

市立札幌病院眼科における未熟児網膜症の治療成績

今泉 寛子¹⁾, 木下 貴正¹⁾, 渡邊 真弓¹⁾, 奥芝 詩子¹⁾, 宮本 寛知¹⁾,
荻野 哲男¹⁾, 永田きよえ¹⁾, 佐藤 唯¹⁾, 服部 司²⁾, 中島 健夫²⁾,
内田 雅也²⁾, 里見 達郎²⁾, 兼次 洋介²⁾

要 旨

目的：最近2年間に市立札幌病院眼科で治療した未熟児網膜症の治療成績を検討する。

対象：2008年8月から2010年7月までに眼底検査を行なった2500 g未満の低出生体重児197例。

結果：2500 g未満の197例中79例(40.1%)で未熟児網膜症を認め、うち25例49眼(12.7%)で光凝固を行なった。1000 g未満の超低出生体重児では51例中46例(90.2%)に未熟児網膜症を発症し、18例35眼(35.3%)で光凝固を行なった。光凝固を実施した49眼中36眼(73.5%)は1回の光凝固治療で網膜症は沈静化した。13眼(26.5%)は再増殖により初回治療後1～2ヶ月で再治療を要した。全例光凝固で寛解し、網膜剥離に進行した症例はなかった。

結論：最近2年間の未熟児網膜症に対する網膜光凝固の治療結果は良好であった。沈静化したようにみえても再燃する症例が26.5%でみられたため、注意深く経過観察する必要がある。

キーワード：未熟児網膜症、光凝固、低出生体重児

はじめに

網膜血管は胎齢14週頃、視神経乳頭部から発生をはじめ前方に成長し、38～40週で最周辺部まで血管の成長が完了する。未熟児網膜症(retinopathy of prematurity: ROP)は、網膜血管の進展が完成する前に出生するために発症する、発達途上の網膜血管におこる増殖疾患である。網膜血管の成長が停止した周辺側は無血管領域となり、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)などの血管新生因子が放出され、硝子体に向かって増殖が進むことにより発症・進行する。

ROPは国際分類¹⁾により病期が分類されている。血管の進展が停止したところに境界線が形成され

るStage 1, Stage 2では境界線の厚みが増し(隆起)、Stage 3では硝子体中へ増殖組織が立ち上がり(網膜血管外線維増殖)、進行すると網膜剥離(Stage 4: 部分剥離、Stage 5: 全剥離)をきたす。また、病変の位置も重要で、網膜血管の先端がどこにあるかにより、最も成長が不良なZone I(乳頭を中心として乳頭黄斑間の距離の2倍を半径とした円内)、Zone II(視神経乳頭と鼻側鋸状縁を半径とした円内でZone Iを除いた範囲)、進展の良好なZone III(Zone IIの周辺側)と規定されている。さらに後極部網膜血管の拡張(Plus disease)がみられれば重症化のサインとされている。ROPは自然治癒傾向もあるが、発症頻度や程度は児が未熟であるほど高く、近年の周産期医療の進歩により非常に未熟な児の生存率が高くなり、重症例が増加している²⁾。今回は当科における最近2年間のROPの光凝固治療成績を検討した。

1) 市立札幌病院 眼科

2) 同 新生児内科

対象と方法

2008年8月から2010年7月までの2年間に当院新生児内科に入院し、初回より当科で眼底検査を行なった出生時体重2500g未満の197例のうち、光凝固治療を行なった25例について、診療録によりretrospectiveに治療成績を検討した。重症度は国際分類¹⁾を用い、経過中に最も重症な時期を病期とした。

初回眼底検査は新生児内科からの依頼により修正在胎週数30週4日から40週1日(中間値33週3日)で行ない、その後は重症度に応じて眼底検査を実施した。

光凝固は基本的にはEarly treatment for retinopathy of prematurity(ETROP) studyによる治療基準³⁾に基づき、前限界域網膜症である①Zone I, any stage ROP with plus disease、②Zone I, stage 3 ROP without plus disease、③Zone II, stage 2 or 3 ROP with plus disease に進展した場合に実施した。全身状態を考慮し、一眼が上記基準に合致した場合は他眼がまだ達していなくても両眼に行ない、

