

視野15°の範囲を抽出した。その後、第二世代STS型人工網膜の多極電極数に合わせて、49個の領域に均等に分割し、各領域にて平均輝度を計算した。これを8階調に変換して49個の光の点としてHMD上に表示した。

#### ・グレースケール

比較対照として輝度値のみをベースに光の点の光量を制御する画像処理方法を行なった。これは第二世代人工網膜に用いられている画像処理方法で、便宜上、本稿においては「従来法」と呼ぶことにする。

原画像から視野15°の範囲を切り取り、これを49個の領域に分割し、各領域で輝度値の平均輝度を計算した。これを、8段階に変換して49個の光点としてHMD上に表示した。

#### ・評価試験

視機能評価として、ローカリゼーションテストを実施した。これは当研究室で試作した視機能評価装置である(図1)。この装置では、1280×1024画素のタッチパネルディスプレイ上に四角形の視標を呈示し、被検者に視標中央を指し示させる。タッチパネルディスプレイに接続したPCで被検者が指し示した場所を自動的に記録し、視標中心からの距離を算出する。

視標の大きさは一辺120画素で、この大きさは被検者の視野の10°に相当する。視標色は白、黒、緑、赤の4種類を用いた。なお、各視標色に対する背景色は、それぞれ黒、白、赤、緑とした(図2)。

画像処理方法(2種類)と視標色(4種類)の全条件(2×4=8通り)に対して、ローカリゼーションテストを実施した。条件を無作為に変え、各条件での試行回数が20回となるよう、無作為に条件を変えて試行を繰り返した。被検者に対して視標色や背景色は伝えずに実施した(単盲検)。試行毎に視標中央から指で指し示した場所までの距離(ずれ量)を測定した。

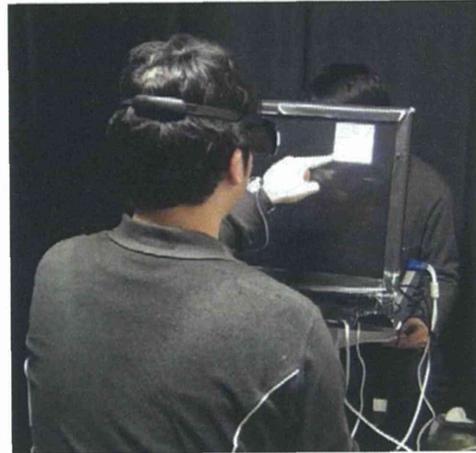


図2. ローカリゼーションテスト

#### <研究2. 電極デザインの検討>

電極デザインの検討として、電極基板一枚の場合(7×7画素、49ch)と電極基板2枚の場合(7×7×2、98画素)の見え方を人工視覚シミュレーターで比較を行ない、電極基板が増えることによりどのように視機能向上に寄与するかどうか検討した。

一枚基板の場合、二枚基板の場合、それぞれでローカリゼーションテストを実施した。二枚電極、一枚電極の順番でこの試行を20回ずつ行った。視標からのずれ量と、視標が呈示されてからタッチするまでの所要時間を測定した。

解析は、線形混合モデルを用いた。これは、同一被験者から経時的に複数回のデータを取得したからである。二群間(二枚電極 vs 一枚電極)の測定値の差、一枚電極の経時変化、二群間の経時変化の差の検定を行った。なお、所要時間の項目は分布を正規分布に近づけることで統計検定の検出力を上げる目的で、対数化してから解析した。

#### C. 研究結果

##### <研究1. 画像処理方法の検討>

図3に各視標における原画像と、従来法、顕著性マップの見え方を示す。白/黒の組み合わせによるハイコントラスト視標の場合は、従来法および顕著性マップ共に視標の位置が確認できる。従来法の場合は、視標の領域が白あるいは黒で表現されたのに対して、顕著性マップの場合は視標の縁が強調されて表示された。

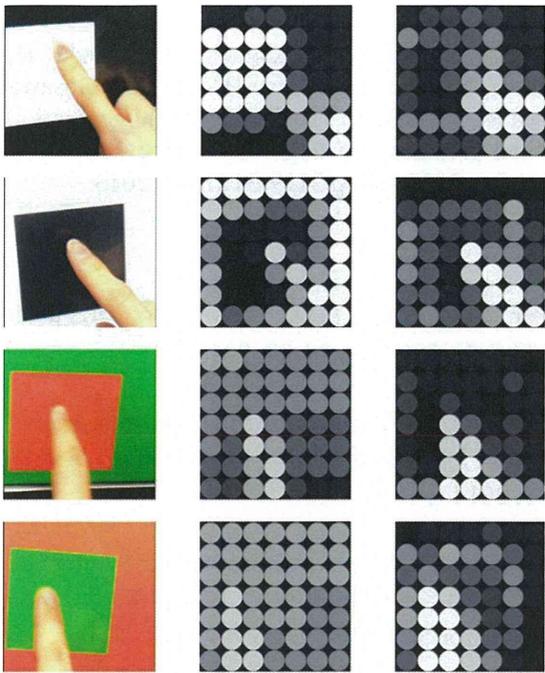


図3. 各視標に対する、原画像（左列）、従来法（中央列）、顕著性マップ（右列）の見え方。上から順に、白視標、黒視標、赤視標、緑視標の見え方の例を示した。

ローカリゼーションテストの結果の一例を図4に示した。赤枠が視標領域を示し、各青点は指で指し示した場所を示す。従来法では白視標や黒視標の枠内を正確に指し示していたが、赤視標や緑視標では視標領域とは異なる部位を指し示すことが多かった。一方、顕著性マップでは、視標色に寄らずどの条件においても視標領域内を正確に指し示した。

