

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

上脈絡膜下腔電気刺激での帰還電極の位置が脳皮質誘発電位に与える影響の検討

分担研究者 瓶井 資弘 大阪大学医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）・准教授

研究協力者 西田 健太郎 大阪大学医学系研究科先端デバイス医学寄附講座・助教

研究要旨：これまでに我々は脈絡膜上 - 経網膜電気刺激(以下、STS)法を開発し、亜急性の慢性臨床試験で疑似光覚を誘発することに成功した。この STS では、帰還電極を硝子体腔内（眼内）に設置する方式を取っているが、もし帰還電極を強膜上に置くことができれば、眼内操作が全くなり、感染リスクをさらに減少させ、STS の有利な点である安全性がより一層高まることが期待できる。そこで、帰還電極を硝子体腔内に置いた場合と、強膜上に置いた場合とで、機能的、電気特性的に影響を与えないか脳皮質誘発電位の振幅、潜時を用いて検討を行ってきた。ただ、これまでの方法では、脳皮質誘発電位は麻酔の影響を受ける可能性があるため、今回、実験方法を改良し、より麻酔の影響を受けにくい条件下で脳皮質誘発電位の閾値の測定を行った。その結果、帰還電極を硝子体腔内に置いた場合の方が閾値の平均値は低かったが、有意差を認めなかった。今回の検討で、帰還電極の位置を強膜上に変更することで、効率をほとんど変えないか、または若干効率が劣る可能性はあるものの、STS の安全性をより高めることができる可能性が示唆された。

A . 研究目的

我々は有効な治療法のない網膜変性疾患に対して、本邦独自の人工網膜である、脈絡膜上経網膜電気刺激 (STS) 方式を開発した。動物実験に引き続き、急性臨床試験、亜急性臨床試験を経て、現在、慢性臨床試験が進行中である

欧米のグループが、刺激電極を網膜に直接設置するのに対して、STSでは網膜には直接触れずに脈絡膜側から刺激する方式をとっているため、埋植に複雑な手技を必要とせず、網膜に対する長期の安全性は高い。その反面、網膜への刺激効率ではやや劣る

とされていたが、実際の亜急性臨床試験でもSTSシステムを用いることにより、失明患者が自分の前にある棒を把持することができるなど、有効性はこれまでに確認されている。

このSTSでは、帰還電極を硝子体腔内（眼内）に設置する方式を取っているが、もし帰還電極を強膜上に置くことができれば、眼内操作が全くなり、感染リスクをさらに減少させ、STSの有利な点である安全性がより一層高まることが期待できる。しかし、帰還電極の位置が変化することによりSTSの効果に変化する可能性がある。これを

動物実験で評価する際の指標として大脳皮質誘発電位 (Electric evoked potential:以下 EEP) が一般的に用いられ、これまでもEEPを用いてSTS方式の有用性について報告してきた^{1,2}

これまでに、帰還電極がEEPに与える影響を調べるために、表面積が同一の帰還電極を同一家兎の同じ眼球の硝子体腔内と強膜上に埋植し、刺激条件を統一して、それぞれの帰還電極を使用した際のEEPを測定し、潜時、振幅に影響がないか検討してきた。その結果、個体間でばらつきがあるものの、帰還電極の位置によって、潜時、振幅に大きな差は認めなかった。ただ、この実験では、各条件ごとにEEPを計測していたために、時間経過による麻酔深度の変化の影響をEEPが受けている可能性があった (図1)。

今回、各条件でのEEPが麻酔深度による影響を受けにくいように、各条件を連続して刺激し、これを加算することで、各条件間の時間経過による麻酔深度の変化を受けにくいように刺激条件を変更した (図2)。

この条件で電気刺激を行い、帰還電極の位置によるEEPの閾値の変化を検討するのが今回の目的である。

B. 対象と方法

対象：有色家兎 (n=3)

方法：有色家兎(2.0-2.2kg)を0.5%トロピカミド・5%フェニレフリンにて散瞳し、筋肉注射 (1cc/1kg、ケタラール：キシラジン = 2 : 1) を用いて麻酔を行った。ヒトの黄斑にあたる部位であるVisual Streak近傍に、強膜ポケットを臨床試験と同じ手技で作成し、臨床試験で用いられているものと同じ

