

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

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

（H24-医療機器-一般-004）

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 不二門 尚

平成 27（2015）年 5 月

目次

I. 総括研究報告

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	1
--	---

主任研究者 不二門尚

分担研究者：西田幸二、瓶井資弘、貴島晴彦

研究協力者：坂口裕和、森本壮、西田健太郎、神田寛行、圓尾知之、遠藤高生

II. 分担研究報告

1. 経角膜電気刺激による神経保護効果に関する研究	7
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：森本壮)	
2. 人工視覚シミュレータによる 第三世代の STS 方式人工網膜システムの有効性評価	11
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：神田寛行) (研究協力者：土井貴弘)	
3. 上脈絡膜下腔電気刺激での帰還電極の位置が 大脳皮質誘発電位に与える影響の検討	15
分担研究者 瓶井資弘 (研究協力者：西田健太郎)	
4. 手術術式の評価および対象患者の選択基準の確立に関する研究	21
分担研究者 西信良嗣	
5. 網膜色素変性における網膜酸素飽和度と血管経に関する研究	27
分担研究者 林篤志	
6. 病眼における網膜の画像診断の有用性および限界に関する研究	31
分担研究者 平形明人	
7. STS 型人工網膜システムの術式の検討（頭蓋部に関して）	35
分担研究者 貴島晴彦 (研究協力者：圓尾知之)	
8. 臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討	41
分担研究者 梅垣昌士	

9 . 人工網膜術後のリハビリテーション法の開発 - 視線移動の研究	43
分担研究者 北澤茂	
10 . システム開発に関する研究	47
分担研究者 太田淳	
11 . STS 型人工網膜体内装置の耐久性に関する研究	49
分担研究者 小澤素生	
(資料 1) 進行した網膜色素変性に対する、脈絡膜上 - 経網膜刺激 (STS) 法を 用いた人工視覚システム長期埋植の、 前向き非盲検パイロット試験 実施計画書	55
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	73

研究成果の刊行物・別刷

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総括研究報告書

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
研究協力者	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
	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。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（平成24-25年度）は終了し、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の実施、刺激パラメータの最適化などを行った。平成26年度は2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。H25年度に行った1例の患者さんと併せて3例の患者さんについて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、2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を開発している。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、網膜色素変性症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、第二世代の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。

昨年度より、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

<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	Phospho ne 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年度の報告書の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0.5 msのバイフェーシックパルスによる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

<埋植手術>

埋植手術は3例とも問題なく終了し、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1)。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2)。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3)。

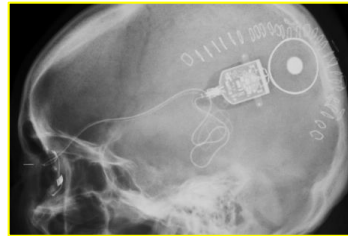


図1. 症例1の術後 Xp 像。

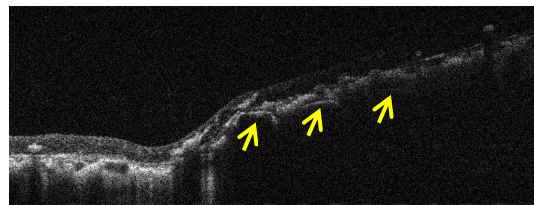


図2. 症例3のOCT像 (電極の位置を 示す)。

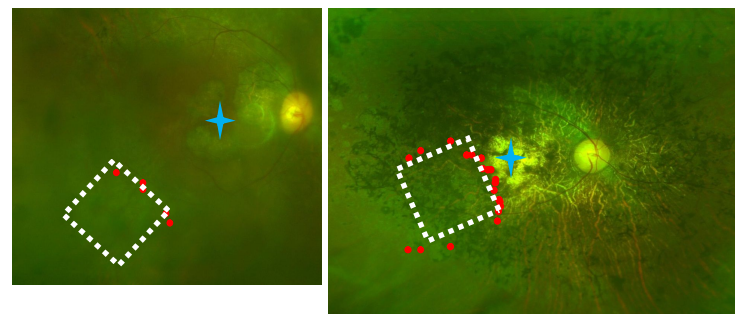


図3. 症例1 (左) および症例3 (右) OCT像 から推定された電極アレーの位置

<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、術前より軽度にあった白内障が進

行した。

< Phospheneの閾値評価および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4)。

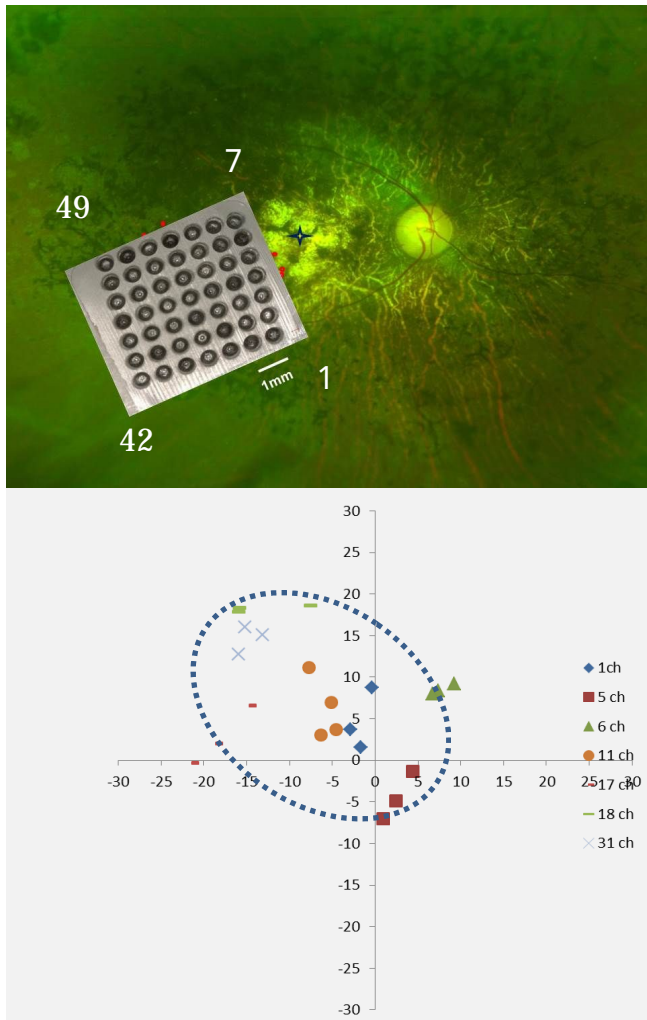


図4. 症例3において、推測される電極位置(上)と、誘発されたPhospheneの位置(下)

< 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。

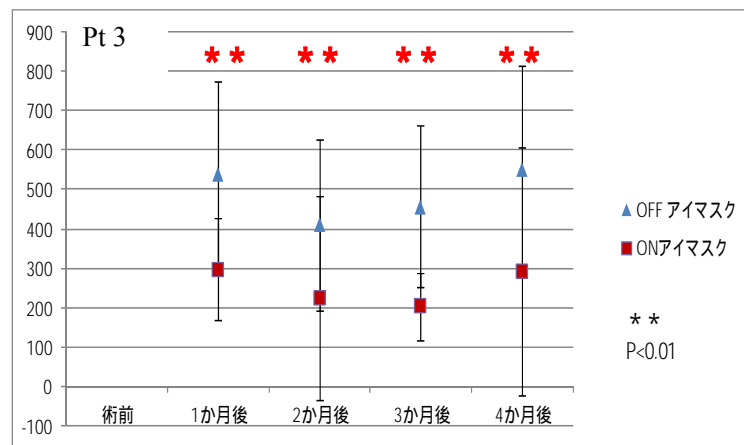
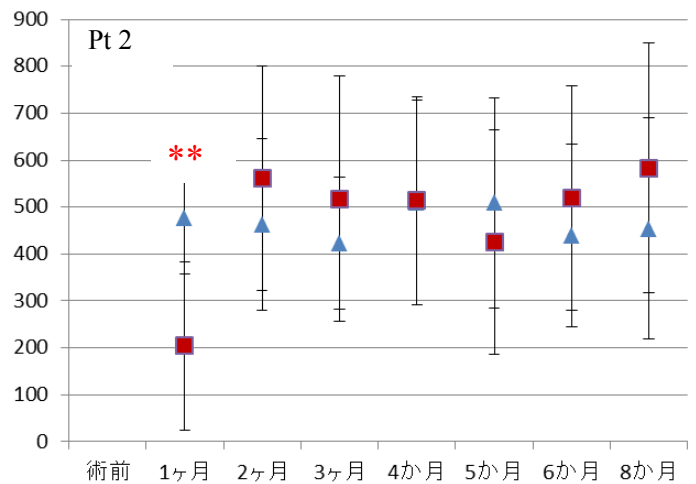
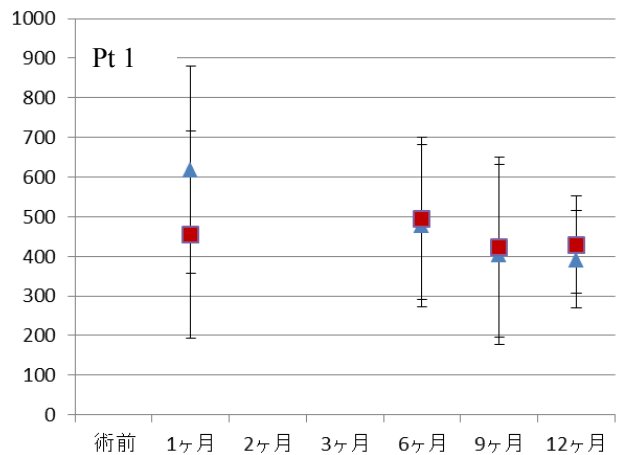


図5.アイマスク装着下でのLocalization testの成績。

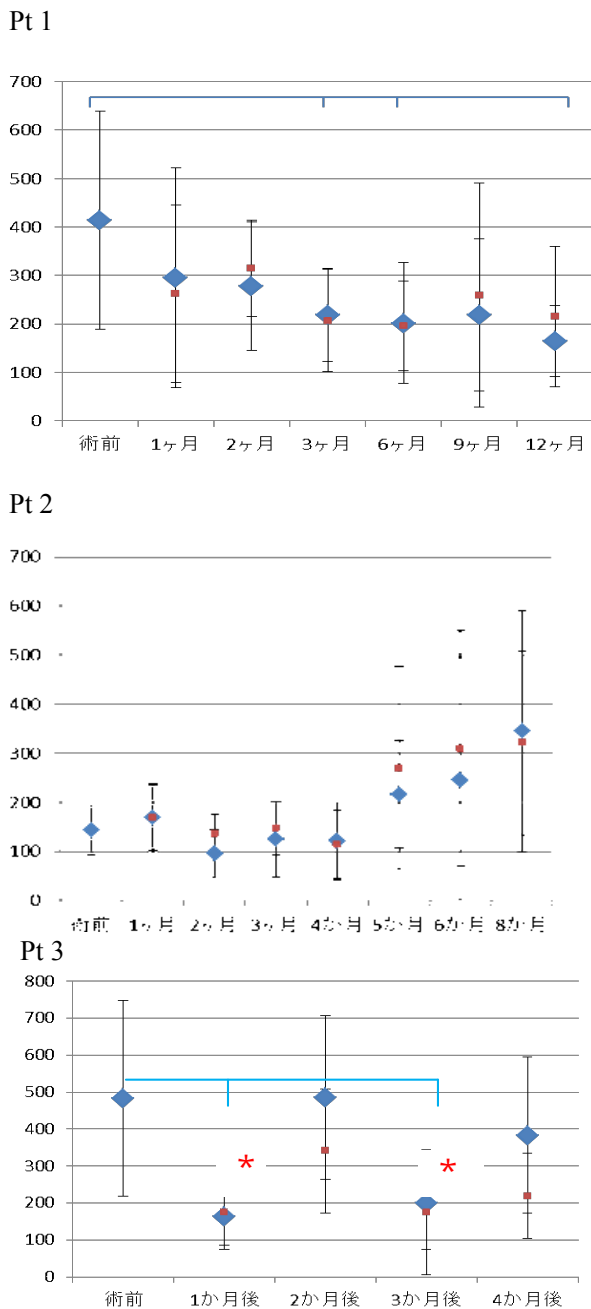


図6.アイマスクなしでのLocalization testの成績。

D. 考察

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

・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 クオリティー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

・Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of long-term implantation of an inactive 49-channel electrode array for STS retinal prosthesis. ARVO2014 Orland, USA, May 2014

・Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Nishida K.: Calibration of eye movements using reaching movements under simulated blindness conditions. ARVO2014 Orland, USA, May 2014

・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。)

1. 特許取得

なし

経角膜電気刺激による神経保護効果に関する研究（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：外傷性視神経症に対する経角膜電気刺激治療の比較試験を行った。通常の刺激群と弱い刺激群を比較した結果、通常の刺激群では、治療前に比べ統計学的に有意に視力が改善した。0.2logMAR以上の視力の改善率について、3ヶ月後では両群に差がなかったが、6ヶ月後では通常の刺激群は弱い刺激群に比べ大幅に視力が改善した。このように電気刺激は、単に視覚を再建するだけでは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。

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、電気刺激に対する網膜視神経への神経保護効果について検討した。今回は、外傷性視神経症患者を対象に経角膜電気刺激治療の比較臨床試験を施行し、網膜視神経に対する神経保護効果について検討した。

B. 研究方法

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25例25眼を対象とした。この25例をランダムに選択し、通常の刺激群 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。通常の刺激群は、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、ステロイドの点滴や内服治療有無については、治療有りが10眼で7眼は無しであった。弱い刺激群は、8例8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、ステロイド治療有無については、6眼は治療有り、2眼は治療無しであった。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。

（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（インフォームドコンセント）

C. 研究結果

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1に示す。

図1のように、弱い刺激群では、電気刺激治療後3ヶ月、治療後6ヶ月ともに統計学的に有意な視力の上昇は見られなかったが、通常の刺激群では、3ヶ月後、6ヶ月後ともに、治療前に比べ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）。

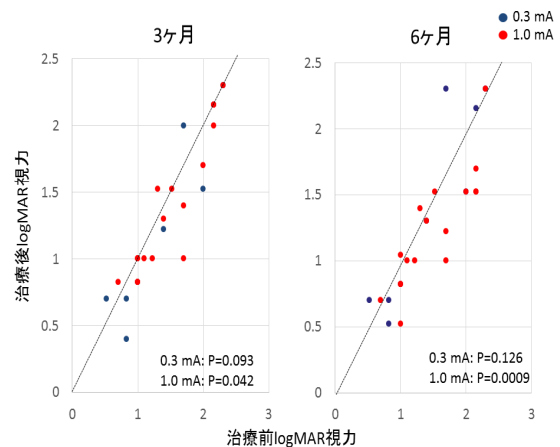


図1 刺激治療前後のlogMAR視力の変化

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2に示す。

図2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。

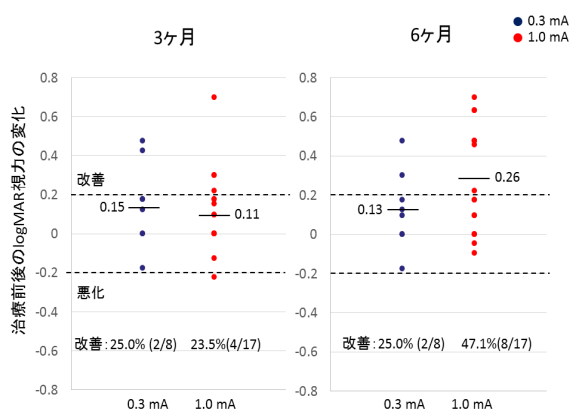


図2 治療前後のlogMAR視力の差の変化

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。

D . 考察

今回の検討の結果、通常の刺激群では、治療前に比べ統計学的に有意に視力が改善した。0.2logMAR以上の視力の改善率について、3ヶ月後では両群に差がなかったが、6ヶ月後では通常の刺激群は弱い刺激群に比べ大幅に視力が改善した。我々以前、ラットの視神経切断モデルを用いた研究で、電気刺激の刺激条件によって網膜神経節細胞の生存率に差が見られ、最適な刺激条件が存在することを見出した (Morimoto, et al, Exp Eye Res 2010)。今回の臨床試験の結果でも、刺激条件によって視力の改善率に差が見られたことから患者に対する治療においても同様に刺激条件によって差が見られたことから、電気刺激には神経保護効果があることが証明された。