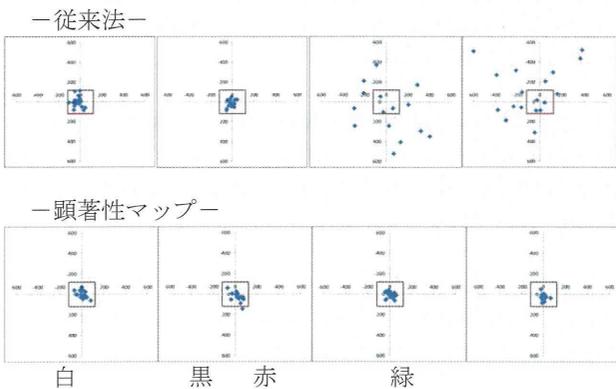


図4. ローカリゼーションテストの結果の例

各被検者毎のずれ量の中央値を求め、それらを全被検者で平均した（図5）。図の破線は中心から視標外枠までの距離を示す。視標の組み合わせの変化に伴うずれ量の変化について1次元配置分散分析で評価したところ、従来法では $p=0.001$ となり、視標色によってずれ量が有意に変化することが確認された。一方、顕著性マップでは $p=0.911$ となり、異なる視標色でずれ量に有意な差

は見られなかった。この結果は、顕著性マップでは視標条件が変わっても、ずれ量は変化しないことを示唆する。

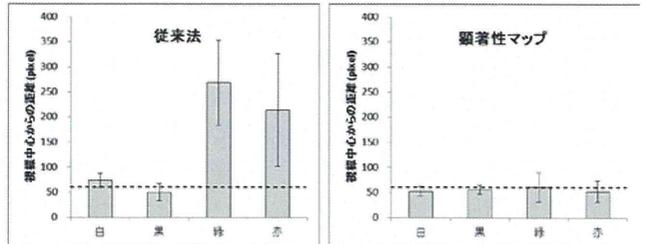


図5. 全被検者におけるローカリゼーションテストの平均

### <研究2. 電極デザインの検討>

この研究では1枚電極と2枚電極で、ローカリゼーションテストの結果にどのような違いが見られるか評価した。ずれ量に関して評価した結果が図6の左図である。これはずれ量の平均値を試行回数毎に分けて示した図で、青が二枚電極の結果を、緑が一枚電極の結果を表している。線形混合モデルによる解析の結果、試行回数増加に伴う経時変化について両者の差は認められなかった ( $p=0.368$ )。またずれ量の平均値についても両者で有意な差は認められなかった ( $p=0.076$ )

次に所用時間に関する解析結果を図6の右図に示した。両者に経時変化の違いは認められなかったが ( $p=0.095$ )、その平均値については2枚電極の方が1枚電極に比べて有意に短かった ( $p<0.001$ )。

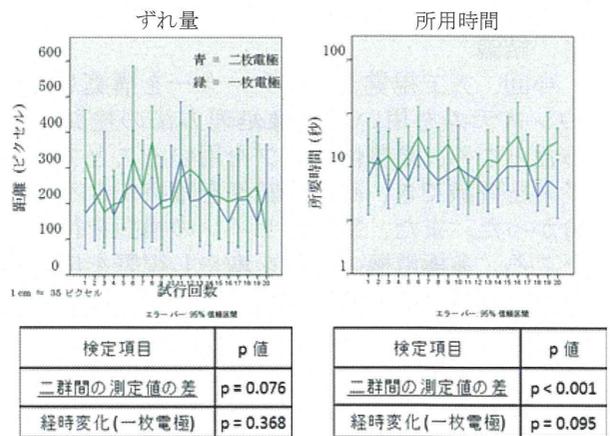


図6. 各電極デザインにおけるローカリゼーションテストの結果。左図：ずれ量の経時変化。右図：所用時間の経時変化。

### D. 考察

試作した人工視覚シミュレーターにより、健常被験者を対象とした試験で、画像処理方法の評価および電極デザインの評価を行なうことができ

た。このことから、今回構築した人工視覚シミュレーターの有効性が実証された。本研究を通して新たな知見を得ることができた。

まず、研究1の結果は、視標色や背景色などの環境が変化した場合でも、顕著性マップを用いると高い視認性を維持可能であることを示している。既述の通り、顕著性マップはカラーチャンネルを有している。背景と視標の輝度に差が無くとも、互いの色に差があったため、視標と背景の境界部分が特徴抽出され(図3)、高い視認性を維持することができたのではないかと考えられる。顕著性マップには、運動チャンネルや方向チャンネルなど、一次視覚野の視覚情報処理を模した特徴抽出機能を有する。このような処理により、心理物理的に注意を引く領域のみを強調し、不要な背景情報を消去する事ができるのだと考えられる。

顕著性マップは特に屋外での歩行時に特に有効であると予想される。屋外では、背景が複雑かつ経時的に変化することが多く、従来法では背景の刺激が障害物の視認性を下げる可能性があるが、背景環境の変化によらず顕著性マップでは一定の視認性を維持できると予測される。

研究2の結果、電極基板を1枚から2枚に増やし人工視覚の視野を広げることによって、対象物の視認に至るまでの時間短縮に繋がることが示唆された。電極デザインを1枚から2枚へと増やすことで、人工視覚の視野を獲得することができれば、障害物の回避など歩行時の安全性が高まることが期待される。

## E. 結論

今回、人工視覚シミュレーターを構築した。このシステムを用いて画像処理方法の検討を行なったところ、顕著性マップを用いることで背景ノイズを軽減でき、高い視認性を維持できることが分かった。また、電極デザインの検討を行なったところ、多極電極の枚数を増やし視野を広げることで、対象物の視認にかかる時間を短縮できることが分かった。

## 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

#### 原著論文

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), pp.309-319, Jul 2014

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K: Feasibility of 2nd generation STS retinal prosthesis in dogs. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*2013 Jul pp.3119-3121, Jul 2013

#### 総説

神田寛行, 不二門尚: 電気信号を用いた神経機能再建、*脳* 2 1 18(1), pp.84-88, 2015年1月

神田寛行, 不二門尚: 【Brain Machine Interfaceの現状と展望】10.視覚 BMI、別冊医学のあゆみ pp.67-73, 2014年1月

神田寛行, 不二門尚: 【Brain Machine Interface (BMI)の現状と展望】10.視覚 BMI、医学のあゆみ 246(4) pp.324-330, 2013年7月

## 2. 学会発表

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of long-term implantation of an inactive 49-channel electrode. *The Association for Research in Vision and Ophthalmology* 2014, Orland USA, May 2014

