

機関番号：32643

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592081

研究課題名（和文） 網膜電気刺激による網膜視神経保護治療の開発

研究課題名（英文） Development of neuroprotective therapy using electrical retinal stimulation

研究代表者

篠田 啓 (SHINODA KEI)

帝京大学・医学部・准教授

研究者番号：60245561

研究成果の概要（和文）：網膜電気刺激による網膜視神経保護治療において、網膜内因性信号と電気誘発電位の解析から刺激電流の至適プロトコルを決定した。また、種々の網膜視神経疾患に対し、安全性と効果に関しての前向き臨床試験を行ったところ、安全性に関しては、軽度の角膜上皮障害を認めるもののそのほかに危険性を認めなかった。効果に関しては、一部の症例に視機能改善が得られ自覚的検査のみならず他覚的検査でもこの機能改善を検出できた。

研究成果の概要（英文）：Optimal protocol of the neuroprotective therapy using electrical retinal stimulation was determined by means of intrinsic signal in the functional retinography and of electrically evoked response. Prospective clinical tests of the electrical retinal stimulation for several retinal and/or optic nerve diseases showed no significant adverse effect except mild corneal epithelial defects and not only subjective but also objective improvement in visual function in selected cases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床学

キーワード：網膜電気刺激、網膜電図、網膜内因性信号

1. 研究開始当初の背景

近年、網膜を電気刺激することによる網膜神経節細胞のアポトーシス抑制効果、網膜賦

活作用が報告されており、網膜および視神経の変性疾患に対する治療法として着目されている (Chow et al. Arch Ophthalmol. 2004)。

経角膜的に網膜を電気刺激する治療法は、虚血性視神経症を始めとする視神経疾患の患者においてはすでに国内でも試みられおり、障害された視野の改善を始めとする治療効果が確認されている(Fujikado et al. Jpn J Ophthalmol. 2006)。

本治療法は、これまでに治療不可能であった視神経ないし網膜機能障害を改善する画期的な試みであるが、その機序には不明な点があり、一般的な治療法として広くコンセンサスを得るには至っていない。とくに、視力、視野検査等の自覚的検査に頼らない、客観的検査法による治療前後の視機能評価が課題となっている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1) 経角膜電気刺激の網膜機能に対する影響を電気生理学的に客観的に評価、検討することで治療効果のメカニズムを明らかにし、2) 網膜血管閉塞性疾患およびその他の難治性網膜視神経疾患を有する患者に対して、より効果的な治療プロトコルを確立することである。

3. 研究の方法

(1) 正常被験者において経角膜網膜電気刺激を行い、通電前後での ERG を測定する。網膜に電流を流すことで ERG の a 波、b 波の振幅が増大することはすでに知られているが(川崎、米村。1972)、これに加えて、通電による PhNR の振幅を正常者の通電前後で比較した。

(2) 角田らが開発した網膜内因性信号計測(functional retinography: FRG)を行い、網膜電気刺激と光刺激による FRG 記録結果を比較し、さらに、より強い内因性信号を得られる適正な電流刺激プロトコルを探索した。

(3) 現在治療法が確立されていない種々の網

膜視神経疾患にたいし網膜電気刺激を行い、治療前日おける視機能変化を自覚的および他覚的検査を用いて他面的に評価し、治療法としての可能性を探索した。

4. 研究成果

(1)-①正常被験者において経角膜網膜電気刺激(TES)を行い、通電前、通電直後、翌日、一週間後での全視野網膜電図(ERG)を測定した。僚眼に対する比を解析評価対象としたところ、TES 直後および翌日の ERG では、杆体系 ERG の b 波および最大応答の a, b 波の振幅が増加傾向にあった。また、最大応答の b/a 比も軽度であるが増加傾向であった。

(1)-②正常被験者において経角膜網膜電気刺激および経皮膚網膜電気刺激を行い、自覚的フォスフィンの閾値を比較した。アノーディックの2相性刺激、5msec/phase、20Hz、で刺激を行ったところ、フォスフィンの閾値は経角膜網膜電気刺激では電流強度 100uA、経皮膚網膜電気刺激では電流強度 400uA であった。また、経角膜網膜電気刺激では電流強度 400uA、経皮膚網膜電気刺激では電流強度 900uA で、フォスフィンが視野全体に広がった。経皮膚網膜電気刺激でも電流強度をあげることによって経角膜網膜電気刺激と同等の効果が得られる可能性がある。

(2)-①カニクイザル(n=2)に対し、TES(電流強度 500uA、10msec/phase、20Hz、刺激時間 1 秒間)を行い FRG を記録し、光刺激による FRG 記録結果と比較した。前者は明順応下では黄斑部を中心とするピークを呈するのに対し、暗順応下ではこれに加えて、杆体密度が比較的高い傍黄斑領域にも輪状の高信号を認めた。これに対し、後者では順応状態による明らかな変化を認めず、視神経乳頭部も含め、びまん性の高信号を認めた。

