

主論文の要旨

**Buckling surgery and supplemental intravitreal
bevacizumab or photocoagulation on Stage 4
Retinopathy of Prematurity Eyes**

〔 強膜内陥術にベバシズマブ硝子体注射または網膜光凝固術を
補助的に行った未熟児網膜症Stage4の手術成績 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座 眼科学分野

(指導：寺崎 浩子 教授)

二村 裕紀子

【緒言】

近年、未熟児網膜症 (Retinopathy of prematurity; ROP) Stage 2+および stage 3 は網膜光凝固術 (Photocoagulation; PC) による早期治療が一般的である。PC 施行後も stage 4A、4B の重症 ROP に進行した症例に対しては、強膜内陥術 (Scleral buckling; SB) が主流であったが、最近では早期硝子体手術 (pars plicata vitrectomy; PPV)、水晶体温存硝子体手術 (Lens sparing vitrectomy; LSV) が行われ、術後の黄斑偏位が少なく良好な復位が得られると報告がある。しかし、増殖が周辺部の場合、小児に特異的な大きな水晶体が邪魔となり手術操作が困難なため、水晶体切除の併用が推奨されるが、術後に片眼のみ無水晶体眼になった場合は屈折性弱視が生じる。したがって、増殖が周辺部の場合、水晶体切除をしない SB の方が有利と考えられる。SB により増殖膜牽引を弱めることで活動性は低下し、術後復位した SB 上の網膜に PC を追加することで、網膜症が十分沈静化する症例が確実に存在する。また、ROP の発症、増悪に網膜周辺部の無血管野から産生される血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) が関与しているため、抗 VEGF 抗体 (ベバシズマブ) 硝子体注 (Intravitreal Bevacizumab; IVB) により、眼内の VEGF 濃度が低下し、網膜症が沈静化すると報告されている。一方で、IVB により増殖膜の牽引が増悪する症例もあり、SB で増殖膜牽引を減弱させた上での IVB の施行は安全であると考えられる。

今回、SB に IVB や PC を併用した治療法の有効性についてレトロスペクティブに検討したので報告する。

【対象および方法】

対象は 2006 年 2 月から 2012 年 9 月までに当院で手術加療し、3 か月以上経過観察できた Stage 4 ROP のうち、初回に SB を施行した 28 例 42 眼 (男児 20 例、女児 8 例) をレトロスペクティブに研究した。Stage 4A 29 眼、4B 13 眼、出生体重は 494~2130g (平均 843±258g)、出生時在胎週数は 22~31 週 (平均 25 週) であり、PC は全例前医で施行されていた。

併用療法を施行した 12 例 17 眼は、併用 (+) 群とした (Table 1)。輪状縮結術 (E) あるいは強膜内陥術 (B) に併用して、網膜復位部への PC 追加 (E+PC) 8 眼、IVB 追加 (E+IVB) 6 眼、両者併用 (E+IVB+PC) 3 眼であった。残りの 17 例 25 眼は併用療法を施行せず、併用 (-) 群として比較の対照とした (Table 2)。なお、術後の硝子体牽引の増強が予測された症例には IVB を初回手術と同時にを行った。

また、18 眼で前房水採取し、ELISA 法で VEGF 濃度を測定した。ベバシズマブの使用には名古屋大学臨床治験委員会の了承と両親の同意を得て使用した。

【結果】

初回手術時の平均修正在胎週数は、併用 (-) 群平均 44 週、併用 (+) 群平均 38 週であった ($P < 0.001$)。出生時在胎週数と出生体重は、併用 (-) 群平均 26 週、899±315 g、

併用(+)群平均 25 週、786±222 g。増殖組織の範囲は、併用(-)群に比べ併用(+)群で大きかった。初回復位率は併用(-)群で stage 4A が 15/16 (93%)、4B は 3/9 (33%) で、併用(+)群で stage 4A が 12/13 (92%)、4B が 3/4(75%)であった。最終回復率は併用(-)群で stage 4A が 15/16 (93%)、4B は 8/9 (88%)、併用(+)群で stage 4A が 13/13 (100%)、4B が 3/4(75%)であった。

前房水 VEGF 濃度は併用(+)群で平均 1923 ± 779 pg/mL、併用(-)群で平均 985 ±303 pg/mL と臨床的に併用が必要と思われたものは VEGF 濃度が高かった ($P<0.05$)。