Kanda H, Kanda T, Nagai Y, Asada M, Fujikado T.: Feasibility of a Saliency Map for a 49-channel Retinal Prosthesis. *8th Biennial World Research Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision*, Detroit USA, Sep. 2014

Kanda H, Nagatani H, Fujikado T.: Evaluation of the Accommodation Response While Viewing Stereoscopic. *XII Meeting of the ISA* 2014, Kyoto Japan, Dec. 2014

Kanda H.: Research and development of STS type retinal prosthesis. *International Workshop on Cognitive Neuroscience Robotics* 大阪, 2014年12月

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Nakano Yukari, Terasawa Yasuo: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. *3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutinos for Neural Disorders*, Silverwater Resort, Phillip Island, Australia, Nov 2013

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Terasawa Yasuo, Nakano Yukari, Nishida Kohji, Fujikado Takashi:

Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal prosthesis. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Fujiakdo Takashi, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K: Feasibility of 2nd Generation STS Retinal Prosthesis in dogs. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

Morimoto Takeshi, Endo T, Kanda H, Nishida K, Fujikado T: Evaluation of residual retinal preservation by using transcorneal electrical stimulation and optical coherence tomography in patients with advanced retinitis pigmentosa, candidates for retinal prosthesis. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

神田寛行、森本壮、寺澤靖雄、中野由香梨、西田幸二、不二門尚：多孔化処理を施した人工網膜用刺激電極の安全性評価、第 117 回日本眼科学会 東京、2013 年 4 月

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、北澤茂、西田幸二：超低視力者における到達運動の Localization test による評価、第 117 回日本眼科学会 東京、2013 年 4 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

分担研究課題：49Ch 人工網膜システムの電極の安全性、有効性試験

研究分担者 瓶井 資弘 大阪大学医学系研究科眼科学教室 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付講座 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、現在、慢性臨床試験を行っている。STSでは刺激電極が直接網膜に触れないことから、他の人工視覚システムと比較して安全性が高い点で有利である。さらに、安全性を高めるために主に、2つの検討を行った。

1つ目は、STS電極の安全性を高めることである。STS電極は、電気的特性を有利にするために、形状を弾丸型にして表面積を確保していたが、突出した形状を有し高さは0.5mmであった。この状態でも安全性は高かったが、動物実験を行った際に数は少ないものの電極によると思われる機械的な網膜障害がみられることがあった。そのため、高さが0.3mmの刺激電極を作成し、表面積が減少する分を補うために、電極表面に微細な凹凸を施した。この刺激電極の高さの変更と表面加工の有無が、機能性、及び電気特性に影響を与えないか検討した。

2つ目は、STSシステムの安全性を高めるために、帰還電極の位置を変えることの可能性についての検討である。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、眼内操作がなくなり、感染リスクをさらに減少させ、STSの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、機能性、及び電気特性に影響を与えないか検討を行った。

1つ目の検討の結果、電極の高さを変えること、および、電極表面に微細な加工を行うことは、大脳皮質誘発電位に有意な変化を与えなかった。また、高さを0.5mmから0.3mmに減らし表面加工を行った場合、従来型よりも通電時の刺激電極と硝子体電極間の電位差が低くなっており、優れた電気特性を有していた。今回の電極の高さの変更および、表面加工の追加は、従来型と同等の機能を保ちながら、より高い安全性と高い電気特性を付加する優れた改良であることが示された。

2つ目の検討の結果、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。また、帰還電極の位置を変えても、通電時の刺激電極と帰還電極間の電位差に有意な変化を認めなかった。したがって、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。

以上の結果から、今回の検討によりSTSの実用化に向けてさらに前進したと考えられる。

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、慢性臨床試験が進行中である。STSでは刺激電極が直接網膜に触れないことから、他の人工視覚システムと比較して安全性が高い点で有利である。さらに、安全性を高めるために主に、2つの検討を行った。

1つ目は、電極の改良が挙げられる。そもそもSTS方式の電極は、電気特性を有利にするために、形状を弾丸型突出させて表面積を確保している

（図1）。当初電極の高さは、0.5mmであり特に問題がなかったが、まれに動物実験でこの突出した形状によるものと思われる機械的な網膜障害がみられることがあった（図2）。これを改善するために、高さが0.3mmのSTS方式の弾丸電極を開発した（図3）。しかし、これでは電極の表面積が小さくなり、電気特性が不利になるため、高さ0.3mmの電極表面にフェムトセカンドレーザーを照射し、微細な凹凸を表面に施すことで、表面積を拡大した電極も合わせて作成した（図4、5）。この電極の高さの変更と表面加工を施すことが及ぼす機能的変化、および電気特性の変化の検討を行った。

2つ目は、STSシステムの安全性の追求である。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。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る機能的変化、および電気特性の変化の検討を行った。

いずれの実験でも、実際の臨床試験で用いるサイズの電極を埋植することができる中型実験動物で、かつ扱いやすく、実験にも適していると考えられる有色家兎を用いた。実験動物の視覚誘発の評価として大脳皮質誘発電位（EEP）が一般的に用いられ、これまでEEPを用いてSTS方式の有用性について報告してきた。

機能変化の評価としてEEPを、電気特性の評価としては、刺激電極及び硝子体電極間の通電時の電極間電位差を計測した。

#### B. 研究方法

対象1：有色家兎（n=3）

方法1：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、STS方式の刺激電極を埋植し、大脳皮質でEEPを測定した。

刺激電極は、高さ0.5mmで表面加工がないもの、高さが0.3mmで表面加工がないもの、高さが0.3mmで表面加工があるものの3種類（図3，4）を交互に入れてEEPを計測した。

EEPを計測する際は、刺激形状は2相性の短矩形波(Duration1000 $\mu$ s,Interpulse 500 $\mu$ s, 800 $\mu$ A)（図6）で固定し、2秒おきに刺激を行い50回加算平均を行った。1つの電極で50回加算平均できれば、強膜ポケットに先の電極を取り出して、次の電極に入れ代えて、EEPを計測した。これを3セット以上行った。

