度が健常人よりも上昇しており、網膜変性に伴って網膜における酸素消費が減少していることが明らかになった。また、網膜

血管径および静脈の酸素飽和度は網膜変性の進行程度とも相関することが明らかになった。また、網膜血管拡張作用をもつ薬物の予備実験を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueda-Consolvo T, Fuchizawa C, Otsuka M, Nakagawa T, Hayashi A. Analysis of retinal vessels in eyes with retinitis pigmentosa by retinal oximeter. *Acta Ophthalmol.* 2014 Nov 17 : doi:10.1111/aos.12597.

Tojo N, Otsuka M, Miyakoshi A, Fujita K, Hayashi A. Improvement of fluctuations of intraocular pressure after cataract surgery in primary angle closure glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 May 27.

Tojo N, Oka M, Miyakoshi A, Ozaki H, Hayashi A. Comparison of fluctuations of intraocular pressure before and after selective laser trabeculoplasty in normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma.* Oct-Nov ; 23 (8) : e138-43.

2. 学会発表

Hayashi A. Retinal oximetry in patients with retinitis pigmentosa and optic atrophy. OXIMETRY WORKSHOP, 2014 Jan 17-18, BIRMINGHAM, UK.

Nakamura T, Tojo N, Oiwake T, Fuchizawa C, Hayashi A. Macular Photoreceptor Changes in Adaptive Optics Images of Patients with Retinitis Pigmentosa. WOC 2014, Apr 2-6, Tokyo.

Tojo N. Comparison of Fluctuations of Intraocular Pressure before and after Cataract Surgery in Primary Angle Closure Glaucoma Patients. WOC 2014, Apr 2-6, Tokyo.

Ueda Consolvo T, Fuchizawa C, Otsuka M, Nakagawa T, Hayashi A. Oxymap T1 Analysis of Retinal Vessels in Eyes with Retinitis Pigmentosa. WOC 2014, Apr 2-6, Tokyo.

H. 知的財産権の出願、登録状況
なし

病眼における網膜の画像診断の有用性および限界に関する研究
（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は重要である。これまで OCT による後極網膜の断層像、SS-OCT による硝子体から脈絡膜までの把握、眼底自発蛍光 FAF の網膜変性部位の評価の意義を示してきた。しかし、手術などによる眼球変形や中間透光体の混濁による画像診断への影響は不明である。今回、超広角眼底撮影装置 Optos 200Tx およびその FAF 撮影の眼球変形眼での有用性と注意すべきアーティファクトについて検討した。

A. 研究目的

昨年度までに網膜光干渉断層計（OCT）や眼底自発蛍光（FAF）検査、超広角眼底撮影装置である Optos 200Tx の画像診断の進歩が、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重要な検査法であることを検討してきた。今回は、角膜などの中間透光体混濁状態における各検査法の有用性を検討し手術などで中間透光体が混濁した際の検査の限界などについて検討した。また、STS が実際に手術施行された場合に眼球の変形や炎症出血などの合併症が生じ得ることを想定して眼球変形眼における swept source OCT (SS-OCT) の意義を検討した。さらに、網膜下大量出血が生じた場合の新しい手術法について検討する。

B. 研究方法

（1）角膜あるいは中間透光体混濁例における Optos 200Tx の意義を検討する。

A: 角膜に異物（inlay）挿入例、白内障あるいは後発白内障例、硝子体出血あるいは星状硝子体例、散瞳不良例の Optos 200Tx の撮影結果や撮影方法の検討。

B: 角膜異物（inlay）挿入モデル眼における Optos 200Tx 撮影結果や撮影方法の検討。

（2）眼球変形眼における swept source OCT (SS-OCT) の意義を検討する。

A: 強度近視眼、黄斑円孔網膜剥離術前術後例、乳頭あるいは脈絡膜コロボーマ例、乳頭ピット黄斑症候群術前術後例、強膜短縮眼の SS-OCT 所見の検討。

B: STS 挿入眼を想定して、網膜下あるいは脈絡膜出血例の SS-OCT 所見の検討。

（3）網膜下大量出血の手術例の検討。

（4）炎症あるいは血管新生に関する因子の検討。

（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

1) 角膜あるいは中間透光体混濁例における Optos 200Tx の有用性

A: 角膜 inlay 挿入例や小瞳孔例においては、眼球方向を工夫することで多くの症例で通常眼と同様な広角で周辺眼底が記録可能であった。

白内障や後発白内障は眼底写真に投影されることが多く、それが眼底病変の判定にかなり影響する可能性があった。

硝子体出血や星状硝子体例では混濁の程度が軽度であれば通常の眼底写真よりも眼底所見の把握に有用であるが、中等度以上であると Optos 200Tx の FAF（自発蛍光）で多少の有用性はあるものの、陰影が写し出されることもあり有用性が明らかとならなかった。

B: 角膜 inlay 挿入モデル眼における Optos 200Tx の眼底写真の後極と周辺の拡大率の差が撮影する方向によって異なった。したがって、角膜 inlay 挿入眼で撮影する場合、眼位による眼底写真の拡大率の相違を考慮した判定が必要であることが示唆された。

2) 眼球変形眼における swept source OCT (SS-OCT) の有用性

A: 強度近視眼の後部ぶどう腫による変形した網膜硝子体断面像の病質は SD-OCT に比較して供覧する範囲が広く鮮明に病質できる深度の幅が

広いために明らかにSS-OCTは優位であった。

乳頭・脈絡膜コロボーマ、乳頭ピット眼におけるSS-OCTはコロボーマ内の病変を評価するのに非常に有用であり乳頭部で篩状板欠損を判定することも可能であった。

強度近視眼の黄斑円孔網膜剥離術前術後、強膜短縮の術前術後の強膜及び脈絡膜の形態変化の評価にSS-OCT所見は有用であり、STS手術時の術前術後評価に必要な検査となると確認できた。