また、経過観察しても改善しなかったZone IIIの症例も一部実施している、

光凝固時は新生児内科医師により気管内挿管・鎮静を行ない実施した。眼科外来で通常使用しているレーザー装置のあご台をはずし、未熟児光凝固用ベッドに側臥位に寝かせ看護師が体位を保持して行なった(図1)。光凝固範囲は無血管領域全体、境界線や隆起の後極側の健状網膜1~2列、

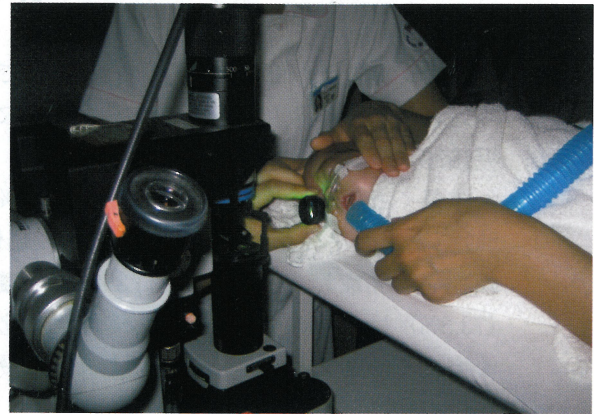


図1 光凝固実施時の患児の状態

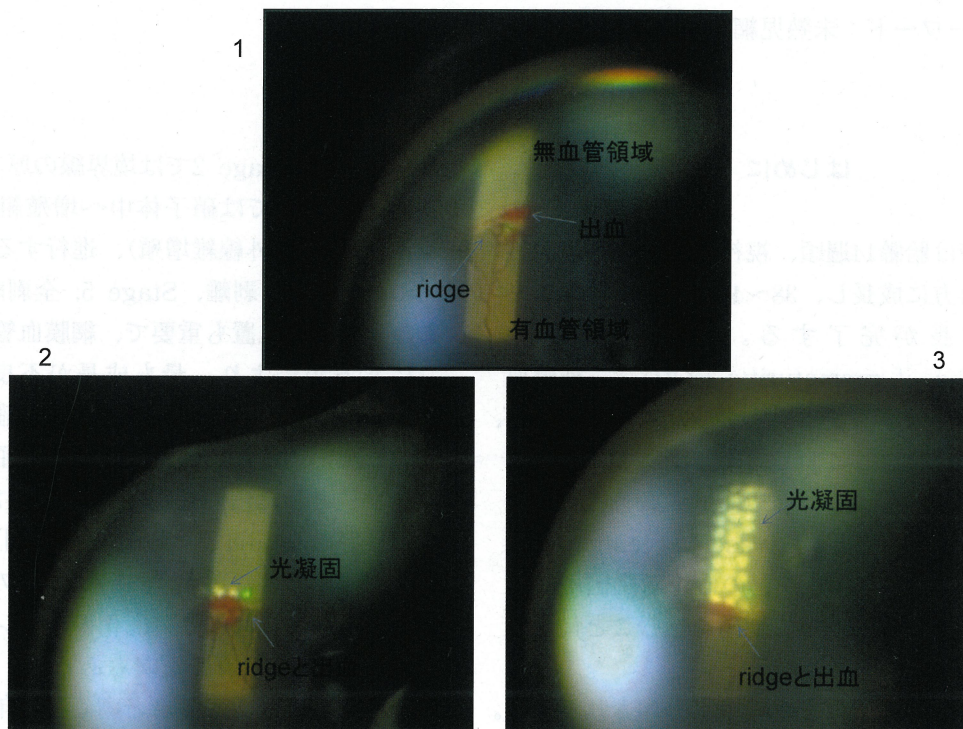


図2 Stage 3未熟児網膜症に対する光凝固(術中ビデオより)

血管走行異常のある部位とした。アルゴングリーンレーザーで未熟児用接触レンズを用い、スポットサイズ200 μ で明瞭な白い凝固斑ができるように出力を調整し、0.5スポット間隔で密に凝固した(図2)。

結 果

1) ROPの発症率と治療率

眼底検査を実施した2500 g未満の低出生体重児197例中79例(40.1%)にROPを認めた。Stage 1が41例、Stage 2が22例、Stage 3が16例で、今回の症例の中にはStage 4、5の網膜剥離例はなかった。1500 g未満の極低出生体重児では115例中75例(65.2%)、1000g未満の超低出生体重児では51例中46例(90.2%)にROPを認めた。光凝固を行なったのは全体で197例中25例49眼(12.7%)であった。1500g未満では115例中24例47眼(20.9%)、さらに1000 g未満では51例中18例35眼(35.3%)であった。