E . 結論

電気刺激には、外傷性視神経症に対して神経保護効果が見られ、電気刺激は単に視覚を再建するだけでは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

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)p.309 Jul. 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

横山彩子、神田寛行、山口達夫、中村美紗子、松田卓爾、森本壮、不二門尚、西田幸二：両眼波面センサーを利用した AC/A 比測定の試み 眼科臨床紀要 7(1)pp.47-52 2014年1月

吉永優、森本壮、松下賢治、張野正誉、不二門尚、西田幸二：再発を繰り返し、rituximabが著効した IgG4 関連眼窩炎症性腫瘍の1症例 眼科臨床紀要 7(3) pp.179-184 2014年3月

遠藤高生、不二門尚、森本壮、西田幸二：ERGにて典型的な杆体機能不全を呈した片眼性後天性夜盲の一例 眼科臨床紀要 7(6) pp.440-445 2014年6月

2. 学会発表

Morimoto T, Kanda H, Ling-da Chu, Fujita K, Kawata S, Nishida K, Fujikado T.: Imaging of dying RGC-5 cells by using Raman spectroscopy. Japan Taiwan Bilateral Conference on Biomedical and Plasmonic Imaging, Taipei Taiwan, Feb 2014

Morimoto T, Kanda H, Endo T, Nishida K, Fujikado T.: Watching dying RGC-5 cells by using Raman microscopy 2. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Morimoto T.: Evaluation of inner retinal layers by phosphene and OCT in patients with advanced retinitis pigmentosa. ASIA ARVO2015. Yokohama Japan, Feb. 2015

Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Nishida K.: Calibration of eye movements using reaching movements under simulated blindness conditions. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of long-term implantation of an inactive 49-channel electrode array for STS retinal prosthesis. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T.: Functional imaging of retina in response to defocused or low-contrast grating stimuli in cats. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, James S Wolffsohn, Fujikado T.: Spatial extent of optical imaging response to light stimulation in the retina of cats. ARVO2014. Orland USA, May 2014

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 東京 2014
年 4 月

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 千葉 2014 年 12 月

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、西田幸二: 擬似的盲における眼球運動のキャリブレーション 第 118 回日本眼科学会総会 東京 2014 年 4 月

遠藤高生、森本壮、不二門尚、西田幸二: 肺癌の全身転移後に夜盲を突然きたした眼関連網膜症の一例 第 62 回日本臨床視覚電気生理学会 東京 2014 年 10 月

広田雅和、宮川雄、神田寛行、遠藤高生、森本壮、不二門尚: 高速眼球追跡装置を用いた読書時の視線解析 第 70 回日本弱視斜視学会総会 京都 2014 年 11 月

遠藤高生、不二門尚、広田雅和、神田寛行、森

本壮、西田幸二: 片眼性に視力低下を来した調節痙攣の一例: 両眼波面センサーによる検討 第 70 回日本弱視斜視学会総会 京都 2014 年 11 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
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

人工視覚シミュレータによる第三世代の STS 方式人工網膜システムの有効性評価

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 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
研究協力者 土井 貴弘 大阪大学医学部医学科

研究要旨：第二世代の STS 方式人工網膜システムの臨床試験と並行して、電極の枚数を二枚に増やした第三世代の STS 方式人工網膜システムの開発が進められている。第三世代は電極の枚数を増やすことで刺激可能な範囲が広がり更なる視野の拡大が期待されるが、その有効性を評価する手段は限られている。そこで人工視覚の世界を再現できるシミュレータを開発し、健常者を対象とした視機能評価テストを行うことで二枚電極から成る人工網膜の有効性評価を行った。

A．研究目的

二枚電極から成る人工網膜システムは一枚電極のものよりも獲得できる視野が拡大することが期待されている。実際に人工視覚における視野の拡大が視機能の向上に貢献するかどうかは検証される必要がある。そこで人工視覚シミュレータを装着した状態で第二世代の STS 方式人工網膜システムの臨床試験で行われているのと同じ視機能評価テストを行い、目標物の位置や運動の認識に改善が見られるかを評価した。このシミュレータはヘッドマウントディスプレイ（HMD）内に二枚電極と一枚電極の人工網膜を使用下の人工網膜で得られる視覚を擬似的に表示することで、患者の見え方を模擬する装置である。それぞれの状態で行ったテスト結果を比較することで二枚電極から成る人工網膜システムの有効性を評価し開発の妥当性を検証した。

B．研究方法

屈折異常以外に眼科的疾患のない健康人被験者に対して、人工視覚シミュレータを装着した状態で二種類の実験を行った。前述のとおり人工視覚シミュレータはHMDとUSBカメラとノートPCから構成される。HMDの上に固定されたUSBカメラから外界の映像情報を取得し、それを人工視覚の映像に変換処理したものをHMD内部のディスプレイに表示した。

課題 1) モニター上のランダムな位置に呈示される静止視標をヘッドスキャンにより探索させ、それを発見次第タッチさせた。二枚電極、一枚電極の順番でこの試行を20回ずつ行った。視標からの偏位量（タッチした場所の視標の中心

からの距離）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。

課題 2) 画面上に等速直線運動する視標が呈示されるのでその運動の軌跡を指でなぞらせた。二枚電極、一枚電極の順番でこの試行を20回ずつ行った。実際の視標の運動方向と指でなぞった方向の角度の差を測定した。

解析方法は課題 1 も課題 2 も同じ方法を用いた。いずれの課題も同一被験者から経時的に複数回のデータを取得したので線形混合モデルによる解析を行った。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。但し課題 1 の所要時間の項目は正規化のため対数化してから解析した。



課題 1

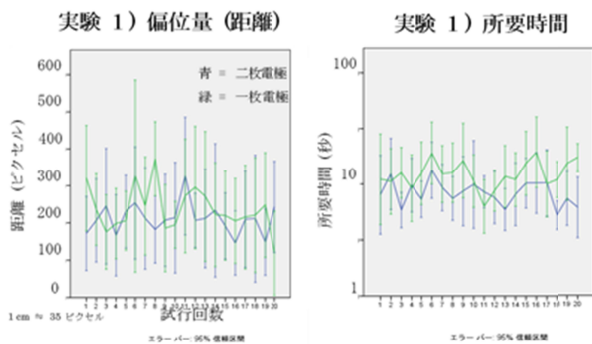


課題 2

C．研究結果

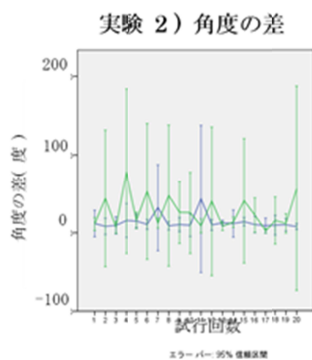
二枚電極群と一枚電極群の二群間の差の検定に着目すると実験 1 の偏位量については有意差が見られなかった一方、所要時間においては有意差が見られた。また課題 2 における角度の差にも

有意差が見られた。
経時変化や二群間の経時変化の差の検定ではい
ずれの項目でも有意差は見られなかった。



検定項目	p 値
二群間の測定値の差	$p = 0.076$
経時変化(一枚電極)	$p = 0.368$
二群間の経時変化の差	$p = 0.243$

検定項目	p 値
二群間の測定値の差	$p < 0.001$
経時変化(一枚電極)	$p = 0.095$
二群間の経時変化の差	$p = 0.265$



検定項目	p 値
二群間の測定値の差	$p = 0.008$
経時変化(一枚電極)	$p = 0.621$
二群間の経時変化の差	$p = 0.250$

これらのことから実験 1 の所要時間と実験 2 の角度の差においては二枚電極の有効性が示された。

D . 考察

二枚電極は一枚電極と比較して目標物発見までの時間短縮、運動方向の認識性向上に役立つと言える。

視野狭窄を起こした患者にとって、日常生活のあらゆる場面で目標物を探すのに多くの時間を費やすことは大きな負担となり 生活の質 (QOL) を低下させる要因となりうる。そのため視野を増やすことが可能となれば、そのようなストレスを減少させ生活の質を向上させることが期待され

る。それに加えて歩行時の障害物の回避など安全面でも有効性が高まることが期待される。

E . 結論

人工視覚における視野の拡大は目標物の発見までの所要時間短縮や運動方向の認識に対して有効であり、視機能の一部の補完に貢献することが示された。これは二枚電極から成る第三世代の STS 方式人工網膜システム開発の妥当性を示す一つの材料である。

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

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

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

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

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

上脈絡膜下腔電気刺激での帰還電極の位置が大腦皮質誘発電位に与える影響の検討

分担研究者 瓶井 資弘 大阪大学医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）・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附講座・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た。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。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、機能的、電気特性的に影響を与えないか大腦皮質誘発電位の振幅、潜時を用いて検討を行ってきた。ただ、これまでの方法では、大腦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、より麻酔の影響を受けにくい条件下で大腦皮質誘発電位の閾値の測定を行った。

その結果、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。今回の検討で、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。

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、現在、慢性臨床試験が進行中である

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では網膜には直接接触せ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。その反面、網膜への刺激効率ではやや劣る

とされていたが、実際の亜急性臨床試験でもSTSシステムを用いることにより、失明患者が自分の前にある棒を把持することができるなど、有効性はこれまでに確認されている。

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りSTSの効果に変化する可能性がある。これを

動物実験で評価する際の指標として大脳皮質誘発電位 (Electric evoked potential:以下 EEP) が一般的に用いられ、これまでもEEPを用いてSTS方式の有用性について報告してきた^{1,2}

これまでに、帰還電極がEEPに与える影響を調べるために、表面積が同一の帰還電極を同一家兎の同じ眼球の硝子体腔内と強膜上に埋植し、刺激条件を統一して、それぞれの帰還電極を使用した際のEEPを測定し、潜時、振幅に影響がないか検討してきた。その結果、個体間でばらつきがあるものの、帰還電極の位置によって、潜時、振幅に大きな差は認めなかった。ただ、この実験では、各条件ごとにEEPを計測していたために、時間経過による麻酔深度の変化の影響をEEPが受けている可能性があった (図1)。

今回、各条件でのEEPが麻酔深度による影響を受けにくいように、各条件を連続して刺激し、これを加算することで、各条件間の時間経過による麻酔深度の変化を受けにくいように刺激条件を変更した (図2)。

この条件で電気刺激を行い、帰還電極の位置によるEEPの閾値の変化を検討するのが今回の目的である。

B. 対象と方法

対象：有色家兎 (n=3)

方法：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 (図3) を行っているSTS方式の刺激電極 (図4) を埋植した (図5) 。次に同じ表面積の帰還電極を3種類作成し (図6) 、硝子体腔内、強膜上 (刺激電極近傍) 、強膜上 (刺激電極の対側)

に埋植した (図7) 。EEPを計測する際は、刺激形状は2相性の短矩形波 (Duration1000 μ s, Interpulse 500 μ s) で電流値を変化させ刺激を行い、閾値を測定した。

(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

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、 $300 \pm 173 \mu A$ (), $367 \pm 231 \mu A$ (), $467 \pm 58 \mu A$ () 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。

D. 考察

今回、麻酔深度の影響を受けにくい刺激パターン (図2) 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、 $< <$ の順序になった。これは、帰還電極が刺激電極に最も近い 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。 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、電流は広がりにく

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。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ため、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、今回は有意差は出なかったものの、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

今回の検討で、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。

F．健康危険情報

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

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**、西田幸二 第53回日本網膜硝子体学会総会 2014年11月28日～11月30日 大阪

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

1．特許取得

なし。

2．実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

参考文献

1、Sakaguchi H, Fujikado T, Fang X, et al. Transretinal electrical stimulation with a suprachoroidal multichannel electrode in rabbit eyes. Jpn J Ophthalmol.2004;48:256-261

2、Nishida K, Kamei M, Kondo M, Sakaguchi H, Suzuki M, Fujikado T, Tano Y. Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in rabbit model of retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci.2010;51:2263-2268

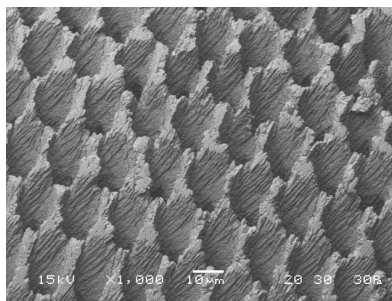


図3 フェムトセカンドレーザーを用いた表面加工の拡大

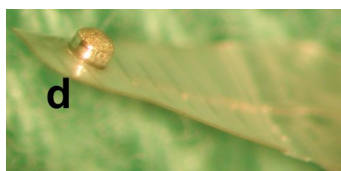


図4 . 高さが0.3mmのSTS方式の刺激電極 (直径は500um) (表面加工あり)

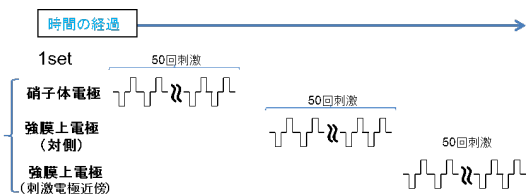


図1、従来の刺激方法。EEP が帰還電極の位置の変化のほかに、時間経過の影響を受ける可能性がある。

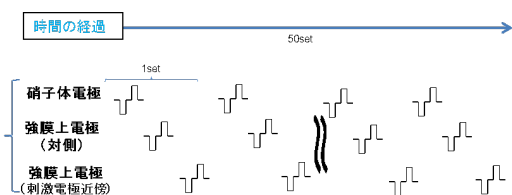


図2 今回の刺激方法。麻酔の時間経過の影響はゼロにはできないが、各帰還電極間での麻酔深度による EEP への影響は少なくなると考えられる

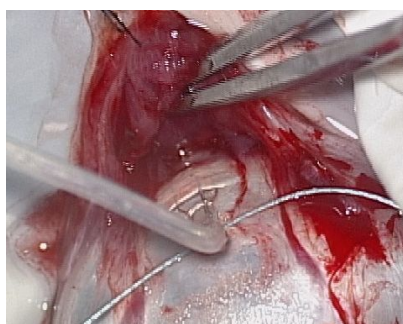


図5 . STS 刺激電極の強膜ポケットへの埋植



図6 . 表面積が同じの3種類の帰還電極

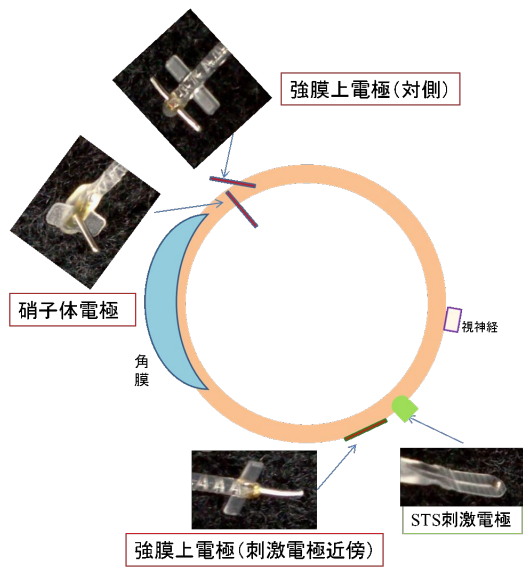


図7 . 刺激電極と3種類の帰還電極の位置関係

手術術式の評価および対象患者の選択基準の確立に関する研究（分担研究課題）

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：人工視覚実用化の際の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として、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 用ソフトウェアがインストールされている超低視力測定装置を用いて本年度の研究を遂行した。0.01 以下の超低視力例や視野狭窄例に対して、設定を同一にすれば環境によらず、正確で再現性の高い視力検査を実現できる可能性があることが証明された。

