

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462735

研究課題名(和文) 経角膜網膜電気刺激の臨床応用

研究課題名(英文) Clinical application of transcorneal retinal electrical stimulation

研究代表者

篠田 啓 (Shinoda, Kei)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：60245561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：経角膜網膜電気刺激(TES)の安全性と短期効果を評価するための臨床での電気生理学的検査法であるmfERGとVEPについて、その刺激モニターであるCRTが入手困難となったと言う社会的背景がある。そこで代替りとなる液晶ディスプレイ(LCD)や有機ELの有用性を検討しモニターの種類による特性を理解して使用すれば対応可能であるという見解を得た。次に、TESを行う際の電極の種類と位置の検討では、皮膚電極での刺激効率はBrian-Allen型コンタクトレンズ電極(BA)に比して同等かそれ以上であり、位置は上下が好ましいと考えられた。記録電極においては、双極誘導のほうが望ましいことが分かった。

研究成果の概要(英文)：The CRT monitor has been used as a visual stimulation device for multifocal electroretinogram (mfERG) and visual evoked potentials (VEP) recordings. mf ERG and VEP are useful clinical testings for evaluating safety and effectiveness of the transcorneal retinal electrical stimulation (TES). However, the CRT monitor is not available any more. Therefore we looked for other monitor instead. We evaluated liquid crystal display and organic EL display as a stimulation device for mfERG and VEP and found that each device can be used for such testings when some different aspects of each monitor can be understood and considered. We investigated some kinds of electrodes and their positions for TES by recording electrically evoked response (EER) and found that skin electrode is effective as corneal contact electrode (Brian-Allen electrode). The effective position is thought to be on the upper and lower lid. And for the recordings, bipolar recording is recommended.

研究分野：眼科学

キーワード：電気刺激 網膜治療 角膜コンタクトレンズ電極 皮膚電極

1. 研究開始当初の背景

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疾患に対する治療法として着目されている。我々は陳旧性網膜中心動脈閉塞症患者に対して治療目的の網膜微少電流刺激を行い、自覚的所見(視力、視野)のみならず、網膜電図などの他覚的所見の改善を確認した。

2. 研究の目的

複数の施設において精密なプロトコールのもとで本治療を行い、その安全性と効果を探る多施設研究の実現に向けて、刺激効率や効果の評価方法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

正常人に対する経角膜網膜電気刺激の安全性と短期効果を電気生理学的に評価する。すなわち、電気生理学的手法を用いて通電による網膜機能の他覚的評価を行う。次に経角膜刺激より簡便な方法としての経皮膚網膜電気刺激方法を確立したい。すなわち、電極を結膜や角膜に接触させないためこれら組織への障害や感染のリスクが内方法であるため、治療としての高い汎用性が実現できる可能性がある。しかし皮膚や軟部組織による抵抗が高いため、電流と刺激効率には個人差が想定されるため、これをどの様に安定化させるか、また皮膚への障害などの安全面についても検討する。経角膜網膜電気刺激の安全性と短期効果を電気生理学的に評価するための方法を確立する。通電前後での網膜電図(ERG)を測定する。全視野刺激 ERG のみならず、黄斑部局所 ERG や多局所 ERG 測定装置も用いることで、網膜電気刺激の与える影響を詳細に検討し、視機能の改善に関わる要因を特定していく。

4. 研究成果

正常人に対する経角膜網膜電気刺激の安全性と短期効果を電気生理学的に評価するための方法を検討した。臨床でも用いられる電気生理学的検査法として ERG、多局所 ERG(mfERG)、黄斑局所 ERG、パターン ERG、そして視覚誘発電位(VEP)などがあるが、このうち、mfERG と VEP については、その刺激モニターについて、近年 CRT が入手困難となったと言う社会的背景がある。