2) 全身背景

図3に対象症例の在胎週数と出生時体重を示す。

光凝固実施症例の在胎週数は23週5日から32週6日(平均27週1日)、出生時体重626 gから1682 g(平均 \pm 標準偏差912.8 \pm 244.1 g)であった。双胎が5例あり、3例は出生早期に小腸穿孔などで外科手術を受けていた。

3) 光凝固の時期

修正在胎週数31週0日~61週6日で行なった。31~32週が2例、33~34週が11例、35~36週が6例、37週が4例、40週以降が2例(42週と61週各1例)であった(61週以外の症例では平均34.8 \pm 2.3週)。

4) 光凝固時の病期と凝固範囲

光凝固時の病期を表1に示す。Stage 3が31眼、Stage 2が11眼、病変の位置ではZone Iが11眼、Zone IIが35眼であった。Plusまたはpreplus diseaseが46眼で伴っていた。一般的なROPの光凝固適応基準には合致しないZone III Stage 1の2眼は、32週6日834 gで出生した双胎児の両眼で、小腸閉鎖で手術を受け、胆汁性肝硬変も合併していた。経過観察を行っていたが、耳側周辺部網膜血管のコーツ病様の血管拡張と新生血管が改善しなかったため、修正週数61週6日に両眼の光凝

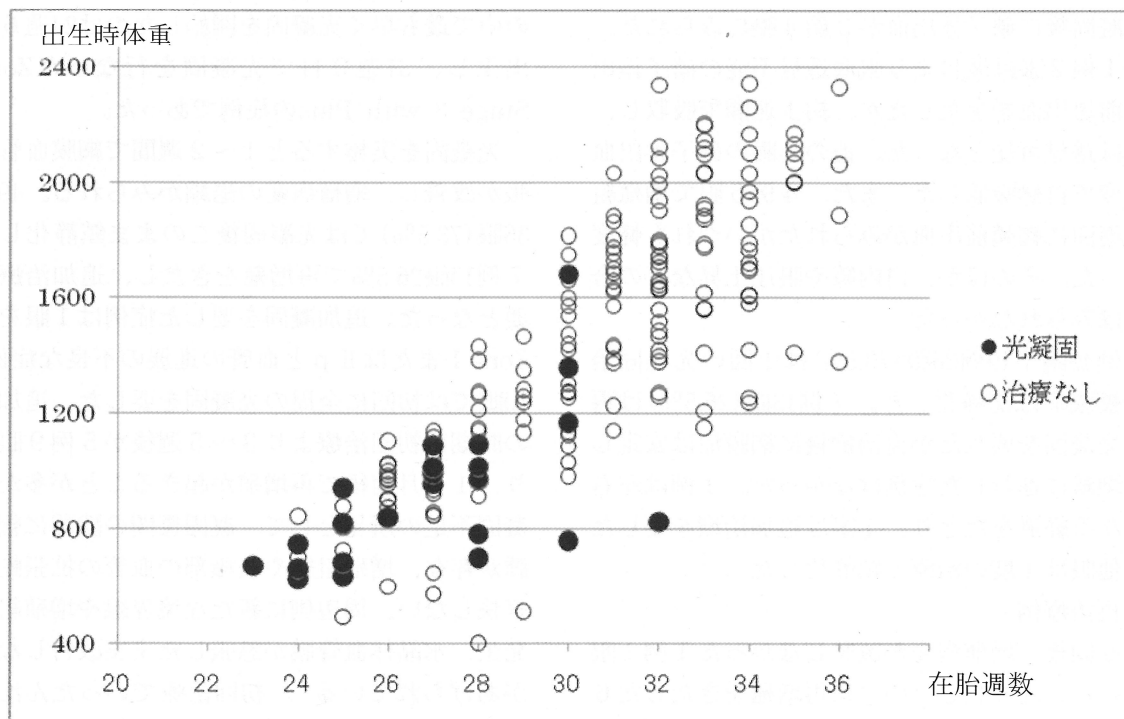


図3 対象症例の在胎週数と出生時体重

固を実施した。

凝固範囲と光凝固個数は網膜全周が20眼、上方または下方以外の網膜3象限が12眼、耳側・鼻側網膜が9眼、耳側網膜のみが8眼であった。光凝固個数は表2に示す。

表1 光凝固時の病期

	Stage 3	Stage 2	Stage 1	合計
Zone I	8(6)	2(2)	1	11(8)
Zone IIp	10	4(2)	4(2)	17(4)
Zone IIa	12	5(1)	0	18(1)
Zone III	1	0	2	3
合計	31(6)	11(5)	7(2)	49(13)

