

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合研究報告書

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

主任研究者	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
分担研究者	西田幸二	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	教授
	瓶井資弘	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	准教授
	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	坂口裕和	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	講師
	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
	西田健太郎	大阪大学大学院医学系研究科大阪大学医学系研究科先端デバイス 医学寄附講座	助教
	神田寛行	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	助教
	圓尾知之	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学	特任助教
	遠藤高生	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	大学院生

研究要旨： 本研究は、これまで10年間にわたって開発して来た本邦独自の脈絡膜上-経網膜刺激(STS)法による人工網膜を実用化するための最終段階である。平成24-25年度は、動物実験で49Ch電極による第2世代のSTS人工視覚装置の安全性、有効性試験を行い、平成26年度は1年の臨床試験の実施、評価、視覚リハビリテーション法の実施、刺激パラメータの最適化などを行った。合計3名の進行した網膜色素変性症の患者さんに第2世代のSTS人工視覚装置の埋植手術を行った。1年間の経過観察中(1例は終了)であるが、術中には合併症なく、経過観察中には、1例の患者さんで虹彩炎が発症した他は合併症は生じなかった。虹彩炎も、点眼治療により寛解を得た。機能試験においては、症例1でベースラインの視機能向上が得られ、症例3では、人工視覚による視機能改善が得られた。今後1年間の経過観察を行い、臨床研究の結果をまとめる予定である。

A. 研究目的

網膜色素変性等で視力を失った患者を対象に、電気刺激で人工的に視力を再建することを目的とした人工視覚システムが開発されている。これまでに我々は海外の方式よりも侵襲の少ない脈絡膜上 - 経網膜刺激法（STS法）による人工視覚システムを開発した。2010年には9極の多極電極を搭載した体内装置を開発し、網膜色素変性患者を対象に臨床試験を実施した。その結果、患者が眼前の対象物の位置を同定できることを確認した。この成果を受け、第2世代の49極電極によるSTS方式人工視覚システムを開発した。このシステムは、読書が可能な視力を再建することを目的としており、刺激電極数が第一世代の5倍以上の49極搭載された電極アレーが搭載されている。

初年度(H24年度)は動物実験で第2世代のSTS人工視覚システムの安全性有効性を確かめた。

H25年度より、我々は大阪大学医学部倫理委員会の承認を経て、第二世代のSTS方式人工視覚システムの1年間の慢性埋植の臨床研究を開始した。プロトコールは添付の資料1である。現在3名の患者さんについて術後の経過観察中であるが、本報告書では現在までの経過観察期間（平成27年3月まで）における、合併症、機械の安全性、

人工視覚の有効性について報告する。

B. 研究方法

I. 動物実験

実験には、成犬（ビーグル種、体重10～12kg）3匹を用いた。電極埋植手術は片眼のみに行った。すべての処置および飼育方法は大阪大学動物実験施設の規定に従い、苦痛を最小限にするよう心がけた。なお、本実験は大阪大学動物実験施設の動物実験委員会の許可を受けている。

[犬への埋植手術]

メドミジン・ミタゾラム・ブトルファノールの三種混合麻酔で導入麻酔を行い、その後、2.0%～2.5%のイソフルランの吸入麻酔で全身麻酔を行った。前肢より静脈ルートを確保し、抗生物質の投与を行った。

最初に頭部皮下への体内装置本体の埋植術から実施した。献体での手術同様に、頭部の二カ所に切開創を作成した。一つ目は、内眼角から6cm尾側かつ正中から2cm外側を起点に正中線と平行に6cmの皮膚切開を行った（切開創）。頭皮と側頭筋を鈍的に剥離し体内装置本体埋植に十分なスペースを作成した。二つ目は、上眼瞼縁から1cm上方にて瞼裂と平行に2.5cm幅の皮膚切開を行った（切開創）。切開創が

ら切開創 まで頭皮を筋膜から鈍的に剥離しトンネルを作成し、脳外科用イントロデューサーを使って電極ケーブルを配線した。さらに角膜全周切開を施し、結膜下から切開創 までトンネルを作成し、電極ケーブルを配線した。

上耳側または上鼻側に幅 7 mm の強膜ポケットを作成した。その後、刺激電極アレーとケーブルを直筋の下を通し、赤道部付近でほぼ眼球 1 周させ配線を行い、アレーの先端を上耳側または上鼻側まで通した。そして電極を強膜ポケットに埋植して、電極の付け根および眼球周囲に配線したケーブルを強膜に縫着後、結膜縫合を行った。