また、各電極の電気特性を評価するために、一定の刺激電流（2相性の短矩形波、Duration500 $\mu$ s,Interpulse 500 $\mu$ s, 500 $\mu$ A）を5分以上通電した場合の刺激電極と硝子体電極間の電位差を測定した（図7）。

対象2：有色家兎（n=3）

方法2：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で表面加工を施したSTS方式の刺激電極（図4，5）を埋植した（図8）。次に同じ表面積の帰還電極を3種類作成し（図9）、硝子体腔内①、強膜上（刺激電極の対側）②、強膜上（刺激電極近傍）③に埋植した（図10）。EEPを計測する際は、刺激形状は2相性の短矩形波(Duration1000 $\mu$ s,Interpulse 500 $\mu$ s)で電流値を変化させ刺激を行い、閾値を測定した。これまでの刺激方法（図11）では、大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（図12）、より麻酔の影響を受けにくい条件下で大脳皮質誘発電位の閾値の測定を行った。

（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1

3種類の電極を埋植した場合で、それぞれでEEPを得ることができた。

まず、表面加工がなく高さが0.5mmと0.3mmの電極の比較では、潜時、振幅ともに有意差を認めなかった。（図13）

また、高さが0.3mmで表面加工があるものとなないものの比較でも、潜時、振幅ともに有意差を認めなかった。（図14）

次に、それぞれの電極で一定条件で通電した場合の刺激電極と硝子体電極間の電位差は、（高さ0.3mm、表面加工なし）>（高さ0.5mm、表面加工なし）>（高さ0.3mm、表面加工あり）の順に有意に減少した。（図15）

#### 研究結果2

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（硝子体腔内、①）、367 $\pm$ 231 $\mu$ A（②）、467 $\pm$ 58 $\mu$ A（③）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。また、帰還電極の位置を変えても、通電時の刺激電極と帰還電極間の電位差に有意な変化を認めなかった。（図16）

#### D. 考察1

電極の高さを0.3mmと0.5mmで変化させた場合、電流が流れていく出口が増えることになり、電流の流れ方に何らかの変化があつて、刺激され

る網膜の範囲が変化する可能性があった。しかし、結果としては、EEP に有意な影響を与えなかった。このことから、仮に電流の流れ方が変わったとしても、硝子体腔内に帰還電極を置いていること、また、刺激電極がもともとある程度の範囲を刺激していると予想されることから、電極の高さの変化による影響は無視できるのではないかと考えられた。

次に、高さが 0.3mm で、表面積を増やす加工の有無が与える影響では、そもそも、電極の形状が変わらないため、電流の流れ方にも変化がなく、影響も少ないと予想されたが、結果もその通りであった。

このことから、電極の高さを低くし、表面に加工を施すことは、EEP に影響を与えないと考えられた。

次に、電気特性を評価する指標として、通電中の刺激電極と硝子体電極間の電位差を用いた。当然のことながら、表面加工がない刺激電極で、高さが 0.3mm と 0.5mm を比較した場合は、表面積の大きい 0.5mm の方が低い電極間電位差となった。また、高さが 0.3mm で、表面加工の有無で比較した場合は、表面積の加工を施した電極の方が低い電極間電位差となった。

つぎに、高さが 0.5mm で表面加工をしていない刺激電極と、高さが 0.3mm で表面加工を行った刺激電極の比較では、後者の方が電極間電位差が低くなった。このことは、0.5mm から 0.3mm に高さを減らすことで減少した表面積を増やすために行った表面加工を施すことにより、もともとの 0.5mm の電極の表面積を超え、電氣的に有利に働いているということが示唆された。

#### 考察 2

今回、麻酔深度の影響を受けにくい刺激パターン (図 1 1) 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、(硝子体腔内) ①<(強膜上電極・刺激電極の対側) ②<(強膜上電極・刺激電極近傍) ③の順序になった。これは、帰還電極が刺激電極に最も近い③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。①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、電流は広がりやすく、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。②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と考えられるため、①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、今回は有意差が出なかったものの、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、STS 刺激電極の高さを 0.5mm から 0.3mm に変更し、表面積を増やすために表面加工を施すことで、従来型と同等の機能を保ちながら、より高い安全性と高い電気特性をもった STS 刺激電極の改良がおこなうことができた。

また帰還電極の位置を強膜上に変更した場合、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

該当する危険あり (詳細) / 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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

##### 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

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  
 (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



図1. STC方式の弾丸電極。弾丸のように突出した形状を持っている。

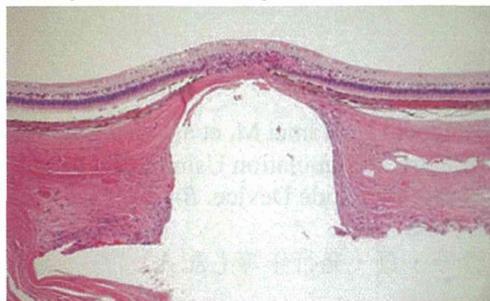


図2. 家兎でみられた、電極の形状に起因すると考えられる網膜障害。

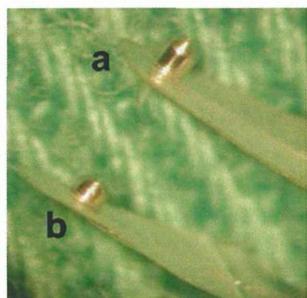


図3. 表面加工のないSTC方式の刺激電極(直径は500um)(a, 高さ0.5mm、b, 高さ0.3mm)

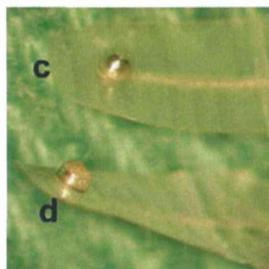


図4. 高さが0.3mmのSTC方式の刺激電極(直径は500um)(c, 表面加工なし、d, 表面加工あり)

