

経角膜電気刺激を用いた視機能評価および神経保護賦活（分担研究課題）

研究分担者 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
研究協力者 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

研究要旨：本研究では 経角膜電気刺激（TES）によって生じるホスフェンを用いた重症網膜色素変性患者の残存視機能の評価の検討、 TES を用いた外傷性視神経症および 網膜色素変性眼における網膜視神経への賦活効果について検討した。

TES 検査は、人工視覚の適応のための網膜内層機能の評価として有用であり、また TES を用いた治療は、外傷性視神経症や網膜色素変性に対する神経保護効果が認められ、電気刺激は人工視覚として、単に視覚を再建するだけでなく神経保護治療として新たな治療法の可能性が示された。

A．研究目的

人工視覚は眼球に電極を埋植して電気刺激を行い擬似光覚（ホスフェン）を生じさせこれを用いて視覚情報を提示し、視覚を再建する。電気刺激の眼球（網膜視神経）に対する神経保護効果についてこれまで研究を行ってきた。本研究は、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）の実用化という研究課題の中で、人工視覚適応患者を選択するためには、網膜内層の機能が残存していることが重要でそのために 経角膜電気刺激（TES）によって生じるホスフェンを用いた重症網膜色素変性患者の残存視機能の評価の検討を行った。さらに人工視覚による電気刺激の神経賦活効果を調べるために TESを用いた外傷性視神経症および 網膜色素変性眼における網膜視神経への賦活効果について検討した。

B．研究方法

重症網膜色素変性患者の残存視機能検査

両眼ともに視力が手動弁以下の重症網膜色素変性患者24例24眼（年齢51から71歳 中央値64.3歳）に対し、TESを用いたホスフェン検査（周辺閾値、中心閾値）と光干渉断層計を用いた網膜厚の測定を行い、ホスフェン閾値と各網膜厚（Center point、Central subfield、Maximum subfield）との関連を

検討し、内層網膜の残存視機能について評価した。

外傷性視神経症に対するTESによる神経賦活効果

2012年1月から2014年4月に大阪大学医学部附属病院眼科を受診した外傷性視神経症患者のうち、矯正視力は、手動弁以上0.3以下で、年齢は8歳以上、性別は不問で、全身状態の問題のない患者26例26眼を対象とした。この26例をランダムに選択し、通常刺激群 1mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分と、弱い刺激群 0.3mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分の2群に分けて刺激を行った。通常刺激群は、17例17眼で年齢は、9 64歳（中央値 27歳）で平均logMAR視力は、1.49 ±0.51で男女比13/4、弱い刺激群は、9例9眼で年齢は、17 52歳（中央値 40歳）で平均logMAR視力は、1.37 ±0.69で男女比7/1であった。視力、年齢、性差について両群に有意な差は見られなかった。

電気刺激治療は、1ヶ月毎に6回施行し、治療前と治療後3ヶ月、6ヶ月の視力の変化について検討した。0.2logMAR以上の変化があれば改善または悪化とし、それ未満であれば不変とした。

網膜色素変性に対するTESによる神経賦活効果

2012年1月から2014年4月に大阪大学医学部附属病院眼科を受診した網膜色素変性患者のうち、矯正視力は、手動弁以上0.3以下で、年齢は8歳以上、性別は不問で、全身状態の問題のない患者9例18眼、20～58歳(中央値34歳)を対象とした。この9例の治療眼をランダムに選択し、治療眼に対し、1mA、20Hz、10ms/phaseで30分間刺激を行った。治療眼の平均logMAR視力は、 0.35 ± 0.15 で非治療眼の平均logMAR視力は、 0.33 ± 0.14 であった。静的視野計を用いた視野検査での網膜感度の平均閾値は、治療眼は平均 23.3 ± 0.15 (dB)であり、非治療眼は平均 24.6 ± 0.14 (dB)で、視力、網膜感度閾値について両群に有意な差は見られなかった。

電気刺激治療は、1ヶ月毎に1回で1コースとし、3コース9回施行し、治療前と治療後1、3、6、12ヶ月の視力の変化および治療前と治療後6、12ヶ月の網膜感度閾値の変化について検討した。視力については0.2logMAR以上の変化があれば改善または悪化とし、それ未満であれば不変とした。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会での審議を経て、H22年12月24日より研究を行っている。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法に対する不利益、危険性の排除や説明と理解(インフォームド Consent)