そこで代替りとなる液晶ディスプレイ(LCD)の有用性を検討し、VEP については、モニターの種類による特性を理解して使用すれば対応可能であるという見解を得た。

すなわち、パターン VEP の刺激装置として LCD を用いた場合の問題点を検討した。チェッカーボードの反転、特に黒から白に反転する際に液晶ディスプレイでは一時的に輝度低下が生じるため反転の遅れが認められた。これをフラッシング効果と呼称しその影響を調べたうえで影響を最小限にする工夫を模索した。その結果、フラッシング効果は ERG を惹起しその VEP への混入が生じることが分かった。そして、このフラッシング効果を減じるための工夫として、標準的な 60HzLCD モニター(反応時間 5msec)ではなく、120HzLCD モニター(反応時間)2msec を用いる、チェッカーボードのコントラストを低下させる、などが有効であることが分かった。実際の誘発反応は、LCD を用いた刺激でも N75、P100 成分を有する反応が得られたが、CRT と比較して振幅の増加と潜時延長を認めた。そして、前述のような工夫により ERG 成分の混入をほぼ除去することが出来、これらに留意した上でなら、LCR モニターはパターン VEP の記録装置としての使用が可能と結論した。

さらに LCD に代わる有機 EL モニターを刺激装置として用いた場合の問題点とその有用性を検討した。健常人に対し CRT モニターと有機 EL モニターで刺激したパターン VEP を記録したところ、N70 成分の潜時は後者の方がやや早い傾向であったものの両者ほぼ同等の応答が得られた。パターン反転時の輝度変化の解析では、有機 EL display では反転開始から最大輝度到達まで 0.5msec 早い、輝度変化に要する時間は極めて短く、高いコントラスト比が得られ今後パターン VEP の刺激装置としての有用性が示唆された。

次に、パターン ERG について S/N 比を高めるためにロックインアンプを用いた方法を検討した。生体アンプからの電気信号をロックインアンプ(LI5640, NF Co Tokyo)

を用いて処理し記録システムに出力する系を作製し、虚血性視神経症、正常眼圧緑内障などの片眼性視神経疾患症例に対してこの系を用いたパターン ERG を行ったところ、健眼と比較して患眼刺激では低振幅信号が記録できた。ロックインアンプを用いない従来の方法でも健眼と比較して患眼刺激では低振幅信号が記録できたが、今回の方法を用いるとノイズの影響を減らす事により、より振幅の小さい生体信号についても評価が可能になる可能性が考えられた。

次に、経角膜網膜電気刺激を行う際の電極について、Brian-Allen 型コンタクトレンズ電極 (BA) と皮膚電極を用いた際の electrically evoked response (EER) および phosphene の閾値を検討した。皮膚電極の位置は上眼瞼 下眼瞼(上下)、上眼瞼 外眼角(上外)、下眼瞼 外眼角(下外)の3通りとした。電気刺激は、cathodic の陽性陰性が等しい 20Hz のパルスとし、0, 1, 10, 20, 30, ... 150 μ A まで連続的に記録した。30ms 付近の陰性成分 N30 と 40ms 付近の陽性成分 P40 の振幅と潜時を測定解析した。潜時は特に大きな差はなかったが、振幅は下外 < BA < 上外 < 上下、の順であった。また phosphene の閾値はこの順に 100, 20, 50, 50 μ A、上下の皮膚電極配置の場合に 80 μ A 以上で軽度の痛みを伴った。以上からは BA に比して皮膚電極での刺激効率は同等かそれ以上であり、位置は上下が好ましいと考えられた。また、BA では軽度の角膜上皮障害が生じうるが皮膚電極では特に臨床上問題となる障害は認められなかった。

さらに、EER 記録において電極位置や電極種類による違いを検討した。刺激電極においては、皮膚電極と双曲型角膜コンタクトレンズ電極の比較を行い、皮膚電極を記録電極を双極誘導として上下眼瞼皮膚に皮膚電極を設置した場合、痛みの刺激閾値も低くはなく、角膜コンタクトレンズ電極に劣らない

刺激効率が得られることが分かった。記録電極においては、0z 一つの単極誘導の場合、EER 記録は可能であったがこの場合には 0z 及び inion の外側などとした双極誘導に比べて、電気刺激による artifact が大きく誘発反応が判別しにくいことがあった。以上から、刺激は電極の位置を工夫することで皮膚電極を用いた刺激も可能であること、EER を記録する場合は双極誘導のほうが望ましいことが分かった。また、長期的な刺激効果すなわち治療効果の評価として古典的な ERG, VEP, pattern ERG などは有用であるが、近年の刺激モニターの変遷を踏まえ、データの比較の際はモニターの特性を勘案する必要があると考えられた。