本体デバイスは、切開創 にて筋膜に縫着して固定した。

デバイスの耐久性の評価

・飽和電流チェック

この体内装置には、飽和電流チェック機能が備えられている。これは、断線や電極表面の変化等によるインピーダンス上昇が原因で設定値通りの電流が出力できなくなった電極を検出する機能である。本実験では、手術直後、一ヶ月後、二ヶ月後、三ヶ月後に飽和電流チェックを 9 極の電極すべてに対して実施した。なお、設定電流は 0.7 mA, 1.0 mA の 2 種類である。

・ERG 電極からのアティファクトの記録

電極からの電流出力の有無を確認するため、刺激パルス出力時に生じる電位変動（刺激アーチファクト）を角膜に設置した ERG 電極から検出した。記録は、Neuropack μ (日本光電)で行った。得られた波形からパルス数と電極数が一致するかどうか、また得られた波形の周波数が設定値と一致するかどうかを確認した（図 1）。なお、刺激パルスは全電極でそれぞれ 1 mA、20 Hz に設定した。

生体安全性の評価

・Flash-ERG

電極埋植手術後から 3 ヶ月後のデバイス摘出直前に flash-ERG を記録し、網膜の機能検査を行った。ERG 電極には、LED 光源付きのコンタクトレンズ型電極（メイヨー）を用いた。LED の発光装置には WLS-20(メイヨー)を用いた。記録には Neuropack μ (日本光電)を用いた。バンドパスフィルタは 0.5 Hz から 1 kHz に設定した。

約 1 時間の暗順応の後、ERG 電極を左右両眼に装着し 10 秒間隔で 5 回のフラッシュ光刺激を行った。5 回の波形を加算平均し ERG データを得た。

・眼底検査、蛍光眼底検査

電極埋植眼について眼底写真および蛍光眼底検査を実施した。眼底検査は、電極埋植後 1 ヶ

月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後に行った。蛍光眼底検査は、電極埋植後 3 ヶ月後に実施した。

・組織学的解析

電極埋植後 3 ヶ月経過時に、ネンブタールの大量投与による安楽死を行った。直後に両眼の眼球摘出を行った。4%パラフォルムアルデヒド：2.5%グルタルアルデヒド = 1：1 混合液にて摘出眼球を約 1 時間固定した。その後、成形してさらに 10%中性緩衝ホルマリン溶液で 24 時間以上固定した。パラフィン包埋の後、電極と視神経が通る面にて 3 ~ 4 μ m 厚で薄切した。切片は H E 法で染色した。これらのパラフィン包埋から染色までの標本作製作業は（株）組織科学研究所で行った。

光学顕微鏡を用いて電極埋植部付近の網膜における損傷の有無について評価した。

II. 臨床研究

<対象>

3症例は、いずれも進行した網膜色素変性で、症例 1 は 63 歳女性で視力は両眼光覚弁、症例 2 は 61 歳男性、視力は両眼手動弁、症例 3 は 41 歳男性視力は右光覚弁、左手動弁であった。いずれの症例も右眼に電極アレーの挿入術を施行した。

症例 Op 日	年 性	視力	Phosphene 閾値 (uA)	術 眼	強膜ポケット:輪部からの距離
1 H26.1	62 F	RV=LP LV=LP	R:700 L:800	R	14mm
2 H26.6	61 M	RV=HM LV=HM	R: 700 L: 800	R	16mm
3 H26.10	41 M	RV=LP LV=HM	R:600 L:550	R	18mm

（倫理面への配慮）

本臨床研究は大阪大学医学部倫理委員会にて承認を受けている。試験協力者には事前に文書による同意を取得済みである。ヘルシンキ宣言を遵守して研究を遂行した。

<人工視覚システム>

ニデック人工視覚研究所にて開発された体内装置(第二世代 STS 人工視覚システム)を用いた。この装置は、駆動電力と刺激データは無線電力伝送により体外装置から体内装置に伝送される。体内装置と外部装置からのデータに基づき、電波で

無線伝送を行い、電極アレーからの刺激パルスが出力される。電極アレーには49極の刺激電極が搭載され、同じ基板に実装されたマルチプレクサからそれぞれの刺激電極へ刺激パルスが分配される。

