

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861439

研究課題名(和文) 経角膜電気刺激治療の他覚的および定量的治療評価方法の確立

研究課題名(英文) Establishment of objective and quantitative therapeutic evaluation method for transcorneal electrical stimulation therapy

研究代表者

畑瀬 哲尚(Hatase, Tetsuhisa)

新潟大学・医歯学総合病院・医員

研究者番号：20723943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：難治性視神経疾患に対してRAPDxを用い、経角膜電気刺激治療(TES)の他覚的、定量的治療評価を行った。対象は外傷性視神経症5例と虚血性視神経症9例。治療前および治療終了から1ヶ月後にRAPDxのamplitude score(AS)とlatency score(LS)を測定し、治療前後の両群AS,LSについてt検定を用いて統計学的解析を行った。結果は、両群とも治療前後のAS,LSに統計学的な有意差は認められなかった。ただ症例毎で見ると、ASが明らかに低下した症例が外傷性視神経症例で1例、虚血性視神経症で2例存在した。少数例ではあるが他覚的評価でもTESが効果的である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Using RAPDx for refractory optic nerve disease, objective and quantitative therapeutic evaluation of transcorneal electrical stimulation therapy (TES) was performed. The subjects were 5 cases of traumatic optic neuropathy and 9 cases of ischemic optic neuropathy. The amplitude score (AS) and latency score (LS) of RAPDx were measured before treatment and one month after the end of treatment, and statistical analysis was performed using t test for both groups AS and LS before and after treatment. The results showed that there was no statistically significant difference between AS and LS before and after treatment in both groups. For each case, there was one case with traumatic optic nerve cases and two cases with ischemic optic neuropathy in which AS was clearly reduced. It is suggested that TES may be effective even in a few cases, even in objective evaluation.

研究分野：医歯薬学 外科系臨床医学 眼科学

キーワード：経角膜電気刺激治療 外傷性視神経症 虚血性視神経症 RAPDx

1. 研究開始当初の背景

視神経は視覚情報路における重要な組織であり、視神経の障害は重篤な視機能障害を引き起こす。外傷性視神経症や虚血性視神経症などの視神経疾患は、十分に視機能の改善が得られる治療方法が確立されておらず、難治性視神経疾患とされる。当科ではこれらの難治性視神経疾患に対して網膜神経節細胞の残存率を向上させる新しい治療方法である経角膜電気刺激を用いた神経保護治療を行っていた。経角膜電気刺激治療とは、コンタクトレンズ型電極を患者の角膜にのせ、経角膜的に電気刺激をすることで眼内閃光(phosphene)を生じさせ、それにより網膜神経節細胞の生存が促進し視神経の神経保護を得る、安全かつ簡便な治療法である。

これまでに当科では多数例の難治性視神経疾患に対して経角膜電気刺激治療を行っており、経角膜電気刺激治療を行った虚血性視神経症や外傷性視神経症などの難治性視神経疾患 75 例 100 眼において、約 20% の症例で logMAR 換算にて 0.3 以上の視力改善が得られたこと、そして外傷性視神経症に限れば約 40% の症例で視力改善が得られたこと、を 2010 年に第 48 回日本神経眼科学会で報告した。しかし、経角膜電気刺激治療の治療効果の評価方法については現在まで視力検査や視野検査などの自覚的検査による評価を行った報告のみであり、他覚的検査による定量的評価を行った報告はなく、経角膜電気刺激治療の治療効果について疑問視する声もあった。

対光反射は視神経疾患によって強く障害されるため、治療効果の定量的評価方法の有望な候補であるが、対光反射による縮瞳量は個人差が大きく正常値を確立し症例と比較することは難しい。臨床では、swinging flashlight test によって両眼の対光反射の差を検出する relative afferent pupillary defect (RAPD) の評価が片側の視神経疾患を診断するために重要であるため多用されるが、RAPD の評価は検者の主観に左右されるため客観性を欠き定性的な評価方法にとどまっている。近年、単眼光刺激に対する両眼の瞳孔反応を測定することが可能な瞳孔記録計 RAPDx® (Konan Medical USA, Inc., Irvine, CA) が発売され、RAPD を定量化することが可能となった。