B: 網膜下出血におけるSS-OCT検査はSD-OCTよりも出血下の組織像の推定に有用であるが、出血が網膜厚以上の深度があると出血下組織の病質は困難であった。

(3) 網膜下大量出血の手術において、tPAを網膜下に注射して硝子体内ガス投与を施行することは出血の移動率を高めるのに結うようであった。しかし、出血が眼底1象限以上に及ぶ非常に大量な場合は、網膜下にtPAとともに空気を注入する方法がより移動率を高める症例を経験した。しかし、黄斑円孔や硝子体出血の残存による再手術を必要とする可能性は高いと考えられた。

(4) 硝子体手術における硝子体採取検体を対象に炎症あるいは血管新生に関与するmicroRNAについて検討した。増殖糖尿病網膜症と黄斑円孔例を比較して眼内で血管新生や線維血管増殖膜の形成に関与する複数のmicroRNAを同定した。

D. 考察

STS挿入によって眼球は変形することが予測される。その際のOptos 200Txの超広角眼底撮影及びSS-OCT所見は、経時変化を評価するのに重要な指標となると考えられた。その際、散瞳不良や中間透光体混濁が生じる可能性があり、そのOptos 200TxやSS-OCT検査における眼底拡大率やアーチファクトに関して注目する所見があることがわかった。

網膜下出血などの合併症が生じた場合の対応に関して、出血量によっては網膜下ガス注入やtPA投与を検討する意義があることが示唆された。

眼内炎症や血管新生に関わる物質にmicroRNAも関与するものがあることは示唆され、網膜色素変性などのSTS対象眼においてもmicroRNAの変化を検討する意義があると考えられた。

E. 結論

眼球変形を誘発する可能性のあるSTS挿入眼の画像評価にSS-OCTやOptos200Tx撮影は有用であるが、条件によってその画像の読影に注意する必要があると考えられた。また、対象となる色素変性性病態の解明のためにmicroRNAなどの生理活

性物質にも注目することは新たな治療法の開発に有用と考えられた。

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

1) Inoue M, Bissen-Miyajima H, Arai H, Hirakata A: Retinal images viewed through a small aperture corneal inlay. *Acta Ophthalmol* 92:e168-9, 2014.

2) Itoh Y, Inoue M, Rii T, Ando Y, Hirakata A: Asymmetrical recovery of cone outer segment tips line and foveal displacement after successful macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55:3003-11, 2014.

3) Inoue M, Bissen-Miyajima H¹, Arai H², Noda T³, Ohnuma K⁴, Hirakata A (¹Tokyo Dental College Suidobashi Hospital, the Department of Ophthalmology, Tokyo, ²the Minatomirai Eye Clinic, Yokohama, ³National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, ⁴Chiba University, the Department of Medical System Engineering, Faculty of Engineering, Chiba): Image quality of grating target in model eye when viewed through a small-aperture corneal inlay. *J Cataract Refract Surg* 40:1182-91, 2014.

4) Rii T, Itoh Y, Inoue M, Hirota K, Hirakata A: Outer retinal morphological changes and visual function after removal of epiretinal membrane. *Can J Ophthalmol* 49:436-42, 2014.

5) Hirota K, Keino H, Inoue M, Ishida H, Hirakata A: Comparisons of microRNA expression profiles in vitreous humor between eyes with macular hole and eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Jun 27. [Epub ahead of print]

6) Yokota R, Koto T, Inoue M, Hirakata A: Ultra-wide-field retinal images in an eye with a small-aperture corneal inlay. *J Cataract Refract Surg* 41:234-6, 2015.

7) Inoue M, Itoh Y, Rii T, Kita Y, Hirota K, Kunita D, Hirakata A: Spontaneous resolution of peripapillary retinoschisis associated with glaucomatous optic neuropathy. *Acta Ophthalmol*. 2014 Nov 11. [Epub ahead of print]

8) Inoue M, Shiraga F, Shirakata Y, Morizane Y, Kimura S, Hirakata A: Subretinal injection of

recombinant tissue plasminogen activator for submacular hemorrhage associated with ruptured retinal arterial macroaneurysm. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Nov 25. [Epub ahead of print]

9) Inokawa S, Watanabe T, Keino H, Sato Y, Hirakata A, Okada AA, Fukuda K, Fukushima A, Umezawa K: Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, reduces chemokines and adhesion molecule expression induced by IL-1 β in human corneal fibroblasts. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Dec 18. [Epub ahead of print]

10) Hirota K, Itoh Y, Rii T, Inoue M, Hirakata A: Correlation between foveal interdigitation zone band defect and visual acuity after surgery for macular pseudohole. Retina. 2014 Dec 29. [Epub ahead of print]

2) Hirakata A, Ando Y, Yokota R, Orihara T, Kunita D, Hirota K, Koto K, Inoue M: Vitrectomy and scleral shortening in patients with macular hole retinal detachment or myopic traction maculopathy. 29th Meeting of the Club Jules Gonin, Zurich, Switzerland, 2014.9.3-6.

3) 佐野公彦, 北善幸, 国田大輔, 折原唯史, 廣田和成, 厚東隆志, 井上真, 平形明人: 網膜剥離を伴う朝顔症候群における Optos 超広角蛍光眼底造影検査の検討. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸市, 2014.11.13-16.