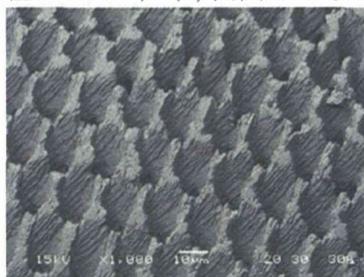


図5. フェムト秒レーザーを用いた表面加工の拡大

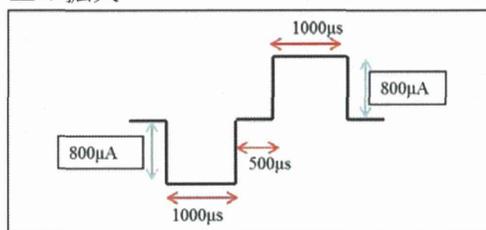


図6. 今回、EEPを測定する際に用いた刺激電流の波形

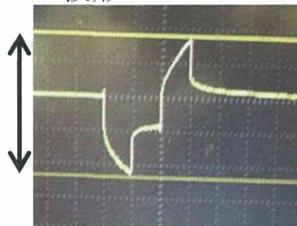


図7. 刺激電極および硝子体電極間の電位差

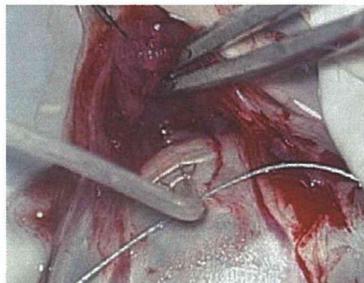


図8. STC刺激電極の強膜ポケットへの埋植



図 9. 表面積が同じ 3 種類の帰還電極

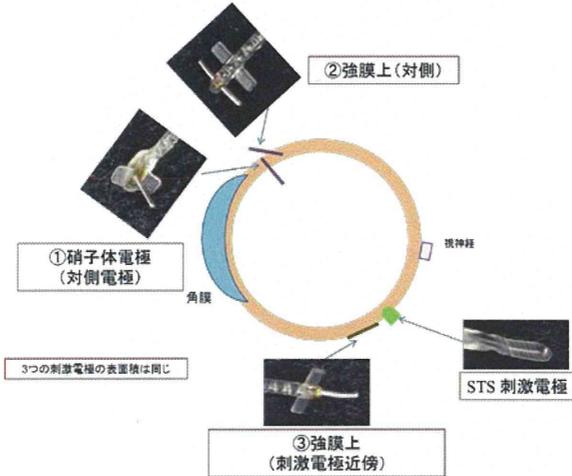


図 10. 刺激電極と 3 種類の帰還電極の位置関係

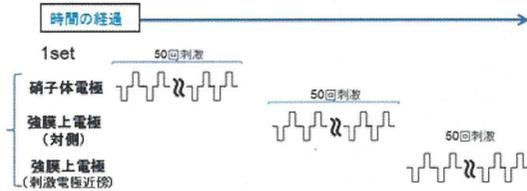


図 11. 従来の刺激方法。EEP が帰還電極の位置の変化のほか、時間経過の影響を受ける可能性がある。

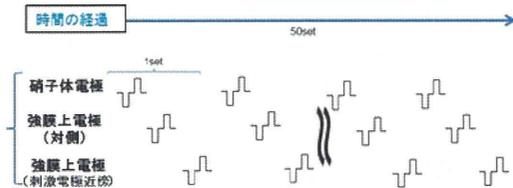
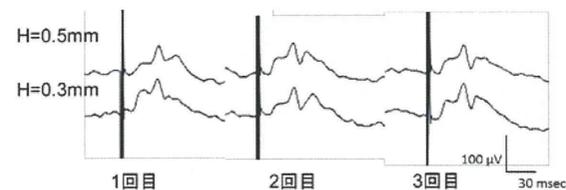


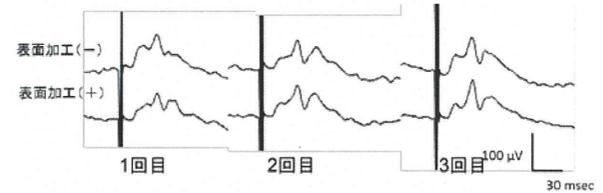
図 12 今回の刺激方法。麻酔の時間経過の影響はゼロにはできないが、各帰還電極間での麻酔深度による EEP への影響は少なくなると考えられる



潜時	家兎1	家兎2	家兎3
H=0.5mm	31.9±0.75	32.5±0.15	33.4±0.37
H=0.3mm	31.6±0.45	32.8±0.52	33.7±0.28
P	P=0.59	P=0.69	P=0.41

振幅	家兎1	家兎2	家兎3
H=0.5mm	70.0±5.1	46.7±16.5	79.2±20.4
H=0.3mm	78.1±9.5	41.7±10.2	71.4±13.7
P	P=0.26	P=0.58	P=0.61

図 13. 表面加工のない刺激電極で、高さが 0.5 mm と 0.3 mm のものを使用して、測定した EEP。潜時、および、振幅に有意差を認めなかった。



振幅	家兎1	家兎2	家兎3
表面加工(-)	78.1±9.5	41.7±10.2	71.4±13.7
表面加工(+)	76.4±13.0	40.6±11.9	75.2±15.1
P	P=0.86	P=0.88	P=0.75

潜時	家兎1	家兎2	家兎3
表面加工(-)	31.6±0.45	32.8±0.52	33.7±0.28
表面加工(+)	31.9±0.46	32.7±0.27	32.6±2.2
P	P=0.47	P=0.84	P=0.52

図 14. 高さが 0.3mm の刺激電極で、表面加工がないものとあるものを使用して、測定した EEP。潜時、および、振幅に有意差を認めなかった

電位差 (V)	家兎1	家兎2	家兎3	Ave.±SD
h=0.5mm, 表面加工なし	3.28	3.48	3.40	3.39±0.10
h=0.3mm, 表面加工なし	3.76	3.8	3.88	3.81±0.06
h=0.3mm, 表面加工あり	2.50	2.36	3.00	2.62±0.34

Wilcoxon/Kruskal-Wallis test \* : P<0.05

図 15. 一定条件で通電した際の刺激電極と硝子体電極間の電位差は、(高さ 0.3mm、表面加工なし) > (高さ 0.5mm、表面加工なし) > (高さ 0.3mm、表面加工あり) の順に有意に減少