(2)-②カニクイザル(n=2)に対し、TES(電流

強度 500 μ A、10msec/phase、20Hz、刺激時間 1 秒間)を行い FRG を記録解析し、その特性を調査した。内因性信号は眼底後極部ではほぼ一様に誘発された。中心窩では内因性信号のピークは認められず、閾値は黄斑部、傍黄斑部、視神経乳頭上において有意差はなく、また、順応状態で差を認めなかった。刺激強度は、刺激時間(duration)が長いほど増加し、刺激頻度が 15-20Hz の時に最大となった。TES によって惹起される内因性信号は網膜内層から中層が起源と考えられた。

(2)-③ニホンザルに対し、経角膜網膜電気刺激を行い、電気刺激誘発電位(electrically evoked response:EER)を記録した。電流強度 10, 25, 50, 100, 200, 500 μ A と変化させ、アノードックの 2 相性刺激、10msec/phase、20Hz、での刺激を行ったところ、刺激電流によるバーストの後に記録される陽性波(P1)と陰性波(N1)の間の振幅は電流強度 200 μ A の時に最も大きく、他の刺激強度はほぼ同じであった。次に電流強度 200 μ A としてアノードックの 2 相性刺激、20Hz で、1phase10msec あたり、陽性および陰性刺激を 5msec5msec の 1cycle, 2.5msecx2cycle, 1msecx5cycle と変化させた場合、P1-N1 振幅は 1cycle の時が最高であった。よって、経角膜網膜電気刺激の刺激効率は、比較的一般に用いられている陽性および陰性刺激を 5msec5msec の 1cycle で行う場合にもっとも有効であると考えられた。

(3)-①ベスト卵黄様黄斑ジストロフィーの 1 症例の片眼(右眼)に経角膜網膜電気刺激(TES)を行い、視力、視野などの自覚検査に加え、多局所網膜電図(mfERG)による他覚的機能評価および光干渉断層計(OCT)による形態評価を行った。右眼の矯正視力が 0.5 から 0.1 と低下し他の治療で改善がなかったため TES を 2 回行ったところ矯正視力は徐々に改

善し 6 か月後には 0.8 となった。その後しばらく通院を中断していたが、3 年後 0.3 と視力低下を認めたため再度 TES を行ったところ視力は 0.7 と改善を認めた。視野所見、mfERG、OCT 所見は前後で大きな変化は認めなかった。(3)-②萎縮型加齢黄斑変性症の 5 症例 7 眼に経皮膚網膜電気刺激を行い、視力、視野などの自覚検査に加え、多局所網膜電図(mfERG)による他覚的機能評価を行った。一日 4 回、各 20 分間、800 μ A で経皮膚網膜電気刺激を、計 4 週間行った。視力は 20/1000- 20/50 (中央値: 20/160) から 20/100 - 20/40 (中央値: 20/200) と有意な改善が見られたが、ハンフリー視野の mean deviation (MD) 値は -9.3 ± 3.2 dB から -9.3 ± 2.8 dB と有意な改善は見られなかった。mfERG は前後で大きな変化は認めなかった。

(3)-③上記とは別に網膜動脈閉塞症、網膜剥離手術後の視力視野障害、網膜色素変性症、外傷性視神経症、虚血性視神経症、陳旧性視神経萎縮など種々の網膜視神経疾患患者に対する TES の効果を、視力、視野などの自覚検査や、ERG、多局所網膜電図などの他覚的検査にて評価した。計 27 例 30 眼についてまとめたところ、自覚検査ないし他覚検査での改善率はおよそ 20-30%であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件) すべて査読あり

- ① Matsumoto CS, Shinoda K, Nakatsuka K. High Correlation of Scotopic and Photopic ERG Components with Severity of Ocular Circulation Disturbances Following Central Retinal Artery