C. 研究結果

重症網膜色素変性患者の残存視機能検査

24眼中20眼で周辺視野にホスフェンを感じた。図1のように周辺ホスフェン閾値と網膜厚の関連について示す。周辺ホスフェン閾値と黄斑部周辺網膜であるMaximum subfieldの網膜厚とが統計学的に有意な相関を示した($R^2=0.1995$ 、 $P=0.0483$)。24眼中15眼で中心ホスフェンが得られた。

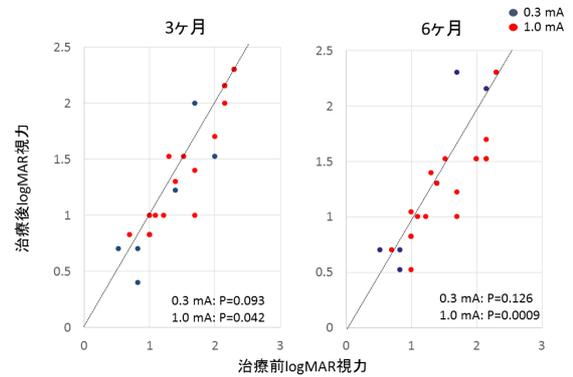


図1 網膜厚と周辺網膜閾値

図2のように中心ホスフェン閾値と網膜厚の関連について示す。中心ホスフェン閾値と黄斑部周辺網膜であるMaximum subfieldの網膜厚とが統計学的に有意な相関を示した($R^2=0.3889$ 、 $P=0.013$)。

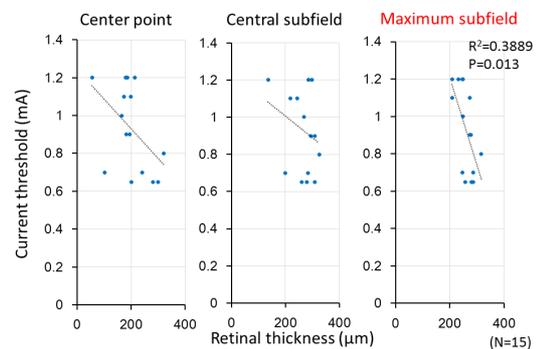


図2 網膜厚と中心網膜閾値

外傷性視神経症に対するTESによる神経賦活効果

通常の刺激群、弱い刺激群ともに電気刺激治療による重篤な副作用は認めなかった。

治療前と治療3ヶ月後のlogMAR視力および治療前と治療6ヶ月後のlogMAR視力の関係について、図3に示す。

図3のように、治療後3ヶ月、治療6ヶ月ともに通常の刺激群のみ治療前に比べ統計学的に有意に視力が上昇した(3ヶ月 $P=0.042$ 、6ヶ月 $P=0.0009$ paired-t test)。

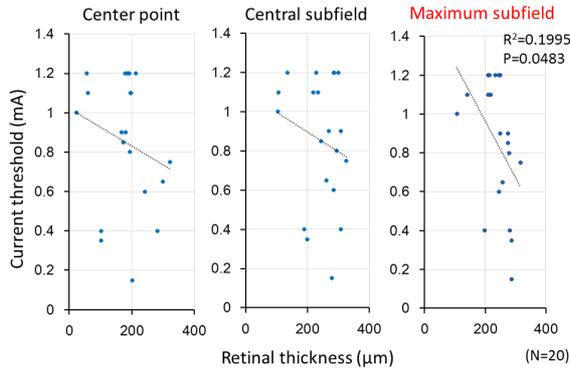


図3 刺激治療前後のlogMAR視力の変化

次に、治療前と治療3ヶ月後、6ヶ月後のlogMAR視力の差の変化について、図4に示す。

図4のように治療3ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.15であり、通常の刺激群では、平均logMAR視力の変化は、0.11であった。0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中4眼23.5%であった。一方、治療6ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.13であり、通常の刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.26であった。

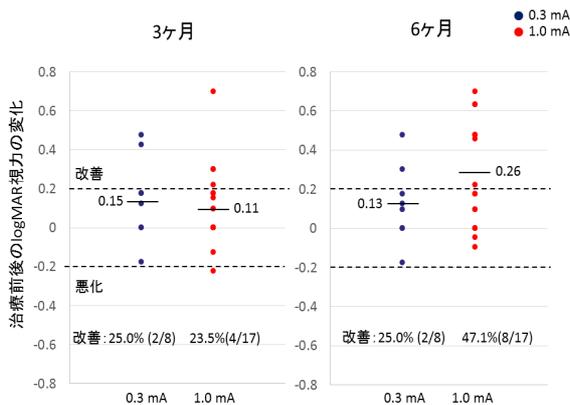


図4 治療前後のlogMAR視力の差の変化

0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中8眼47.1%であった。6ヶ月後では、通常の刺激群の改善率は、弱い刺激群の改善率に比べて大きいですが、カイ二乗検定では、両群の改善率に有意な差は

見られなかった。

網膜色素変性に対するTESによる神経賦活効果

図5に治療前と治療開始6ヶ月後、12ヶ月後のlogMAR視力の変化について示す。6ヶ月、12ヶ月ともに治療眼、非治療眼ともに視力の変化はほとんどなく、統計学的に有意な差は見られなかった。

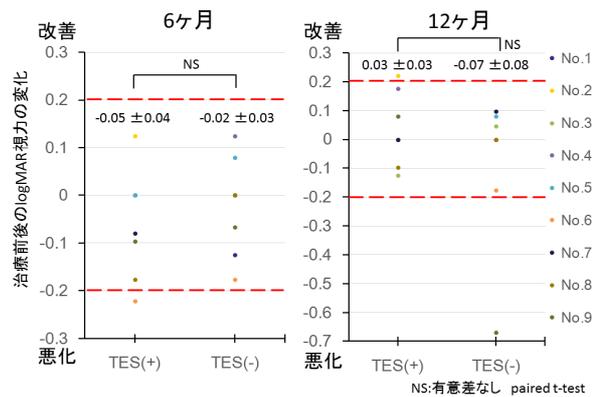


図5 治療前後のlogMAR視力の差の変化

次に静的自動視野計（HFAc10 - 2）で測定した結果の中心4点の網膜感度閾値の平均値を比較した結果を図6に示す。図6のように治療眼は非治療眼に比べ、網膜感度閾値が統計学的に有意に上昇していた(6ヶ月 P=0.0031、6ヶ月 P=0.042 paired-t test)。

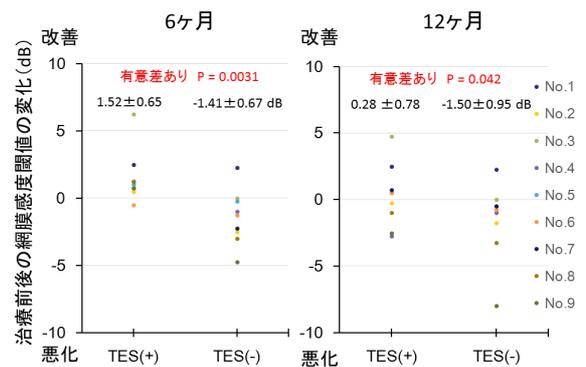


図6 治療前後の網膜感度閾値の差の変化

D . 考察

今回の検討の結果、経角膜電気刺激 (TES) によって生じるホスフェンを用いた重症網膜色素変性患者の残存視機能の評価については、中心ホスフェン閾値、周辺ホスフェン閾値ともに黄斑最周辺部の網膜厚と有意に相関したことから、ホスフェン閾値は網膜内層の残存機能の評価に有用であると考えられた。また TESを用いた外傷性視神経症および網膜色素変性眼における網膜視神経への賦活効果について、両疾患共に電気刺激が神経保護的に作用していることがわかった。

E . 結論

今回の臨床研究によって、経角膜電気刺激を用いた、重症の網膜色素変性患者の網膜内層機能の評価法を開発し、網膜厚と相関し、この評価法は人工視覚の適応患者を選択する上で有用であると考えられる。さらに経角膜電気刺激を用いた治療は、外傷性視神経症や網膜色素変性に対して神経保護的に作用することがわかった。このように電気刺激は単に視覚を再建するだけでなく神経保護効果があることが実証され、新たな治療の可能性が示された。

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

Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T.: Characteristics of Retinal Reflectance Changes Induced by Transcorneal Electrical Stimulation in Cat Eyes. PLOS ONE 9(3) Mar. 2014

Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T.: Asymmetric wavefront aberrations and pupillary shapes induced by electrical stimulation of ciliary nerve in cats measured with compact wavefront aberrometer. PLoS One 9(8) Aug.2014