<埋植手術>

局所麻酔下にて、結膜全周切開した。外直筋を切腱および下斜筋を一部切除して後極部強膜を露出した。強膜上から1極電極刺激によるフォスフェンを感じる位置を検索し、強膜ポケットの位置を決定した。

全身麻酔にて、耳下側角膜輪部から症例1:14mm、症例2:16mm、症例3:18mmの位置に7×7mmの強膜ポケットを作成した。多極電極部分を強膜ポケットに埋植して、MUX部分を強膜上に縫着した。帰還電極を角膜輪部より4.5mmの位置から眼球内へ挿入して、固定した。2次コイルデコーダ部の側頭部への固定は2013年度の報告書に記載した通りである。

<Phopheneの閾値評価およびMapping>

人工視覚システムの体外制御装置を用い、多極電極から一極を指定して電流パルスの出力を行った。使用した電流パルスはパルス幅0.5msのバイフェーズパルスによる20Hzの頻回刺激である。開始音に続いて0.5秒間、700 μ Aの刺激を出力し、フォスフェンを自覚したかどうか被検者に確認した。フォスフェンが得られない場合は、800, 900, 1000 μ Aと順に電流量を増加させて、フォスフェンの有無を確認した。

この試行を1chから49chまで順に繰り返した。フォスフェンが自覚される最も低い電流強度を刺激閾値とした。

各電極を電気刺激した場合に誘発されるPhosphenの位置のマッピングも施行した。

<機能評価：Localization test>

Localization testでは、PCモニタ（黒色背景）上に正方形の白色視標（視角；縦横各10°）をランダムな位置に表示し、被験者には視標の中心を人差し指で触れるように指示、指がモニタと接触した点を自動計測し、視標の中心からの距離を定量した。その結果について人工網膜を使用した場合と使用しなかった場合で比較した。

C. 研究結果

I. 動物実験

[体内装置の耐久性評価]

飽和電流チェックでは1mAに設定して通電を行ったところ、最大3ヶ月に渡り、常に全ての電

極から設定値どおりの電流が出力されることが確認された。なお、設定電流を0.7mAにした試験でも、同様の結果が得られた。

[体内装置の安全性評価]

埋植3ヶ月後のflash-ERG波形は、振幅および潜時間共に正常だった。コントロール眼で得られたERG波形と比べると、振幅および潜時はほぼ一致していた。

眼底写真からは異常所見は見られなかった。また、蛍光眼底写真からも異常所見は認められなかった。

網膜の組織標本の検鏡の結果、電極周囲の網膜内の細胞の欠損および層構造の乱れ等の網膜の変性や損傷を示す兆候は認められなかった。この人工視覚システムに搭載された電極は弾丸形状をしているが、電極は強膜や脈絡膜を貫通しておらず、強膜ポケット内に存在していた。電極先端部直上の残存強膜厚は約0.1mm程度だった。電極基盤の跳ね上がりも認められなかった（図1）。

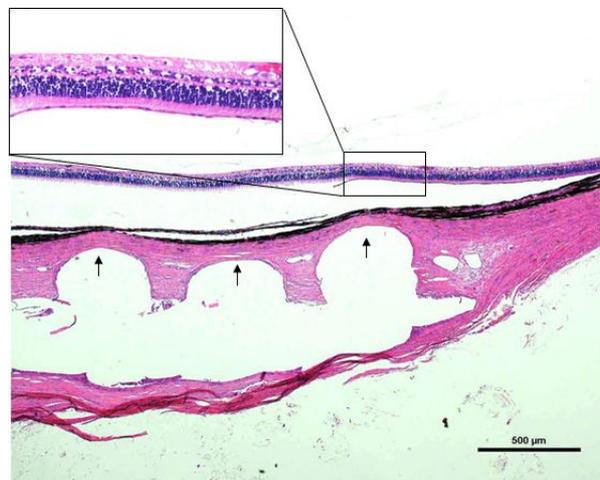


図1：電極埋植部付近の眼球組織標本。矢印は、電極先端が設置してあった部位を示す。

II. 臨床研究

<埋植手術>

埋植手術は3例とも問題なく終了し（図2, 3）、直後の動作チェックにてシステムが正常に作動することを確認した。術後のX線検査では、体内装置および電極アレー、帰還電極は予定通りの位置に埋植されていることが、すべての症例で確認された（図4）。電極の位置は眼底検査では同定できなかったが、OCT像から推定することが可能であった（図5）。OCT像から推定された電極アレーの位置は、強膜ポケットが角膜輪部より14mmで作成されたの症例1では中心窩から離れていたが、18mmの症例3では中心窩に近い部位であった（図6）。

