

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

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の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 μ 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 27th 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. 10th 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