の高さ0.3mmで表面加工 (図3) を行っているSTS方式の刺激電極 (図4) を埋植した (図5) 。次に同じ表面積の帰還電極を3種類作成し (図6) 、硝子体腔内、強膜上 (刺激電極近傍) 、強膜上 (刺激電極の対側)

に埋植した (図7) 。EEPを計測する際は、刺激形状は2相性の短矩形波 (Duration1000 μ s, Interpulse 500 μ s) で電流値を変化させ刺激を行い、閾値を測定した。

(倫理面への配慮)

ARVO 動物実験の規定に準じて動物を取り扱い、最小限の苦痛で実験を行なった。

C. 研究結果

いずれの帰還電極の場合でも EEP を得ることができた。それぞれの閾値は、 $300 \pm 173 \mu A$ (), $367 \pm 231 \mu A$ (), $467 \pm 58 \mu A$ () となった。帰還電極を硝子体腔内に置いた場合の方が閾値の平均値は低かったが、有意差を認めなかった。

D. 考察

今回、麻酔深度の影響を受けにくい刺激パターン (図2) で刺激を行い、各帰還電極でEEPを測定することができた。効率を評価する指標としては、閾値がもっとも好ましいため、今回、各帰還電極を用いたEEPを測定する際の閾値測定した。その結果、帰還電極間で閾値の有意差を認めなかったものの、閾値の平均値では、 $< <$ の順序になった。これは、帰還電極が刺激電極に最も近い の場合は、電流が広がって帰還電極に伝わりやすく、標的となる網膜を通過する電流が相対的に少なくなるためと考えられた。 の場合は、帰還電極が刺激電極に対して対側でかつ、刺激電極に近い箇所が点となるため、電流は広がりにく

く、標的となる網膜に対しても、効率よく電流が伝わるためと考えられた。はその中間で、刺激電極からは対側であるものの、刺激電極に近い箇所が、点状ではなく線状になっているため、よりも電流が相対的に若干広がって伝わるため、やや効率が下がると考えられた。

EEPの閾値は、刺激電極の埋植位置によって大きく左右されるため、今回も個体間で差があり、標準偏差が大きくなった。そのため、今回は有意差は出なかったものの、より刺激電極の埋植条件が似通ったものが揃えば、有意差が出る可能性は否定できない。しかし、仮にそうであったとしても、極端な閾値の差が出る可能性は低いと考えられた。

E．結論

今回の検討で、帰還電極の位置を強膜上に変更することで、効率をほとんど変えないか、または若干効率が劣る可能性はあるものの、STSの安全性をより高めることができる可能性が示唆された。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

1．論文発表

Nishida K, Sakaguchi H, **Kamei M**, et al.
Visual Sensation by Electrical Stimulation Using a New Direct Optic Nerve Electrode Device. *Brain Stimulation* in press

2．学会発表

Nishida K

The statue of retinal prosthesis

Oral Presentation at APAO Grand Rounds Around the World, December, 2014, Suita, Osaka, Japan

Nishida K, Sakaguchi H, **Kamei M**, Fujikado T, Nishida K

The effect of electrical stimulation of optic nerve on rat brain

Poster presentation at Neuroscience 2014 Annual Meeting, November, 2014, Washington, DC, USA

汎網膜光凝固術での照射間隔と照射時間が照射面積へ及ぼす影響の検討

西田健太郎、**瓶井資弘**、坂口裕和、生野恭司、福田全克、西田幸二 第20回糖尿病眼学会総会 2015年3月6日～8日 東京

シミュレーションを用いた汎網膜光凝固術の照射面積の検討

西田健太郎、坂口裕和、生野恭司、**瓶井資弘**、西田幸二 第53回日本網膜硝子体学会総会 2014年11月28日～11月30日 大阪

Nishida K, Sakaguchi H, Fujikado T, **Kamei M**, Nishida K

The effect of the locations of return electrodes on the electrical evoked potentials elicited by suprachoroidal-transretinal stimulation in rabbit eye.