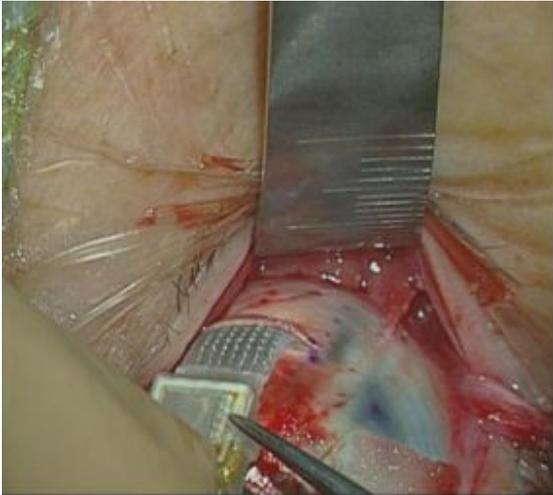


図2 . 多極電極埋植。



図3 . 体内装置の側頭部皮下への埋植

< 術後経過 >

術後経過中、症例1、3では前眼部、透光体、眼底に大きな問題は生じていない。症例2では、術後2か月の時点で虹彩炎が出現した。点眼治療にて寛解したが、術前より軽度であった白内障が進行した。

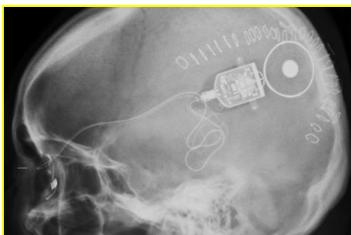


図4 術後のX p 像

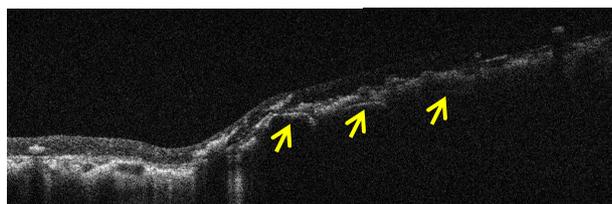
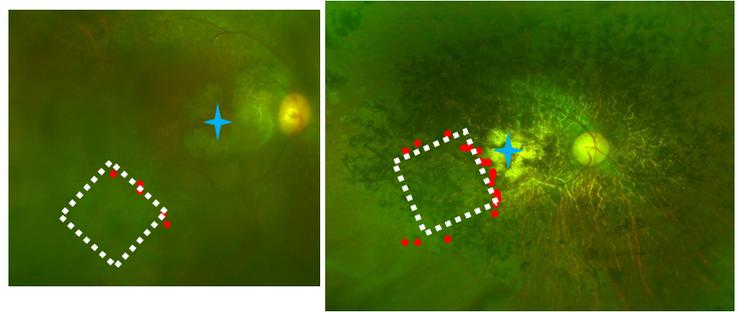


図5 . 症例3のOCT像 (電極の位置を で示す)



< g >

図6 . 症例1 (左)および症例3 (右)OCT像 から推定された電極アレーの位置

・ Phosphene Mapping

電極アレーの49の電極において、phospheneを生じた閾値電流値が1.0mA以下で、接触感覚を伴わなかった電極の数は、症例1で27極、症例2で24極、症例3で18極であった。