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 9 件)

1. Yagura K, Shinoda K, Matsumoto S, Terauchi G, Kawashima M, Watanabe E, Matsumoto H, Iwata T, Mizota A, Miyake Y. Electroretinographic evaluations of retinal function before, just after, and after intravitreal injections. *Sci Rep.* 2016 Aug 5;6:31104. doi: 10.1038/srep31104. PMID:27492923(査読有)
2. Akiyama G, Matsumoto CS, Shinoda K, Terauchi G, Matsumoto H, Watanabe E, Iwata T, Mizota A, Miyake Y. Intraoperative electrophysiological evaluations of macular function during peripheral scleral indentation. *Sci Rep.* 2016 Oct 20;6:35164. doi: 10.1038/srep35164. PMID:27762313(査読有)
3. Yagura K, Shinoda K, Matsumoto CS, Terauchi G, Watanabe E, Matsumoto H, Akiyama G, Mizota A, Miyake Y. Intraoperative electroretinograms before and after core vitrectomy. *PLoS One.* 2016, accepted. 2016 Mar 24;11(3):e0152052. doi: 10.1371/journal.pone.0152052. eCollection 2016. PMID:27010332(査読有)
4. Matsumoto CS, Shinoda K, Terauchi G, Matsumoto H, Mizota A, Miyake Y. Assessment of Macular Function during Vitrectomy: New Approach Using

- Intraoperative Focal Macular Electroretinograms. *PLoS One*. 2015 Dec 10;10(12):e0144627. doi: 10.1371/journal.pone.0144627. eCollection 2015. (査読有)
5. Matsumoto CS, Nakagomi R, Matsumoto H, Minoda H, Shinoda K, Iwata T, Mizota A. Binocular interaction of visually evoked cortical potentials elicited by dichoptic binocular stimulation. *J Vis*. 14(11). pii: 4. doi: 10.1167/14.11.4. 2014. (査読有)
 6. Matsumoto CS, Shinoda K, Matsumoto H, Funada H, Sasaki K, Minoda H, Iwata T, Mizota A. Pattern visual evoked potentials elicited by organic electroluminescence screen. *Biomed Res Int*. 606951. doi: 10.1155/2014/606951. 2014. (査読有)
 7. Matsumoto CS, Shinoda K, Matsumoto H, Seki K, Nagasaka E, Iwata T, Mizota A. What monitor can replace cathode ray tube for visual stimulation to elicit multifocal electroretinograms? *J Vis*. 14(9). pii: 2. doi: 10.1167/14.9.2. 2014. (査読有)
 8. Matsumoto CS, Shinoda K, Matsumoto H, Funada H, Mizota A. Comparison of flash effect during pattern visually evoked potentials in different driving frequency Liquid Crystal Display monitors. *Ophthalmic Res*. 51(3):117-23, 2014. (査読有)
 9. Ozeki N, Shinoda K, Ohde H, Ishida S, Tsubota K. Improvement of visual acuity after transcorneal electrical stimulation in case of Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 251(7):1867-70, 2013. (査読有)
- 〔学会発表〕(計 14件)
1. 矢倉和磨、松本惣一、篠田啓、松本治恵、溝田淳. ロックインアンプを用いたパターンERG記録. 第63回日本臨床視覚電気生理学学会. 名古屋. 2015.8.29.
 2. Matsumoto S, Yagura K, Shinoda K, Matsumoto H, Mizota A. Comparison of pattern ERG and focal macular PhNR to evaluate the ganglion cell function. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision 2015, 53rd Symposium, Ljubljana, Slovenia, 2015.6.24. ~ 6.27.
 3. Shinoda K, Matsumoto S, Terauchi G, Akiyama G, Matsumoto H, Mizota A, Miyake Y. Photopic response before and after vitreous removal during vitreous surgery. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision 2015, 53rd Symposium, Ljubljana, Slovenia, 2015.6.24. ~ 6.27.
 4. Yagura K, Matsumoto S, Shinoda K, Matsumoto H, Mizota A. Recording the steady-state pattern ERG responses using Lock-in Amplifier. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision 2015, 53rd Symposium, Ljubljana, Slovenia, 2015.6.24. ~ 6.27.
 5. Fujinami K, Hayashi T, Kuniyoshi K, Kondo M, Ueno S, Shinoda K, Tsubota K, Miyake Y, Tsunoda K, Iwata T. Japan whole exome project for inherited retinal diseases 2014. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision 2015, 53rd Symposium, Ljubljana, Slovenia, 2015.6.24. ~ 6.27.
 6. 町田繁樹、篠田啓、新井三樹、近藤峰生、山本修一. インストラクションコース、ERG、どうとる? どう読む? 第68回日本臨床眼科学会. 神戸. 2014.11.13. ~ 11.16.
 7. 松本惣一、矢倉和磨、篠田啓、松本治恵、溝田淳. 液晶ディスプレイを用いたパターンERGの記録. 第62回日本臨床視覚電気生理学学会. 東京. 2014.10.3. ~ 10.4.
 8. Matsumoto S, Shinoda K, Matsumoto H, Funada H, Sasaki K, Minoda H, Iwata T, Mizota A. Pattern visually evoked potentials elicited by organic electro-luminescence screen.

- International Society for Clinical Electrophysiology of Vision 2014, 52nd Symposium, Boston, Massachusetts, USA 2014.7.20. ~7.24.
9. Shinoda K, Matsumoto S, Matsumoto H, Seki K, Nagasaka E, Iwata T, Inoue J, Mizota A. Organic light-emitting diode screens as visual stimulators to elicit multifocal ERGs. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision 2014, 52nd Symposium, Boston, Massachusetts, USA 2014.7.20. ~7.24.
10. Kawashima M, Matsumoto S, Nakagomi R, Shinoda K, Kondo T, Arai T, Mizota A. Binocular Interaction of visually evoked cortical potentials (VEPs) elicited by dichoptic binocular stimulation. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (47th; 2014; Orland, Florida, USA). 2014.5.4. ~5.8.
11. Arai T, Matsumoto S, Shinoda K, Kondo T, Kawashima M, Mizota A. What monitor can replace cathode ray tube visual stimulation to elicit multifocal electroretinograms? The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (47th; 2014; Orland, Florida, USA). 2014.5.4. ~5.8.
12. Shinoda K, Matsumoto CS, Matsumoto H, Funada H, Mizota A. JSCEV Pattern visual evoked potentials recorded elicited by liquid crystal display 第3回韓日合同臨床視覚電気生理学学会. 大阪 2013年10月4-5日.
13. 松本惣一セルソ, 篠田啓, 松本治恵, 船田英明, 溝田淳. 有機 EL ディスプレイを用いたパターン VEP 記録 第61回日本臨床視覚電気生理学学会. 大阪 2013年

10月4-5日.

14. 中込亮太, 松本惣一セルソ, 篠田啓, 溝田淳. 異なった刺激間隔による両眼同時フラッシュ ERG の記録 第61回日本臨床視覚電気生理学学会. 大阪 2013年10月4-5日.

〔図書〕(計 5件)

1. 篠田啓. 新しい網膜電図. 「最新の視機能検査」 日本の眼科. a446-451.88 巻 44号(2017)
2. 篠田啓. 網膜電図(ERG)の進め方, 診るポイント. 眼科診療マイスター I. 診察と検査. 飯田知弘, 中澤徹, 堀裕一編集メジカルビュー社. 212-217. 2016年11月10日刊行.
3. 篠田啓. 網膜中心動脈閉塞症. 一目でわかる眼疾患の見分け方. 網膜硝子体疾患. 井上幸次, 山本哲也, 大路正人, 門之園一明編集. メジカルビュー社. 40-41. 2016年3月24日刊行
4. 篠田啓. ERGとは. どうとる? どう読む? ERG 山本修一, 新井三樹, 近藤峰生, 町田繁樹, 篠田啓編集. メジカルビュー社. 12-27. 2015年3月10日刊行
5. 篠田啓. ERGの原理 網膜電図(ERG)を使いこなす. 山本修一編集. OCULISTA. 全日本病院出版会. 1-10. 2014

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

篠田 啓 (Shinoda Kei)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 60245561

(2)研究分担者

今村 裕 (Imamura Yutaka)
帝京大学・医学部・准教授
研究者番号: 20176215