4) 安藤良将, 平形明人, 横田怜二, 廣田和成, 厚東隆志, 森山無価¹, 大野京子¹, 井上真 (1 医科歯科大): 強度近視牽引性黄斑症の強膜短縮術前後の MRI 所見. 強度近視研究会, 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸市, 2014.11.13-16.

2. 学会発表

1) Hirota K, Keino H, Inoue M, Hirakata A: MicroRNA Expression Profiling in Vitreous Humor from Patients with Macular Hole. World Ophthalmology Congress 2014, Tokyo, 2014.4.2-5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

図 1 皮質白内障による Optos200Tx 広角眼底写真のアーティファクト所見。
右眼 Optos200Tx 写真。

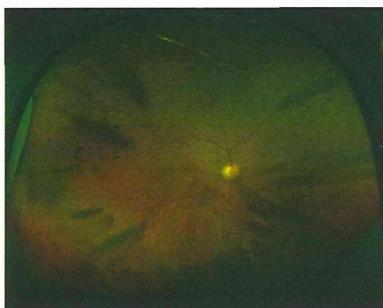


図2 51歳女性 右眼網膜剥離術後復位しているが、白内障術後の水晶体囊の収縮によるアーティファクトが眼底記録を邪魔した。

A) 右眼 Optos200Tx 写真。B) Optos200Tx FAF 写真。前囊収縮の影。

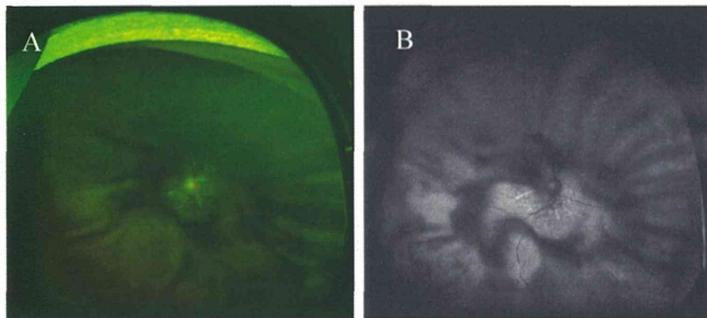


図3 76歳女性 $V_s=0.1$ 左眼星状硝子体症で眼底透見困難。Optos200Tx 広角眼底写真で通常眼底写真より眼底記録が可能となるが、詳細把握に限界があった。

A) 左眼後極眼底写真。B) Optos200Tx 写真。C) Optos200Tx FAF 写真。

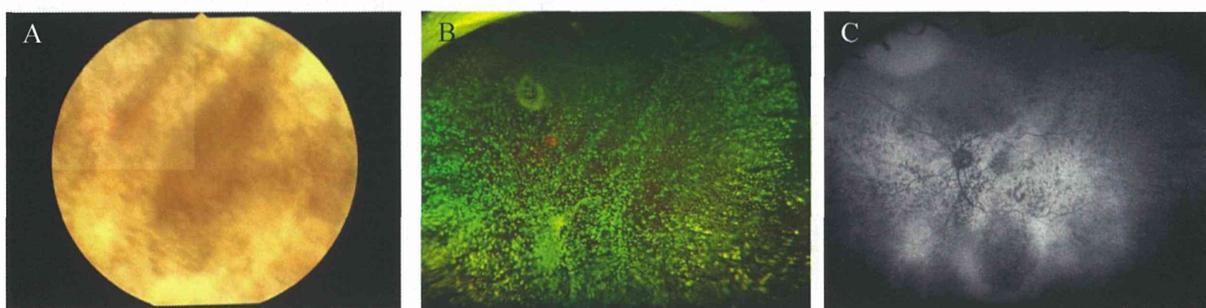
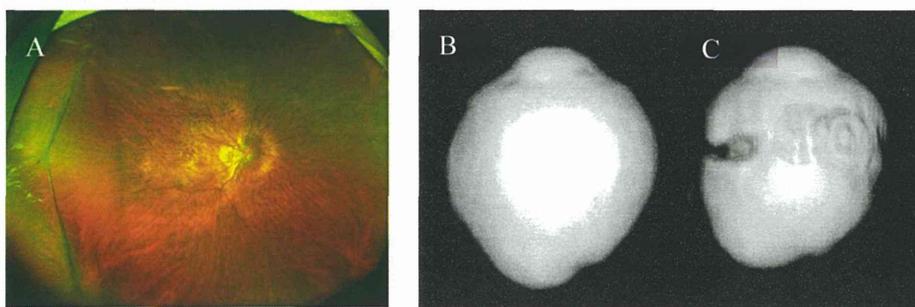


図4 62歳女性 黄斑円孔網膜剥離

A) 右眼術後 Optos200Tx 眼底写真。耳側強膜短縮術を施行し網膜は復位した。広範囲の眼底写真で耳側強膜が内観されているのが評価できる。B) 右眼眼球 3D MRI (術前)。C) 右眼眼球 3D MRI (術後)。術前後で眼球の変形の程度が判定できる。



STS型人工網膜システムの術式の検討（頭蓋部に関して）

研究分担者 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 圓尾 知之 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 特任研究員

研究要旨：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）の実用化をめざすにあたり、本年度は前年度に引き続き慢性臨床試験を行うべく3例目のデバイス埋植を行った。安全で低侵襲なSTSデバイス（頭部）埋植の術式ならびにデバイスの改善を検討し施行した。さらに、慢性試験を終了し患者からSTSデバイスを摘出した。

A. 研究目的

研究分担者である脳神経外科のパートでは、脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)法の慢性臨床試験を行うに際し、1年間の慢性臨床試験に対応できるデバイスの埋植方法を確立することを目的とした。具体的には、安全かつデバイスが損傷されることなく、安定して作動する頭部装置の埋植方法を検討すること、ならびにそれに応じた頭部デバイスの形状の改良を行うこと、さらに実際の埋植を行うことが目的となる。また、今年度は慢性臨床試験が終了した患者からデバイスを患者の安全を保ちつつデバイスを最も損傷なく摘出すことも目的とした。

B. 研究方法

1. 被験者への埋植方法の検討

術前のCT、MRIの画像を撮像し、そのデータからの植え込み位置のシュミレーションを行う。対象患者の頭部を3次元で再構成し皮膚、頭蓋骨の形状を把握したうえで、皮膚切開部位、筋層の取り扱い、埋植位置、頭蓋骨の切削などの手順を決定する。本年度はMRIの情報を用いず、CTからの情報のみで手術計画が施行できるかの検討を行った。

2. 被験者への埋植

上記で検討した手順、方法に従い慢性臨床試験にむけたSTSデバイス（頭部）の埋植を行った。

3. 試験終了被験者からのデバイスの摘出
検査が終了した被験者から、デバイスを安全かつ、最小限の損傷で摘出した。

C. 研究結果

1. 被験者埋没方法の検討

対象患者の術前にthin slice でCTを撮影し、3次元で再構築し骨の形状を観察した。側頭筋の位置、

頭蓋骨の厚さ、頭蓋骨の形状から頭部デバイスの埋植位置の決定を行った。特に、骨の厚さに注目し、デバイスの厚さと比較し、骨切削の量を決定した。

まず、皮膚切開はデバイスやリード上に設置されない様に、耳介から後方に凸を持つ円弧状に行う。デバイスのチタン部分は側頭筋下に設置し、頭蓋骨を切削しスクリューで固定する。

通信コイル部分は、側頭筋下に設置すると皮膚からの距離のため通信の安定性の懸念が生じることから側頭筋に切開を設けその部分から通信コイル部分を皮下（筋膜上）に導出し固定する。余剰のリードはできるだけ側頭筋下に留置する。

以上のような術前計画とした。

前年と同様術前にCT、MRIの画像データを収集した。CTから、骨の厚さや彎曲度を観察し、デバイスを固定するために可能な切削部位と厚さを予測した。その結果では骨の厚さよりデバイスの方の方が大きい部位があり、デバイスの一部が頭蓋骨の表面より数mm程度膨隆することが予想された。しかし、安全性の面から、硬膜を露出するまで頭蓋骨を切削せず、デバイスのわずかな膨隆を容認した。

頭部MRIは手術計画に利用しなかったが、デバイス植え込みのため今後1年間に渡りMRI撮像が不可能であることが予測されるため、脳内病変のスクリーニング目的に利用した。

2. 被験者への埋植

慢性臨床試験用の人工視覚システムの埋植は2014年6月19日ならびに10月3日に施行した。

対象はそれぞれ被験者2；61歳男性、被験者3；43歳男性であり、いずれも網膜色素変性症の患者である。

手術は2例とも以下のように施行した。

術前 頭部皮切のマーキング（局所麻酔手術

前)

右側頭筋後縁より約2 cm後方を凸とするL字状の皮切線を設定し（切開創Ⅰ）、その皮切線に沿って幅1 cm程度剃毛した。

局所麻酔での強膜ポケット位置の決定後に全身麻酔導入

次に、頭部、眼窩縁の切開創を決定し、それらの創部、眼窩部の手術ができ、かつ頭部をローテーションできる様にドレーピングを行った。

眼科での眼窩内電極留置に引き続き、仰臥位で頭部を約45°左へ回旋させた状態で固定した。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3 mmの骨溝を3 mmのスチールバーでのドリリングで作成した。

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、シリコン性の固定具を利用し、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下前方へ皮弁を翻転させ、電気メスで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6 mmのスチールバーでドリリングした。一部で硬膜が露出したが、薄く頭蓋骨の内板を残した。次にトロッカ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。デバイス表面を側頭筋で覆うように側頭筋膜を3-0バイクリルで縫合閉鎖し、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。

被験者3で、閉創前の作動性チェック時にアンテナ中心部にあるマグネットが脱落していたことが、術後に判明し、翌々日に側頭部の創を一部開創し、磁石を再装着した。

術後も同様にCT、レントゲンを撮影し、デバイスが計画通りに留置されていることを確認している（図1A, B）。また創部の問題も認めていない。

本年度内は両被験者とも感染などの合併症を認めず、またデバイスの作動性に問題は認めてい

ない。

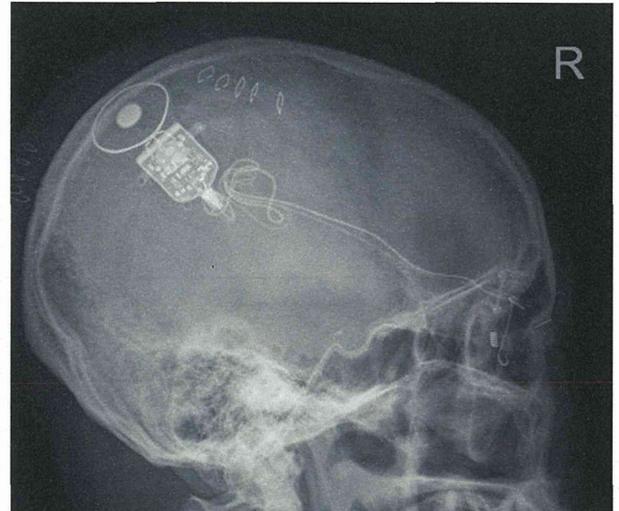


図1A 患者3での術後の頭部レントゲン（側面）

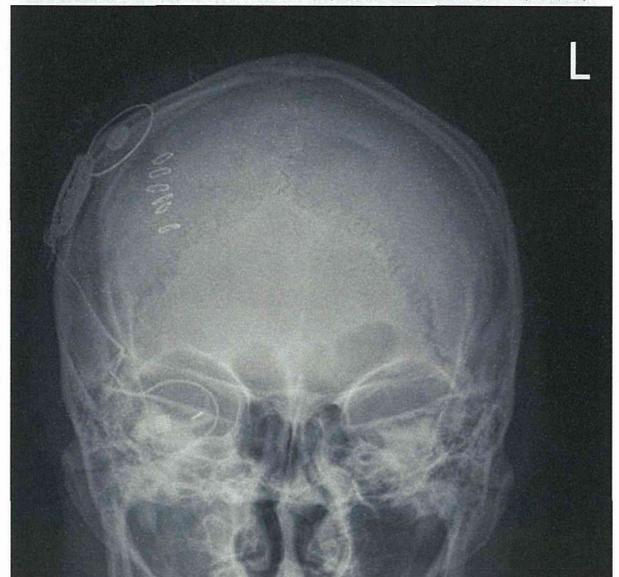


図1B 患者3での術後の頭部レントゲン（正面）

3. 試験終了被験者からのデバイスの摘出

2015年2月12日に昨年度1月にデバイスの植え込みを施行した被験者1からのデバイスの摘出を以下の通り施行した。

頭部を約75度左に傾け、頭部の層を剃毛、消毒、さらに眼窩縁と眼窩周囲を消毒し、ドレーピングを行った後、頭部を正中に回旋した。

1%Eキシロカイン施注後、右眼窩縁に沿った前回の1.5 cmの創を切開し、orbital ridge に向けて剥離した。容易に前回留置したチタンプレートを確認でき、全周性に剥離した。スクリューを2本とも外し、チタンプレートとシリコン固定具を一塊として除去した。次にケーブルをシリコンの固定板から持ち上げ、眼窩側で斜めに太いリード、細いリードの順で切断した。シリコン板を取り出し、新しいチタンプレートを2ヶ所でスクリュー

固定し眼窩縁を再建した。皮下を2針で固定した。

頭を正中に向け、眼科手術を行い、電極を剥離摘出した。眼科手術終了後再び頭部を左に回旋した。

1%Eキシロカイン施注後、J字型の前の創の一部を切開した。耳側の2cmほどの創は切開せずしなかった。まず、筋膜上で剥離し、シリコンのアンテナ部分を確認し剥離した。癒着は認めなかった。その後、筋膜の下にはいり、チタン部分を剥離した。スクリューを2本抜去し、デバイスは容易に持ち上げることができた。わずかに接続部で癒着を認めたが、容易に剥離できた。ケーブルも抵抗なく抜去できた。

眼窩縁の創部を開創し、残存ケーブルがないことを確認した。

骨の切削部分は生体活性セラミックスの骨補填材セラタッチ（ミズホ株式会社）で充填した。

創部を洗浄後、眼窩縁の創はバイクリル、PDS、ダーマルボンドで閉創、頭部はバイクリル、ステープラで創々に閉創した。

翌日のCTで残存物のないこと、整容的な骨形成がなされていることを確認した（図2）。また肉眼的にもデバイスの損傷は認めていない。

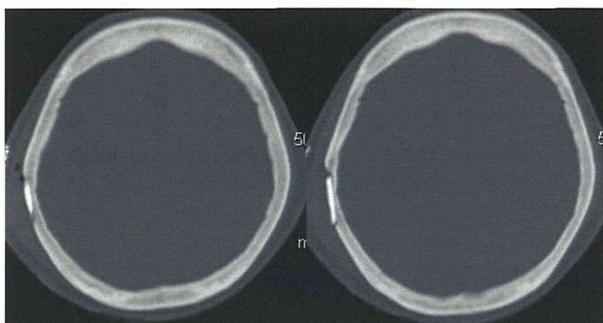


図2 患者1 デバイス抜去後の頭蓋骨CT画像

D. 考察

これまでのビーグル犬、あるいは短期臨床試験の経験に加えて、昨年度、患者1に施行した経験から、今年度の手術方法、手順を作成した。

眼窩縁でのリードと骨縁の摩擦を防ぐ方法は従来どおり、シリコンでリードを覆いチタンプレートでシリコンを固定する方法を引き続き採用した。

患者1で大きなトラブルを認めなかったことから、基本的には昨年度に用いた方法を踏襲した。手術計画では、本年度はCTデータのみで行い、MRIデータは用いずに施行した。頭蓋骨の厚さには個人差があり、頭蓋骨の切削する厚さには注意が必要であることが確認できた。また、デバイス

は3ヶ所で固定することが可能であるように設計されているが、その形状や骨の厚さのため、せいぜい2ヶ所で固定するのみであった。しかし、本方法で固定の問題となることはなかった。