Poster presentation at The 8th Biennial World Congress, September, 2014, Detroit, MI, USA

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

なし。

参考文献

1、Sakaguchi H, Fujikado T, Fang X, et al. Transretinal electrical stimulation with a suprachoroidal multichannel electrode in rabbit eyes. Jpn J Ophthalmol.2004;48:256-261

2、Nishida K, Kamei M, Kondo M, Sakaguchi H, Suzuki M, Fujikado T, Tano Y. Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in rabbit model of retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci.2010;51:2263-2268

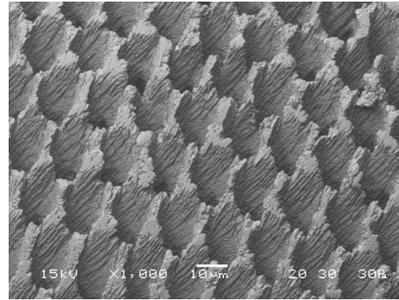


図3 フェムトセカンドレーザーを用いた表面加工の拡大



図4 . 高さが0.3mmのSTS方式の刺激電極 (直径は500um) (表面加工あり)

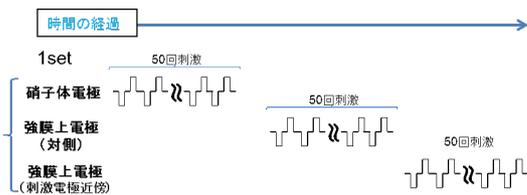


図1、従来の刺激方法。EEPが帰還電極の位置の変化のほかに、時間経過の影響を受ける可能性がある。

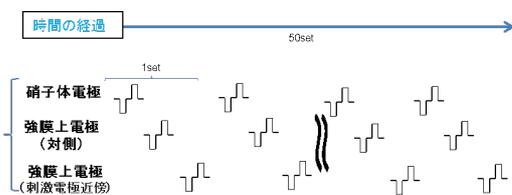


図2 今回の刺激方法。麻酔の時間経過の影響はゼロにはできないが、各帰還電極間での麻酔深度によるEEPへの影響は少なくなると考えられる

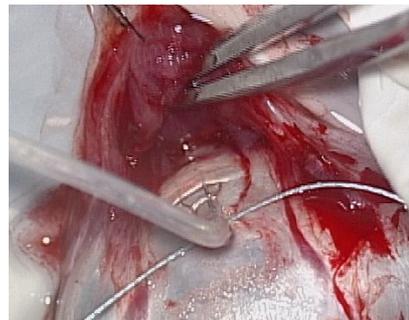


図5 . STS刺激電極の強膜ポケットへの埋植

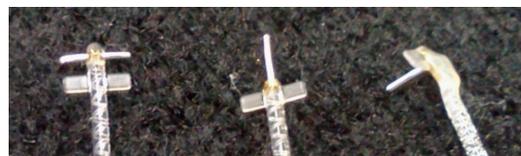


図6 . 表面積が同じの3種類の帰還電極

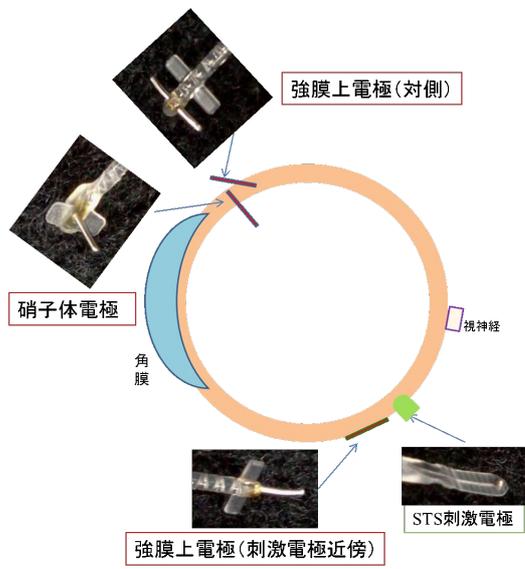


図7 . 刺激電極と3種類の帰還電極の位置関係