- Occlusion. *Clin Ophthalmol* 2011;5:115-21.
- ② Hanazono G, Shinoda K, Tsunoda K, Miyake Y, 他 2 名. Pattern-reversal visual evoked potential in patients with occult macular dystrophy. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1515-20.
- ③ Yamada K, Motomura Y, Matsumoto CS, Shinoda K, Nakatsuka K. Optical Coherence Tomographic Evaluation of Outer Retinal Architecture in Oguchi Disease. *Jp J Ophthalmol* 2009;53(5):449-51.
- ④ Sugisaka E, Shinoda K, 他 8 名. Mechanism of Patients' Visual Sensations during Pars Plana Vitrectomy under Retrobulbar Anesthesia. *Ophthalmologica* 2009 1;224(2):103-108.
- ⑤ Matsumoto CS, Shinoda K, 他 2 名. The photopic negative response reflects the severity of circulation damage in central retinal arterial occlusion. *Ophthalmologica*. 2009;223(6):362-369.
- ⑥ Shinoda K, 他 6 名. Transcutaneous electrical retinal stimulation therapy for age-related macular degeneration. *Open Ophthalmol* 2008;2: 132-136.
- ⑦ Shinoda K, Matsumoto CS, 他 3 名. Changes in Retinal Thickness is Correlated with Alterations of Electroretinogram in Eyes with Central Retinal Artery Occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jul;246(7):949-54.
- ⑧ Inomata K, Tsunoda K, Shinoda K, Miyake Y, 他 4 名. Distribution of retinal responses evoked by transscleral electrical stimulation detected by intrinsic signal imaging in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):2193-200.
- ⑨ 篠田啓, 角田和繁, 尾関直毅, 三宅養三、他 6 名. 網膜電気刺激の臨床応用. *眼科* 50(9):1235-1249, 2008
- [学会発表] (計 82 件)
- ① SHINODA K. ELECTROPHYSIOLOGICAL EVALUATION ON THE ELECTRICAL RETINAL STIMULATION FOR RETINAL DISEASE. ISCEV SYMPOSIUM : VISUAL ELECTROPHYSIOLOGY FOR RETINAL DISEASES. ASIA PASIFIC ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY CONGRESS (APAO) 2011. 3. 20-24. AUSTRALIA
- ② 篠田啓. 網膜剥離眼の循環評価. 第 3 回硝子体手術フォーラム. 平成 23 年 2 月 4, 5 日 ルスツ
- ③ SHINODA K, OHDE H, TSUNODA K, HANAZONO G, INOMATA K, MATSUMOTO CS, MIZOTA A, OZEKI N, KIMURA I, MIYAKE Y. CLINICAL APPLICATION OF THE ELECTRICAL RETINAL STIMULATION. INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY OF VISION, (48 TH;2010;PERTH, AUSTRALIA). 2010. 11
- ④ OZEKI N, SHINODA K, TSUNODA K, 他 3 名. TRANSCORNEAL ELECTRICAL STIMULATION ON A PATIENT WITH BEST VITELLIFORM MACULAR DYSTROPHY. INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY OF VISION, (48 TH;2010; PERTH, AUSTRALIA). 2010. 11.
- ⑤ 篠田啓. 視覚生理の臨床. 特別講演. 第 32 回城北地区学術講演会. 東京,

2010. 11. 20.
- ⑥ 松本惣一セルソ、篠田啓、他 3 名. 連続ウェーブレット関数を用いた ERG の波形成分の抽出と分析. 第 58 回日本臨床視覚電気生理学学会. 平成 22 年 10 月 岩手
- ⑦ 篠田啓、松本惣一セルソ、他 5 名. 液晶ディスプレイを用いたパターン VEP 記録. 第 58 回日本臨床視覚電気生理学学会. 平成 22 年 10 月 岩手
- ⑧ 園山裕子、三宅養三、篠田啓、他 4 名. 網膜色素変性症に酷似した小口病の 1 例. 第 58 回日本臨床視覚電気生理学学会. 平成 22 年 10 月 岩手
- ⑨ 篠田啓. 視覚生理の臨床. 第 10 回北海道眼科ワークショップ. 札幌. 2010. 10. 23.
- ⑩ 篠田啓. 臨床現場の視覚生理学. 第 38 回青森県手術懇話会. 青森. 2010. 8. 7.
- ⑪ Shinoda K, Matsumoto CS, Miyake Y, 他 4 名. HOW IS THE OBJECT IN THE VITREOUS CAVITY PERCEIVED? International Symposium in honour of Prof. G.B. Arden's 80th birthday. 9th to 11th June 2010
- ⑫ 篠田啓. 網膜色素変性症 人工網膜研究開発: ドイツの現状. 第 9 回 JRPS 東京支部定期総会医療講演. 東京. 2010. 5. 16.
- ⑬ 猪俣公一、篠田啓、湯澤美都子. 網膜色素変性症に網膜電気刺激療法を行った 1 例. 第 766 回 東京都眼科集談会. 2010. 5. 13 東京
- ⑭ Tsunoda K, Shinoda K, Miyake Y 他 4 名. Clinical Features of Occult Macular Dystrophy in a Large Japanese Family. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (43rd; 2010; Fort Lauderdale, Florida). 2010. 5. 2. -5. 6
- ⑮ Matsumoto CS, Shinoda K, 他 3 名. Analysis of Oscillation Potentials in a Photopic Electroretinogram Using Continuous Wavelet Transform. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (43rd; 2010; Fort Lauderdale, Florida). 2010. 5. 2. -5. 6
- ⑯ Shinoda K, Matsumoto CS, 他 2 名. Good Correlation of Scotopic and Photopic ERG Components With Severity of Ocular Circulation Disturbances Following Central Retinal Artery Occlusion. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (43rd; 2010; Fort Lauderdale, Florida). 2010. 5. 2. -5. 6
- ⑰ 篠田啓. 日常診療における ERG. 「プライマリ・ケア・シリーズ 48」日常診療に役立つ電気生理. 日本眼科学会専門医制度第 52 回講習会. 名古屋. 2010. 4. 17
- ⑱ 篠田啓. 僕の臨床視覚研究. 第 5 回多摩眼科フォーラム. 東京, 2010. 3. 20.
- ⑲ 松本惣一セルソ、篠田啓、他 3 名. 光干渉断層計による小口病の網膜外層評価. 第 57 回 日本臨床視覚電気生理学学会. 2009. 10 千葉.
- ⑳ 三宅養三、花園元、角田和繁、藤波芳、篠田啓、松本惣一セルソ、船田英明. 錐体 ERG の Photopic hill に関する一考察. 第 57 回 日本臨床視覚電気生理学学会. 2009. 10 千葉.
- 21 Tsunoda K, Shinoda K, Miyake Y, 他 6 名. 'Clinical features of occult macular dystrophy in a large family in Japan' International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), 47th Symposium, Padova, Italy. 2009. 7. 9
- 22 Miyake Y, Hanazono G, Tsunoda K, Shinoda K, Fujinami K, Kondo M. 'What