Phospheneのマッピングを行うと、症例3においては耳下側に設置した電極の刺激に対して、鼻上側に Phosphene が自覚された (図7)。

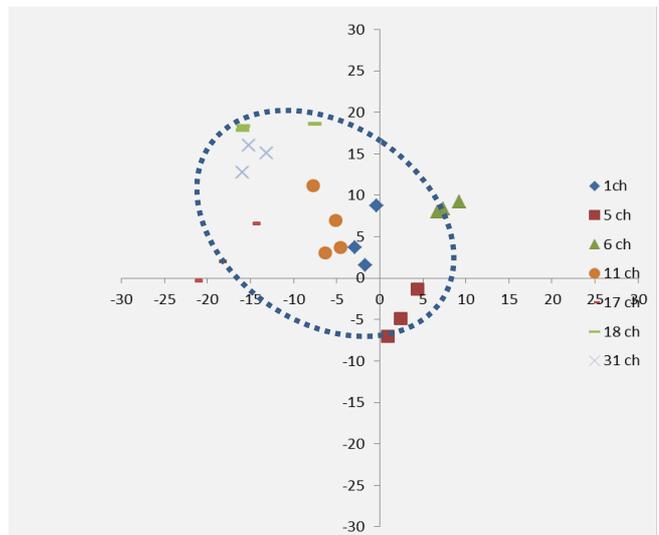


図7 . 症例3において、誘発されたPhospheneの位置

< Localization test >

Localization test は、Patient 1 ではアイマスク装着時に人工網膜 ON/OFF で有意な差は認めなかったが、Base line (System Off、アイマスクなし) での成績の向上が見られ、術前と6か月後の比較では6か月後のほうが有意に視標中心からのずれが小さかった (術前平均 414pixel、6か月後 平均 202pixel、 $P < 0.001$)。Patient 2 では術直後はアイマスクをした状態で人工網膜 ON で成績の向上 (ON 平均 290pixel、OFF 平均 464pixel、 $P = 0.015$) を認めたが、その後自発 Phosphene との区別がつきにくくなり、有意差を認めない結果となった。

Patient 3 においては、アイマスク装着時に常に System ON で System OFF と比べ、有意に成績が良好であった。Baseline は変動が大きく、調子の良い日には、術前より有意に成績が向上した。

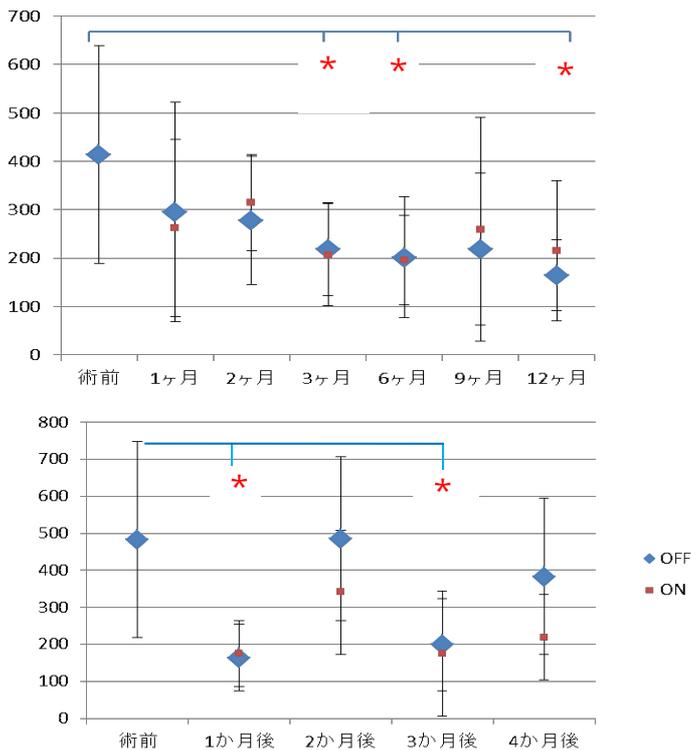


図8.アイマスクなしでのLocalization testの成績
上: Pt 1、下: Pt 3。

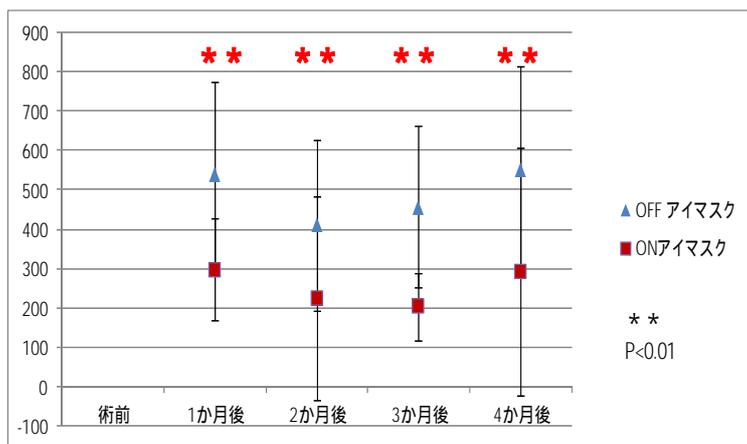


図9.アイマスク装着下でのLocalization testの成績 (Pt 3)。

D. 考察

・動物実験

全ての例において3か月間、装置の故障や断線は発生せず、設定値どおりの電流が出力されることが確認された。また、埋植後に重篤な有害事象は現在までに発生していない。眼所見に関しても電極埋植眼の網膜機能は正常で、電極留置付近の網膜内の細胞構造も正常であった。これらの結果が

