

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ることも目的とした。

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厚さ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 )、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 )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 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 (右側頭部)を切開し、側頭筋膜上を剥離し下前方へ皮弁を回転させ、電気メスで側頭筋を凝固切開し前方へ回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 から切開創 まで側頭筋下(頭蓋骨表面に沿って)にリードを切開創 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 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 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テープで閉創し手術を終了した。

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。

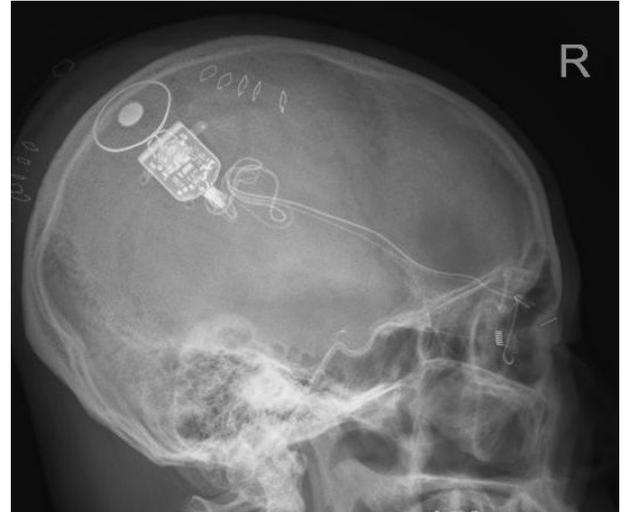


図1A 患者3での術後の頭部レントゲン(側面)

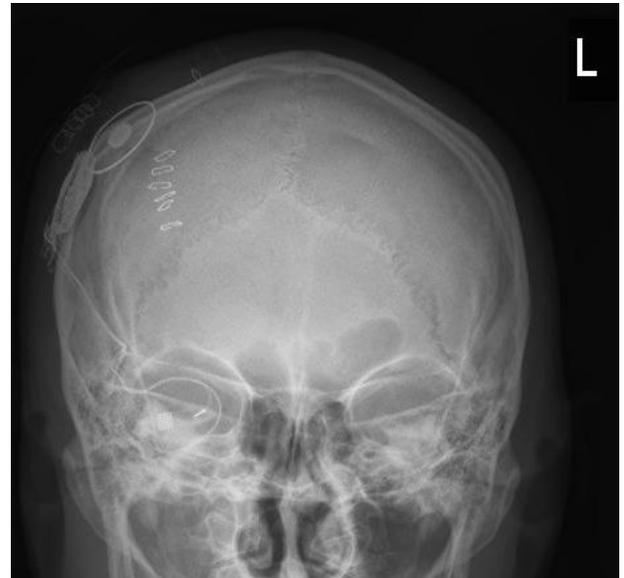


図1B 患者3での術後の頭部レントゲン(正面)

### 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%エキシロカイン施注後、J字型の今回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、ダーマルポンドで閉創、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。

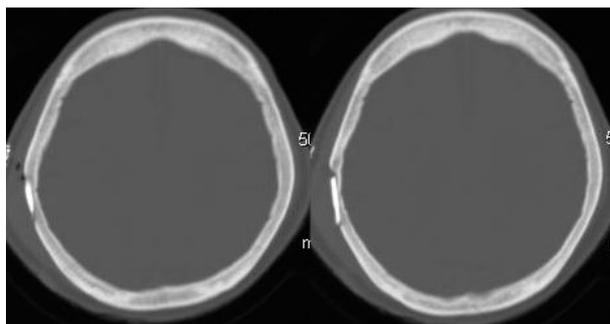


図2 患者1 デバイス抜去後の頭蓋骨CT画像

#### 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、クーウィミン、細見晃一、平田雅之、下野九理子、青天目 信、大園恵一、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、クーウィミン、谷 直樹、下野九理子、青天目 信、平田雅之、大園恵一、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 恵、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、福岡良平、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 Deconded  
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 恵、  
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