A. 研究目的

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なっ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、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、前年度の研究成果を踏まえ本年度の研究を遂行した。

世界各国で研究開発が進められている人工視覚では、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。これにより、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度（矯正視力0.2未満）の患者が人工視覚システムの対象候補となる。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前年度の結果をふまえてより詳細に検討することである。

B．研究方法

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に、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、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、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）

眼科外来で使用される通常の視力検査装置は、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のが一般的である。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予想される。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、一般的な視力検査表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

ロービジョン、超低視力者向けの視機能定量検査および人工視覚装置装着後の効果確認を目的として開発されたvisual acuity test用ソフトウェアをまず初めに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。通常は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。正常者では視標の色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、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。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。次に縞の向きを判別する縞視標を呈示して検査を行った。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。通常の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、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、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、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。今までの結果を踏まえて、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。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。また、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く、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かった。また、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、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、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

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前年度の結果をふまえより詳細に検討した。日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值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、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。次にmovement test用ソフトウェアを用いて検査を行った。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、今回の超低視力測定装置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。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。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。これは網膜静脈閉塞症などの疾患によって後天的な色覚異常を来している可能性が十分に推測された。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などの個人差が結果の相違に影響した可能性も推測される。そのため、対象患者の選択基準の確立を目指すためには、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考えられた。視標呈示時間を、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。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った。今回は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て、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

明した。movement test用ソフトウェアの縞視標において、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。対象者や対象疾患の違いによって、対象者の視野などの差が結果の相違に影響した可能性も考えられる。このことは、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。今回の検討では、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ため、安定した視力検査結果が出せるようにするため、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思われた。

E．結論

今まで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なだけでなく、0.01以下の超低視力例や、視野狭窄例の定量が可能なることから、様々な場面で活用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

Fujikawa M1, Kawamura H, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Ohji M.; Scleral imbrication combined with vitrectomy and gas tamponade for refractory macular hole retinal detachment associated with high myopia. Retina 34(12) pp.2451-7, 2014 Dec

Ichiyama Y1, Sawada T, Kakinoki M, Sawada O, Nakashima T, Saishin Y, Kawamura H, Ohji M.; Anterior chamber paracentesis might prevent sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injections of ranibizumab for

age-related macular degeneration.
Ophthalmic Res.;52(4) pp.234-238 2014

Tomoko Sawada, Masashi Kakinoki, Xiyang Wang,
Hajime Kawamura, Yoshitsugu Saishin, Masahito
Ohji; Bimonthly injections of ranibizumab for
age-related macular degeneration. Graefe's Archive
for Clinical and Experimental Ophthalmology
October 2014, Volume 252, Issue 10, pp 1545-1551

Wang X, Sawada T, Sawada O, Saishin Y, Liu P,
Ohji M.; Serum and plasma vascular endothelial
growth factor concentrations before and after
intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab
for age-related macular degeneration. Am J
Ophthalmol. 2014 Oct;158(4):738-744.e1. doi:
10.1016/j.ajo.2014.06.009. Epub 2014 Jun 25.

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）
網膜色素変性における網膜酸素飽和度と血管径に関する研究

研究分担者 林 篤志 富山大学眼科学講座教授
デバイス安全性評価

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ことを目的とした。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。

また、ウサギを用いて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。

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。

B. 研究方法

1. 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。

2. 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

C. 研究結果

1. 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($r = 0.43$; $p = 0.033$, $r = 0.45$; $p = 0.011$)

2. 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

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。それに伴い、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。

また、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

網膜色素変性症例では、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。また、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

1. 論文発表

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.

Tojo N, Otsuka M, Miyakoshi A, Fujita K, Hayashi A. Improvement of fluctuations of intraocular pressure after cataract surgery in primary angle closure glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 May 27.

Tojo N, Oka M, Miyakoshi A, Ozaki H, Hayashi A. Comparison of fluctuations of intraocular pressure before and after selective laser trabeculoplasty in normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma*. Oct-Nov; 23(8): e138-43.

2. 学会発表

Hayashi A. Retinal oximetry in patients with retinitis pigmentosa and optic atrophy. OXIMETRY WORKSHOP, 2014 Jan 17-18, BIRMINGHAM, UK.

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.

Tojo N. Comparison of Fluctuations of Intraocular Pressure before and after Cataract Surgery in Primary Angle Closure Glaucoma Patients. WOC 2014, Apr 2-6, Tokyo.

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

病眼における網膜の画像診断の有用性および限界に関する研究
（分担研究課題）

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：術式評価及び適応病態把握のための画像診断の検討は重要である。これまで OCT による後極網膜の断層像、SS-OCT による硝子体から脈絡膜までの把握、眼底自発蛍光 FAF の網膜変性部位の評価の意義を示してきた。しかし、手術などによる眼球変形や中間透光体の混濁による画像診断への影響は不明である。今回、超広角眼底撮影装置 Optos 200Tx およびその FAF 撮影の眼球変形眼での有用性と注意すべきアーティファクトについて検討した。

A．研究目的

昨年度までに網膜光干渉断層計（OCT）や眼底自発蛍光（FAF）検査、超広角眼底撮影装置である Optos 200Tx の画像診断の進歩が、網膜色素変性症及び類縁疾患に対して脈絡膜上 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を検討するための重要な検査法であることを検討してきた。今回は、角膜などの中間透光体混濁状態における各検査法の有用性を検討し手術などで中間透光体が混濁した際の検査の限界などについて検討した。また、STS が実際に手術施行された場合に眼球の変形や炎症出血などの合併症が生じ得ることを想定して眼球変形眼における swept source OCT (SS-OCT) の意義を検討した。さらに、網膜下大量出血が生じた場合の新しい手術法について検討する。

B．研究方法

（1）角膜あるいは中間透光体混濁例における Optos 200Tx の意義を検討する。

A: 角膜に異物（inlay）挿入例、白内障あるいは後発白内障例、硝子体出血あるいは星状硝子体例、散瞳不良例の Optos 200Tx の撮影結果や撮影方法の検討。

B: 角膜異物（inlay）挿入モデル眼における Optos 200Tx 撮影結果や撮影方法の検討。

（2）眼球変形眼における swept source OCT (SS-OCT) の意義を検討する。

A: 強度近視眼、黄斑円孔網膜剥離術前術後例、乳頭あるいは脈絡膜コロポーマ例、乳頭ピット黄斑症候群術前術後例、強膜短縮眼の SS-OCT 所見の検討。

B: STS 挿入眼を想定して、網膜下あるいは脈絡膜出血例の SS-OCT 所見の検討。

（3）網膜下大量出血の手術例の検討。

（4）炎症あるいは血管新生に関する因子の検討。

（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) 角膜あるいは中間透光体混濁例における Optos 200Tx の有用性

A: 角膜 inlay 挿入例や小瞳孔例においては、眼球方向を工夫することで多くの症例で通常眼と同様な広角で周辺眼底が記録可能であった。

白内障や後発白内障は眼底写真に投影されることが多く、それが眼底病変の判定にかなり影響する可能性があった。

硝子体出血や星状硝子体例では混濁の程度が軽度であれば通常の眼底写真よりも眼底所見の把握に有用であるが、中等度以上であると Optos 200Tx の FAF (自発蛍光) で多少の有用性はあるものの、陰影が写し出されることもあり有用性が明らかとならなかった。

B: 角膜 inlay 挿入モデル眼における Optos 200Tx の眼底写真の後極と周辺の拡大率の差が撮影する方向によって異なった。したがって、角膜 inlay 挿入眼で撮影する場合、眼位による眼底写真の拡大率の相違を考慮した判定が必要であることが示唆された。

2) 眼球変形眼における swept source OCT (SS-OCT) の有用性

A: 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は優位であった。

乳頭・脈絡膜コロボーム、乳頭ピット眼におけるSS-OCTはコロボーム内の病変を評価するのに非常に有用であり乳頭部で篩状板欠損を判定することも可能であった。

強度近視眼の黄斑円孔網膜剥離術前術後、強膜短縮の術前術後の強膜及び脈絡膜の形態変化の評価にSS-OCT所見は有用であり、STS手術時の術前術後評価に必要な検査となると確認できた。

B: 網膜下出血におけるSS-OCT検査はSD-OCTよりも出血下の組織像の推定に有用であるが、出血が網膜厚以上の深度があると出血下組織の病質は困難であった。

(3) 網膜下大量出血の手術において、tPAを網膜下に注射して硝子体内ガス投与を施行することは出血の移動率を高めるのに結うようであった。しかし、出血が眼底1象限以上に及ぶ非常に大量な場合は、網膜下にtPAとともに空気を注入する方法がより移動率を高める症例を経験した。しかし、黄斑円孔や硝子体出血の残存による再手術を必要とする可能性は高いと考えられた。

(4) 硝子体手術における硝子体採取検体を対象に炎症あるいは血管新生に關与するmicroRNAについて検討した。増殖糖尿病網膜症と黄斑円孔例を比較して眼内で血管新生や線維血管増殖膜の形成に關与する複数のmicroRNAを同定した。

D . 考察

STS挿入によって眼球は変形することが予測される。その際のOptos 200Txの超広角眼底撮影及びSS-OCT所見は、経時変化を評価するのに重要な指標となると考えられた。その際、散瞳不良や中間透光体混濁が生じる可能性があり、そのOptos 200TxやSS-OCT検査における眼底拡大率やアーチファクトに関して注目する所見があることがわかった。

網膜下出血などの合併症が生じた場合の対応に関して、出血量によっては網膜下ガス注入やtPA投与を検討する意義があることが示唆された。

眼内炎症や血管新生に關わる物質にmicroRNAも關与するものがあることは示唆され、網膜色素変性などのSTS対象眼においてもmicroRNAの変化を検討する意義があると考えられた。

E . 結論

眼球変形を誘発する可能性のあるSTS挿入眼の画像評価にSS-OCTやOptos200Tx撮影は有用であるが、条件によってその画像の読影に注意する必要があると考えられた。また、対象となる色素変性症病態の解明のためにmicroRNAなどの生理活

性物質にも注目することは新たな治療法の開発に有用と考えられた。

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) Inoue M, Bissen-Miyajima H, Arai H, Hirakata A: Retinal images viewed through a small aperture corneal inlay. *Acta Ophthalmol* 92:e168-9, 2014.

2) Itoh Y, Inoue M, Rii T, Ando Y, Hirakata A: Asymmetrical recovery of cone outer segment tips line and foveal displacement after successful macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55:3003-11, 2014.

3) Inoue M, Bissen-Miyajima H¹, Arai H², Noda T³, Ohnuma K⁴, Hirakata A (¹Tokyo Dental College Suidobashi Hospital, the Department of Ophthalmology, Tokyo, ²the Minatomirai Eye Clinic, Yokohama, ³National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, ⁴Chiba University, the Department of Medical System Engineering, Faculty of Engineering, Chiba): Image quality of grating target in model eye when viewed through a small-aperture corneal inlay. *J Cataract Refract Surg* 40:1182-91, 2014.

4) Rii T, Itoh Y, Inoue M, Hirota K, Hirakata A: Outer retinal morphological changes and visual function after removal of epiretinal membrane. *Can J Ophthalmol* 49:436-42, 2014.

5) Hirota K, Keino H, Inoue M, Ishida H, Hirakata A: Comparisons of microRNA expression profiles in vitreous humor between eyes with macular hole and eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Jun 27. [Epub ahead of print]

6) Yokota R, Koto T, Inoue M, Hirakata A: Ultra-wide-field retinal images in an eye with a small-aperture corneal inlay. *J Cataract Refract Surg* 41:234-6, 2015.

7) Inoue M, Itoh Y, Rii T, Kita Y, Hirota K, Kunita D, Hirakata A: Spontaneous resolution of peripapillary retinoschisis associated with glaucomatous optic neuropathy. *Acta Ophthalmol*. 2014 Nov 11. [Epub ahead of print]

8) Inoue M, Shiraga F, Shirakata Y, Morizane Y, Kimura S, Hirakata A: Subretinal injection of

recombinant tissue plasminogen activator for submacular hemorrhage associated with ruptured retinal arterial macroaneurysm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Nov 25. [Epub ahead of print]

9) Inokawa S, Watanabe T, Keino H, Sato Y, Hirakata A, Okada AA, Fukuda K, Fukushima A, Umezawa K: Dehydroxymethylepoxyquinomicin, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, reduces chemokines and adhesion molecule expression induced by IL-1 α in human corneal fibroblasts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Dec 18. [Epub ahead of print]

10) 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]

2) Hirakata A, Ando Y, Yokota R, Orihara T, Kunita D, Hirota K, Koto K, Inoue M: Vitrectomy and scleral shortening in patients with macular hole retinal detachment or myopic traction maculopathy. 29th Meeting of the Club Jules Gonin, Zurich, Switzerland, 2014.9.3-6.

3) 佐野公彦, 北善幸, 国田大輔, 折原唯史, 廣田和成, 厚東隆志, 井上真, 平形明人: 網膜剥離を伴う朝顔症候群における Optos 超広角蛍光眼底造影検査の検討. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸市, 2014.11.13-16.

4) 安藤良将, 平形明人, 横田怜二, 廣田和成, 厚東隆志, 森山無価¹, 大野京子¹, 井上真¹ (医科歯科大): 強度近視牽引性黄斑症の強膜短縮術前後の MRI 所見. 強度近視研究会, 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸市, 2014.11.13-16.