電位差 (V)	家兎1	家兎2	家兎3	Ave.±SD (V)	P
硝子体電極①	3.96	3.4	4.04	3.80±0.35	P=0.70
強膜上電極② (対側)	4.72	3.6	3.76	4.03±0.61	
強膜上電極③ (刺激電極近傍)	4.76	3.56	4.2	4.17±0.60	

図 16. 帰還電極の位置を代えても、一定条件で通電した際の刺激電極と帰還電極の電位差に有意差を認めなかった。

分担研究課題：患者の選択基準の確立に関する研究

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：人工視覚システムにおける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に、3年間の研究を遂行した。ニデック社が開発した超低視力測定装置の有用性を検討した。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）の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検査器械である可能性が証明された。

A. 研究目的

現在、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り、複数の大学が協力し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）の実用化に向けての準備として、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、3年間の研究を遂行した。

人工視覚は世界各国で研究開発が進められており、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。このことにより、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人工視覚の実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立の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とその軸索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治療対象の候補となる。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3年間の研究目的は、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詳細に検討することである。

## B. 研究方法

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、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、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

横の場合には上・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、1年目はこの超低視力測定装置の使用訓練として正常者を用いて視力測定を行い、2年目は矯正視力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い、この超低視力測定装置の有用性を詳細に検討した。3年目は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）

一般的な視力測定は、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。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考えられる。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、一般的な視力検査機器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

初めにvisual acuity test用ソフトウェアを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。1年目に行った正常者では視標の色による差異はなかったが、2年前に行った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。正常者では全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名においても全員が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。縞視標は、縞の向きを判別する検査であった。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。通常は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、矯正視力0.1以下の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、矯正視力0.1以下の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、矯正視力0.1以下の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。次に 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。1年目、2年目に行った、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。3年目に行っ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い、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、3年目の研究で行った、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、3年目の研究で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、3年目の研究で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

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、3年間の研究を遂行した。通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、3年目の研究では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。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、今回の研究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。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。この結果から網膜静脈閉塞症によって後天的な色覚異常を来している可能性が推測された。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の個人差が結果の相違に影響した可能性も推測される。このことから、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結論づけられる。視標呈示時間は、時間制限有り、無しとの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。今回の結果では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、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。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。対象疾患の違いによって、対象者の視野などの差が結果に影響した可能性も考えられる。この結果は、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。今回の研究では、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。安定した視力検査結果が出すため、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考察される。

#### E. 結論

3年間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だけでなく、より様々な場面で有用である可能性が証明された。

#### 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

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

##### 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

分担研究課題：人工網膜の適応患者の選択基準の確立

研究分担者 林 篤志 富山大学眼科学講座教授

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ため、低視力患者の視力を従来よりも定量的に測定できる機器を開発し、多数例で臨床での有用性を検討した。

また、疑似光覚の有無を進行した網膜色素変性症例で検討し、中心窩網膜厚の測定も行った。さらに補償光学眼底カメラを用いて網膜色素変性症例やオカルトマクラジストロフィー症例お黄斑部視細胞を観察した。また、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。

さらに、動物実験として白色ウサギを用いて人工網膜移植に伴う手術侵襲を減らすためのステロイド薬の効果を検討するとともに、カリジノゲナーゼの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。

B. 研究方法

1. 人工網膜の適応患者の選択基準の確立のため、低視力者の視力を評価するため、視力 0.01 未満の視力を独自に開発した低視力測定器により測定し、実際の臨床における有用性を多数例で検討する。
2. 経角膜電気刺激装置を用いて、進行した網膜色素変性症例において疑似光覚が誘発される電流閾値を測定し、光干渉断層計(OCT)での中心窩網膜厚を検討する。
3. 網膜色素変性症例およびオカルトマクラジストロフィー症例の黄斑部視細胞を補償光学眼底カメラを用いて観察した。
4. 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。

5. 人工網膜の手術術式を検討するため白色ウサギを用いて網膜手術に関する検討を行い、その組織学的変化を検討する。
6. 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。

C. 研究結果

1. 富山大学附属病院眼科に通院中の視力

0.01未満の患者に対して、低視力表を用いた視力測定を行った延べ眼数262眼の結果を集計した。従来は指数弁、手動弁、光覚弁の3段階しか分類できなかった低視力を0.01、0.00625、0.005、0.00397、0.00313、0.0025、0.002、0.00125、0.00064、0.00025、視標位置同定あり、白黒弁別ありおよびなしに分類することができた。この結果を眼数とともにグラフ化した。

2. 視力が手動弁以下の網膜色素変性症例2例に対して経角膜電気刺激装置を用いて疑似光覚の閾値を検討した結果、1例は疑似光覚を検出できなかった。もう1例では、右眼は50mA、左眼は46mAであった。この症例の視力は右0.01、左手動弁であった。疑似光覚を測定できた症例の中心窩網膜厚は、 $61\mu\text{m}$ と菲薄化していた。
3. 網膜色素変性症例およびオカルトマクラジストロフィー症例では黄斑部視細胞を生体眼で観察したところ、健常人にくらべ著明に低下していた。
4. 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( $r = 0.43$ ;  $p = 0.033$ ,  $r = 0.45$ ;  $p = 0.011$ )
5. 白色ウサギの網膜手術に関する検討を行った。網膜手術侵襲の軽減のため、硝子体手術を施行後にステロイド眼内投与を行い、手術侵襲を検眼鏡的、組織学的に検討した結果、ステロイド眼内投与により術後炎症が抑えられ、網膜の組織障害もごく軽度であった。
6. 白色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

我々が用いている低視力測定器は、多数眼の臨床例において0.01未満の低視力を正確に評価できることがわかった。また、同じ視力の網膜色素変性症例であっても疑似光覚が得られた症例と得られなかった症例が存在することが明らかとなり、人工網膜移植の適応選択に必要な疑似光覚の閾値を測定できたことは、今後の適応決定に役立つと考えられた。

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。補償光学眼底カメラは生体眼で視細胞を観察できる優れたカメラであり、網膜色素変性症例、オカルトマクラジストロフィー症例で黄斑部視細胞が著明に減少していた。網膜色素変性では、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。