眼数(再治療眼数)

表2 光凝固の範囲と凝固数

光凝固範囲	眼数	光凝固個数 (平均±標準偏差)
網膜全周	20	750~1783 (1283.5±340.5)
網膜3象限	12	432~1514 (858.6±419.2)
耳側・鼻側網膜	9	220~953 (489.6±217.9)
耳側網膜のみ	8	116~643 (409.5±268.0)

5) 光凝固の結果

光凝固後に硝子体出血が3例4眼にみられた。うち1例2眼は翌日より眼底透見不能の硝子体出血、前房出血をきたしたが、約1週間で吸収し、眼底は透見可能となった。他の2眼の硝子体出血は軽度で自然吸収した。また、4例5眼で増殖組織の周囲に網膜前出血がみられたがいずれも軽度であった。そのほか、白内障や眼圧上昇などの合併症はみられなかった。

25例49眼中19例36眼(73.5%)は1回の光凝固治療で網膜症は沈静化した。7例13眼(26.5%)は再度の光凝固を要したが再治療後に網膜症は安定し、網膜剥離に進行した症例はなかった。1例は左右で異なる経過をたどり、1眼は追加治療を要したが、他眼は1度の治療で鎮静化した。

6) 再治療例

光凝固後、増殖病変が改善しなかった1例1眼といったん沈静化したのちに再増殖をきたした6例12眼に再治療をおこなった。再治療例の初回光凝固時の病期はZone 1 Stage 3が3例6眼、Zone 1 Stage 2、Zone 2p Stage 2、Zone 2p

Stage 1がそれぞれ1例2眼、Zone 2a Stage 2が1例1眼であった。再治療の時期は初回光凝固から3週後が1例2眼、4週後が2例3眼、5週後が2例4眼、7週後が1例2眼、8週後が1例2眼であった。再治療時には前回の光凝固の瘢痕の隙間を埋めるようにさらに密に光凝固を追加した。

考 案

最近2年間の当科での2500g未満の低出生体重児の光凝固率は12.7%であり、1000g未満の超低出生体重児では35.3%であった。当科での2003年1月~2005年12月の超低出生体重児の治療率は23.6%と低かった⁴⁾が、最近の国内の超低出生体重児の治療率は、施設により差はあるが、34.9%~55.7%と報告Early treatment for retinopathy of prematurityされており、今回の当科の治療率も他施設と同等であった。

初回治療時期は修正週数で平均34.8週であった。米国のETROPによる多施設研究³⁾では前境界域網膜症の治療開始時期は平均修正35.2週、平岡ら⁵⁾の多施設研究では33.0週~38.0週(平均35.7週)と報告しており、ほぼ同様であった。今回の検討の中で最も早く光凝固を開始したのは24週6日で出生し、31週0日で光凝固を行なったZone I Stage 3 with Plusの症例であった。

光凝固を実施すると1~2週間で網膜血管の拡張が改善し、増殖病変の退縮がみられる。49眼中36眼(73.5%)では光凝固後このまま鎮静化した。7例13眼26.5%で再増殖をきたし、追加治療が必要となった。追加凝固を要した症例は1眼を除きZone IまたはIIpと血管の進展の不良な症例で、10眼では初回に全周の光凝固を要した。追加治療の時期は初回治療より3~5週後が5例9眼であり、1ヶ月前後で再増殖が起きることが多かった。凝固不足の所見として、凝固斑間の隙間に網膜浮腫が存在、増殖組織や後極部の血管の拡張蛇行が軽快しない、周辺側に新たな境界線や増殖組織の発生、水晶体血管膜が怒張したまま改善しない、¹¹⁾があげられている。初回治療でいったん沈静化したように見えても、特に全周凝固を要した症例の凝固後1カ月前後には、これらの所見の出現の有無に注意し、経過観察することが重要と考えら