また、昨年度の患者1を含めて、これまでの3例では観察期間に明らかな断線や感染などの合併症は認めず、本手術方法で長期の植え込みに耐えうると判断された。

また、同様に患者1ではデバイスの摘出術を施行したが、肉眼的にはデバイスの明らかな損傷を認めていない。また、被験者にも明らかな合併症や創部の問題、整容面での問題を認めていない。

E. 結論

脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)法での人工視覚システムの1年間の留置を行う慢性臨床試験、頭部装置は安全に施行できた。感染や通信についても観察期間では問題を認めず、基本的には本手術法でさらなる長期観察ができるものと考えられた。

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

1. Khoo HM, Kishima H, Tani N, Oshino S, Maruo T, Hosomi K, Yanagisawa T, Kazui H, Watanabe Y, Shimokawa T, Aso T, Kawaguchi A, Yamashita F, Saitoh S, Yoshimine T. Default mode network connectivity in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurosurgery, in press.

2. Hirata M, Morris S, Sugata H, Matsushita K, Yanagisawa T, Kishima H, Yoshimine T. Patient-specific contour-fitting sheet electrodes for electrocorticographic brain machine interfaces. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 5204-7. 2014

3. Severely affected ALS patients have broad and high expectations for brain-machine interfaces. Kageyama Y, Hirata M, Yanagisawa T, Shimokawa T, Sawada J, Morris S, Mizushima N, Kishima H, Sakura O, Yoshimine T. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 15(7-8):513-9. 2014

4. Morris S, Hirata M, Sugata H, Goto T, Matsushita K, Yanagisawa T, Saitoh Y, Kishima H, Yoshimine T. Patient Specific Cortical Electrodes for Sulcal and Gyral Implantation.

IEEE Trans Biomed Eng. 2014 Jul 11. [Epub ahead of print]

5. Nakanishi Y, Yanagisawa T, Shin D, Chen C, Kambara H, Yoshimura N, Fukuma R, Kishima H, Hirata M, Koike Y. Decoding fingertip trajectory from electrocorticographic signals in humans. Neurosci Res. 85:20-7. 2014c

6. Ishihara M, Mochizuki-Oda N, Iwatsuki K, Kishima H, Ohnishi Y, Moriwaki T, Umegaki M, Yoshimine T. Primary olfactory mucosal cells promote axonal outgrowth in a three-dimensional assay. J Neurosci Res. 92(7):847-55. 2014

7. Khoo HM, Kishima H, Hosomi K, Maruo T, Tani N, Oshino S, Shimokawa T, Yokoe M, Mochizuki H, Saitoh Y, Yoshimine T. Low-Frequency Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized, Clinical Trial. Mov Disord. 29(2):270-4, 2014.

2. 学会発表

1. 貴島晴彦、押野 悟、香川尚己、橋本直哉、吉峰俊樹 てんかん原性良性脳実質内腫瘍に対する脳回単位の軟膜下摘出法 第 19 回日本脳腫瘍の外科学会 2014/09/12 東京 口演
2. 押野 悟、貴島晴彦、枝川光太郎、柳澤琢史、小林真紀、谷 直樹、圓尾知之、クローウミン、細見晃一、平田雅之、下野九理子、青天目 信、大菌惠一、吉峰俊樹 小児難治性てんかんに対する半球・多脳葉離断術の機能予後 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 シンポジウム
3. 貴島晴彦、押野 悟、柳澤琢史、枝川光太郎、小林真紀、圓尾知之、クローウミン、谷 直樹、下野九理子、青天目 信、平田雅之、大菌惠一、吉峰俊樹 年齢による特徴に合わせた小児のてんかん外科治療 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 シンポジウム
4. 枝川光太郎、柳澤琢史、貴島晴彦、押野 悟、Khoo Hui Ming、小林真紀、井上 洋、平田雅之、吉峰俊樹 周術期てんかん患者における Cross-Frequency Coupling の観点からの発作時頭蓋内脳波解析 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 ポスター
5. 小林真紀、貴島晴彦、押野 悟、枝川光太郎、柳澤琢史、Khoo Hui Ming、谷 直樹、圓尾知之、平田雅之、吉峰俊樹 幼児てんかん患者に対する頭蓋内電

極留置術における術中・周術期の工夫点 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 ポスター

6. 柳澤琢史、貴島晴彦、枝川光太郎、小林真紀、押野 悟、井上 洋、菅田陽怜、平田雅之、細見晃一、清水豪士、吉峰俊樹 安静時脳磁図によるてんかんネットワークの評価 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 ポスター
7. 谷 直樹、貴島晴彦、Khoo Hui Ming、押野 悟、圓尾知之、細見晃一、吉峰俊樹 側頭葉てんかん患者の言語性機能障害に伴う resting state network の変化 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 ポスター
8. 平田雅之、柳澤琢史、貴島晴彦、押野 悟、枝川光太郎、井上 洋、小林真紀、下野九理子、吉峰俊樹 大阪大学医学部附属病院における 4 年間 1424 件の脳磁図検査実績 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/16 東京 シンポジウム
9. 貴島晴彦、谷 直樹、Khoo Hui Ming、柳澤琢史、押野 悟、細見晃一、平田雅之、吉峰俊樹 画像で示す高次機能障害における脳機能結合の変化 第 38 回日本脳神経 CI 学会総会 2015/02/14 名古屋 シンポジウム
10. 細見晃一、モリス シェイン、坂本知三郎、田口潤智、木下雄介、圓尾知之、影山 悠、後藤雄子、清水豪士、押野 悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一 脳卒中後運動機能回復を目指した反復経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/16 東京 シンポジウム
11. 平田雅之、柳澤琢史、モリス シェイン、影山 悠、貴島晴彦、鈴木隆文、横井浩史、神谷之康 体内埋込型ブレイン・マシン・インターフェイスの展開と課題 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/16 東京 シンポジウム
12. 押野 悟、貴島晴彦、平田雅之、谷 直樹、細見晃一、圓尾知之、枝川光太郎、Khoo Hui Ming、柳澤琢史、後藤雄子、小林真紀、清水豪士、井上 洋、齋藤洋一、吉峰俊樹 脊髄損傷と神経変性疾患に対するバクロフェン髄腔内持続投与治療の長期経過と問題点 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/17 東京 シンポジウム
13. 貴島晴彦、押野 悟、枝川光太郎、後藤雄子、清水豪士、小林真紀、柳澤琢史、圓尾知之、Khoo Hui Ming、谷 直樹、平田雅之、吉峰俊樹 脳性まひに対するバクロフェン髄腔内投与療法の長期成績

