

経角膜電気刺激による神経保護効果に関する研究（分担研究課題）

研究分担者 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  
研究協力者 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

研究要旨：外傷性視神経症に対する経角膜電気刺激治療の比較試験を行った。通常の刺激群と弱い刺激群を比較した結果、通常の刺激群では、治療前に比べ統計学的に有意に視力が改善した。0.2logMAR以上の視力の改善率について、3ヶ月後では両群に差がなかったが、6ヶ月後では通常の刺激群は弱い刺激群に比べ大幅に視力が改善した。このように電気刺激は、単に視覚を再建するだけではなく神経保護効果があることが実証され、新たな治療の可能性が示された。

A. 研究目的

人工視覚は眼球に電極を埋植して電気刺激を行い擬似光覚を生じさせこれを用いて視覚情報を提示し、視覚を再建する。電気刺激の眼球（網膜視神経）に対する神経保護効果についてこれまで研究を行ってきた。本研究は、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））の実用化という研究課題の中で、電気刺激に対する網膜視神経への神経保護効果について検討した。今回は、外傷性視神経症患者を対象に経角膜電気刺激治療の比較臨床試験を施行し、網膜視神経に対する神経保護効果について検討した。

B. 研究方法

2012年1月から2014年4月に大阪大学医学部附属病院眼科を受診した外傷性視神経症患者のうち、矯正視力は、手動弁以上0.3以下で、年齢は8歳以上、性別は不問で、全身状態の問題のない患者25例25眼を対象とした。この25例をランダムに選択し、通常の刺激群 1mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分と、弱い刺激群 0.3mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分の2群に分けて刺激を行った。通常の刺激群は、17例17眼で年齢は、9-64歳（中央値 27歳）で平均logMAR視力は、1.49 ± 0.51で男女比13/4、ステロイドの点滴や内服治療有無については、治療有りが10眼で7眼は無しであった。弱い刺激群は、8例8眼で年齢は、17-52歳（中央値 40歳）で平均logMAR視力は、1.37 ± 0.69で男女比7/1、ステロイド治療有無については、6眼は治療有り、2眼は治療無しであった。視力、年齢、性差について両群に有意な差は見られなかった。

電気刺激治療は、1ヶ月毎に6回施行し、治療前と治療後3ヶ月、6ヶ月の視力の変化について検討した。0.2logMAR以上の変化があれば改善または悪化とし、それ未満であれば不変とした。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会での審議を経て、H22年12月24日より研究を行っている。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法に対する不利益、危険性の排除や説明と理解（インフォームドコンセント）

C. 研究結果

通常の刺激群、弱い刺激群ともに電気刺激治療による重篤な副作用は認めなかった。

治療前と治療3ヶ月後のlogMAR視力および治療前と治療6ヶ月後のlogMAR視力の関係について、図1に示す。

図1のように、弱い刺激群では、電気刺激治療後3ヶ月、治療後6ヶ月ともに統計学的に有意な視力の上昇は見られなかったが、通常の刺激群では、3ヶ月後、6ヶ月後ともに、治療前に比べ有意に視力が上昇した（3ヶ月 P=0.042、6ヶ月 P=0.0009 paired-t test）。

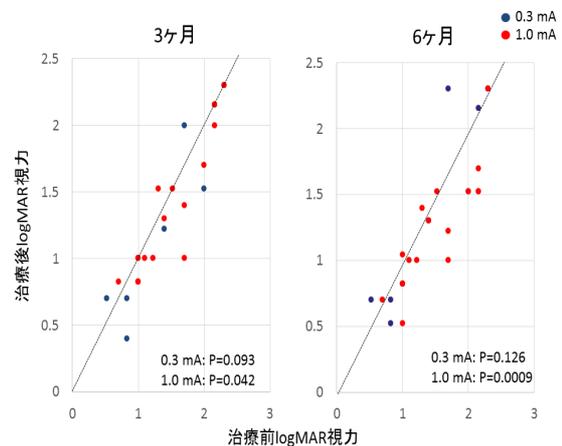


図1 刺激治療前後のlogMAR視力の変化

次に、治療前と治療3ヶ月後、6ヶ月後のlogMAR視力の差の変化について、図2に示す。

図2のように治療3ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.15であり、通常の刺激群では、平均logMAR視力の変化は、0.11であった。0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中4眼23.5%であった。一方、治療6ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.13であり、通常の刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.26であった。

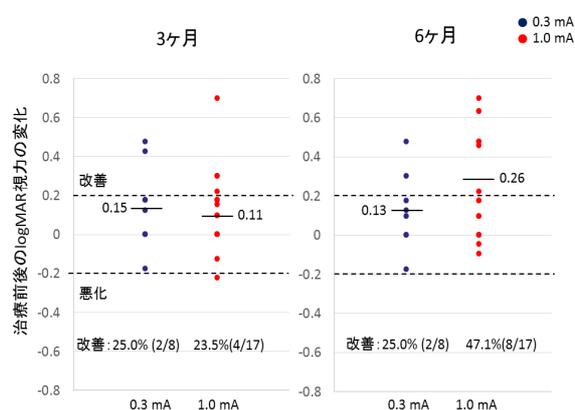


図2 治療前後のlogMAR視力の差の変化

0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中4眼23.5%であった。6ヶ月後では、通常の刺激群の改善率は、弱い刺激群の改善率に比べて大きいですが、カイ二乗検定では、両群の改善率に有意な差は見られなかった。