本研究では、経角膜電気刺激治療の外傷性視神経症と虚血性視神経症の症例において治療前後に RAPDx® を用い、経角膜電気刺激治療を他覚的および定量的に評価する方法を確立することを目的とした。

2. 研究の目的

難治性視神経症である外傷性視神経症と虚血性視神経症の症例において経角膜電気刺激治療を行い、その治療前後に RAPDx® を用いて RAPD を定量化することにより、経角膜電気刺激治療を他覚的および定量的に

評価することを目的とした。

3. 研究の方法

対象は 2013 年 8 月から 2017 年 8 月までの期間に新潟大学医歯学総合病院眼科外来を受診した、片眼発症の外傷性視神経症 5 例と虚血性視神経症 9 例。両群とも発症から 3 ヶ月以上経過した後に経角膜電気刺激治療を 1 ヶ月毎に計 3 回行った。治療前および治療終了後 1 ヶ月時に RAPD x® の amplitude score (AS) と latency score (LS) を測定した。治療前後の両群 AS, LS の有意差についての統計方法は t 検定を用いた。視力については logMAR 換算にて 0.2 以上の変化を改善ないし悪化とした。

経角膜電気刺激治療は以下の通り行った。

(1) 治療眼を決める

(2) 患者をベッドに誘導する。患者が治療中快適になるように室温などを調節する。

(3) 治療眼に 0.4% オキシプロロカイン(ベノキシール® 0.4%) 点眼にて表面麻酔を行う。

(4) Burian-Allen 社製経角膜刺激型コンタクトレンズに、角膜保護目的に角膜接着補助剤(スコピゾール®)を十分量滴下し、治療眼に装着する。

(5) 刺激は日本光電社製電気刺激装置 SEN-3301 を用いて発生させ、WPI 社製 linear stimulus isolator A365 にて電流量を調節し、オシロスコープにて刺激中にパルスを確認し、上記電極を通じ患者角膜を刺激する。刺激条件は正負の順の二相性パルス刺激で、刺激強度は 1000 μ A、刺激波形は二相矩形波、全刺激時間を 30 分とした。

(6) 1 ヶ月おきに、3クール行った。

RAPDx® は 35 度の角度に配置された一対の赤外ダイオードを各眼へ照射し、瞳孔反応を画像処理によって識別し両眼同時に測定を行う。片眼に対する光刺激で誘発される両眼の瞳孔反応は経時的に同時記録され、一対の波形データとして記録される。これらの波形は初期の瞳孔寸法、縮瞳開始点、最大縮瞳の振幅、そして散瞳回復のそれぞれについて、寸法と時間ならびに速度を測定して描写するもので、一連の刺激について約 15000 のデータポイントを取得し、直ちに白色光 RAPD の障害値 (AS と LS) を得ることができる。

4. 研究成果

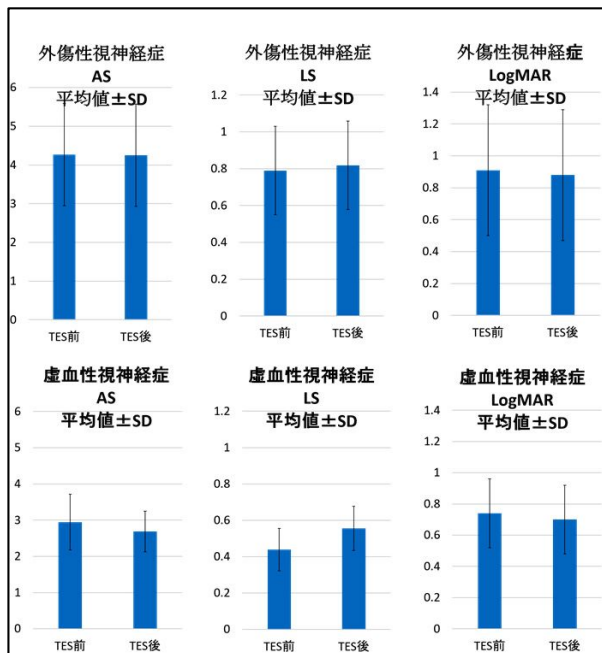
外傷性視神経症群の AS と LS の平均値 \pm 標準誤差は、AS 治療前 4.27 \pm 1.33 治療後 4.25 \pm 1.34、LS 治療前 0.79 \pm 0.24 治療後 0.82 \pm 0.24 であった。

