

## 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。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。通常は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秒以内に対応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秒以内に対応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秒以内に対応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秒以内に対応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值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。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。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た。

#### 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