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

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Wolffsohn JS, Fujikado T.: Optical imaging of retina in response to grating stimuli in cats. Exp Eye Res 109C pp.1-7 Apr.2013

森本壮【ニューロサイエンスと神経眼科】難治性視神経疾患の治療戦略 電気的賦活による神経保護 神経眼科 30(1) pp.43-52 2013年3月

Miyoshi T, Kanda H, Morimoto T, Hirohara Y, Mihashi T, Fujikado T.: The retinal intrinsic response of suprachoroidal -transretinal stimulation (STS) for retinal prosthesis : relationship between threshold current and features of implantation surgery. JOURNAL OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES 63(1) pp.206-206 Jan.2013

Morimoto T.: Role of Electrical Activity of Neurons for Neuroprotection. International Review of Neurobiology 105 pp.19-38 Dec.2102

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、西田幸二：超低視力の定量化 コンピュータディスプレイを用いた検討 視覚の科学 33(4) pp.147-151 2012年12月

森本壮【神経眼科-診断から治療へ-】視神経疾患に対する電気刺激療法 神経眼科 29(3) pp.276-285 2012年9月

Morimoto T, Kanda H, Kondo M, Terasaki H,

Nishida K, Fujikado T.: Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 53(7) pp.4254-4261 Jun.2012

森本壮、不二門尚【神経眼科-最新の話】非動脈炎性虚血性視神経症に経角膜電気刺激治療は有効か? あたらしい眼科 29(6) pp.771-776 2012年6月

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Sawai H, Miyoshi T, Ozawa K, Ozawa M.: Clinical Trial of Chronic Implantation of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation System for Retinal Prosthesis. SENSORS AND MATERIALS 24(4) pp.181-187 Apr.2012

2. 学会発表

森本壮、遠藤高生、西田幸二、不二門尚：網膜色素変性に対する経角膜電気刺激の治療効果。第119回日本眼科学会総会 2015年4月札幌

不二門尚、瓶井資弘、貴島晴彦、森本壮、神田寛行、広田雅和、坂口裕和、西田健太郎、遠藤高生、圓尾知之、小澤素生、大澤孝治、西田幸二：第2世代49極STS型人工網膜の臨床研究 第119回日本眼科学会総会 2015年4月札幌

Morimoto T.: Evaluation of inner retinal layers by phosphene and OCT in patients with advanced retinitis pigmentosa. ASIA ARVO 2015年2月横浜

森本壮、遠藤高生、西田幸二、不二門尚：外傷性視神経症に対する経角膜電気刺激の刺激条件による治療効果の検討 第52回日本神経眼科学会総会 2014年12月千葉

Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Nishida K: Calibration of eye movements using reaching movements under simulated blindness conditions ARVO2014 May2014 Orland,USA

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of

ong-term implantation of an inactive 49-channel electrode array for STS retinal prosthesis ARVO2014 May 2014 Orland,USA

森本壮：視神経炎に対する経角膜電気刺激治療 第118回日本眼科学会総会 2014年4月東京

Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, Nakano Y, Terasawa Y: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutions for Neural Disorders. Nov.2013 Silverwater Resort, Phillip Island, Australia

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

Morimoto T, 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 Nov.2013 Aachen,Germany

森本壮：網膜色素変性に対する経角膜電気刺激治療 第61回日本臨床視覚電気生理学会 2013年10月大阪

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 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Sep.2013 Osaka Japan

Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Kitazawa S, Nishida K.: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 May2013 Seattle, USA

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T. Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal

prosthesis. ARVO2013 May2013 Seattle, USA

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Miyoshi T, Morimoto T, Janes S.Wollfshn, Fujikado Takashi.: Functional imaging of retina in response to defocused grating light stimuli in cats. ARVO2013 May2013 Seattle, USA

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 2013年4月東京
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 2013年4月東京

Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation Of Retinal Reflectance Changes Elicited By Transcorneal Electrical Stimulation In Cat Eyes. ARVO2012 May2012 Fort Lauderdale, USA

Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Terasawa Y, Osawa K, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of Electrochemically Treated Bulk Electrodes for STS Retinal Prosthesis by Retinal Optical Imaging. ARVO2012 May2012 Fort Lauderdale, USA

Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, Nishida K.: Evaluation of inner-retina using OCT and Transcorneal Electrical Stimulation (TES) in Candidates of Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-transretinal Stimulation. ARVO2012 May 2012 Fort Lauderdale, 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