- 第 54 回日本定位機能神経外科学会
2015/01/17 東京 シンポジウム
14. 圓尾知之、藤原 翔、後藤 惠、生塩之敬
ジストニアに対する脳深部刺激術の有効性と問題点 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/17
東京 口演
 15. 柳澤琢史、福間良平、清水豪士、細見晃一、貴島晴彦、押野 悟、平田雅之、神谷之康、吉峰俊樹、齋藤洋一 Decoded Neurofeedback による幻肢痛に対する新たなニューロモジュレーション 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/17
東京 口演
 16. 枝川光太郎、押野 悟、貴島晴彦、細見晃一、圓尾知之、永野大輔、川端修平、Khoo Hui Ming、小林真紀、柳澤琢史、吉峰俊樹
難治性振戦に対し PSA-DBS を実施した後 Vim-DBS を追加したパーキンソン病の 1 症例 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/17 東京 口演
 17. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷直樹、圓尾知之、柳澤琢史、枝川光太郎、井上 洋、平田雅之、小林真紀、吉峰俊樹
難治性てんかんの術前評価に対する開頭下のフレームレスイメージガイド定位手術による深部電極留置術 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/02
東京 口演
 18. 圓尾知之、貴島晴彦、押野 悟、谷直樹、細見晃一、クー ウイミン、枝川光太郎、小林真紀、吉峰俊樹 レーザースペックル脳血流計と脳波同時解析を用いたてんかんモデル動物における脳機能解析 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/02 東京 口演
 19. 押野 悟、貴島晴彦、平田雅之、柳澤琢史、枝川光太郎、クー ウイミン、井上 洋、谷直樹、圓尾知之、細見晃一、小林真紀、清水豪士、吉峰俊樹 てんかんの病態からみた頭蓋内脳波の有用性について 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/03 東京 口演
 20. 平田雅之、柳澤琢史、井上 洋、貴島晴彦、押野 悟、細見晃一、下野九理子、吉峰俊樹 大阪大学医学部付属病院における脳磁図利用実績 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/03
東京 口演
 21. 柳澤琢史、貴島晴彦、枝川光太郎、谷直樹、押野 悟、平田雅之、井上 洋、菅田陽伶、細見晃一、小林真紀、清水豪士、吉峰俊樹
imaginary coherence を用いた脳磁図によるてんかんのネットワーク診断 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/02 東京 ポスター
 22. 枝川光太郎、貴島晴彦、柳澤琢史、井上 洋、小林真紀、Khoo Hui Ming、細見晃一、圓尾知之、平田雅之、吉峰俊樹 周術期てんかん患者における Cross-Frequency Coupling の観点からの発作時頭蓋内脳波解析 2014/10/02 東京 ポスター
 23. 細見晃一、圓尾知之、清水豪士、後頭雄子、松崎大河、増村成嗣、押野 悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、 一時運動野刺激療法の新展開 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会 2014/10/09
東京 シンポジウム
 24. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、谷直樹、押野 悟、圓尾知之、細見晃一、柳澤琢史、数井裕光、渡辺嘉之、吉峰俊樹
特発性正常圧水頭症の臨床症状と Default Mode Network との関係 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会 2014/10/09 東京 口演
 25. 谷直樹、田中將貴、圓尾知之、後藤 惠、生塩之敬、貴島晴彦、吉峰俊樹
選択的段階的両側視床下核刺激術の試み 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会 2014/10/09 東京 ポスター
 26. 枝川光太郎、柳澤琢史、貴島晴彦、押野 悟、井上 洋、Khoo Hui Ming、圓尾知之、齋藤洋一、吉峰俊樹 周術期てんかん患者における Cross-Frequency Coupling の観点からの発作前の頭蓋内脳波解析 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会 2014/10/10 東京 口演
- 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