虚血性視神経症群の AS と LS の平均値 \pm 標準誤差は、AS 治療前 2.95 \pm 0.77 治療後 2.69 \pm 0.56、LS 治療前 0.44 \pm 0.12 治療後 0.56 \pm 0.12 であった。

視力については、LogMAR 換算後の平均値 \pm 標

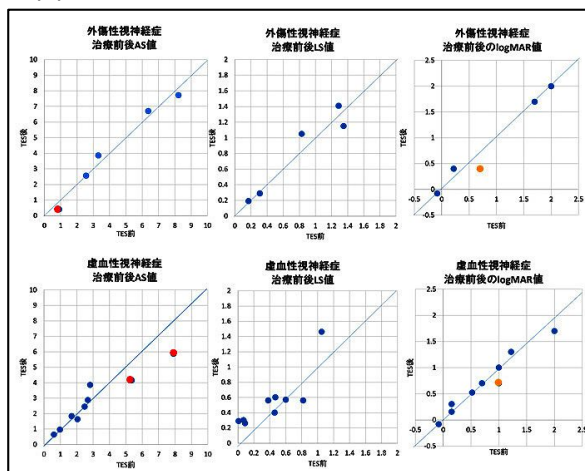
準誤差は、外傷性視神経症群では治療前 0.91 ± 0.41 治療後 0.88 ± 0.41 、虚血性視神経症群では治療前 0.74 ± 0.22 治療後 0.70 ± 0.19 であった。
 両群とも治療前後の AS, LS に統計学的な有意差は認められなかった。(図1)

図1



ただ症例毎で見ると、AS が明らかに改善したと考えられる症例が、外傷性視神経症例で 1 例 (治療前 0.90 治療後 0.41)、虚血性視神経症例で 2 例 (治療前 7.91 治療後 5.86 治療前 5.37 治療後 4.14) 存在した。(図2 グラフの赤丸の症例)
 視力は外傷性視神経症 1 例、虚血性視神経症 2 例に改善を認め (図2 グラフの黄丸の症例) 悪化は認められなかった。
 (視力が改善した割合は外傷性視神経症 : 5 例中 1 例 20%、虚血性視神経症 : 9 例中 2 例 22%)
 視力が改善した症例は AS が改善した症例とは別症例であった。

図2



種々の視神経疾患に対し AS, LS を測定したところ、RAPD 陽性と判定出来る 0.5 以上の割合は AS で 75%、LS で 36%と、AS の方がより高率に 検出することができたとの報告があるが、今回の研究では、LS 値は症例によってのばらつきが AS 値より多く、その点は既報と同様であった。AS 値は視機能を鋭敏に反映することがより証明された一方、LS 値の評価方法については今後も引き続き検討が必要であると考えられる。

今回の研究では、外傷性視神経症例、虚血性視神経症例共に多くの症例では治療前後の AS 値に大きな変化は認められなかった一方、少数だが AS 値で改善を認めた症例も存在した。少数例ではあるが他覚的評価でも TES が効果的である可能性が示唆され、興味深い結果であった。

今のところ推測でしかないが、経角膜電気刺激治療は全症例にある一定の効果を生じるものではなく、何かの特徴を持った症例に対して効果を及ぼすのかもしれない。

ただ AS 値が改善した症例と視力が改善した症例は別症例であったので、今後症例を積み重ねて検討をしていく必要があると考える。

科研費での研究期間は終了となったが、今のところ外傷性視神経症例、虚血性視神経症例の両群ともに、特に外傷性視神経症例の疾患自体が希少ということも有り症例数が少ないため、今後も症例を集めつつ研究を継続し、いずれは論文での研究成果の発表を考えている。

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 0 件)

[学会発表](計 1 件)

1. 畑瀬哲尚、植木智志、今井和行、福地健郎。「難治性視神経症に対する経角膜電気刺激治療の RAPD x[®]を用いた他覚的、定量的治療評価」

第 55 回日本神経眼科学会総会 2017.11.10、11 横浜市、パシフィコ横浜アネックスホール

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

畑瀬哲尚 (Tetsuhisa Hatase)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：20723943

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()