以下に代表例 (Figure1, Case6, Table1)を提示する。

在胎 27 週 0 日、体重 1220g で出生。修正 31 週に ROP を発症、両眼 PC を施行した。増殖膜が水晶体後面まで増殖したため、修正 38 週 1 日、当院紹介された。初診時右眼 stage 4A (Fig a)、左眼 stage 3 であった。修正 38 週 5 日、右眼輪状締結術、左眼 PC 施行された。この時右眼前房水 VEGF 濃度は 1400 pg/mL であった。修正 39 週 0 日、右眼の血管活動性は依然高く (Fig b)、一部で増殖膜が拡大したため、PC を追加した。術後、一旦網膜症の進行は停止したが、再度増殖膜の活動性が出現したため (Fig c,d)、修正 41 週 5 日 IVB 施行した。IVB 直前の前房水 VEGF 濃度は 880 pg/mL と高値であった。新生血管活動性は低下したが、増殖膜収縮がおこり (Fig. e,f)、Stage4B へ進行したため (Fig. g)、修正 44 週 6 日、右眼耳側に SB を追加した (Fig h)。この際、VEGF 濃度は、検出感度以下に低下した。術後に網膜は復位し、右眼の網膜剥離の進行はみられていない (Fig1 h,i)。

【考察】

我々は、SB を施行した Stage4 ROP28 例 42 眼をレトロスペクティブに研究した。うち 11 例 17 眼(4A 13 眼、4B 4 眼)に併用療法を施行した。Stage 4A は、併用(+)群は併用(-)群より手術時の修正在胎週数が早かった。また、前房水 VEGF 濃度は併用(+)群で高かったが、初回復位率は併用(+)群で 85%、併用(-)群の 93%と同様に高い復位率であった。Hartnett らは、stage 4 ROP に行った SB と LSV の手術成績を比較している。初回手術の術後 1 か月目に網膜復位が得られたのは、LSV で 72%、SB で 31%と差が見られたが、6 か月の最終経過で複数回の手術後、LSV で 82%、SB で 69%、両群間の復位率に有意差はなかったと報告している。今回の我々の研究で、併用(-)群で stage 4A, 4B を合わせた初回復位率は 18 / 25 眼 (72.0%)、併用(+)群で、15 / 17 眼 (88.2%) であり、Hartnett らの LSV の初回復位率 72%と比べて遜色なかった。

PC は ROP の活動性を停止させる標準的な方法である。十分な PC 施行にも関わらず、血管活動性が再発し網膜剥離が発生した場合、網膜剥離を放置することは、新生血管の活動性をさらに増悪させる危険がある。Hinz らは、SB により網膜を色素上皮に復位させ増殖膜牽引を解除することで、新生血管消退効果があると報告している。また、SB にて剥離網膜を一旦復位させることで、網膜下液存在下では不可能であった PC を同部に施行でき、さらに増殖膜活動性を低下させることが可能となる。しか

し、SB で全牽引を解除できるわけではなく、また牽引が全て解除されないと活動性も低下しない。併用(+)群でも、最終的に硝子体手術を必要とした症例が 17 眼中 3 眼あった。このように、併用療法を行っても網膜症が沈静化しない場合には、積極的に硝子体手術も考慮する必要がある。

ROP では前房水、硝子体中の VEGF 濃度が高度に上昇し、IVB 投与で硝子体中の VEGF 濃度が低下し、網膜症が沈静化することが報告されている。また最近では、stage 3+以上の ROP に IVB 単独投与、または通常の PC を行い、網膜症再発率を見る prospective, controlled, randomized, multicenter trial が行われ、IVB 単独治療群の Zone I の症例において再発率が有意に少ないという結果が得られた。今回の併用群で、SB のみで増殖膜の活動性を十分に低下させることができないと臨床所見から予想された 8 眼には、SB と同時に IVB を施行した。また、SB 術後に増殖膜の活動性が低下しない症例にも IVB を施行した(Case6; Table 1)。Kusaka らは、IVB を施行した ROP 23 眼中 3 眼で、牽引性網膜剥離が発症、もしくは増悪したと報告した。IVB はこのようなリスクを伴うので、IVB と同時に SB で硝子体牽引を減弱させて、SB 後にも増殖膜の活動性が持続する症例には IVB 投与をすることは理に適っていると考えられる。

今回の結果では、併用(+)群は併用(-)群に比べ、手術時の修正在胎週数が短く、前房内 VEGF 濃度は高かった。通常はこのような症例は増殖膜の活動性が高く、それだけ網膜復位率も低くなると考えるのが妥当であるが、今回の症例には PC や IVB を SB に併用することで網膜症の活動性を低下させ VEGF 濃度を下げることによって、併用(-)群と同等の網膜復位率を得ることができた。また、併用(+)群は臨床的な眼底所見のみの判断で投与し、後日 ELISA 結果が出てから VEGF 値が高いことが判明した。レトロスペクティブにみると、これらに対しベバシズマブを使用したことは結果的に理に適い、ROP の活動性停止に有効に働いた可能性がある。

【結論】

併用(+)群の網膜復位率は、より活動性の高い増殖膜や、より高い前房水 VEGF 濃度にも関わらず、併用(-)群と同等の網膜復位率を得た。術前から増殖膜の活動性が著しく高いと思われるような症例に対しても、初回手術時から積極的に SB に IVB や PC 併用することが有効であると考えられた。