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

「臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討」

研究分担者 梅垣 昌士 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 特任研究員

研究要旨：我々は、進行した網膜色素変性症患者に対する視力回復法として、本邦独自の人工視覚システムである脈絡膜上経網膜電気刺激(STS)法を、デバイス開発メーカー（株 NIDEK）とコンソーシアムを組織して開発に取り組み、既に2010年に、大阪大学医学部倫理委員会での承認を経て、9チャンネル(Ch)の慢性埋め込み型システムを2名のRPの患者に対して1ヶ月間埋植し、箸箱を認識して把持することが可能であることを示した。我々は、人工視覚の実用化に向けて高レベルの医学研究と方式を採っており、本研究課題においては、電極数を9Chから49Chに増加させ、「読書可能な」人工網膜を実用化することを目的とする。平成24-25年度は、49Chの慢性埋め込み型システムのパーツ（協力企業（株）Nidek 製作）の安全性・有効性試験（家兔，ネコ）を行った後49Chのトータルシステムの安全性試験（イヌ）を行い、最適な刺激パラメータを網膜機能画像を用いた動物実験等により検討した。さらに人工網膜の適応を決定するための低視力者の視力評価法、および適応基準の確立を行っている。平成26年度には多施設で慢性臨床試験(pilot study)の実施を目指していることから、平成24年度はその実施に向けた施設内での体制整備と研究デザインの検討を分担研究として行った。本研究は、現在治療方法がない網膜変性による視覚障害者に、復明の希望を与えるものであり、実用化してこれらの患者が自立した生活を送れる様になれば、介護に要する社会福祉の負担を軽減することにもなる。更に、本人工視覚システムが普及すれば、現在欧米中心の人工臓器技術に対して、わが国より発信できる新技術に繋がるものと期待される。

A. 研究目的

昨年度に引き続き、研究代表者らが開発を進める49Chによる脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）法デバイスの臨床試験実施にあたっての必要な情報収集等を行う。

B. 研究方法

1) 研究プロトコル策定

研究内容に関する関連資料・データ収集を行うとともに、研究デザイン策定・実施にかかる参考資料収集を行った。

（倫理面への配慮）

今年度の研究活動内容においては特段倫理面で配慮を要する事項はなかった。

C. 研究結果

1) 研究プロトコル策定

本研究の臨床研究プロトコルデザイン策定にあたり、神経眼科領域ならびにプロトコルデザイン策定に関して必要と思われる基礎資料収集を昨年度に引き続き行った。

D. 考察

今年度は、当初計画通り、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部におけるサポート体制のもと、プロトコル策定を終え、慢性臨床試験を開始した。今後将来的な治験の実施を見据え、現在実施中の臨床試験において生じうる問題点を十分観察し、さらなる情報収集を継続すべきと考えられた。

E. 結論

当初計画通り、今年度より慢性臨床試験が開始された。

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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

人工網膜術後のリハビリテーション法の開発—視線移動の研究

研究分担者 北澤 茂

大阪大学大学院生命機能研究科・脳神経工学講座 /医学系研究科・脳生理学 教授

研究要旨：人工視覚を使った対象認知のリハビリテーション法開発のために、健常被験者の視線移動の時系列の規則性を解析し、定量的なモデルとして表現できるかどうかを検討した。その結果、我々の脳は視界の中の顔に強く注目し、顔の動き、大きさ、新規性、口の動き、の4項目の線形和で定義される「顔の顕著性」が最も大きい顔を選んで視線を移動させることが明らかになった。この成果は「顔を認知して見る」という行動を回復するためのリハビリテーションに応用可能である。

A. 研究目的

視覚を失うことによって生じる困難は多岐にわたる。相手の顔の位置を知り、適切なタイミングで見ることができないこともその一つである。人工視覚は、顔を適切なタイミングで見るという行動を回復するためにも応用することができるはずである。

健常被験者が映画やテレビを見るとき視線の移動のタイミングと対象は、登場人物がいる場面では驚くほど類似している(Nakano et al., 2010a; Shepherd et al., 2010)。しかし、自閉症者はこのような定型的な視線の移動を示さない(Nakano et al., 2010b)。また、Kochらはコントラストや明度や色の変化などの物理的な特徴量で定義される目立つ場所（顕著性の高い場所）を見するというモデル(Itti and Koch, 2001)を提唱してきたが、このモデルでは全く説明できないことも報告されている(Shepherd et al., 2010)。一体、どのような規則に従って、われわれは複数の顔から一つを選んで眼を向けているのだろうか。本研究では、映画やテレビを見る際の、定型的な視線の移動パターンを、定量的なモデルとして表現することを目的とした。

B. 研究方法

対象：24名の健常自発参加者を対象として研究を行った。参加者には規定の謝金を支払った。
刺激と課題：被験者は顔を顎台に載せた状態で、

前方の画面に提示されるビデオ画像を視聴した。およそ6秒の短いビデオクリップ12本を0.5秒のブランクをはさんで編集した約77秒（2237フレーム）のビデオ画像を刺激に用いた。被験者は異なる4条件（順方向再生・音あり、順方向再生・音なし、逆方向再生・音あり、逆方向再生・音なし）の4条件でビデオを視聴した。

計測：刺激を視聴する際の視線を50Hzで計測した（Tobii, X50, Tobii Technology AB）。

解析：各フレームにおいて、すべての顔の眼、口、鼻の位置を登録し、被験者ごとに視線位置と顔の距離に基づいてどの顔を見ているかを判別した。その上で、それぞれの顔を見ている被験者の割合（顔の視聴率）を計算した。

多次元尺度法による視線パターンの比較：24被験者の4条件の視線パターン（96個）、Kochの顕著性モデルが予測する視線パターン（7個）、視聴率が最も高い顔を選んで作った視線パターン（ピーク顔パターン）、を定量比較するために、お互いの距離を成分とする距離行列を作り、多次元尺度を適用して2次元平面状にプロットした。

顔顕著性モデル：それぞれの顔が持つ顕著性を1) 大きさ、2) 顔の動き、3) 口の動き、4) 新規性の4項の和として表現し、さらにすべての顔の顕著性の和で規格化した「顔顕著性」を定義した。どの顔を見るかの確率は顔顕著性を入力とするシグモイド関数で表現した（図1）。実際の顔の視