#### D . 考察

今回の検討の結果、通常の刺激群では、治療前に比べ統計学的に有意に視力が改善した。0.2logMAR以上の視力の改善率について、3ヶ月後では両群に差がなかったが、6ヶ月後では通常の刺激群は弱い刺激群に比べ大幅に視力が改善した。我々以前、ラットの視神経切断モデルを用いた研究で、電気刺激の刺激条件によって網膜神経節細胞の生存率に差が見られ、最適な刺激条件が存在することを見出した (Morimoto, et al, Exp Eye Res 2010)。今回の臨床試験の結果でも、刺激条件によって視力の改善率に差が見られたことから患者に対する治療においても同様に刺激条件によって差が見られたことから、電気刺激には神経保護効果があることが証明された。

#### E . 結論

電気刺激には、外傷性視神経症に対して神経保護効果が見られ、電気刺激は単に視覚を再建するだけではなく神経保護効果があることが実証され、新たな治療の可能性が示された。

#### 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

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) Mar. 2014

Kanda H, Mihashi T, Miyoshi T, Hirohara Y, Morimoto T, Terasawa Y, Fujikado T.: Evaluation of electrochemically treated bulk electrodes for a retinal prosthesis by examination of retinal intrinsic signals in cats. Jpn J Ophthalmol 58(4)p.309 Jul. 2014

Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T.: Asymmetric wavefront aberrations and pupillary shapes induced by electrical stimulation of ciliary nerve in cats measured with compact wavefront aberrometer. PLoS One 9(8) Aug. 2014

横山彩子、神田寛行、山口達夫、中村美紗子、松田卓爾、森本壮、不二門尚、西田幸二：両眼波面センサーを利用した AC/A 比測定の試み 眼科臨床紀要 7(1)pp.47-52 2014年1月

吉永優、森本壮、松下賢治、張野正誉、不二門尚、西田幸二：再発を繰り返し、rituximabが著効した IgG4 関連眼窩炎症性腫瘍の1症例 眼科臨床紀要 7(3) pp.179-184 2014年3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後天性夜盲の一例 眼科臨床紀要 7(6) pp.440-445 2014年6月

##### 2. 学会発表

Morimoto T, Kanda H, Ling-da Chu, Fujita K, Kawata S, Nishida K, Fujikado T.: Imaging of dying RGC-5 cells by using Raman spectroscopy. Japan Taiwan Bilateral Conference on Biomedical and Plasmonic Imaging, Taipei Taiwan, Feb 2014

Morimoto T, Kanda H, Endo T, Nishida K, Fujikado T.: Watching dying RGC-5 cells by using Raman microscopy 2. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Morimoto T.: Evaluation of inner retinal layers by phosphene and OCT in patients with advanced retinitis pigmentosa. ASIA ARVO2015. Yokohama Japan, Feb. 2015

Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Nishida K.: Calibration of eye movements using reaching movements under simulated blindness conditions. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of long-term implantation of an inactive 49-channel electrode array for STS retinal prosthesis. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T.: Functional imaging of retina in response to defocused or low-contrast grating stimuli in cats. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, James S Wolffsohn, Fujikado T.: Spatial extent of optical imaging response to light stimulation in the retina of cats. ARVO2014. Orland USA, May 2014

森本壮: 視神経炎に対する経角膜電気刺激治療 第 118 回日本眼科学会総会 東京 2014 年 4 月

森本壮、遠藤高生、西田幸二、不二門尚: 外傷性視神経症に対する経角膜電気刺激の刺激条件による治療効果の検討 第 52 回日本神経眼科学会総会 千葉 2014 年 12 月

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、西田幸二: 擬似的盲における眼球運動のキャリブレーション 第 118 回日本眼科学会総会 東京 2014 年 4 月

遠藤高生、森本壮、不二門尚、西田幸二: 肺癌の全身転移後に夜盲を突然きたした眼関連網膜症の一例 第 62 回日本臨床視覚電気生理学会 東京 2014 年 10 月

広田雅和、宮川雄、神田寛行、遠藤高生、森本壮、不二門尚: 高速眼球追跡装置を用いた読書時の視線解析 第 70 回日本弱視斜視学会総会 京都 2014 年 11 月

遠藤高生、不二門尚、広田雅和、神田寛行、森

本壮、西田幸二: 片眼性に視力低下を来した調節痙攣の一例: 両眼波面センサーによる検討 第 70 回日本弱視斜視学会総会 京都 2014 年 11 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
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