we learn from unilateral retinal dystrophy?’ International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), 47th Symposium, Padova, Italy. 2009.7.9

- 23 篠田啓. 感覚代行. (特別講演) 第152回大分眼科集談会, 大分, 2008.12
- 24 篠田啓. 経角膜電気治療. 眼科における電気治療の可能性. 抗加齢医学研究会講習会. 東京, 2008.11.2.
- 25 尾関直毅、篠田啓、他5名. 経角膜電気刺激にて視力改善を認めたBEST病の1症例. 第62回日本臨床眼科学会. 2008.10. 東京
- 26 篠田啓. 視覚代行. 第191回高知大学眼科研究会. 2008.10.8. 高知
- 27 松本惣一セルソ、篠田啓、他2名. スペクトログラム関数とウェーブレット関数を用いたERGの周波数解析. 第56回日本臨床視覚電気生理学会. 2008.9. 東京
- 28 Shinoda K, Matsumoto CS, 他3名. Changes in Retinal Thickness is Correlated with Alterations of Electroretinogram in Eyes with Central Retinal Artery Occlusion. World Ophthalmology Congress, 2008.6.28-7.2

[図書] (計4件)

- ① 篠田啓. 人工網膜研究開発: ドイツの現状. SSKA ああるびい 東京支部だより. 1-11. 2010.8.7. 障害者団体定期刊行物協会.
- ② 篠田啓. 黄斑低形成とはどのような病態なのか. 眼のサイエンス 視覚の不思議. 142-144. 2010. 文光堂.
- ③ 三宅養三、大出尚郎、篠田啓、角田和繁、木村至. 臨床ERG, 運・鈍・根. 1-204. 2008. 銀海舎.

④ 篠田啓. 遺伝性黄斑疾患の眼底検査. 樋田哲夫、江口秀一郎編集、眼科診療のコツと落とし穴 3 検査・診断、中山書店 134-135. 2008.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠田 啓 (SHINODA KEI)
帝京大学・医学部・准教授
研究者番号: 60245561

(2) 研究分担者

松本 惣一 (MATSUMOTO SOITI)
帝京大学・医学部・講師
研究者番号: 00305054
(H22: 研究分担者)

角田 和繁 (TSUNODA KAZUSHIGE)
(独) 国立病院機構・視覚生理研究室・室長
研究者番号: 30255525
(H20→H22: 研究分担者)

尾関 直毅 (OZEKI NAOKI)
慶応義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 80383826
(H20~H22: 研究分担者)

中塚 和夫 (NAKATSUKA KAZUO)
大分大学・医学部・教授
研究者番号: 20112378
(H20→H21: 研究分担者)

木許 賢一 (KIMOTO KENICHI)
大分大学・医学部・講師
研究者番号: 50315339
(H20→H21: 研究分担者)

山田 喜三郎 (YAMADA KISABURO)
大分大学・医学部・助教
研究者番号: 50452909
(H20→H21: 研究分担者)