ら、開発した臨床試験用モデルは中期臨床研究を行う上で十分な耐久性、信頼性そして安全性を有するといえる。

臨床研究

開発した第二世代 STS 方式人工視覚システムに対する慢性臨床研究(3例、1年埋植)の途中経過を報告した。手術は全例安全に施行され、経過観察中症例2で虹彩炎が見られたが、点眼治療で寛解した、他に問題となる有害事象は発生していない。これらの結果から、途中経過であるが49極 STS 人工網膜の安全性が、確認できた。

患者の体内において体内装置は全例で正常に動作し、指定通りの電流出力が行われていることが確認された。このことは、デバイスの安定性が良好であることを示している。

約半数の電極で、1000 μ A 以下の通電に対して接触感覚が生じ使用を控える結果となった。これは、脈絡膜の知覚神経が刺激されたことに起因する可能性がある。埋植後時間を経るにつれ、電極と組織との接触が改善することが動物実験で確かめられており、Phosphene を生じる電流閾値が下がれば刺激電流値を下げられるので、接触感覚を生じることなく使用できる電極を増やすことができる可能性がある。

アイマスク装着下で人工網膜を使用した場合、使用しなかった場合に比べて電極が中心窩に近いところに設置された、症例3で Localization test において成績が向上した。電極が中心窩から距離があった症例1、2、では phosphene による到達運動の改善は見られなかった。これは、網膜下電極方式をとっているドイツのグループの結果とも類似しており、治験に向けたプロトコール作成の一助となる事実である。

アイマスクを使用しないで Sw off の状態で検討すると、症例1と症例3(調子の良い時)で、術前と比較して到達運動の改善が見られた。これは電気刺激により網膜賦活効果が得られたことに起因する可能性がある。

E. 結論

第二世代 STS 人工網膜の臨床研究の中間報告をした。術中、術後に大きな障害はなく、中心窩に近い部位に電極が挿入された症例3では、人工網膜を使って行動の改善が見られた。これらの事実は STS 型人工網膜の有用性を示唆する。

今後1年間の経過観察を行い、結果をまとめて治験のプロトコールを作成する予定である。

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

原著

・ 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

・ Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, and Fujikado T. Asymmetric Wavefront Aberrations and Pupillary Shapes Induced by Electrical Stimulation of Ciliary Nerve in Cats Measured with Compact Wavefront Aberrometer. PLoS One. 2014 Aug 21;9(8):e105615. doi: 10.1371/journal.pone.0105615. eCollection 2014

総説

・ 神田寛行、不二門尚：電気信号を用いた神経機能再検 人工網膜 (Suprachoroidal-transretinal stimulation STS) 脳 21, 18 巻 1 号 pp.84-88、2015

・ 神田寛行、不二門尚：身体補助具の今 クオリティオブライフの維持に向けてー 1 . 人工網膜よみがえる光感覚、電気通信学会誌 98 巻 4 号 pp.266-271、2015 年 4 月

2. 学会発表

・ Fujiakdo 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. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen,Germany, Nov 2013

・ 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

・ 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

・ Fujikado Takashi: Feasibility of Retinal Prosthesis with Suprachoroidal-transretinal Stimulation. 8th The Eye and the Chip World Research Congress Michigan, USA, Sep. 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 Michigan, USA, Sep.2014

・ Takashi Fujikado, Biocompatibility and feasibility of bulk platinum fabricated electrodes for STS-type retinal prosthesis. Bionic Vision Australia Special Symposium on “ Electrode Materials for Biomedical Devices ” , Bionic Vision Australia, Melbourne (Bionics Institute), Oct.15.2014.

・ Takashi Fujikado: Innovative vision in Japan. Melbourne/ Osaka Life Science Linkages, Bionic Vision Australia, Melbourne (Yarra Room, Melbourne Town Hall), Oct.15.2014.

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特許出願

不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦、視機能評価プログラム及び視機能評価装置 (特願 2012-260735)