2. 学会発表

1) Hirota K, Keino H, Inoue M, Hirakata A: MicroRNA Expression Profiling in Vitreous Humor from Patients with Macular Hole. *World Ophthalmology Congress 2014, Tokyo*, 2014.4.2-5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

図 1 皮質白内障による Optos200Tx 広角眼底写真のアーティファクト所見。
右眼 Optos200Tx 写真。

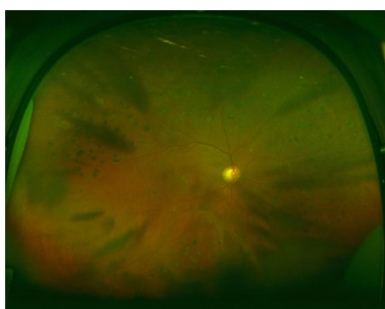


図2 51歳女性 右眼網膜剥離術後復位しているが、白内障術後の水晶体囊の収縮によるアーティファクトが眼底記録を邪魔した。

A) 右眼 Optos200Tx 写真。B) Optos200Tx FAF 写真。前囊収縮の影。

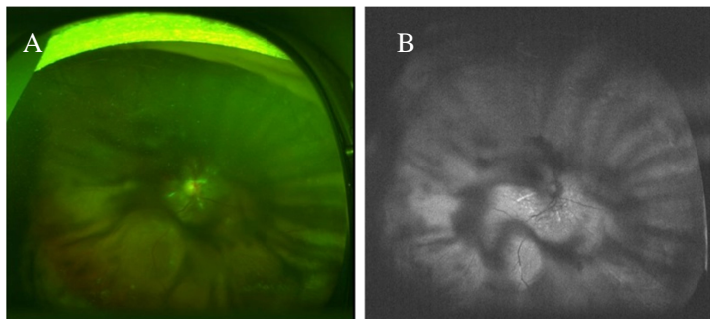


図3 76歳女性 $V_s=(0.1)$ 左眼星状硝子体症で眼底透見困難。Optos200Tx 広角眼底写真で通常眼底写真より眼底記録が可能となるが、詳細把握に限界があった。

A) 左眼後極眼底写真。B) Optos200Tx 写真。C) Optos200Tx FAF 写真。

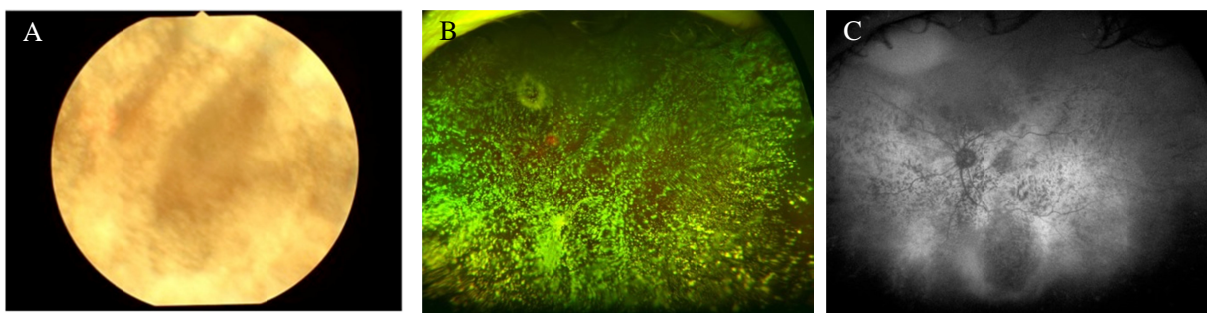
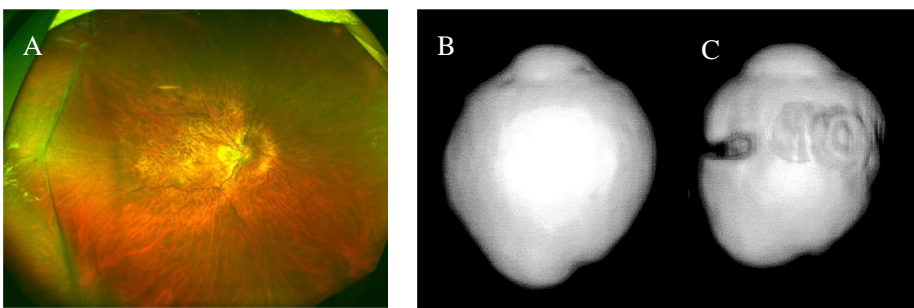


図4 62歳女性 黄斑円孔網膜剥離

A) 右眼術後 Optos200Tx 眼底写真。耳側強膜短縮術を施行し網膜は復位した。広範囲の眼底写真で耳側強膜が内観されているのが評価できる。B) 右眼眼球 3D MRI (術前)。C) 右眼眼球 3D MRI (術後)。術前後で眼球の変形の程度が判定できる。



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。

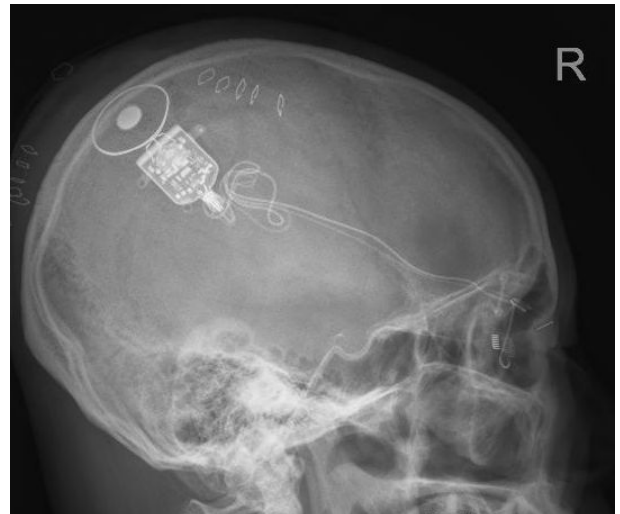


図1A 患者3での術後の頭部レントゲン(側面)



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。

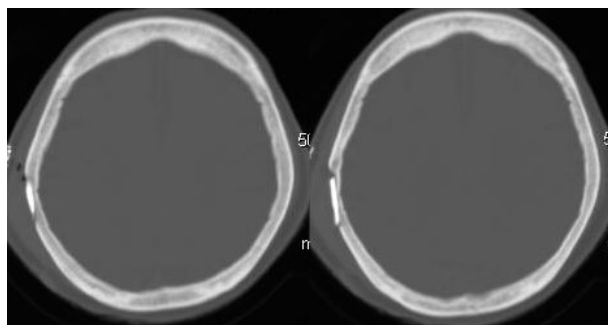


図2 患者1 デバイス抜去後の頭蓋骨CT画像

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 てんかん原性良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
野刺激療法の新たな展開 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

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

「臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討」

研究分担者 梅垣 昌士 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：我々は、進行した網膜色素変性症患者に対する視力回復法として、本邦独自の人工視覚システムである脈絡膜上経網膜電気刺激(STS)法を、デバイス開発メーカー（株 NIDEK）とコンソーシアムを組織して開発に取り組み、既に2010年に、大阪大学医学部倫理委員会での承認を経て、9チャンネル(Ch)の慢性埋め込み型システムを2名のRPの患者に対して1ヶ月間埋植し、箸箱を認識して把持することが可能であることを示した。我々は、人工視覚の実用化に向けて高レベルの医学研究と方式を採っており、本研究課題においては、電極数を9Chから49Chに増加させ、「読書可能な」人工網膜を実用化することを目的とする。平成24-25年度は、49Chの慢性埋め込み型システムのパーツ（協力企業（株）Nidek 製作）の安全性・有効性試験（家兎，ネコ）を行った後49Chのトータルシステムの安全性試験（イヌ）を行い、最適な刺激パラメータを網膜機能画像を用いた動物実験等により検討した。さらに人工網膜の適応を決定するための低視力者の視力評価法、および適応基準の確立を行っている。平成26年度には多施設で慢性臨床試験(pilot study)の実施を目指していることから、平成24年度はその実施に向けた施設内での体制整備と研究デザインの検討を分担研究として行った。本研究は、現在治療方法がない網膜変性による視覚障害者に、復明の希望を与えるものであり、実用化してこれらの患者が自立した生活を送れる様になれば、介護に要する社会福祉の負担を軽減することにもなる。更に、本人工視覚システムが普及すれば、現在欧米中心の人工臓器技術に対して、わが国より発信できる新技術に繋がるものと期待される。

A．研究目的

昨年度に引き続き、研究代表者らが開発を進める49Chによる脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）法デバイスの臨床試験実施にあたっての必要な情報収集等を行う。

B．研究方法

1) 研究プロトコル策定

研究内容に関する関連資料・データ収集を行うとともに、研究デザイン策定・実施にかかる参考資料収集を行った。

（倫理面への配慮）

今年度の研究活動内容においては特段倫理面で配慮を要する事項はなかった。

C．研究結果

1) 研究プロトコル策定

本研究の臨床研究プロトコルデザイン策定にあたり、神経眼科領域ならびにプロトコルデザイン策定に関して必要と思われる基礎資料収集を昨年度に引き続き行った。

D．考察

今年度は、当初計画通り、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部におけるサポート体制のもと、プロトコル策定を終え、慢性臨床試験を開始した。今後将来的な治験の実施を見据え、現在実施中の臨床試験において生じうる問題点を十分観察し、さらなる情報収集を継続すべきと考えられた。

E．結論

当初計画通り、今年度より慢性臨床試験が開始された。

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
なし
2. 学会発表
なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

人工網膜術後のリハビリテーション法の開発 視線移動の研究

研究分担者 北澤 茂

大阪大学大学院生命機能研究科・脳神経工学講座 / 医学系研究科・脳生理学 教授

研究要旨：人工視覚を使った対象認知のリハビリテーション法開発のために、健常被験者の視線移動の時系列の規則性を解析し、定量的なモデルとして表現できるかどうかを検討した。その結果、我々の脳は視界の中の顔に強く注目し、顔の動き、大きさ、新規性、口の動き、の4項目の線形和で定義される「顔の顕著性」が最も大きい顔を選んで視線を移動させることが明らかになった。この成果は「顔を認知して見る」という行動を回復するためのリハビリテーションに応用可能である。

A．研究目的

視覚を失うことによって生じる困難は多岐にわたる。相手の顔の位置を知り、適切なタイミングで見ることができないこともその一つである。人工視覚は、顔を適切なタイミングで見るという行動を回復するためにも応用することができるはずである。

健常被験者が映画やテレビを見るとき視線の移動のタイミングと対象は、登場人物がいる場面では驚くほど類似している(Nakano et al., 2010a; Shepherd et al., 2010)。しかし、自閉症者はこのような定型的な視線の移動を示さない(Nakano et al., 2010b)。また、Kochらはコントラストや明度や色の变化などの物理的な特徴量で定義される目立つ場所（顕著性の高い場所）を見するというモデル(Itti and Koch, 2001)を提唱してきたが、このモデルでは全く説明できないことも報告されている(Shepherd et al., 2010)。一体、どのような規則に従って、われわれは複数の顔から一つを選んで眼を向けているのだろうか。本研究では、映画やテレビを見る際の、定型的な視線の移動パターンを、定量的なモデルとして表現することを目的とした。

B．研究方法

対象：24名の健常自発参加者を対象として研究を行った。参加者には規定の謝金を支払った。

刺激と課題：被験者は顔を顎台に載せた状態で、

前方の画面に提示されるビデオ画像を視聴した。およそ6秒の短いビデオクリップ12本を0.5秒のブランクをはさんで編集した約77秒（2237フレーム）のビデオ画像を刺激に用いた。被験者は異なる4条件（順方向再生・音あり、順方向再生・音なし、逆方向再生・音あり、逆方向再生・音なし）の4条件でビデオを視聴した。

計測：刺激を視聴する際の視線を50Hzで計測した（Tobii, X50, Tobii Technology AB）。

解析：各フレームにおいて、すべての顔の眼、口、鼻の位置を登録し、被験者ごとに視線位置と顔の距離に基づいてどの顔を見ているかを判別した。その上で、それぞれの顔を見ている被験者の割合（顔の視聴率）を計算した。

多次元尺度法による視線パターンの比較：24被験者の4条件の視線パターン（96個）Kochの顕著性モデルが予測する視線パターン（7個）視聴率が最も高い顔を選んで作った視線パターン（ピーク顔パターン）を定量比較するために、お互いの距離を成分とする距離行列を作り、多次元尺度を適用して2次元平面状にプロットした。

顔顕著性モデル：それぞれの顔が持つ顕著性を1) 大きさ、2) 顔の動き、3) 口の動き、4) 新規性の4項の和として表現し、さらにすべての顔の顕著性の和で規格化した「顔顕著性」を定義した。どの顔を見るかの確率は顔顕著性を入力とするシグモイド関数で表現した（図1）。実際の顔の視

聴率の時間変化を最もよく近似するように線形和のパラメータを調整した。

(倫理面への配慮)

大阪大学大学院生命機能研究科に設置された外部委員を含む生命機能研究科倫理委員会において、研究内容の安全性・必要性に関して、審査・承認を受けて行った。各参加者には事前に研究の内容を説明し、書面で同意(インフォームドコンセント)を得てから実験を行った。

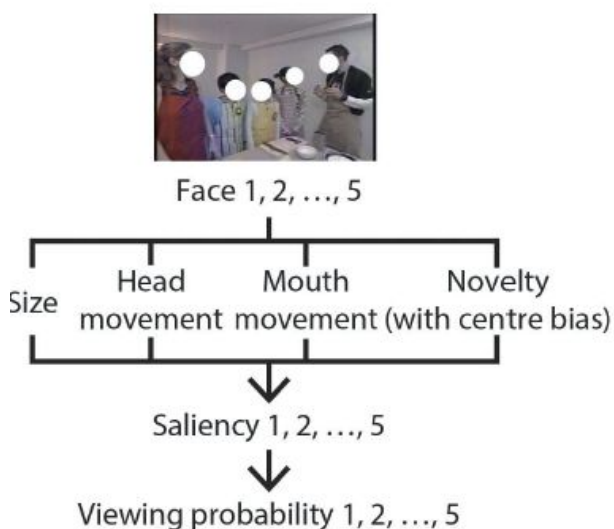


図1 顔顕著性モデル

C. 研究結果

多次元尺度法を適用して視線の移動パターンを比較したところ、1) 音の有無はパターンを変化させない、2) 一方、再生の方向はパターンを変化させる、3) 物理的な顕著性モデルは実際の視線移動パターンとは全く異なる、4) 最高視聴率の顔をつないだ人工的な視線パターン(ピーク顔)は実際の視線パターンとよく類似している、ことが明らかとなった(図2)。

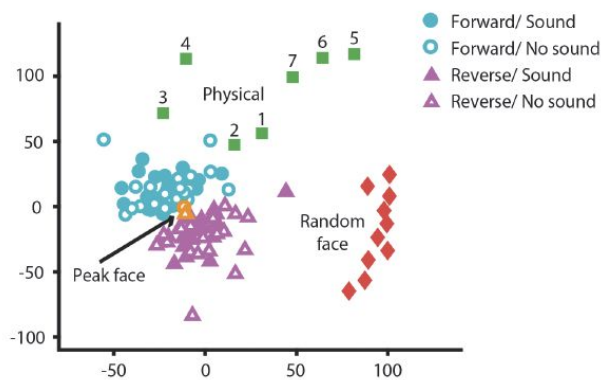


図2 多次元尺度法を用いた視線の移動パターンの比較。順方向再生(○、●)と逆方向再生(△、◆)は全く異なる分布をする一方、音の有無は影響がない。

顔顕著性モデルをデータに適用した結果の一例を示す(図3)。このおよそ6秒のビデオクリップは、二人の少年が、交互に話す場面である。ビデオクリップが開始した直後は、正面向きで顔の面積が大きい右の少年の視聴率が高いが、左の少年が話をする時点に向って左の少年に視線が移動し、口を動かしている時(1.83秒)に80%のピーク視聴率を示した。発話終了後は右の少年に視線が移動して、右の少年が発話する4.53秒後にやはり視聴率は80%を超え、その後徐々に左の少年に視線が移動した(図3の点線)。顔顕著性モデルで予測される視聴率は図3の実線である。実際のデータとよく一致し、83%の分散を説明した(d.c. = 0.83)。