網膜手術侵襲を抑制するためのステロイド投与はウサギにおいて検眼鏡的にも組織学的にも有効であることがわかったので、人工網膜の手術時にもステロイド投与を考慮するべきと考えられる。

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

低視力測定器は0.01未満の視力を正確に測定することが可能であった。また、経角膜電気刺激装置による疑似光覚の閾値測定は、人工網膜の適応決定に有用である。網膜色素変性症例では、黄斑部視細胞が著明に減少しているとともに、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。

人工網膜の移植手術時にはステロイドによる消炎治療を併用するほうがよいと考えられる。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  
論文発表

1. Nakamura T., Miyakoshi A., Fujita K., Yunoki T., Mitarai K., Yanagisawa S., Fuchizawa C., and Hayashi A.: One-year results of photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*,2012:154659.
2. Ueda-consolvo T., Miyakoshi A., Ozaki H., Houki S., and Hayashi A. Near-infrared fundus autofluorescence-visualized melanin in the choroidal abnormalities of neurofibromatosis type 1. *Clin Ophthalmol*, 6:1191-1194, 2012.
3. Yunoki T., Miyakoshi A., Nakamura T., Fujita K., Fuchizawa C., and Hayashi A. Treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion with single or multiple intravitreal injections of bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol* 56(2):159-164,2012.
4. Tojo N, Nakamura T, Fuchizawa C, Oiwake T, Hayashi A. Adaptive optics fundus images of cone photoreceptors in the macula of patients with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2013 Jan 23 ;7:203-10.
5. Yunoki T, Mitarai K, Yanagisawa S, Kato T, Ishida N, Hayashi A. Effects of Vitrectomy on Recurrent Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion after Intravitreal Injection of Bevacizumab. *J Ophthalmol*. 2013 Feb 20 :415974.
6. Tojo N, Nakamura T, Ozaki H, Oka M, Oiwake T, Hayashi A. Analysis of macular cone photoreceptors in a case of occult macular dystrophy. *Clin Ophthalmol*.2013 May 8 ;7:859-64
7. Hayashi A, Cekic O, Hangai M, Mitamura Y, Weinberger AW. Multimodal imaging of the fundus. *J Ophthalmol*. 2013 Jun 18 : 956761.
8. 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.
9. 林 篤志 : アダプティブオプティクス眼底カメラによる視細胞の観察. *眼科手術*, 25, 3 : 383-386, 2012.

学会発表

1. Tojo N., Ueda T., Oiwake T., Nakamura T., Miyakoshi A., Yagou T., Oka M., and Hayashi A.: Changes in cone photoreceptors with an adaptive optics fundus camera in cases of occult macular dystrophy, light-damaged maculopathy, and cone-rod dystrophy. ARVO Annual meeting Fort Lauderdale Florida 2012,5,5-10,USA.
2. Nakamura T., Yunoki T., Mitarai K., Yanagisawa S., Fuchizawa C., and Hayashi A.: Reduced -fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. The 27<sup>th</sup> APAO Congress 2012,4,13-16,Busan Korea.
3. Hayashi A, Sato S. Histologic Changes in the Retina and the Choroid After Atelocollagen Gel Injection into the Suprachoroidal Space of Rabbit Eyes. 10<sup>th</sup> ISOPT Clinical – The International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics; 2013 Mar 7-10;Paris.
4. Tojo N, Mitarai K, Oka M, Miyakoshi A, Hayashi A. Comparison of fluctuations of intraocular pressure before and after selective laser trabeculoplasty in normal tension glaucoma. ARVO Annual Meeting 2013 ; 2013 May 5-9; Seattle, Washington.
5. Nakamura T, Tojo N, Ueda T, Oiwake T, Miyakoshi A, Ozaki H, Hayashi A. Cone photoreceptors at the fovea after serous retinal detachment observed with adaptive optics fundus camera(rtx1). ARVO Annual Meeting

2013 ; 2013 May 5-9 ; Seattle, Washington.

- 6 . Nakamura T, Oiwake T, Ueda T, Miyakoshi A, Hayashi A. Recovery of photoreceptors in the macula of idiopathic choroidal neovascularization observed with adaptive optics fundus camera. ARVO Annual Meeting 2013 ; 2013 May 5-9 ; Seattle ,Washington.
- 7 . Nakamura T, Tojo N, Ueda T, Oiwake T, Chiharu F, Hayashi A. Macular photoreceptor changes in adaptive optics images of patients with retinitis pigmentosa. The 8th Congress of Asia Pacific Vitreo-retina Society (APVRS) ; 2013 Dec 6-8 ; Nagoya.
- 8 . Hayashi A. Retinal oximetry in patients with retinitis pigmentosa and optic atrophy.OXIMETRY WORKSHOP,2014 Jan 17-18,BIRMINGHAM,UK.
- 9 . 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.
- 10 . 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

分担研究課題：人工網膜の適応患者の選択基準の確立

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：脈絡膜上一経網膜電気刺激（STS）法の適応病態や手術後の評価法を検討することは大切である。眼底画像検査のなかで、眼底自発蛍光（FAF）と網膜光干渉断層計（OCT）と超広角眼底写真（Optos200Tx）の意義について検討した。FAFはSTSが適応とする病態の変性程度及び範囲を把握するうえで有用であり、とくにOptos200TxのFAFは視野検査における狭窄部位の全体像を反映することが可能であった。OCTのなかでSD-OCTの網膜外層の変化は良好な視力の形態的指標となりえた。一方SS-OCTはSTS装着手術施行後に予想される眼球変形眼の網脈絡膜状態を評価するうえでSD-OCTよりも有意であった。これらの画像検査の特徴を利用して、STS術前後の形態的評価項目を作成することが本研究の実用化に向けての評価に役立つと考えられた。

### A. 研究目的

進行した網膜色素変性症及び類縁疾患に対し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あるいは術後評価を検討するための客観的指標は重要である。近年眼底画像検査の進歩は著しく、特に網膜光干渉断層計（OCT）で網膜の層構造が把握可能になった。さらに、眼底自発蛍光（FAF）検査も進歩し、網膜機能特に網膜色素上皮細胞の病態を推測することが可能となった。また超広角眼底写真（Optos200Tx）も登場し広範囲の眼底病変の評価も可能となった。これらの臨床応用可能な画像検査を用いて、STS適応病態あるいはSTS手術前後の眼底病変把握にどのような指標が有用であるか検討した。