れる。

今回の症例は全例光凝固で寛解し、重症な合併症や網膜剥離に至った症例はなく、光凝固で良好に治療できた。しかし、Aggressive posterior ROP (AP-ROP)とよばれる非常に進行が早く重症な網膜症の場合、十分な光凝固を行なっても増殖変化が止まらず網膜剥離をきたす症例があり、網膜剥離をきたした場合は輪状締結術や硝子体手術が必要となる。ROP眼では眼内にVEGFの発現が増大しており、最近ではVEGFを標的とした治療が行なわれてきている。抗VEGF薬であるベバシズマブの硝子体内投与により網膜症の活動性を低下させ、硝子体手術や輪状締結術を併用することで良好な結果が報告¹²⁾されており、今後有効な手段となることが期待される。

ROPの治療にあたっては、新生児内科医師との十分な連携のもと、時機を得た光凝固に加え沈静化したようにみえても油断せず、慎重に経過観察することが重要である。

参考文献

- 1) An international committee for the classification of retinopathy of prematurity: The international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 123 : 991-999, 2005
- 2) Early treatment of retinopathy of prematurity cooperative group: The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics 116 : 15-23, 2005
- 3) Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group: Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. 121 : 1684-1696, 2003
- 4) 渡邊真弓, 木下貴正, 今泉寛子・他: 市立札幌病院における未熟児網膜症の発症と治療成績. あたらしい眼科24 : 1253-1256, 2007
- 5) 平岡美依奈, 渡邊とよ子, 川上 義・他: 超低出生体重児における未熟児網膜症: 東京都多施設研究. 日眼会誌108 : 600-605, 2004
- 6) 樋口明宏, 矢部文顕, 加畑隆通・他: 最近20年間における未熟児網膜症の発症率と治療率の検討. 臨眼63 : 731-735, 2009
- 7) 萩原実早子, 寺内博夫, 星野 健・他: 関西医科大学における最近の未熟児網膜症管理と治療. 眼臨紀2 : 433-437, 2009
- 8) 山本正治, 篠崎友治, 宇田高広・他: 愛媛県立中央病院における未熟児網膜症診療の現状. 眼臨紀2 : 550-554, 2009
- 9) 松生寛子, 太刀川貴子, 豊口光子・他: 未熟児網膜症の統計学的検討. 眼臨紀3 : 227-232, 2010
- 10) 丹羽泰洋: 一宮市立市民病院における未熟児網膜症の検討. 臨眼64 : 1707-1711, 2010
- 11) 東 範行, 平岡美依奈: 未熟児網膜症眼底アトラス. p 80 エルセルヴィア・ジャパン, 東京, 2009
- 12) 加地 秀: 未熟児網膜症と血管内皮増殖因子. 臨眼63 : 165-172, 2009

Therapeutic outcome of retinopathy of prematurity in Sapporo City General Hospital

Hiroko Imaizumi¹⁾, Takamasa Kinoshita¹⁾, Mayumi Watanabe¹⁾, Utako Okushiba¹⁾,
Hiroto Miyamoto¹⁾, Tetsuo Ogino¹⁾, Kiyoe Nagata¹⁾, Yui Sato¹⁾, Tsukasa Hattori²⁾,
Takeo Nakajima²⁾, Masaya Uchida²⁾, Tatsuo Satomi²⁾, Yosuke Kaneshi²⁾

1) Department of Ophthalmology, Sapporo City General Hospital

2) Department of Neonatology, Sapporo City General Hospital

Summary

Purpose: To report results of treatment for retinopathy of prematurity (ROP).

Cases: We observed 197 infants with birthweight less than 2500g from August 2008 to July 2010.

Result: ROP was detected in 79 out of 197 cases (40.1%), with photocoagulation performed in 49 eyes of 25 cases (12.7%). In 51 cases with birth weight of 1000g or less, ROP was present in 46 cases (90.2%) and photocoagulation was performed in 18 of the 51 low birth weight cases (35.3%). Favorable outcome was seen in 36 eyes (73.5%) after only one treatment. Retreatment was required in 13 eyes (26.5%) due to re proliferation. None of the treated eyes developed retinal detachment.

Conclusions: Results of photocoagulation for ROP during this two year period were good. Re proliferation occurred in 26.5% among treated eyes, so it is necessary to follow up carefully after photocoagulation for ROP.

Keywords : retinopathy of prematurity, photocoagulation, low birth weight infant