決定係数の中央値は0.87と高かった(図4)。パラメータの推定を11個のビデオクリップで行い、残りの1個で検定した場合でも、中央値は0.57であった。顔顕著性モデルが視線移動の過半を説明することが示された。

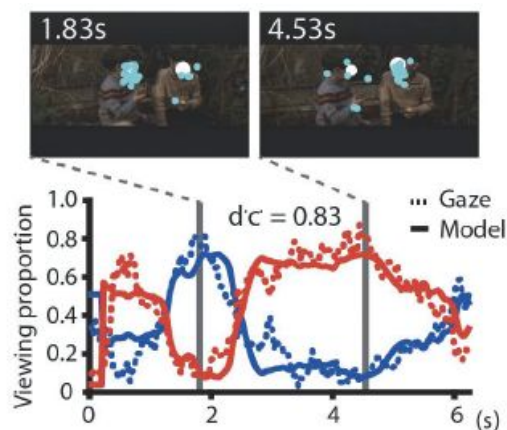


図3 視聴率変化とモデル予測の一例
視線の視聴率変化(点線)とモデル予測(実線)はよく一致した。d.c.は決定係数を表す。

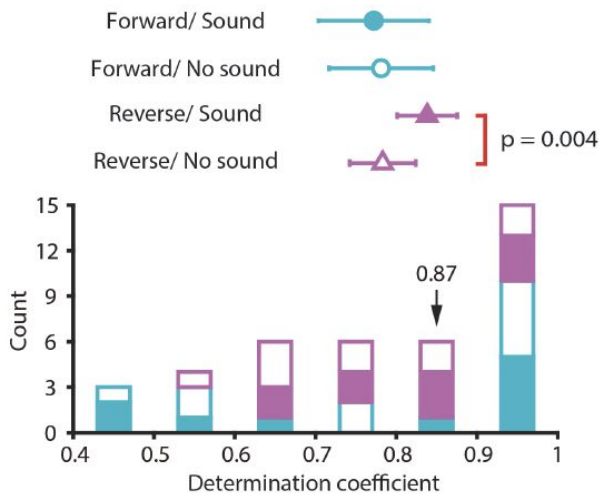


図4 顔顕著性モデルの決定係数の分布

D. 考察

本研究では、1) 最も注目を集める顔だけを見て、他のものは全く見ない、という人工的な視線パターンは、実際の視線パターンをよく近似すること、2) 音声の有無は視線の移動パターンに決定的な変化を与えないこと、3) 逆再生刺激の視線移動パターンは単なる順方向刺激の視線パターンの折り返しではないこと、4) 顔の大きさ、頭の動き、口の動き、新規性の4個のパラメータを使うだけで視線移動パターンの過半が説明できること、を明らかにした。

音声の有無が視線移動に影響を与えないのは驚きである。我々は、声を聞いてから眼を向けるのではなくて、発声の前に生じる顔全体の上下の動きに反応して、次の話者を特定して眼を向けている可能性がある(図2)。我々とは独立したグループの研究でも、音声の有無によらず、話者に注目が集まることが最近報告されている(Coutrot & Guyader, 2014)。

本研究で提案したモデルは、1) 顔の抽出、2) 大きさの計算、3) 顔全体の動きの計算、4) 口の抽出、5) 口の動きの有無の検出、6) 新規に登場してから時間経過、の情報さえあれば、すぐに応用することが可能である。顔の抽出に関してはすでにデジタルカメラに搭載されているし、表情検出アルゴリズムを使えば口の動きの検出も容易だろう。顔の大きさや顔全体の動きの検出はさらに容易なはずである。つまり、既存の画像処理技術を応用するだけで、現在の視野のどの顔に眼を向けるのが自然か、が瞬時に計算できるはずである。

人工視覚の現在の解像度では、複数の顔の検出や、口の動きを検出することは難しい。しかし、画像処理を行った結果として得られる注目すべき顔のある場所を提示するために用いることは可能である。人の顔を見る、という社会的には大切な行動を回復するためのリハビリテーションに本研究の成果を応用することが可能だろう。

E. 結論

我々の脳は、顔を検出して、大きさやうごきなどの少数の情報を組み合わせて比較して、眼を向けるべき顔を選んでいることが明らかになった。この成果は画像処理技術と人工視覚を組み合わせることで、適切なタイミングで人の顔を見る、という行動を回復するためのリハビリテーションに応用できるだろう。

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

Suda Y & Kitazawa S. A model of face selection in viewing video stories. Scientific Reports 5: 7666, 2015.

2. 学会発表

1) Uchimura M, Nakano T, Morito Y, Ando H, & Kitazawa S. Automatic representation of a visual stimulus relative to a background in the right precuneus. Vision, Memory, Thought: how cognition emerges from neural network, International Symposium, December 6, 2014, Tokyo, Japan.

2) Uchimura M, Nakano T, Morito Y, Ando H, & Kitazawa S. Automatic representation of a visual stimulus relative to a background in the right precuneus. Neural Mechanisms of Vision and Cognition, CiNet 2nd International Symposium, March 2, 2015, Osaka, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

システム開発に関する研究（分担研究課題）

研究分担者 太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学 教授

研究要旨：高分解能化，視野広角化を実現するスマート電極型の人工網膜システムについての研究を行なった。半導体チップ内蔵型スマート電極構造を提案し，専用チップを設計して電極のプロトタイプを試作した。試作した電極を摘出豚眼に埋植し，刺激機能を実証した。

A．研究目的

人工網膜デバイスを用いて読書や歩行を可能にする為には，高精細かつ広い視野を提供する必要がある。このためには刺激電極数の増加と電極アレイの明晰の拡大が必要である。これらの要求に対し，従来型刺激電極でのアプローチを超える性能が見込めるスマート電極型の人工網膜システムについて，システム設計と電極の試作，実装方法の開発や，機能実証などを行う。

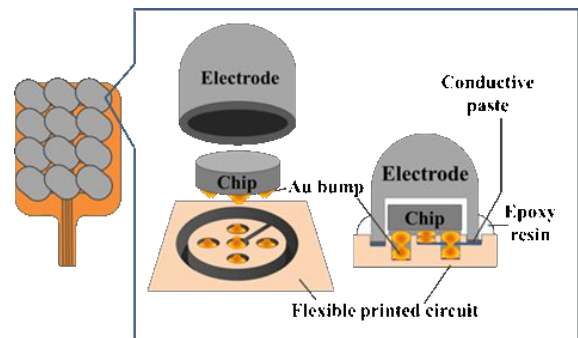


図1 半導体チップ内蔵スマート電極構造図

B．研究方法

高分解能化，視野広角化を進めた場合，多数の刺激電極をいかに制御し，またそれらの配線を細くまとめて体内埋め込みに適したシステムとするかが重要である。この点については昨年度までの研究で実証してきた半導体チップ分散型のスマート電極構造が有用である。しかし本構造では，半導体チップが露出しており，体内埋め込み時の安全性，耐久性の向上が課題となっていた。また，半導体チップ搭載に伴い，電極配置間隔に制限がある事も課題であった。

そこで本研究では，刺激電極の内部にキャビティを形成し，半導体チップを電極内に埋め込む構造（図1）を提案し，このスマート電極をアレイ化する事を検討した。本電極アレイは，STS方式の臨床研究に用いられた電極アレイと同様の外見ながら，個々の電極は半導体チップでスマート化されている。半導体チップが電極によって覆われる構造であるため，高い安全性と耐久性が期待できる。また電極外部の半導体チップ搭載スペースが不要になるため，電極配置密度を高める事も可能となる。この構造を用いれば超多電極化が可能となり，高分解能化，視野広角化した人工網膜システムが実現できる。

C．研究結果

電極に内蔵する為の専用半導体チップを設計，試作した。半導体チップには ・動作制御機能 ・アドレッシング機能 ・刺激電流生成機能 などを

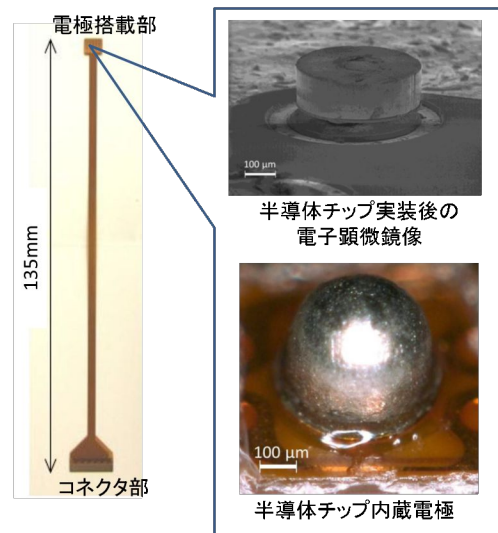


図2 試作した半導体チップ内蔵電極

集積化し，直径370µmに収まるように設計した。チップ試作サービスによってチップを作製し，シリコンエッチング加工により直径400µmの小型円形チップを切り出した。このチップを組み込む電極はチタン製とし，電極表面は白金コーティングした。電極の弾丸型の形状は，亜急性臨床試験に使用した電極とほぼ同一の直径550µm，高さ500µmとし，内部にチップ組み込み用キャビティを形成した。作製したチップと電極をポリイミド

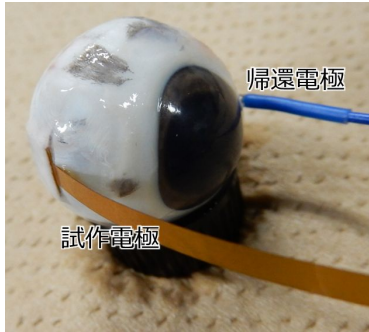


図3 摘出豚眼を用いた機能評価

製のフレキシブル基板に実装した。まず半導体チップをフリップチップ実装し、続いて電極で覆って基部を樹脂シーリングした。試作した電極を図2に示す。

図3に示すように、試作した電極を摘出豚眼に埋植して、機能評価を実施した。電極は埋植した状態で正常に動作し、外部からの制御信号で設定した波形と強度で刺激電流を出力可能であることを確かめた。

D．考察

試作電極が正常動作したことから、提案したチップ内蔵電極を用いた高機能人工網膜システムのコンセプトが実証された。今後は家兎等に埋植して動物実験を実施すると共に、長期埋植時の耐久性についても評価する必要がある。

E．結論

高分解能化、視野広角化を実現する高機能人工網膜システムに用いる、半導体チップ内蔵スマート電極を提案した。専用チップと電極を設計試作して、チップ内蔵電極を完成させた。試作した電極を摘出豚眼に埋植して評価し、集積化した機能が正常動作する事を確かめた。

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

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroyuki Kanda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Takashi Fujikado and Jun Ohta, "Fabrication of Fork-Shaped Retinal Stimulator Integrated with CMOS Microchips for Extension of Viewing Angle," Sensors and Materials, Vol. 26, No.

8, pp. 637-648, 2014.

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Performance improvement and functionalization of an electrode array for retinal prosthesis by iridium oxide coating and introduction of smart-wiring technology using CMOS microchips," Sensors and Actuators A: Physical, Vol. 211, pp.27-37, 2014.

2. 学会発表

Toshihiko Noda, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "Smart electrode devices with CMOS microchips for retinal prosthesis," International Conference on BioElectronics, BioSensors, Biomedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2014 (Bio4Apps 2014), Nov. 17-19, 2014, Shanghai, China. (Invited), (keynote)

Takumi Fujisawa, Toshihiko Noda, Yasuo Terasawa, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Smart electrode devices with CMOS microchips for retinal prosthesis," International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2014 (Bio4Apps 2014), Nov. 17-19, 2014, Shanghai, China.

Toshihiko Noda, Takumi Fujisawa, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroaki Takehara, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Fabrication of a smart electrode array with built-in CMOS microchips for STS retinal prosthesis," The 8th Biennial World Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision (The Eye & the Chip), Sep. 29, 2014, Michigan, USA.

藤沢 匠, 野田 俊彦, 寺澤 靖雄, 田代 洋行, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "人工視覚用 CMOS チップ内蔵型スマート電極デバイスの刺激機能実証," 平成 26 年応用物理学会秋季学術講演会, 2014/9/17.

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

野田俊彦, 笹川清隆, 徳田崇, 太田淳, "生体用高機能電極", 特願 2013-028006, 平成 25 (2013) 年 2 月 15 日

STS 型人工網膜体内装置の耐久性に関する研究

研究分担者 小澤 素生 株式会社ニデック 代表取締役社長

研究要旨：読書が可能な脈絡膜上経網膜刺激（STS: Suprachoroidal Transretinal Stimulation）方式の人工視覚システムの実用化技術を研究開発するため、体内装置の材料、構造を見直し、70 及び 80 の PBS（リン酸緩衝生理食塩水）中での加速試験による耐用期間を評価した。その結果、従来構造では 80 試験で 7 日または 13 日でマルチプレクサ IC 動作異常が見られたが、今回新構造では 150 日以上経過しても動作異常が見られず、従来 1 年程度（484 日と予測された）だった耐用期間が 6.5 年以上（継続評価中）と予測された。また、1 年間の臨床研究を実施するにあたり対象患者（埋植患者）が手術後入院時や通院時だけでなく家庭においても、電気刺激によるリハビリを安全に行える体外装置を設計・製作した。

体内装置の耐用期間改善（工業評価）

A．研究目的

人工視覚システムでは体内に埋植される体内装置は簡単に交換できず、生体安全性の他に耐久性、信頼性が求められる。体内装置の材料、構造を1年間の臨床研究での使用に耐えるものから見直し、より長期の耐用期間を持つデバイスを開発する。

B．研究方法

<体内装置使用材料の要素技術検討>

体内に埋植されるデバイスの電極ユニットのオスコネクタとリード線接続部及び刺激電極からの49極配線とマルチプレクサICを実装するセラミック基板接続部は生体適合性のあるエポキシ樹脂（353ND）で包埋しているが、浸水耐久性のボトルネックとなっており、材料を改善してその効果を評価した。実験ではセラミック基板上に櫛型金属パターンを製作し、樹脂との密着性を改善するため、セラミック基板表面を酸素プラズマ洗浄及び界面活性させ、従来と同じエポキシ樹脂（353ND）とカップリング剤+シリコーン樹脂（MED-4211）で包埋し、その評価サンプルをエポキシ樹脂のガラス転移点以下である70 のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）中に浸す浸水加速評価を実施した。評価は定期的に1kHzで櫛形金属パターンの端子間インピーダンスを計測することで、材料の違いによる耐浸水性能を確認する。

<実デバイスでの耐用試験>

改善効果が確認されたら、新材料で製作した体内装置を、体内環境を模擬した加速試験系である80 のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）に浸し、24

時間連続通電する試験を行い、装置が故障するまでの時間を調べて、これまでに得られているエポキシ樹脂で包埋した従来構造のデバイスと比較する。実験は49ch、Cathodic first・Biphasic Pulses、First pulse duration:500µsec、Inter pulse duration:50µsec、1st/2nd pulse ratio 1:1、Current Amplitude : 1.2mA、Energization:24h/dayの常時通電をい、装置が自動検出する断線及びマルチプレクサICの動作異常による故障が発生するまでの日数を調べる。

C．研究結果

<体内装置使用材料の要素技術検討>

セラミック基板上櫛型金属パターンを包埋したエポキシ樹脂（353ND）とシリコーン樹脂（MED-4211）の構造を図1に示す。また櫛形金属パターンの端子間インピーダンス計測結果を図2に、セラミック基板の配線側をシリコーン樹脂で覆い、端面で界面が露出した状態のインピーダンス計測結果を図3に示す。エポキシ樹脂はセラミック基板との界面が露出した状態ではその界面からの浸水により3日でインピーダンス低下（100k 以下に低下）が見られた（図2）。またエポキシ樹脂で全体を衣の様に包埋し、界面が露出しない状態とした場合でも100日目インピーダンス低下が見られた（図2）。一方シリコーン樹脂（MED-4211）で界面露出のない状態では340日経過した段階においてもインピーダンスの低下は見られなかった（図2）。また、シリコーン樹脂とセラミック基板との界面が露出した場合は（194日経過）、ややインピーダンス低下傾向はあるものの、M レベルを維持しており、3日で100k 以下に低下したエポキシ樹脂より浸水しにくい結果が得られた（図3）。

<実デバイスでの耐用試験結果>

そこで、従来エポキシ樹脂を使用していた部位をシリコン樹脂に変更し、体内装置を製作（図8～図10）。80 のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）に体内装置を浸し、上記の刺激条件にて24時間連続通電する温度加速試験を行った結果、従来構造（図5～7）の80 試験では7日目あるいは13日目に浸水によるインピーダンス低下でマルチプレクサIC動作異常故障が見られたが、新構造では150日を経過した現在も問題なく正常動作を続けている。

D. 考察

研究開発初期の工業評価では体内装置は浸水による線間インピーダンスの低下やマルチプレクサIC封止ガラスの侵食等によるマルチプレクサIC動作異常が試験開始後の早い段階で検出される事があった。臨床研究用の体内装置作りでは、a. 49極配線とマルチプレクサICを実装するセラミック接続部を包埋するエポキシ樹脂、シリコン樹脂膜厚の見直し、b. 同じく包埋前にアルコール洗浄工程を追加、c. マルチプレクサIC封止ガラスの耐食性ガラスへの変更等の対策を施すことで耐用期間が改善され、これらの対策をした体内装置（図5、6、7）にて50（#7、#8）と80（#9、#10）での耐久試験を実施した。80 の試験では通電開始から7日目（#10）と13日目（#9）にマルチプレクサIC動作異常が発生し、50 の試験では121日目（#8）と156日目（#7）に同じくマルチプレクサIC動作異常が発生して装置が停止した。これらの故障データから、37 での予測寿命は484日（約1年4ヶ月間）となった（図4）。しかし、実用化のためにはより長期の耐用期間が必要であり、今回セラミック表面を酸素プラズマで洗浄及び界面活性化させ、カップリング剤で水酸基を修飾してシリコン樹脂との化学結合力を利用した結果、界面密着性が改善された。またエポキシ樹脂のガラス転移点が80 程度であるのに対し、シリコン樹脂は150 でも化学的に安定しており、劣化や変性に対する耐性が高く、温度加速試験系においても良好な耐水性を示したものと考えられる。今回の新構造（図8、9、10）では80 で150日を越える耐用期間を有し、これは37 換算で6.5年に相当する。

E. 結論

実用化のために体内装置は少なくとも10年以上の耐用期間を持つことが望まれる。今回現時点で6.5年相当の耐用期間を持つ体内装置のデータが得られた。今後N数を増やし耐用期間の改善をさらに続けていく予定である。

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
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
なし

体外装置の電源金属端子非接触化

A. 研究目的

今回の臨床研究では自宅で1年間装置を使用するため、患者または介助者が誤って電源金属端子に触れないように、電源ユニットケース（二次電池）、専用充電器の安全対策を実施する。

B. 研究方法

<体外装置使用電源>

家庭での連続使用時間最高8時間を想定し、二次電池（ニッケル水素電池）4.8V 2000mAhでの使用が可能なシステムとした。満充電から電池残量警告（終点電圧4.0Vまで低下する10分前に体外装置は警告ブザーで知らせる機能あり）までは10時間ほどとなる。

<電池交換>

人工視覚システムを家庭で使用した患者は、体外装置の電池残量警告ブザーが鳴った際は取扱説明書に従い、介助者が電池を交換（電源ユニットケースを予備品に交換）する。また、電池残量が少なくなった電源ユニットケースは充電するため専用充電器（ACアダプター：Input 100VAC、Output DC4.8V-0.8A）に差し込む。

<電源側金属端子接触の可能性>

電池交換の際、あるいは充電器にて充電する際、着脱するコネクタ部分の金属端子に触れて、感電または端子の汚れによる接触不良を起こすリスクが考えられる。

<安全機構検討、設計>

交換時または専用充電器への電源ユニットケース挿入前は、コネクタ部のフタが常時閉じており、はめ込んだ時のみフタが開く機構とすることで、使用者が誤って電源側金属端子に触れることが無いように検討した。(図11、12)

C. 研究結果

<スイッチボックス、充電器非接触化機構>

非接触化対策を施した体外装置のスイッチボックス、専用充電器カバーを設計、製作した(図13~16)。またIEC60601-1:2005 医用電気機器-第1部:基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項 から8.7 漏れ電流及び患者測定電流、8.8.3 耐電圧、規格試験を実施し、いずれの規格にも適合した。また、1000回の着脱耐久性テストを実施し、破損のないことが確認できた。

D. 考察

人工視覚システムの体外装置は使用者(患者)のQOLに大きく関わり、軽さや装用感の良さなども求められるが、患者または介助者が自宅で安全に使用できることが当然必須となり、電気安全性試験と耐久性評価を行い、良好な結果を得ることが出来た。

E. 結論

本研究において自宅環境でも安全に使用できる体外装置が製作できた。

尚、これまでに得られている体外装置の機械的試験(落下試験)、防水試験、EMC試験など関連する各種規格適合に加え、今後使用される患者の声を反映させ、軽さやデザイン性、装用感のより良い体外装置開発を続けていく。

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

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

なし

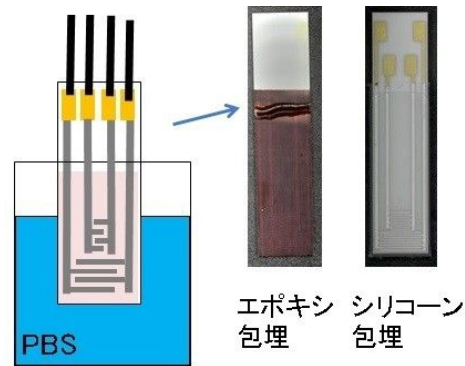


図1. セラミック上楕円形金属パターン樹脂包埋

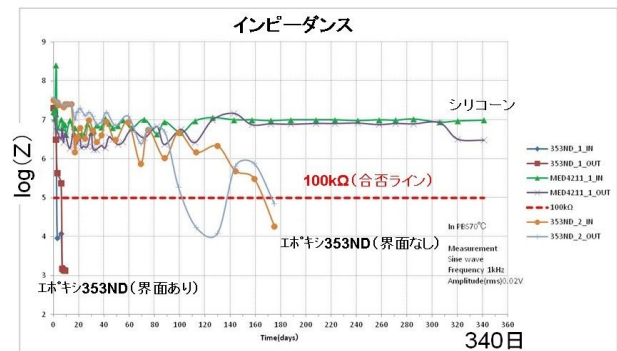


図2. 端子間インピーダンス計測結果

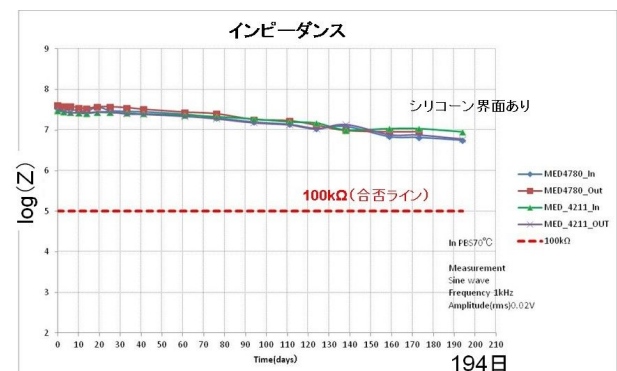


図3. シリコン界面あり端子間インピーダンス計測結果

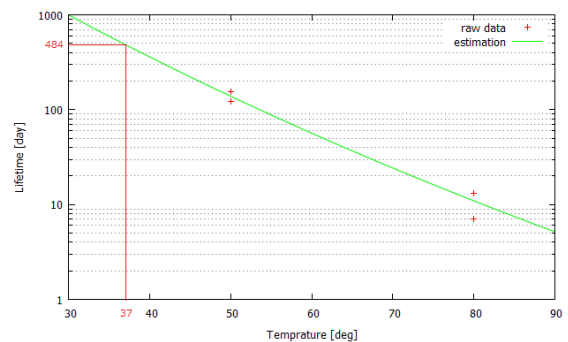


図4. #7(50 156日)、#8(50 121日)、#9(80 13日)、#10(80 7日)の試験結果よりアレニウスプロットで求められ

る従来構造の 37 での装置寿命 484 日

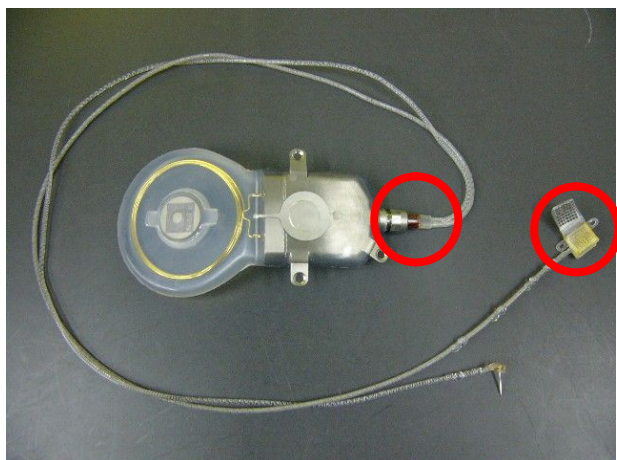


図 5. 従来構造の体内装置全体
赤丸部分にエポキシ (353ND) を使用

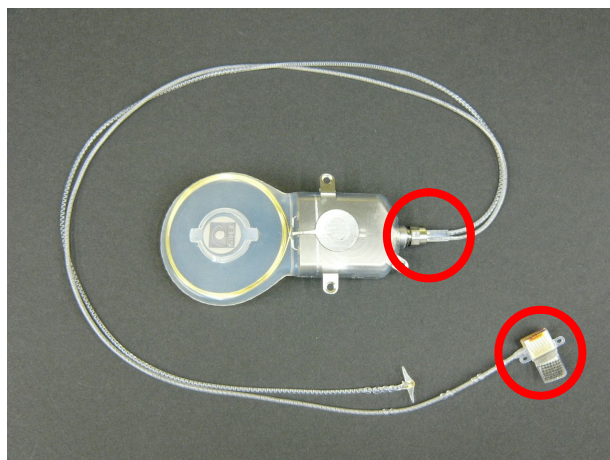


図 8. 新構造の体内装置全体
赤丸部分からエポキシを排除または極少量に



図 6. オスコネクタ部拡大



図 9. オスコネクタ部拡大



図 7. 49 極配線とセラミック基板接続部拡大

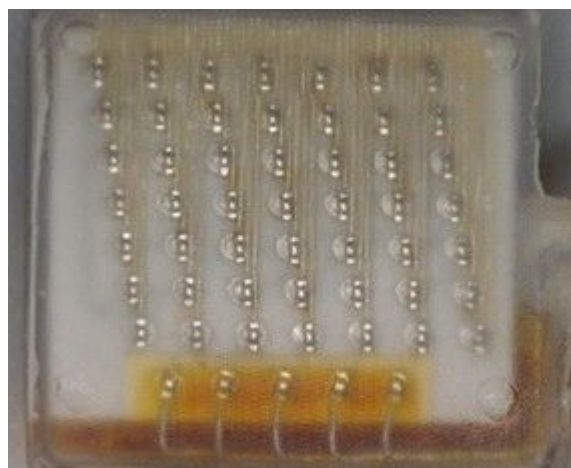


図 10. 49 極配線部とセラミック基板接続部拡大

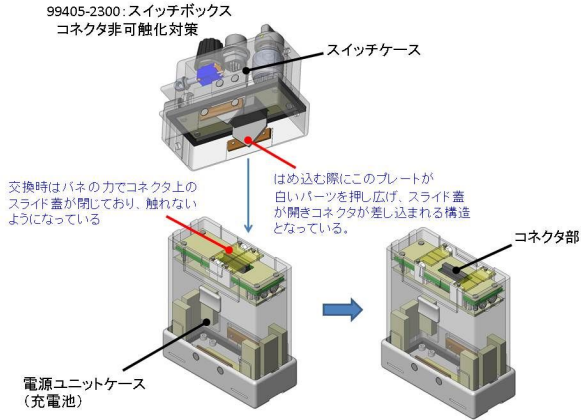


図11. 充電池側 金属端子非接触化機構

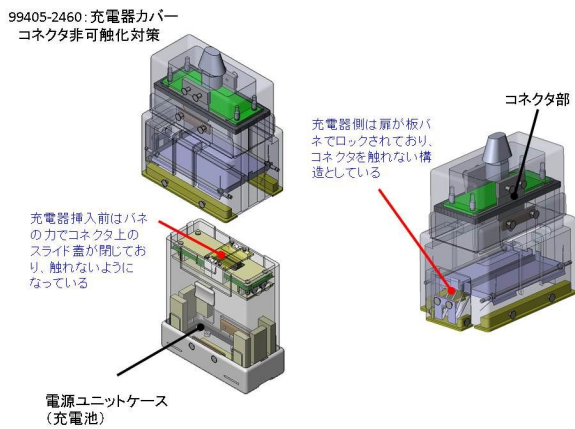


図12. 充電器側 金属端子非接触化機構



図13. 電源ユニットケース



図14. スイッチボックス (組付状態)



図15. 専用充電器

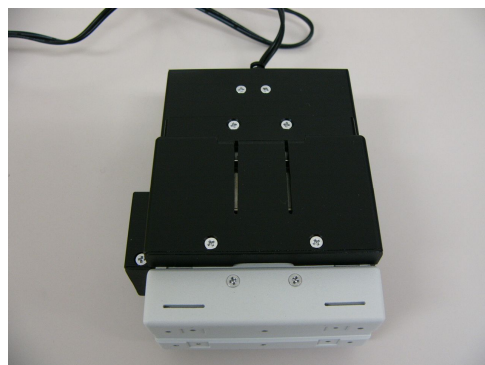


図16. 充電器に組み込み状態

進行した網膜色素変性に対する、脈絡膜上-経網膜刺激(STS)法を用いた人工視覚システム長期埋植の、前向き非盲検パイロット試験

実施計画書

研究責任者

不二門 尚

大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 (G4)

TEL:06-6879-3941 FAX:06-6879-3948

E-mail: fujikado@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

2012年11月2日 計画書案第1版作成

2013年2月3日 計画書案第2版作成

目次

1	概要	4
2	目的	4
3	背景	4
4	対象	5
4.1	選択基準	5
4.2	除外基準	5
4.3	募集方法	60
5	方法	60
5.1	試験デザイン、治療法(介入)	6
5.2	手順	9
5.3	登録	9
5.4	観察・検査項目	64
5.5	中止基準	11
5.6	併用療法	11
5.7	薬剤などの概要	11
6	有害事象報告	11
6.1	有害事象の定義	11
6.2	有害事象の報告	12
6.2.1	重篤な有害事象の報告手順	13
7	研究実施期間	12
8	症例数及び設定根拠	67
9	評価項目	67
9.1	主要評価項目 (Primary endpoint)	67
9.2	副次的評価項目 (Secondary endpoint)	67
10	統計学的事項	68

10.1	解析対象集団	68
10.1.1	有効性解析対象集団	68
10.1.2	安全性解析対象集団	68
10.2	症例・データの取扱い基準	14
10.2.1	安全性	14
10.2.2	欠測値	14
10.2.3	試験計画違反の取扱い	14
10.3	解析方法	68
10.3.1	背景因子	68
10.3.2	有効性評価	68
10.3.2.1	主要評価解析	68
10.3.2.2	副次的解析	68
10.3.3	安全性評価	684
11	記録の収集および管理	69
12	倫理的事項	69
12.1	インフォームド・コンセント	69
12.2	個人情報の保護	70
13	研究費用	70
13.1	資金源および利益の衝突	70
13.2	研究に関する費用	70
14	健康被害に対する補償	70
15	試料等の利用と保存	71
16	研究成果の公表	71
17	研究組織	71
18	文献	71

1 概要

視力が手動弁以下に低下した進行した網膜色素変性患者を対象に、本学独自に開発した、脈絡膜上 - 経網膜刺激型 (STS) 人工視覚システムを 1 年以上埋植し、人工視覚装置の長期間の安全性と装置埋植後の視機能がどの程度改善するかを検討する。

2 目的

重症の網膜色素変性患者に STS 型人工視覚装置を 1 年以上埋植し、人工視覚装置の長期安全性と埋植後の視機能の改善度を検討する。

試験デザイン：前向き、非盲検試験

評価項目：視機能検査 (視標の位置の認識、視標の動きの方向の認識、縞視力、道標の認識) および安全性評価 (前眼部、眼底検査、装置の作動検査) を主要評価項目とし、アンケート調査と日常行動検査と脳機能検査 (Positron emission tomography 【PET】と近赤外光脳機能イメージング【NIRS】) を副評価項目とする。

3 背景

網膜色素変性は進行性に視野狭窄、視力低下を来し最終的には失明にいたる疾患であり、現時点では有効な治療法はない。このような疾患に対して人工網膜を用いて視覚機能の再建を行う研究が 1990 年代に入ってから盛んになり、すでにアメリカやドイツでは多数例の網膜色素変性の患者に対し人工網膜電極を埋植する臨床試験を行っている。人工網膜は、CCDカメラで捉えた外界の像をコンピューター処理した後、体外装置から体内装置へ信号伝達し、眼球に置いた電極から電流を流し、網膜の神経を刺激することにより擬似的な光覚を得る機器である (**参考資料 1、2**)。アメリカの網膜上型の人工網膜：Argus II は、すでにヨーロッパで CE マークを獲得し、市販品となっている。また Humanitarian Device Exemption として 2013 年 2 月、米国の FDA から認可を得ている。

これに対して日本では大阪大学がリーダーとなり厚生労働省と経済産業省 (NEDO) との共同プロジェクトとして人工網膜の開発研究を行ってきた。我々は網膜刺激型のなかでも、経脈絡膜-網膜刺激 (STS) 方式という、網膜上電極方式 (アメリカ; 文献 1) や網膜下電極方式 (ドイツ; 文献 2) と異なる独自の方式を採用した (**参考文献 3**)。STS 方式は、電極が網膜に直接接触しないので手術が安全に行える点、電極が強膜中に固定されるため安定性がよい点、電極に不具合が生じても網膜に障害を与えずに安全に取り出せる点、後に再生医療や遺伝子治療などの新しい治療法が実用化された時点でこれらの治療も受けられる点で網膜上や網膜下電極に対して優位性がある。

STS 方式による人工網膜は、前臨床試験、急性臨床試験を経て、2010 年に進行した網膜色素変性の患者 2 名に対して 9 極電極による亜急性臨床試験 (埋植期間 1 月) を行った。その結果、術式およびデバイスの安全性が確認され、患者が大きなものを認識して把持することが可能であることを示した。この結果は STS 型人工網膜の Proof of Concept といえる。

今回、新たに 49 極電極による STS 型人工視覚装置を開発し (**参考資料 4**)、前臨床試験で術

式の安全性、デバイス長期埋植の安全性を確認した(参考資料5)。今回の臨床試験は、49 極電極による STS 型人工網膜を市販するための治験の前段階として、前回の臨床試験よりも長期間(1 年以上)患者に埋植し、その有効性と安全性について検討する。

4 対象

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

4.1 選択基準

網膜色素変性

適応基準

1. 上記の疾患と複数の眼科専門医が診断した患者
2. 矯正視力両眼共手動弁以下
3. 眼疾患以外に重篤な疾患や治療を受けている疾患のない患者
4. 屋内での日常生活を自立して行うことが可能で、白杖を用いて自力で歩行可能な患者
5. 埋植手術後、定期的な検査のための通院が可能であること。
6. 試験に際し、家族など生活をサポートできる人がいる患者
7. 同意取得時の年齢が 40 歳以上 75 歳以下である患者(性別は不問)
8. 参加について、患者本人から文書で同意が得られている患者

4.2 除外基準

1. 緑内障、網膜剥離など本疾患以外の網膜、視神経疾患に現在罹患している患者、または既往があり現在の視機能の低下に大きく関与していると考えられる患者
2. 脳梗塞、脳腫瘍などの頭蓋内疾患の既往または現在有する患者。
3. 人工内耳、脳深部電気刺激電極など頭部に電子機器を装着している患者
4. 妊娠中の患者
5. てんかんの患者または既往のある患者
6. 経角膜電気刺激検査で 1.5mA 以下で擬似光覚を感じない場合
6. 治療を拒否した患者
7. その他、担当医師が本研究への参加を不相当と判断した患者

設定根拠

選択基準

本機器では、網膜神経節細胞がある程度残存し視覚野に至る視覚伝導路が正常に機能することが必要となる。網膜色素変性では、病態の進行に伴い視細胞が徐々に変性・消失し、末期には失明に至るが、病態が進行した場合でも、網膜神経節細胞の残存と視覚伝導路が正常に機能することが知られているため(文献 3.4)。

適応基準 1 は、選択基準の該当性を中立的に評価するために設定した。

適応基準 2 に関しては、先行する 9 極電極を用いた臨床試験では、視力光覚弁の網膜色素変性の患者 2 名に対し、約 1 ヶ月間 9 極電極による STS 人工視覚装置を埋植し、大きな物の形を認識可能であることが示された（文献 5）。今回の臨床試験では電極数が 49 極に増加するため前回以上の視機能がえられることが期待される。視力手動弁の視力は物の形を認識できないが、今回の人工網膜では物の形の認識以上の視力を目標としているため設定した。

適応基準 3、4、5、6、7 は、試験の継続性と評価の適格性確保のために設定した。

適応基準 8 は、ヘルシンキ宣言に沿った試験を行うために設定した

除外基準 1～5、7、8 は、検査を実施する上で、術後評価に影響すると考えられるものを除外するため、また患者の安全を確保するために設定した。

除外基準 6 は、先行する試験に基づき視機能の改善が見込まれる症例を選択するために設定した

(文献 4, 5, 6)。

4.3 募集方法

当院を受診した患者で適応基準を満たし、除外基準を満たさない患者のうち、担当医師の診察を受け説明を行い、適応を満たした患者に対し募集を行う。

5 方法

5.1 試験デザイン、治療法(介入)

試験デザイン

前向き、非盲検試験

治療方法

STS 人工視覚装置を患者に 1 年間埋植する。

評価項目は、視機能検査（視標の位置の認識、視標の動きの方向の認識、視力、道標の認識）および安全性検査（前眼部および眼底検査、装置の作動検査）を主要評価項目とし、アンケート調査および日常生活の行動評価を副評価項目とする。

5.1.1 49 極 STS システムの概要

人工網膜は体外装置と体内装置の二つの装置から構成される(参考資料1)。体外装置には小型カメラ、処理回路、一次コイルが搭載される。体内装置には、二次コイル、刺激回路、多極電極が搭載される。外界の映像は体外装置の小型カメラで撮影され、得られた画像データを基に処理回路で最適な刺激パターンが計算される。このデータはコイルにより体内装置へ電波を使って無線で転送される。その際、体内装置の回路を駆動させるのに必要な電力も無線伝送される。受信したデータを基に刺激回路で刺激電流パルスが生成され、網膜近傍に埋植された多極電極から網膜へ電気刺激が伝えられる。それによって生じた神経インパルスが網膜神経節細胞の軸索を伝導して中枢へと伝わり、

phosphene が生じる。多極電極を使って、パターン状に電気刺激を行うことで、ちょうど電光掲示板のように、光の点の集合体として phosphene が知覚される(参考資料2)。

5.1.2 49 極 STS システム埋植術の概要

1) 麻酔方法

点眼麻酔を行った後に結膜を一部切開し、眼球の後方に麻酔薬を注入する(テノン嚢麻酔)。結膜切開、麻酔薬の注入の際は点眼麻酔が効いているので、痛みを感じることはほとんどない。その後、手術が進み皮下に機器を埋植するなどの操作が必要となる際に、全身麻酔を行う。

2) 電極を埋植する位置の決定

局所麻酔をした後、結膜を切開して外直筋を切腱した後、電気刺激をして患者に疑似光覚が知覚できるか否かを聞き、疑似知覚が得られた強膜の部位をマークする。この位置は、後に電極を埋植するためのランドマークになる。

3) 電極の設置

全身麻酔を導入し、2)でマークを付けた部位で強膜を切開し、刺激電極を挿入する。電極を縫合固定した後、導線を眼球の周囲に這わせて固定する。次に帰還電極を、眼球の反対側で硝子体の中に固定する。

(1) ~ 3)の操作は9極のSTS人工網膜システムを埋植した時の操作と基本的に同じである。)

4) 体内装置の設置

耳の後部で皮膚切開し(第1切開創)、頭蓋骨を露出した後、骨を一部削って体内装置をビスで固定する。次に外眼角部を皮膚切開し(第2切開創)、頬骨を一部削り導線が通る道を作成する。眼球側からコネクタおよび導線を第2切開創に導出する。ここで、チタンプレートを用いて導線を固定した後 さらに、皮下を通して第1切開創にコネクタおよび導線を導出する。ここで、コネクタを体内デバイスに接続する。

5) システムの確認

4)が完了した時点で、システムが正しく作動するかの最終確認を行った後、第1および第2切開創を縫合し、抗生物質入りの眼軟膏を眼球の周りに塗ってから手術を終了する。(参考資料6)

5.1.3 評価項目の概要

5.1.3.1 視機能評価

1) 視標の位置の認識 (Localization test)

タッチパネルに背景黒で、1辺が視角 10° の正方形の視標を提示し、その中心を右手の一指し指で接触させる課題を課す。20回のタスクを行い、接触位置の中心からのずれの平均値について、電源SWをONにした時とOFFの時と比較する。以上の試験を、アイマスクを付けた条件と外した条件の両条件で行う。

2) 視標の動きの方向の認識 (Movement test)

タッチパネルに背景黒で、幅が視角 10° の長方形の視標を角度を変えて動かして提示し、その方向をタッチパネル上で指でなぞる課題を与える。視標の動いた方向の角度と指で示された方向の角度の差をSWをONにした時とOFFの時と比較する。以上の試験を、アイマスクを

付けた条件と外した条件の両条件で行う。

3) 縞視力 (Grating test)

タッチパネルに縞視標を縦、横、右上の斜め、左上の斜めのいずれかの方向に提示し、被験者にその方向を答えさせる課題を課し、その正解率を SW を ON にした時と OFF の時で比較する。以上の試験を、アイマスクを付けた条件と外した条件の両条件で行う。

4) 行動試験 (道標の認識)

床に白線を逆 L 字型に引く (途中で線が右に曲がるコースと左に曲がるかの 2 つのコースを作成する)。被験者白線に沿って歩行させ、正しい方向に曲がった確率を、SW を ON にした時と、OFF にした時で比較する。以上の試験を、アイマスクを付けた条件と外した条件の両条件で行う。(参考資料 7)

5) 電極チューニング、Phosphene による視野検査

術後 1 週間以降、各電極を電気刺激し、1mA 以下の電流値で Phosphene が得られるか否かを確認する。Phosphene が得られた電極に関しては、電流閾値を求める。電流閾値の 1.5 倍の電流値を基準の電流値に設定する。

さらに、各電極刺激に対して、感じられた phosphene の位置を白板の上に指で指し示す形で記録し、マッピングを行う。

5.1.3.2 安全性評価

手術の生体影響として、結膜、角膜、網膜、眼球運動、頭部の術創に関してスコア化して評価する。眼圧のモニターを行う。蛍光眼底検査 (FA), 光干渉断層計 (OCT), 経角膜電気刺激 (TES) 検査を行う **参考資料 8 (チェック項目)**

5.1.3.3 デバイス評価

各電極に関して体内装置の動作確認、および刺激電流閾値のチェック (チューニング) を行う。

5.1.3.4 アンケート調査

- 1) 日常生活に関するアンケート調査を行う。(参考資料 9 - 1)
- 2) うつに関するアンケート調査を行う。(参考資料 9 - 2)

5.1.3.5 日常生活の行動評価

茶碗、皿、箸の区別の課題、横断歩道の歩行の課題の評価を行う。(参考資料 10)

5.1.3.6 脳機能評価

人工網膜を動作させ Phosphene を知覚しているときの脳活動の変化を PET および NIRS を用いて評価する。この検査は、手術後の退院時と埋植後 1 2 か月後に実施する。

5.1.4 : リハビリテーション法の概要 (介助者への説明も含む)

1) 準備

事前に電極のチューニングと Phosphene による視野検査を実施する (5.1.3.1 視機能評価(5)を参照)。

2) 視標の位置の認識 (Localization test)のトレーニング

音声ガイド付きの localization test 装置を用い、視覚 運動協調 (eye-hand coordination) のトレーニングを行う。

3) 物体認識のトレーニング

触覚の補助を用いた物体の認識向上のトレーニングを行う。

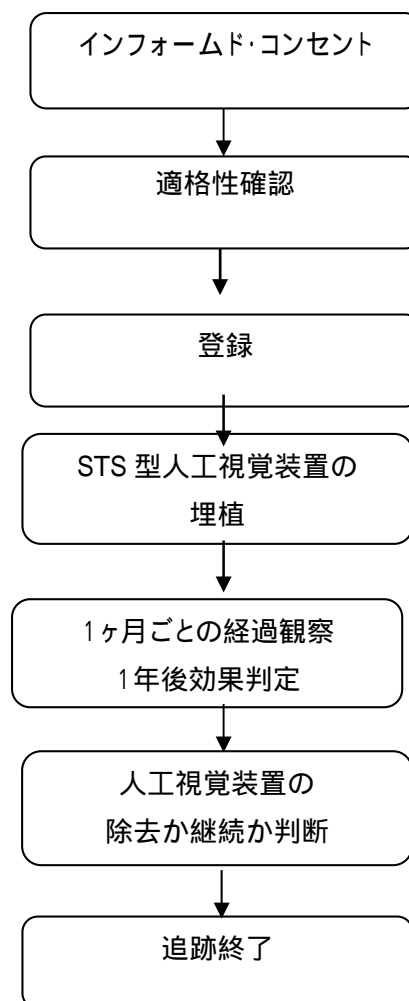
4) 歩行訓練

数メートル先の視標に向かって歩く訓練を行う。(参考資料 11)

5) 介助者への説明

3)-5)の訓練の意味を介助者に説明し、家庭で安全に訓練を行う体制を作る。

5.2 手順



5.3 登録

- 1) 患者の選択・登録責任者 (神田寛行) に連絡

- 2) 研究責任者または研究分担者が文書による同意を取得する。
- 2) 被験者に識別番号をつけ、カルテに記載する。
- 3) 症例登録順に登録確認書を発行する。
- 4) 登録確認書は第3者が保管する。

観察・検査項目

下記のスケジュールに沿って、観察・検査を実施する。

		前観察期間	入院期間				自宅訓練期間				後観察期間
時期		4週間前	翌日	1週間	2週間	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	1ヶ月
同意取得											
患者背景確認											
各電極のチューニング											
Phosphene 視野検査											
自覚症状											
視機能検査	縮視力										
	視標位置・動きの方向確認										
	行動試験										
眼科検査	OCT 検査										
	FA 検査										
	電気刺激(TE S)検査										
	前眼部、眼底等の診察										
	眼圧検査										
脳機能評価											
アンケート調査											
視覚リハビリテーション				入院訓練			自宅訓練				
家庭での使用状況											

- 1) 患者背景：年齢、性別、既往歴、合併症
- 2) 自覚症状：問診により確認する
- 3) 視機能検査：本研究に関係のない検査担当者が検査
- 4) 診察、有害事象の観察は試験担当者が行う

5.4 中止基準

下記事項が認められた場合には、担当医師の判断により治療を中止し、必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

1. 本治療が原因で重篤な眼合併症を発症した場合
2. 治療中の眼疾患以外に新たに別の重篤な眼疾患(網膜はく離など)を発症した場合
3. 眼疾患以外の全身疾患の発症(頭蓋内疾患を含む)により治療を中止しないとけない場合
4. 有害事象が発生し、刺激電極が装着不可能あるいは身体的制約が生じ電気刺激ができない場合
5. 中止を希望した場合
6. 登録後に選択・除外基準違反が判明した場合
7. その他、担当医師が、試験の継続が困難と判断した場合

5.5 併用療法

- 1) 併用可能療法

試験開始前より使用中の合併症治療薬は併用可能とする。

- 2) 併用禁止療法

特になし。

5.6 薬剤などの概要

医療機器：

1. STS 型 49 極人工視覚装置一式(製造：株式会社ニデック)
未承認機器であり、治療機器として本研究でのみ使用する。
2. 経角膜網膜刺激装置(製造：株式会社ニデック)
未承認機器であり、診断機器として本研究でのみ使用する。

6 有害事象報告

6.1 有害事象の定義

人工視覚装置を埋植した患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事。必ずしも当該治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、当該治療を行った際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、または病気のことであり、当該治療との因果関係の有無は問わない。

たとえば、試験治療開始前には認められず試験開始後発生した症状・徴候(病気、臨床検査値異常を含む)および試験開始前に認められた症状・徴候であって、試験開始後悪化した、症状または病気は当該試験機器との因果関係の有無と関係なく、有害事象とする。

また、臨床的に重要と思われる臨床検査値異常(試験中止に至ったもの、治療を有するもの、

明らかに症状が現れたもの、医師が重要と判断したもの等)は有害事象として報告する。
有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。

以下のいずれかの要件を満たす入院、又は入院期間の延長は重篤な有害事象とはみなさない。

- ・ 24時間未満の病院滞在(入院とはみなさない)
- ・ 事前に予定されていた入院(試験開始前に予定されていた手術によるものなど)
- ・ 有害事象とは関連のない入院(例:一時療養目的入院 など) 等

ただし、入院中に行われる侵襲的治療は、医学的に重大とみなされることがあり重篤な有害事象として報告すべきかを臨床的根拠に基づいて判断する。

【重症度の判定】・・・CTCAE等の判定基準を用いる場合はその旨を記載

個々の有害事象について、次の基準により重症度を判定する。だし、当該事象の臨床的な重要性を考慮する。

- ・ 軽度 : 日常活動に支障を生じない
- ・ 中等度 : 日常活動に支障はあるが可能
- ・ 高度 : 日常活動が困難である

【重篤度判定】

個々の有害事象について「2.重篤な有害事象の定義」に従い、重篤度を判定する。

- ・ 重篤
- ・ 非重篤

有害事象に関するその他調査事項をカルテに記載する

- ・ 発生日または発生を認めた日
- ・ 消失日または消失を認めた日
- ・ 処置の有無と内容
- ・ 転帰(消失、残存)
- ・ 因果関係(関係あり、なし)
- ・ 必要に応じて、併用治療の内容

6.2 有害事象の報告

・ 有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。

・ 重篤な有害事象を認めたときは、適切な処置、治療を行うとともに、**直ちに**「重篤な有害事象に関する報告書」に所定事項を記入し、病院長に報告する。

6.2.1 重篤な有害事象の報告手順

研究者は直ちに施設の手順に則り、所属長、事務長および病院長へ報告する。

7 研究実施期間

実施承認後～2015年8月31日（症例登録期間は2014年8月31日まで）

8 症例数及び設定根拠

目標症例数

網膜色素変性 3例

症例数の根拠

今回の試験の目的は機器の安全性を調べること、および有効性評価の指標を検討することであり、また機器が高価なため3例に設定した。統計的な処理は、電源スイッチのON時とOFF時の成績の差の検定で行うことが可能である。

9 評価項目

9.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

有効性評価項目：視標の位置の認識の誤差、視標の動きの方向の認識の誤差、縮視力の変化、道標の認識の正解率（デバイスのスイッチON時、OFF時の変化量をアイマスクあり時およびなし時の2条件で測定）

安全性評価項目：前眼部および眼底検査、装置の作動検査、

9.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

有効性評価項目：行動試験（コップと皿の違いの認識、点字ブロックの認識、横断歩道の認識）の正解率（デバイスのスイッチON時、OFF時の変化量をアイマスクあり時およびなし時の2条件で測定）、アンケート調査における点数。脳機能評価（PET検査、NIRS検査）

安全性評価項目：蛍光眼底検査（FA）、眼球運動検査、頭部の術創における有害事象の発生数、光干渉断層計（OCT）での網膜厚、経角膜電気刺激（TES）検査でのphosphene閾値

10 統計学的事項

10.1 解析対象集団

10.1.1 有効性解析対象集団

対象として適格と判定し登録され、手術を行った 3 名を最大解析対象集団と定める。

10.1.2 安全性解析対象集団

登録後、3 名の患者のうちその後何らかの安全性データが収集された被験者を安全性解析集団と定める。

10.2 症例・データの取扱い基準

10.2.1 安全性

有害事象については、治療開始から最終治療終了後 4 週間までに生じたものを解析する。治療開始 2 週間前～前日までのデータを治療開始前値として取り扱う。ただし複数回検査されている場合は、最も開始日に近いデータを開始前値として扱う。

10.2.2 欠測値

各観察時期の値の欠測値は補完しない。

10.2.3 試験計画違反の取扱い

試験計画違反例で、割り振った条件で治療を行っていない場合は直ちに除外する。治療は計画どおりであるが検査が計画通りなされていない場合は除外しない。

10.3 解析方法

10.3.1 背景因子

被験者の背景因子に関して、発症年齢、視力が試験時点の視力になった時期を因子として解析する。

10.3.2 有効性評価

10.3.2.1 主要評価解析

臨床所見スコアおよび臨床検査値の変化量または変化率について、装置の電源を ON にした時の検査結果と OFF にした時の検査結果をアイマスクあり、なしの各々の条件について統計学的に比較する。

10.3.2.2 副次的解析

行動試験については装置を ON にした時と OFF にした時の変化をアイマスクあり、なしの各々の条件について統計学的に比較する。

10.3.3 安全性評価

OCT 検査値(網膜厚)については 治療前後の平均値の差の検定を行う。

すべての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。

なお、因果関係にかかわらず、すべての有害事象についての解析も行う。

11 記録の収集および管理

本研究で用いる記録用紙と提出期限は以下のとおりである。

- 1) 症例登録票
- 2) 症例確認書
- 3) 症例報告書 (観察期間終了後 6 週間以内)

モニタリング

試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、定期モニタリングが行われる。本試験におけるモニタリングは登録責任者が集積される症例報告書の記入データに基づき行う。

モニタリングの項目

- 1) 集積達成状況
- 2) 適格性
- 3) 試験治療/終了状況
- 4) 重篤な有害事象
- 5) 有害事象
- 6) 実施計画書逸脱
- 7) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

12 倫理的事項

本研究に参与するすべての者は、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従って、本研究を実施する。

- ・ヘルシンキ宣言 (2008 年修正版)
- ・臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年改正)
- ・疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年改正)

12.1 インフォームド・コンセント

本研究実施に先立ち、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に渡し、下記事項を説明したうえで、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。なお、本研究での研究対象者は重度の視覚障害を有しており、本人が直接署名を行うことが困難であることから、代わりに立会人が署名を行う。

研究への参加は任意であること

研究への参加に同意しなくても不利益な対応を受けないこと

研究への参加に同意した後でも、不利益を受けることなく撤回することができること

対象患者として選定された理由

研究の意義、目的、方法及び期間
多の治療方法の有無
研究者等の氏名及び職名
研究への参加により期待される利益、起こり得る危険、不快な状態、研究終了後の対応
研究に関する資料の入手または閲覧
個人情報取り扱い、研究結果を他の医療機関へ提供する可能性
知的財産権の帰属
共同研究の場合のその内容
費用負担に関すること
研究成果の公表
研究の資金源
関連組織との関わり
研究に関する問い合わせ、連絡先
補償の有無

12.2 個人情報の保護

研究に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。
症例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりに識別コードを付し、連結可能匿名化を行なう。対応表は、個人情報管理者森本 壮が、施錠された書庫にて厳重に保管する。
本研究で得られたデータを当該医療機関外へ提供する際には、対応表は提供せず、連結不可能匿名化されたデータのみを提供する。
学会や論文等で研究成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行なわない。

13 研究費用

13.1 資金源および利益の衝突

本研究は厚生労働省科研費の資金提供を受けて実施するものである。本研究に関して、起こり得る利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

13.2 研究に関する費用

本研究期間中の治療にかかる医療費は、観察・検査も含めて厚生労働省科研費でカバーされる。

14 健康被害に対する補償

本研究の実施に伴い、健康被害が生じた場合、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じ、提供される治療には健康保険を適用する。

機器の不具合以外の原因でこの研究に起因した健康被害が生じた場合、当研究グループが加入す

る臨床研究保険で補償される。また、機器の不具合に起因した健康被害が生じた場合は、(株)ニデックが加入する臨床試験のPL保険で補償される。

15 試料等の利用と保存

該当なし

16 研究成果の公表

本研究の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。学会発表および論文投稿に関しては、研究責任者及び担当者により協議し、決定する。

17 研究組織

責任研究者

不二門尚 大阪大学医学部 感覚機能形成学(眼科兼任)教授 06-6879-3941

分担研究者

西田幸二 大阪大学医学部 眼科学 教授 06-6879-3451

吉峰俊樹 大阪大学医学部 脳神経外科学 教授 06-6879-3650

瓶井資弘 大阪大学医学部 眼科学 准教授 06-6879-3452

貴島晴彦 大阪大学医学部 脳神経外科学 講師 06-6879-3652

坂口裕和 大阪大学医学部 眼科学 助教 06-6879-3456

森本 壮 大阪大学 医学系研究科 感覚機能形成学 准教授 06-6879-3941

圓尾知之 大阪大学医学部 脳神経外科学 助教 06-6879-3652

神田 寛行 大阪大学 医学系研究科 感覚機能形成学 助教 06-6879-3941

18 参考文献

1. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Sahel JA, Stanga PE, Cideciyan AV, Duncan JL, Elliott D, Filley E, Ho AC, Santos A, Safran AB, Arditi A, Del Priore LV, Greenberg RJ; ArgusII Study Group. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*. 2012;119:779-88
2. Zrenner et al., Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them towards. *Proc R Soc B* 2010; 1-9.
3. Santos, Humayun, M., deJuan, E. Greenburg, R., Marsh, M. Klock, I., Milam, A. Preservation of the Inner Retina in Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:511-15.
4. Morimoto T, Fukui T, Matsushita K, Okawa Y, Shimojyo H, Kusaka S, Tano Y, Fujikado T.

- Evaluation of residual retinal function by pupillary constrictions and phosphenes using transcorneal electrical stimulation in patients with retinal degeneration. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol*, 2006, 244 (10): 1283-1292.
5. Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Konomo K, Ozawa M, Nishida K. Testing of semichronically implanted retinal prosthesis by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4726-33.
 6. Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, et al. Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol*. 2007;245:1411–1419.
 7. Morimoto T, Kamei M, Nishida K, Sakaguchi H, Kanda H, Ikuno Y, Kishima H, Maruo T, Konomo K, Ozawa M, Nishida K, Fujikado T. Chronic implantation of newly developed suprachoroidal-transretinal stimulation prosthesis in dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 ;52:6785-92.
 8. Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, et al. Electrophysiological studies of the feasibility of suprachoroidal-transretinal stimulation for artificial vision in normal and RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:560–566.
 9. Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H, et al. Transretinal electrical stimulation by an intrascleral multichannel electrode array in rabbit eyes. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol*. 2005;243:169–174.
 10. Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H, et al. Threshold suprachoroidal-transretinal stimulation current resulting in retinal damage in rabbits. *J Neural Eng*. 2007;4:S50–S57.
 11. Nishida K, Kamei M, Kondo M, et al. Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in a rabbit model of retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2263–2268.

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 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.
2. 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
3. 神田寛行、不二門尚：身体補助具の今 - クオリティーオブライフの維持に向けて - 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
4. 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
5. 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
6. Fujikawa M1, Kawamura H, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Ohji M.; Scleral imbrication combined with vitrectomy and gas tamponade for refractory macular hole retinal detachment associated with high myopia. Retina 34(12) pp.2451-7 , 2014 Dec
7. Ichiyama Y1, Sawada T, Kakinoki M, Sawada O, Nakashima T, Saishin Y, Kawamura H, Ohji M.; Anterior chamber paracentesis might prevent sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injections of ranibizumab for age-related macular degeneration. Ophthalmic Res.;52(4) pp.234-238 2014
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. Inoue M, Bissen-Miyajima H, Arai H, Hirakata A: Retinal images viewed through a small aperture corneal inlay. *Acta Ophthalmol* 92:e168-9, 2014.
10. 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.
11. 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
12. Suda Y & Kitazawa S. A model of face selection in viewing video stories. *Scientific Reports* 5: 7666, 2015.
13. Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroyuki Kanda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Takashi Fujikado and Jun Ohta, "Fabrication of Fork-Shaped Retinal Stimulator Integrated with CMOS Microchips for Extension of Viewing Angle," *Sensors and Materials*, Vol. 26, No. 8, pp. 637-648, 2014.