### B. 研究方法

網膜色素変性症及び類縁疾患あるいはSTS装着後に生じるであろう眼球変形に類似する疾患の眼底検査に眼底写真、OCT（SD-OCT）、swept source OCT（SS-OCT）、眼底自発蛍光（FAF）、Optos200Txの検査意義を検討した。

使用したFAF撮影装置は、Spectralis HRA-2（波長488 nm（ブルー）（788 nm（IR）））、Optos 200Tx（波長532 nm（グリーン））、CX-1（波長530-580 nm（エキサイトフィルター））、波長650 nm（バリアフィルター））、の3機種を用いた。OCTはスペクトラルドメインOCT、swept source OCT（トプコン社）を使用した。

（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) FAFの有用性

網膜色素変性及び類縁疾患において、FAFは黄斑以外の視野狭窄の部位の把握及び、経時的進行の程度の検討に、眼底検査あるいはOCTよりも有用であった。黄斑部位のFAFはブルー光では黄斑色素（キサントフィル）の影響を強く受けて低蛍光となるために、中心暗点の推測には不利であった。グリーン光は黄斑色素の影響を受けにくく、中心暗点の進行程度を把握するのに有用であった。FAFで異常部位を推測し、その部位のOCTを撮影することが網膜異常の層別異常を詳細に把握するのに有用であった。またOptos200TxのFAFは網膜変性部位を広範囲に把握することが可能であり、動的視野検査（GP）と密接に関連する異常範囲を把握するのに有用であった。

STS装着手術合併症で生じる可能性のある網膜剥離範囲を把握するためには、HRA-2及びOptos200TxによるFAF撮影が有用であったが、Cx-1では剥離境界部の判定が難しかった。網膜下液がある部位は原則的に低蛍光を示した。剥離境界部はやや過蛍光を示した。遷延する網膜剥離、手術後の残存網膜剥離、網膜下索、網膜裂孔、網膜格子状変性部位は過蛍光を呈する 경우가多い傾向であった。

Optos200Txは、眼振を有する症例、散瞳不良例、小児例などの網膜変性部位を記録するために他の機種よりも有用であった。

#### 2) SS-OCTの有用性

波長が長く、撮影速度が速いため、眼底の到達深度が深く、硝子体線維の描出もSD-OCTより有利である。そのため眼底変形例（後部ぶどう腫、下方ぶどう腫など）、眼底周辺部の網脈絡膜断層

像、視神経の篩状板所見を得ることが可能となり、STS眼において非常に有利なOCTと考えられた。網膜色素変性における脈絡膜所見や硝子体所見呈示にも有利であった。また、硝子体手術後のガス注入眼においても網膜、脈絡膜の断層所見をSD-OCTよりも容易に詳細に記録することができた。

STS装着によって装着部位の網脈絡膜の変形が予測される。その場合、強度近視眼の後部ぶどう腫の変形に類似すると考えられる。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が優位であった。

### 3) SD-OCTの有用性

黄斑上膜や偽円孔を呈する黄斑上膜の硝子体手術後にSD-OCTの錐体細胞外節先端線(Cone outer segment tips(COST) line)が術後最高視力と相関し、その欠損幅から最高視力の予測が可能でありそんなことがわかった。ただし、最高視力が0.5以下の症例では、COST lineよりも内節・外節接合線(IS/OS line)の方が有用であった。STS装着眼における視力に相関する因子としてSD-OCTを用いた網膜層構造の評価は意義が高いと考えられた。

## D. 考察

FAFは網膜色素上皮の機能低下及びリポフスチンの異常沈着を把握するために有用であることが注目されている。本研究のSTS実用化のために最初に適応となる網膜色素変性症及び類縁疾患の進行例では、視力や視野異常が進行しているために自覚的な検査が不十分で、視野異常の把握が難しい。そのような症例でSTSを装着後に視機能が変化した場合、客観的な指標となる検査、さらに手術の合併症の有無を検討するための検査が求められる。FAFとOCT検査で経時的に非侵襲的に眼底記録を検討することは、STSの適応病態や術後の合併症の有無を検討する上で意義があると考えられた。そして広範囲の把握や黄斑色素部位の評価にはOptos200TxFAFあるいはグリーン光を用いたFAFが有用であると考えられた。

SS-OCTやOptos200Txは手術前後の眼球変形に影響を受けにくいので網膜全体像把握に有用である。一方、SD-OCTは網膜層構造の視機能評価との相関にSS-OCTよりも感度が高いと考えられた。

## E. 結論

STS法の適応病態や術前後の眼底評価に画像検査の客観的指標は必要であり、そのためには機種や撮影法や評価項目の基準を作成することが大

切である。

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

Hirakata A, Inoue M, Hiraoka T, McCuen BW 2nd 1 (1Department Ophthalmology, Duke Univ, Durham, NC): Vitrectomy without Laser Treatment or Gas Tamponade for Macular Detachment Associated with an Optic Disc Pit. *Ophthalmology*119:810-818,2012

Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A: Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 153:111-9.e1, 2012

Rii T, Itoh Y, Inoue M, Hirakata A: Foveal cone outer segment tips line and disruption artifacts in spectral-domain optical coherence tomographic images of normal eyes. *Am J Ophthalmol* 153:524-529, 2012

Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A: Correlation between Length of Foveal Cone Outer Segment Tips Line Defect and Visual Acuity after Macular Hole Closure. *Ophthalmology* 119:1438-46,2012

Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Hirakata A, Tokoro T: Intrachoroidal Cavitation in Macular Area of Eyes With Pathologic Myopia. *Am J Ophthalmol* 54:382-93,2012

Itoh-Tanimura M, Hirakata A, Itoh Y, Sano ME, Inoue M, Ishida H: Relationship between compliance with ophthalmic examinations preoperatively and visual outcome after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 56:481-7,2012

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]

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

### 2. 学会発表

Hirakata A: Complications of Vitrectomy for Traction Maculopathy in High Myopic Eyes. The 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology