

Kobayashi Y, Suzuki K, Oba S, Nishina S, Azuma N, Okuyama M.	Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in Japanese children's hospitals.	Jpn J Ophthalmol		In press	2009
Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N.	Vascular abnormalities of aggressive posterior retinopathy of prematurity by fluorescein angiography findings.	Ophthalmology		In press	2009
Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Azuma N.	Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography.	Ophthalmology		In press	2009
Shimizu N, Watanabe H, Kubota J, Wu J, Saito R, Yokoi T, Era T, Iwatsubo T, Watanabe T, Nishina S, Azuma N, Katada T, Nishina H.	Pax6-5a promotes neuronal differentiation of murine embryonic stem cells.	Biol Pharm Bull		In press	2009
東 範行	黄斑を形成する遺伝子システムと再生医療への応用.	医学のあゆみ	226	965-972	2008
東 範行	熟児網膜症の最新の医療.	医療	63	In press	2009
東 範行	未熟児網膜症の診断と治療.	日本眼科医会		In press	2009
Zako M, Kataoka T, Ohno-Jinno A, Inoue Y, Kondo M, Iwaki M	Analysis of progressive ophthalmic lesion in a patient with subacute sclerosing panencephalitis.	European Journal of Ophthalmology	15	155-158	2008
Hood DC, Bach M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Palmowski-Wolfe AM	Standard for multifocal electroretinography.	Documenta Ophthalmologica	116	1-11	2008
Koyasu T, Kondo M, Miyata K, Ueno S, Nishizawa Y, Miyake Y, Terasaki H	Photopic electroretinograms of mGluR6-deficient mice.	Current Eye Research	33	91-99	2008
Kondo M, Ueno S, Piao CH, Miyake Y, Terasaki H	Focal macular cone ERG in complete type CSNB: A comparison with APB-treated monkeys.	Vision Research	48	273-280	2008
Kurimoto T, Kondo M, Nishimura M, Oono S, Tagami Y, Okamoto N, Mimura O.	Acute bilateral peripheral cone system dysfunction.	Retinal Cases & Brief Reports	2	193-195	2008

Miyata K, Ueno S, Kondo M, Koyasu T, Terasaki H	Comparison of photopic negative response elicited by red and white xenon flashes in monkeys.	Japanese Journal of Ophthalmology	52	327-330	2008
Nishihara H, Kondo M, Ishikawa K, Sugita T, Piao CH, Nakamura Y, Terasaki H	Focal macular electroretinograms in eyes with wet type age-related macular degeneration.	Investigative Ophthalmology & Visual Science	49	3121-3125	2008
Kondo M, Kurimoto Y, Sakai T, Koyasu T, Miyata K, Ueno S, Terasaki H	Recording focal macular photopic negative response (PhNR) from monkeys.	Investigative Ophthalmology & Visual Science	49	3544-3550	2008
Sato S, Omori Y, Katoh K, Kondo M, Kanagawa M, Miyata K, Funabiki K, Koyasu T, Kajimura N, Miyoshi T, Sawai H, Kobayashi K, Tani A, Toda T, Usukura J, Tano Y, Fujikado T, Furukawa T	An essential role of pikachurin, a novel dystroglycan-binding protein, in bipolar dendrite apposition to photoreceptor ribbon synapse in the retina.	Nature Neuroscience	11	923-931	2008
Sugita T, Kondo M, Piao CH, Ito Y, Terasaki H	Correlation between macular volume and focal macular electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa.	Investigative Ophthalmology & Visual Science	49	3551-3558	2008
Kurimoto Y, Kondo M, Ueno S, Sakai T, Machida S, Terasaki H	Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys.	Experimental Eye Research	88	92-98	2009
Kondo M, Sakai T, Komeima K, Kurimoto Y, Ueno S, Nishizawa Y, Usukura J, Tano Y, Terasaki H	Generation of a transgenic rabbit model of retinal degeneration.	Investigative Ophthalmology & Visual Science	50	in press	2009
Nakazawa T, Shimura M, Mourin R, Kondo M, Yokokura S, Saido C, Takaomi, Nishida K, Endo S.	Calpain-mediated degradation of G-substrate plays a critical role in retinal excitotoxicity for amacrine cells.	Journal of Neuroscience Research	87	in press	2009
Tanaka-Kitajima N, Iwata N, Ando Y, Sakurai H, Iwami M, Tsuzuki K, Kondo M, Ito Y, Kimura H	Acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 2 in a 3-year-old Japanese boy.	European Journal of Pediatrics	168	in press	2009
Ishikawa K, Nishihara H, Ozawa S, Piao CH, Ito T, Kondo M, Terasaki H	Focal macular electroretinograms after photodynamic therapy combined with posterior juxtasceral triamcinolone acetate.	Retina	29	in press	2009

Ito N, Kachi S, Kondo M, Takai Y, Terasaki H.	Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after injection of bevacizumab.	Retina	29	in press	2009
Nakamura Y, Kondo M, Asami T, Terasaki H.	Comparison of macular hole surgery without internal limiting membrane peeling to eyes with internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green staining: Three year follow-up.	Ophthalmic Research	41	in press	2009
浅野麻衣、正木勢津子、稲垣理佐子、彦谷明子、堀田喜裕、佐藤美保	液晶視力表 システムチャート SC-2000の臨床評価	眼臨紀	1	60-63	2008
佐藤美保	間欠性外斜視 小児の両外直筋後転術.	眼臨紀	1	47-50	2008
Sato M, Amano E, Takai Y, Hikoya A, Koide Y.	Superior oblique palsy with class III tendon anomaly.	Am J Ophthalmol	146	385-394,	2008
Hikoya A, Sato M, Tsuzuki K, Maruyama K, Koide Y, Asaoka R, Hotta Y.	Central corneal thickness in Japanese children.	Jpn J Ophthalmol	53	7-11	2009
Amano E, Sato M, Ukai K, Terasaki H.	Magnetic resonance imaging of extraocular muscle path before and after strabismus surgery for treating large degree of cyclotorsion induced by macular translocation surgery.	Jpn J Ophthalmol			In press
Wang C-X, Nakanishi N, Ohishi K, Hikoya A, Koide K, Sato M, Nakamura M, Hotta Y, Minoshima S	Novel <i>RDH5</i> mutation in family with mother having fundus albipunctatus and three children with retinitis pigmentosa.	Ophthalmic Genetics	29	29-32	2008
平井教子、不二門 尚他	顕微鏡下における立体視機能の検討	眼科臨床紀要	2 卷 2 号	149-152	2009
Bessho K, Fujikado T, et al.	Photoreceptor images of normal eyes and of eyes with macular dystrophy obtained in vivo with an adaptive optics fundus camera.	Jpn J Ophthalmology	52卷	380-385	2008
Kitaguchi Y, Fujikado T, et al	Adaptive Optics Fundus Camera to Examine Localized Changes in the Photoreceptor Layer of the Fovea.	Ophthalmology	115 卷 10号	1171-1177	2008

Mochizuki Y, Enaida Hisatomi T, Hata Y, Miura M, Arita R, Kawahara S, Kita T, Ueno A, Ishibashi T	The internal limiting membrane peeling with brilliant blue G staining for retinal detachment due to macular hole in high myopia.	Br J Ophthalmol	92	1009	2008
Kawahara S, Hata Y, Kita T, Arita R, Miura M, Nakao S, Mochizuki Y, Enaida H, Kagimoto T, Goto Y, Hafezi-Moghadam A, Ishibashi T:	Potent inhibition of cicatricial contraction in proliferative vitreoretinal diseases by statins	Diabetes	57	2784-2793	2008
Murakami Y, Ikeda Y, Yonemitsu Y, Onimaru M, Nakagawa K, Kohno R, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura M, Yabe T, Hasegawa M, Ishibashi T, Sueishi K	Inhibition of nuclear translocation of apoptosis-inducing factor is an essential mechanism of the neuroprotective activity of pigment epithelium-derived factor in a rat model of retinal degeneration.	Am J Pathol	173	1326-1338	2008
Kita T, Hata Y, Arita R, Kawahara S, Miura M, Nakao S, Mochizuki Y, Enaida H, Goto Y, Shimokawa H, Hafezi-Moghadam A, Ishibashi T	Role of TGF-beta in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target.	PNAS	45	17504-17509	2008

重症未熟児網膜症に対する早期硝子体手術

東 範 行

〔要 約〕

重症未熟児網膜症（Ⅱ型/aggressive posterior retinopathy of prematurity）は、光凝固が奏功せずに網膜剥離へ進行すれば、予後がきわめて不良である。これに対して早期硝子体手術を行った。国際分類 stage 4 の比較的早期に、水晶体を除去して硝子体を広汎に切除すると、

高率に網膜が復位し、黄斑が形成され、良好な視反応が得られた。重症未熟児網膜症は、前もって光凝固が十分に行われており、時宜を得れば、早期硝子体手術によって予後を顕著に改善することができる。

はじめに

未熟児網膜症には劇症型とも言える重症型が存在する。わが国では以前より厚生省分類^{1,2}でⅡ型として注意を喚起してきたが、2005年に改定された国際分類³はこの概念を全面的に受け入れ、aggressive posterior retinopathy of prematurity (ROP) と規定した。近年、体重が極端に少ない超低出生体重児が救えるようになり、わが国でもⅡ型/aggressive posterior ROP や従来とは異なる非定型重症例が増加している⁴。このⅡ型/aggressive posterior ROP はしばしば光凝固では進行が阻止できず、網膜全剥離にいたることも多く、予後がきわめて悪い。国立成育医療センターでは、この網膜症に早期硝子体手術を行い、1年余の短期間ではあるが、予想をはるかに超えた良好な成果を得ている⁵。本手術の導入によって、重症未熟児網膜症の治療適応が大きく変わると思われるので、その概略と考えをここに述べる。

I. 未熟児網膜症治療のこれまでの変遷

未熟児網膜症の治療は、血管増殖が網膜内から硝子体内へある程度進行すると、まず光凝固が行われる。この光凝固治療はわが国で1968年に世界に先駆けて行われ⁶、以後厚生省分類3期網膜症に対して広く行われるようになったが、米国ではずっと遅れて1988年にまず冷凍凝固に対する multicenter trial (CRYO-ROP Study)⁷ が行われ、ついで光凝固が一般化した。適応時期も、わが国では早くから牽引乳頭/網膜を防止して有用な視力を得ることを目的としていたが、欧米では初めは失明予防を目的として threshold ROP が適応とされ、ついで良い視力獲得を目的とする Early Treatment for ROP (ETROP) Study⁸ が行われて prethreshold ROP へと治療時期が移ってきている。

網膜症がさらに進行して網膜剥離を生じ始めると、強膜バックリング⁹ か硝子体手術¹⁰ が行われる。この段階では、光凝固や冷凍凝固は無効であ

るばかりか、増殖膜の癒着や牽引を増強し、網膜裂孔を形成するなど却って問題が多い。網膜剥離がまだ部分的で黄斑が脅かされる程度であれば、まず輪状締結を行って牽引の軽減を試みるが、増殖膜が広い範囲にわたって存在し、これが強く収縮して網膜皺が形成されるような状態ではあまり効果がない。さらに進行して網膜全剥離に向かえば硝子体手術を行うが、増殖組織内の血管の活動性が高いと、術中に大出血を起こし、眼内操作を妨げるとともに、不十分な切除部位や凝固血液塊に沿って術後再増殖を起こし、予後不良となる。したがって、一般に硝子体手術を行うには、増殖組織内の血管が退縮し外見が白色となるまで待ってから行わなければならない。これには網膜が剥がれてから通常 1~2 か月を要し、この間に網膜の変性が進んでしまうので、復位が得られても視力は光覚~手動弁にとどまるものが大部分である¹¹⁾。

これに対して近年、網膜剥離がまだ進行していない、より早期(厚生省分類 4 期、国際分類 stage 4)に水晶体を温存して硝子体手術(lens-sparing vitrectomy)¹²⁾が行われるようになった。前もって光凝固を十分に行っておけば、出血も比較的少なく、高率な復位が得られる。既に視力予後の検討が行われ、良好な結果が報告されている¹³⁾。強膜バックリングが強い屈折異常を起こすこと、眼球絞扼予防のために後でバックルを除去しなければならないことを考えれば、これに替わる治療法であるとする主張もある。ただし、小児では眼球内で水晶体が占める比率が高く、硝子体切除を安全に行えるのは後極からやや周辺までの比較的狭い範囲に限られること、血管を多く含む増殖膜がまだ伸展していない相当早期に行わなければならない等、実際にはかなりの制約があると思われる。

II. 急速に進行する II 型未熟児網膜症/ aggressive posterior ROP

しかしながら一方で、未熟児網膜症には劇症型とも言えるきわめて重症な病型が存在する。わが国の厚生省分類¹⁴⁾では、活動期の順を追って進行する I 型に対し、急激に悪化して網膜剥離にいたる II 型を分けて、注意を喚起していたが、1984 年に発表された国際分類¹⁵⁾では、この II 型と I 型

が全く異なる病態であるとの考えに十分な理解が得られなかった。後極血管の拡張と蛇行を伴う場合は重症の兆候であり、stage の後に + を加えて plus disease と称するに止まった。しかしその後、欧米でもわが国の考えが認識されるようになり、2005 年に改訂された未熟児網膜症国際分類¹⁶⁾では、II 型の概念を全面的に取り入れて、aggressive posterior ROP と規定した。これは非定型的重症型として、(1)通常の stage 1 から stage 3 への段階的な進行は示さず、急速に悪化して stage 5 の網膜剥離にいたる予後不良なもので、(2)多くは zone I、時には zone II 後部でも起こり、(3)早期に後極の網膜動静脈が全周で顕著に拡張、蛇行し、(4)方々で血管シャントを形成し、無血管領域の境界で出血が起こることが特徴である、と記載されている。この II 型あるいは aggressive posterior ROP はきわめて難治であり、光凝固を広汎かつ密に行っても、これに抵抗してしばしば網膜剥離に進行する。

わが国では II 型網膜症が十分に注意喚起されていたこともあり^{1, 2)}、早期に兆候が発見され、診断がつき次第、直ちに広汎かつ密な光凝固を行われてきた。何回か追加凝固を要し、牽引乳頭/網膜や網膜皺等、ある程度の癒着を残すにせよ、これで何とか抑えられることもある。しかし、効果なく網膜全剥離へ進行する場合は(図 1A~D)、これまで手をこまねいて見るに等しく、失明に至ることを覚悟するしかなかった。バックリング手術を II 型/aggressive posterior ROP に適応した場合、増殖組織とこれに伴う牽引性網膜剥離が zone I あるいは zone II 後部の眼球後方から立ち上がり、しかも緯線円周方向の範囲がほぼ全周にわたっているため、手技が難しく、眼球壁を圧迫する方向からも牽引を解除する効果はわずかである。硝子体手術の適応にはなるものの、増殖組織内の血管活動性がきわめて高いので、これが退縮して術中出血の危険性がなくなるまで待つと、手術時期までかなり長引いてしまう。しかも網膜剥離の程度が強いため、網膜機能障害が顕著であり、手術手技が難しいばかりか、復位が得られても視力予後が非常に悪い。さらに、広汎に生じた増殖組織は強く収縮して水晶体を前方に移動させるの

で、まもなく前房消失、角膜混濁、緑内障あるいは眼球囊にいたって、手術を行えなくなることもしばしばである。

Ⅲ. II型/aggressive posterior ROP に対する早期手術の効果

そこで、増殖組織が立ち上がって網膜剥離が起こり始めた時期に、早めに硝子体切除を行って増殖の足場を無くせば、網膜剥離の重症化を少しでも軽減できるのではないかと考え、2004年後半より国立成育医療センターでは早期硝子体手術を開始した。手術を行う時期の患児の体重は1,500~2,000g程度で眼球も小さいので、25Gのように繊細で、かつ高速度で網膜を傷つけない安全な硝子体手術システムが開発されたことも、手術に踏み切ることができた一因である。いずれの症例でも、前もって光凝固が無血管領域のみならず、その後方のシャントがあると思われる有血管領域までかなり踏み込んで、十分密に行われていた。それにもかかわらず進行がみられたので、凝固瘢痕の中から増殖組織が緯線円周方向に広く立ち上がって牽引性網膜剥離を起こし始めた段階で、手術を行った。術式等の詳細は原著⁵⁾に譲るが、以後症例をやや増やし、2006年5月現在18例27眼〔出生時在胎22~30(平均24)週、体重466~1,676(平均773)g、手術時修正在胎35~41(平均37)週、体重1,560~2,602(平均2,019)g〕に手術を行い、予想をはるかに超えた良好な成果が得られている。

最初の4例6眼はlens-sparing vitrectomyを行った。しかし、後極を中心とした限局的な部位でしか硝子体を切除できず、水晶体後面や硝子体基底はほぼ残ったため、ここに沿って増殖組織が進展し、全例が高度の網膜剥離となった(図1DE)。これに対し、これまでのように、増殖組織内の血管活動性が鎮静化するまで1~2か月待つて再手術を行った。しかし、網膜の復位が得られても、変性は既に高度に進行しており、視反応は光覚にとどまった(図1F)。

そこで以後は、水晶体を切除して、硝子体基底部分まで十分な硝子体切除を行った。ただし、術中の出血を恐れ、有形硝子体の切除にとどめて、増

殖組織には極力手をつけないようにした。現在までに行った14例21眼(国際分類stage 4A:12眼; stage 4B:9眼)のうち、19眼でほぼ全復位が得られた。術前の十分な光凝固が奏功したと思われる、術後の再増殖はみられなかった。術前stage 4Bで、既に広汎な網膜剥離に進行していた2眼は、部分復位にとどまった。そして、全復位が得られた19眼中、11眼(58%)で明瞭な黄斑が形成され、6眼(32%)はやや低形成、牽引乳頭/網膜を残した2眼では形成されなかった(図2)。そして、黄斑を認めた17眼は、全例で良好な固視と追視反応が確認され、感覚欠陥型眼振もみられていない。網膜剥離がstage 5へ進行した後に、増殖膜内の血管が枯れるのを待って行っていた従来の硝子体手術では、光覚~手動弁の視覚しか得ら

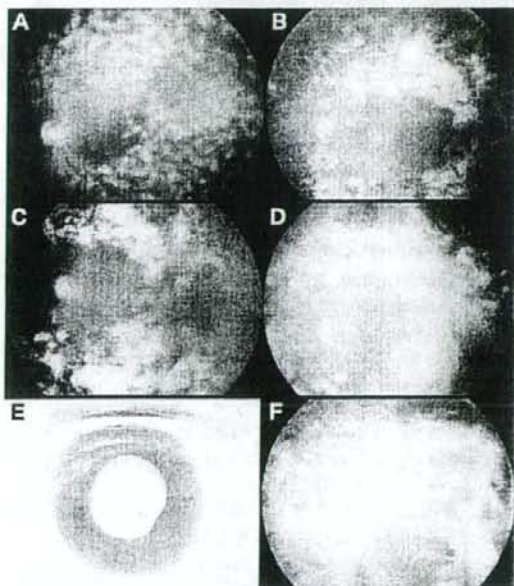


図1 II型/aggressive posterior ROPの経過と
lens-sparing vitrectomyの結果

- 22週、479gで出生。
(A) 生後10週、初回汎光凝固。
(B) 生後13週、凝固瘢痕。
(C) 生後17週、凝固瘢痕内からの出血、増殖が出現。
(D) 生後18週、増殖が伸展し、牽引性網膜剥離も出現(stage 4A)。この段階でlens-sparing vitrectomyを施行。
(E) 網膜全剥離となり白色瞳孔に進行。
(F) 増殖組織内の血管消退を待つて1か月後に硝子体手術を施行。網膜は復位したが、高度の変性を認める。(文献5より、許可を得て、一部改変掲載)

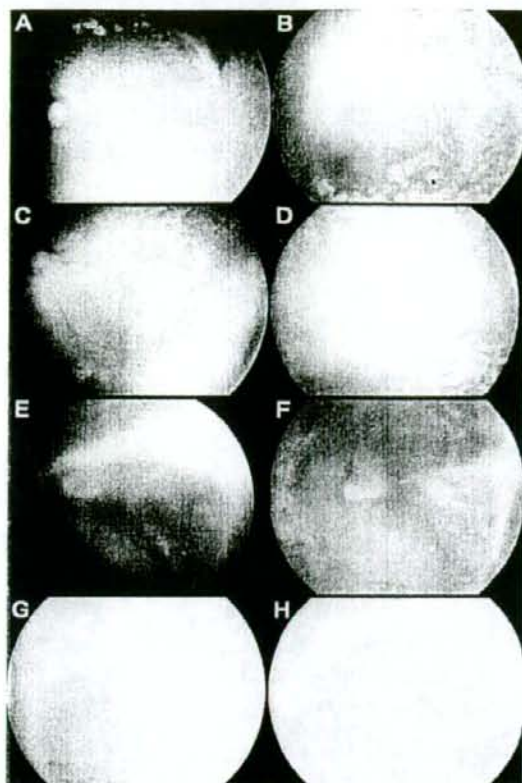


図2 II型/aggressive posterior ROPに対する
lensectomyを併用した早期硝子体手術の結果

術前の増殖組織伸展度によって予後は大きく異なる。
(AB) 左眼 GH: 右眼) 24週, 760g で出生。
(CD) 26週, 897g で出生。(EF) 24週, 526g で出生。
(ACEG) 術前。(BDFH) 術後。

- (A) 増殖組織は、緯線円周ほぼ全周で、凝固瘢痕部から水晶体後方に向かって伸展。既にこの下で網膜剥離が起こり始めており、stage 4A ごく初期と言える。(広角度眼底カメラ [Nidek RetCam] による撮影、血管の拡張や線維組織・網膜剥離の丈と範囲は実際より軽度で写る)
- (B) 線維組織を残すも網膜はほぼ全復位し、網膜血管の拡張蛇行も軽減。黄斑が形成されている。
- (C) 網膜剥離は牽引された黄斑に及び始め、stage 4B 初期。線維組織は硝子体基底部分に向かって倒れこんでいるが、まだ隙間が残っている。
- (D) 牽引乳頭/網膜が残り、黄斑は光凝固斑縁にまで引かれていたが、一応形成されている。
- (E) Stage 4B。線維組織の一部が硝子体基底部分に接着。
- (F) 線維組織瘢痕周囲に牽引性網膜剥離を残し、黄斑は形成されていない。
- (G) Stage 4B 後期。線維組織が1象限以上にわたって硝子体基底部分に接着。
- (H) 円周状の網膜皺が残存し、後極網膜も浅く剥離している。(文献5より、許可を得て、一部改変掲載)

れなかったのに比べ、きわめて良好な結果である。重症未熟児網膜症を起こす超低出生体重児あるいは極低出生体重児は中枢神経合併症等のため視力が得られないこともあるが、網膜症の観点からは、この早期手術が奏功すれば、患児は盲学校ではなく普通学校へ行ける可能性が開けたと思われる。

II型/aggressive posterior ROP に対して、lens-sparing vitrectomyは無効である。硝子体の切除が足りなければ、これに沿って増殖と網膜剥離が進行するので、硝子体基底部分を十分に切除することが重要であり、水晶体を除去しなければならないことが判明した。確かに、水晶体を失うことは視力発育において大きな問題である。しかし、予後に明確な差がある以上、重症網膜症の場合に水晶体除去はやむを得ない。術後早期から眼鏡やコンタクトレンズによる屈折矯正、視能訓練を開始する必要があるが、得られる恩恵は大きい。

IV. 術中、術後合併症

手術の合併症については、増殖組織からかなりの出血を予測していたが、これに反して、術中、術後ともごく僅かに過ぎなかった。増殖組織の切開や切除は、網膜への牽引が強い場所に限ってやむを得ず行ったが、非常に粘性があって切りにくかったものの、中に血管が少ししか含まれていなかったことは予想外であった。これまでは、まず新生血管が硝子体腔内に充満し(活動期)、その後これが枯れるとともに膠原線維が産生される(瘢痕期)と考えられていた。しかし、光凝固が十分に行われた後で凝固斑部から立ち上がってくる増殖では、活動期と瘢痕期が混在しており、色がかなり白く、膠原線維に比べて血管成分が少ないと思われる。線維組織が伸展するにつれ、その中の血管が赤く目立つようになるのは、後で新生血管が成熟し太くなるのか、あるいは二次的に血管侵入が起こるためと推測される。したがって本手術では、かなり進行した網膜症でない限り、術中出血はほとんど障害にならない。ただし、光凝固が十分に行われておらず、増殖組織が強く赤みを帯びていたり、硝子体腔に細かく赤い新生血管が充満しているような場合は別で、早期硝子体手術は依然として危険を伴う。

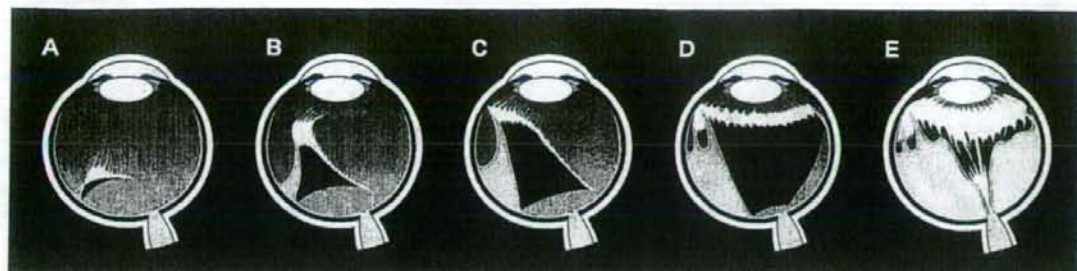


図3 II型/aggressive posterior ROPの進行シエーマ

- (A) 増殖組織は水晶体後面に向かって伸びる。すでにこの下で牽引性網膜剥離が起こり始めている。
 (B) 増殖組織と剥離網膜は硝子体基底部へ向かって倒れ込む。
 (C) 増殖組織の先端が硝子体基底部の網膜・毛様体に接着すれば、対側の把持部を得て、牽引性網膜剥離は襞状となり、急速かつ高度に進行する。
 (D) 増殖組織と硝子体基底部の網膜・毛様体との接着が強くと、広汎になれば、ここを安全に解除することはきわめて難しい。
 (E) 増殖は進行し、網膜全剥離 (stage 5) となる。増殖膜は血管を多く含み、もはや早期手術の対象ではなく、血管が退縮するのを1~2か月待たなければならない。

図1, 2と対比すると、(A) 図1D, (B) 図2A, (C) 図2E, (D) 図2G, (E) 図1E (ただし血管退縮後) に相当する。光凝固が奏功せず、急速に増殖が始まった場合、早ければ1週間程で(A)から(E)へ進行する。実際は、水晶体後部へ真直ぐ伸びたり、遺残硝子体血管に沿った増殖も加わるので、さらに複雑な形態を示すことも多いが、手術予後はこの図の硝子体基底部の状態が主に反映する。早期手術を行う時点で(A)あるいは(B)の段階であれば復位率が高いが、(D)に至ってれば復位困難である。(C)では、接着範囲がまだ狭ければ、手術は可能であるが、術中の医原性網膜裂孔形成や術後に網膜襞を残す恐れがある。

また、本手術では水晶体を除去するので、術後に血管新生緑内障が発生することが危惧されたが、幸いなことに1例も起こらなかった。これも、術前に、無血管領域のみならず有血管領域にかなり踏み込んで、光凝固が広汎かつ密に行われていたことが奏効したと思われる。

2眼で、術直後一過性に眼圧上昇が起こり角膜浮腫を生じたが、眼圧下降薬点眼によって短期間のうちに治癒した。

V. 早期手術の適応時期

今回手術を行った網膜症はいずれも stage 4 であったが、網膜剥離や増殖組織の形態は多彩であり、これによって手術予後にかなりの差が生ずる。黄斑は、満期産でも出生後3~4か月に完成するので、未熟児の網膜剥離では、形成が障害されやすい。したがって、網膜剥離が高度な stage 4Bの方が stage 4Aよりも、ことに黄斑領域が強く伸展されていた場合は、視力予後が不良であることは明らかである。今回も術前は黄斑の形態が明瞭でなかったが、網膜剥離が軽度であれば(図2AC, 3AB)術後全例に形成され、進んでい

れば(図2EG, 3CD)形成は不良であった。

しかし、手術結果の成否は、網膜剥離の程度よりは、線維組織の進展度とその方向に強く左右される。一般に、網膜から立ち上がった増殖組織は、硝子体線維の走行に沿って、まず水晶体後面に向かう。この段階で、増殖組織下の網膜は牽引されて既に垂直方向に剥離し始めている(図2A, 3A)。そのまま水晶体後面に到達し接着することもあるが、増殖の多くは硝子体密度が最も高い硝子体基底部へ向かうので、やや遅れて線維組織と剥離網膜の先端部はこの部位へ倒れ込むように牽引される(図2C, 3B)。もし増殖組織の先端が対側の組織に接着すれば、把持部を得て牽引力が非常に強くなるので、牽引性網膜剥離は水晶体後面あるいは硝子体基底部の網膜・毛様体に向かって、襞状となって急速かつ高度に進行する(図2E, 3C)。したがって、手術ではこの水晶体後面と硝子体基底部の硝子体線維を切除して、ここの接続を断つことが重要である。水晶体後面との接続は水晶体を切除すれば無くなるが、網膜襞の隙間で硝子体基底部を除去するのは難しい。25Gあるいは23G手術システムは効果的であるが、

それでも、ひとたび増殖組織が硝子体基底部の網膜・毛様体に強くしかも広く接着してしまえば、これを切開することは非常に困難となる(図2G, 3D)。血管の二次侵入が始まっていて出血が多く、線維成分が収縮して硬くなっている上に、網膜との癒着も強い。その奥で網膜がどの様に剥がれているのかを透視できないので、医原性網膜裂孔を形成しやすい。網膜裂孔を作れば、周囲の増殖線維をできるだけ除去し、液-空気置換、眼内光凝固を行わなければならない、手術時間はかなり延長する。手術が長引けば、体重の少ない未熟児では、角膜が混濁して眼内が観察しにくくなるばかりか、全身に悪影響を与える。これまでの印象では、増殖組織-硝子体基底部の接着が緯線円周方向で1象限を超えてしまえば、これを安全に解除することはまず無理である。しかも、網膜復位が得られたとしても、大部分は網膜が強く伸展されているので黄斑が形成されず、視力予後は不良となる。したがって、この早期硝子体手術は、増殖組織が硝子体基底部の網膜・毛様体に接着していない前の段階で行うべきと考える(図2AC, 3AB)。眼底観察においては、網膜剥離の程度だけでなく、硝子体の状態を十分に評価できることが必須である。

VI. 早期手術における時間的制約

この手術には、さまざまな時間的制約がある。まず、網膜症は数日の遅れであっても、増殖組織が硝子体基底部に広く接着し、網膜剥離も stage 4B または stage 5 へ急速に進行する恐れがある。未熟児網膜症の硝子体手術を専門にする施設は限られているので、患児の迅速な移送が必要となる。新生児科医が付き添って、比較的近隣なら救急車のみでも可能だが、遠方であれば飛行機・救急車や新幹線・救急車の連携、あるいはヘリコプターによる移送を考えねばならない。ことに、ヘリコプターであれば日本全国からの移送が可能で、国立成育医療センターではこれを採用している。この移送に準備を含めて2~3日かかる上に、転院後も全身麻酔の術前評価のために最低1日は要する。上述のように、網膜剥離と増殖組織の程度によって予後が大きく左右され、手術を行って良好な視力が期待できる期間は、網膜剥離が起こり始めて

からごく僅かに過ぎない。程度の差はあるが、II型/aggressive posterior ROPで十分な光凝固を行ったにもかかわらず増殖が始まった場合は、おおむね1週間も猶予はないと考えた方が安全である。

手術自体にも時間制限があり、超低出生体重児あるいは極低出生体重児はストレス障害に陥りやすいので可及的速やかに行う必要がある¹⁵⁾。国立成育医療センターでは、全身合併症の有無にもよるが、通常は手術時体重が2,000gであれば2時間、1,500gであれば1時間半を手術時間の目安としている。抜管後に声帯や気管の浮腫、無呼吸を生じやすいため、短期間の繰り返し麻酔は極力避けたいので、両眼とも網膜症が急速に進行する可能性がある場合には、両眼同時手術を行うこともやむを得ない。体重1,500gの両眼網膜症では、片眼45分で手術を終える必要がある。したがって、無駄な手術操作を極力排することが第一である。医原性網膜裂孔を作ることは厳に戒めるべきで、止血や光凝固の追加にも時間を取られたくない。増殖組織を積極的に切除しなければ、後に収縮して網膜への牽引を残すことは明らかで、除去したいのはやまやまでであるが、出血や医原性裂孔を起こさないために、一歩手前で止まることも大切である。

このことから、術前に広汎かつ高密度の光凝固が行われていることは、新生血管の活動を抑制し、網膜剥離の進行を遅延させるだけでなく、手術時に追加凝固をしなくても済む点で重要である。ただし、あくまで網膜剥離が起こる前にしておくべきである。ひとたび増殖膜が硝子体腔に立ち上がり始めれば、ごく初期であっても、その下に既に牽引性網膜剥離が生じている。したがって、かなり離れた不足部位ならまだしも、この付近に光凝固を追加することは、増殖膜の牽引・癒着増強や網膜裂孔形成を惹起するので、禁忌である。まして、この機転を強く起こす冷凍凝固は決して行ってはならない。

VII. 手術眼の選択と家族への説明

II型/aggressive posterior ROPは大部分が両眼に起こる。両眼とも早期手術の適応で、全身状態が短期間の繰り返し麻酔を許さなければ、網膜

症の急速な進行を考慮して、両眼同時に手術を行うことが多い。この場合、増殖・網膜剥離が軽度で、手術時間が短くて済み、視力予後が期待できる方の眼を先に行う。全身状態の急変によって手術を早めに切り上げねばならない場合や、出血・医原性網膜裂孔の処置で手術が長引いて麻酔の許容時間を使い果たす場合を危惧するためである。同様に、2回に分けて手術を計画する時も、網膜症が軽度な方を優先している。片眼がまもなく手遅れになるほど悪ければ、両眼にチャンスを与えるため、初回は悪い方を2回目に良い方を手術する選択もある。しかし、全身状態が急変して2回目の手術ができなくなれば、両眼とも視力不良に終わる。いずれも、状態の良い片眼だけでも救うことが目的である。

片眼が光凝固で既に落ち着き、生活に支障ない有用視力が期待できる場合は、他眼が網膜剥離へ進んでも、従来は積極的には治療しなかった。手術で僅かな視力が得られても使うことがなく、良い方が万一失明した場合の spare eye に過ぎない。しかも、多くは小眼球となり、後に整容目的でコンタクト義眼を装着するからである。しかし、早期手術を網膜剥離の発生初期(図2AC, 3AB)に行えば、かなり有用な視力が期待でき、水晶体を除去しても目立つ程の小眼球にはならない。術後のコンタクトレンズ矯正や視能訓練の労があっても、積極的に手術を勧めるべきと考える。網膜剥離がやや進行しても(図2E, 3C)、失明することに比べれば、手術を考慮して良いと思う。一方、かなり進んでしまった場合は(図2G, 3D)、再手術を前提に、状態を良くしておく目的で手術する選択もあるが、慎重さが必要である。

しかし、いずれも、全身麻酔に耐えられるか、手術をどの位の時間・回数で行えるか等、まず全身状態が優先する。インフォームドコンセントは重要で、新生児科医・麻酔科医とともに、保護者に眼と全身の状態を説明し、発展途上の治療法であること、手術にともなう危険性と利点について十分な理解を得た上で、治療の選択を委ねている。

VIII. 今後の展望

この早期手術は開始したばかりで、まだ安易に

喧伝すべきでないと思う。無作為比較試験を行うことは難しく、今後さらに症例を集積して適応や術式を検討し、視力を含めた長期予後を追跡する必要がある。これまでの症例は前もって十分な光凝固が行われていたので、再増殖や血管新生緑内障等の手術直後の合併症は回避できている。しかし、光凝固が少しでも不足していれば、起こる可能性が高いと思う。また、晩期合併症としての緑内障、裂孔原性網膜剥離の発生等に注意しなければならない。

もっと重症例、例えば網膜血管の成長が非常に悪く視神経乳頭近傍にあるだけで、乳頭上や硝子体血管本幹に沿って増殖が起こる症例や、光凝固が十分行われず増殖組織内の血管活動性が非常に高い症例、網膜剥離が高度に進行してしまった症例(図3E)では、たぶん本手術は効を奏さないであろう。I型としては重症だがII型とまでは言えない中間型に対しては、網膜血管が比較的成長していて病変が zone II にあることが多いので、バックリングを優先するか最初から硝子体手術を行うか、硝子体手術なら水晶体を除去するか温存するかも、今後の検討課題である。一方で、さほど進行せず僅かな瘢痕に止まるであろう軽症例に、誤って手術するのも戒めるべきである。

この早期手術が導入されると、II型/aggressive posterior ROP の治療適応は今後大きく変わると思われるが、これによって、懸念すべき社会的問題が多く生ずることが危惧される。これまでに未熟児網膜症では数多くの訴訟が起こされてきたが、従来はII型/aggressive posterior ROP で網膜剥離に進行すれば、失明に至ってもやむを得ないとされていた。しかし、有用視力が得られる可能性があるとなれば、考え方はまったく変わる。本早期手術は効果が非常に大きいにもかかわらず、さまざまな時間的制約がある上に、奏功するのは経過のごく短期間に過ぎない。少しでも遅れば予後が非常に悪化するのが、最も懸念される点である。一方で昨今、多くの新生児集中治療室で、II型/aggressive posterior ROP を起こす可能性がある超低出生体重児あるいは極低出生体重児が管理されている。しかも、未熟児網膜症診療に関する教育がなかなか受けにくいので、十分

に対応できる眼科医が少ないことは大きな問題である。いずれにせよ、この時期の眼底検査と治療適応の判断、全身管理、家族への説明には、新生児科、麻酔科とも連携して、細心の注意を払うべきである。

おわりに

重症のⅡ型/aggressive posterior ROPで網膜剝離が進行すれば、従来は失明に至ることを覚悟するしかなかった。しかし、早期硝子体手術で有形硝子体を十分に除去して増殖の足場を取り払えば、重症網膜症であっても進行が抑えられ、良好な予後が得られることが明らかになった。硝子体の牽引は血管新生を亢進すると言われているので、手術による牽引の減弱は血管新生の抑制に寄与するのかもしれない。糖尿病網膜症では、重篤な線維増殖と新生血管が存在する眼で、広範囲の光凝固が既に行われていれば早期硝子体手術が有効と言われているが¹⁰⁾、これに類似している。重症未熟児網膜症の手術適応は今後大きく変わり、糖尿病網膜症と同じく、光凝固を十分に行って功を奏さなければ、早期に硝子体手術を行う時代になると考える。

付記：「日本眼科学会雑誌」、「日本の眼科」両編集委員会は、協議の結果、本稿の内容をすべての眼科医に周知させることが望ましいため、両誌に同一稿を掲載することとした。

【文 献】

- 1) 植村恭夫, 馬嶋昭生, 永田 誠, 大島健司, 原田政美: 未熟児網膜症の分類 (厚生省未熟児網膜症診断基準, 昭和 49 年度報告) の再検討について, 眼紀 34: 1940-1944, 1983.
- 2) 森実秀子: 未熟児網膜症第Ⅱ型 (劇症型) の初期像及び臨床経過について, 日眼会誌 80: 54-61, 1976.
- 3) An International Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity: The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 123: 991-999, 2005.
- 4) 平岡美依奈, 渡辺とよ子, 川上 義, 伊藤 玲, 瀧川逸朗, 鈴木弘隆, 他: 超低出生体重児における未熟児網膜症: 東京多施設研究, 日眼会誌 108: 600-605, 2004.

- 5) Azuma N, Ishikawa K, Hama Y, Hiraoka M, Suzuki Y, Nishina S: Early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 2006 (in press)
- 6) 永田 誠, 小林 裕, 福田 潤, 末包慶太: 未熟児網膜症の光凝固による治療, 臨眼 22: 419-427, 1968.
- 7) Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol 114: 1085-1091, 1996.
- 8) Early Treatment of 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: 1684-1694, 2003.
- 9) Greven C, Tasman W: Scleral buckling in stage 4B and 5 retinopathy of prematurity. Ophthalmology 97: 817-820, 1990.
- 10) Chong LP, Machemer R, de Juan E: Vitrectomy for advanced stages of retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol 102: 710-716, 1986.
- 11) Trese MT, Droste PJ: Long-term postoperative results of a consecutive series of stage 4 and 5 retinopathy of prematurity. Ophthalmology 105: 992-997, 1998.
- 12) Capone A Jr, Trese MT: Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. Ophthalmology 108: 2068-2070, 2001.
- 13) Prenner JL, Capone A Jr, Trese MT: Visual outcome after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. Ophthalmology 111: 2271-2273, 2004.
- 14) The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 102: 1130-1134, 1984.
- 15) Steward D, Lehman J (宮坂勝之・山下正夫・訳), 小児麻酔マニュアル (第5版), 克誠堂出版, 東京, 2005.
- 16) The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial - Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. Ophthalmology 95: 1307-1320, 1988.

Yumi Suzuki
Eriko Kawase
Sachiko Nishina
Noriyuki Azuma

Two patients with different features of congenital optic disc anomalies in the two eyes

Received: 23 January 2005
Revised: 21 April 2005
Accepted: 1 May 2005
Published online: 15 July 2005
© Springer-Verlag 2005

Y. Suzuki · E. Kawase · S. Nishina ·
N. Azuma (✉)
Department of Ophthalmology,
National Center for Child Health and
Development, 2-10-1,
Okura, Setagaya-ku,
Tokyo, 157-8535, Japan
e-mail: azuma-n@ncchd.go.jp
Tel.: +81-3-34160181
Fax: +81-3-34162222

Abstract Purpose: Description of two patients, each with different features of congenital optic disc anomalies in the two eyes.

Methods: Case report **Results:** Patient 1, a 3-month-old girl, showed retinochoroidal coloboma involving the optic nerve in the right eye and optic nerve hypoplasia in the left eye. Patient 2, a 5-month-old boy, showed retinal fold extending inferiorly in the right eye and optic disc coloboma in the left eye. **Conclusions:** Since in both cases coloboma was seen in one

eye, the optic nerve hypoplasia or retinal fold in the fellow eye of these two patients may have been related to the timing of embryonic fissure opening or closing.

Keywords Congenital optic disc anomalies · Coloboma · Optic nerve hypoplasia · Retinal fold

Introduction

Numerous developmental events contribute to optic disc/nerve formation, including transient formation of embryonic fissure, hyaloid artery, and Bergmeister's papilla, and projection of nerve fibers. Thus, optic disc/nerve malformations occur when these developmental events transiently or spatially arrest and may present a variety of fundus features. Bilateral anomalies usually show the same phenotype, because of the same genetic background, intrauterine circumstances, or timing of a causative intervention. We report two patients with bilateral optic disc/nerve anomalies that were different clinical entities in the two eyes.

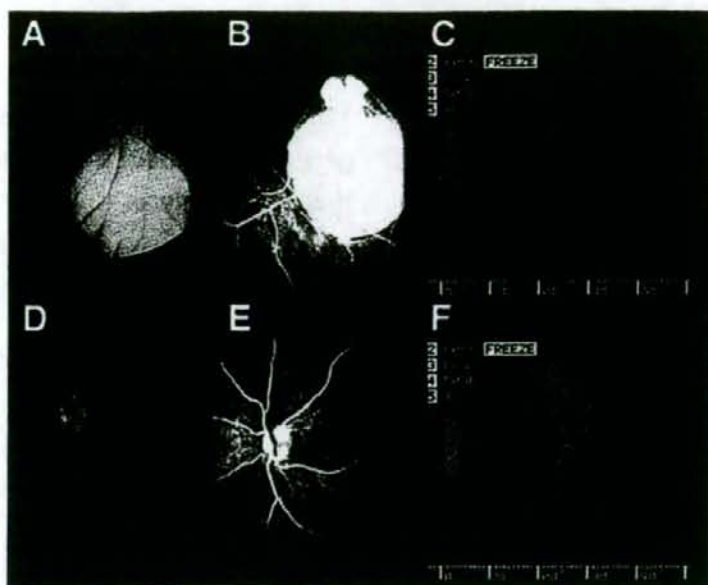
Case report

Patient 1, a 3-month-old girl, presented with nystagmus in both eyes. Ocular examinations showed normal anterior segments, large retinochoroidal coloboma involving the optic nerve in the right eye, and hypoplasia of the optic nerve with a small optic disc and surrounding depigmented ring

(double-ring sign) in the left eye. Computed tomography (CT) identified hypoplasia of the cerebellar vermis, a callosal defect, ventricular enlargement, and extrusion of the posterior portion of the eyeball in the right eye and a thin optic nerve in the left eye (Fig. 1). The patient, now 3 years old and mentally challenged, has normal growth and no systemic abnormalities.

Patient 2, a 5-month-old boy, presented with nystagmus in both eyes. A retinal fold was seen extending from the optic disc and connected to fibrous tissue on the inferior portion of the posterior lens surface in the right eye. The left anterior segment was normal, although the fundus had a classic optic disc coloboma (Fig. 2). CT was normal, except for the retinal fold in the right eye and eye wall ectasia of the optic nerve region in the left eye. The patient, now 7 years old and mentally challenged, has normal growth and no systemic abnormalities. Other family members of each patient were apparently normal, thus indicating sporadic onset. Each patient was the product of a full-term pregnancy, and careful pediatric examination failed to identify any history of infectious disease.

Fig. 1 Fundus photography (a, d), fluorescein angiography (b, e), and echography (c, f) of patient 1 show large retinochoroidal coloboma that involves the optic disc OD (a-c) and optic hypoplasia OS (d-f)



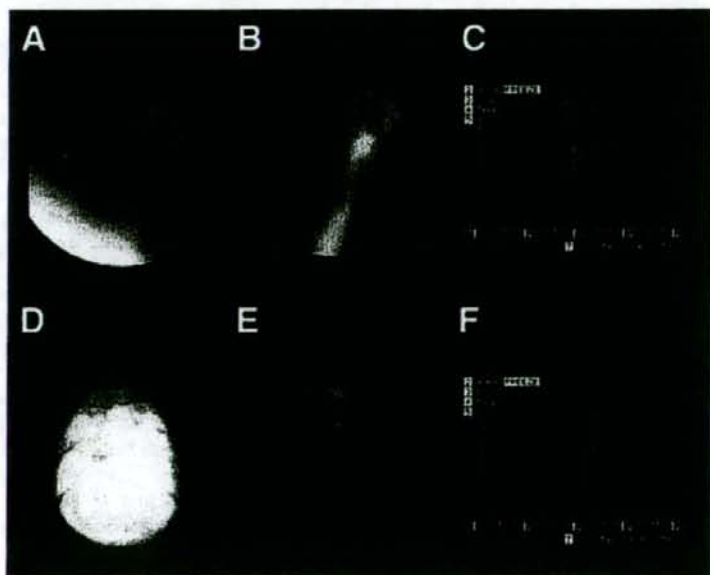
Discussion

Among events related to optic disc/nerve formation, opening and closing of the embryonic fissure at 5–6 weeks gestation, when transiently arrested, are the most common pathogenetic factors for malformations associated with peripapillary excavation, including coloboma, peripapillary staphyloma, and morning glory disc anomaly. Slightly

different manifestations of optic disc/nerve anomalies (coloboma, optic disc pit) were reported bilaterally in the affected members of a pedigree showing inherited defects, suggesting that the difference depended on the degree of peripapillary excavation and that both anomalies are in the same spectrum [9].

In contrast, the fundus features in the two eyes of each of our patients markedly differed. Optic nerve hypoplasia is

Fig. 2 Fundus photography (a, d), fluorescein angiography (b, e), and echography (c, f) of patient 2 show fibrous tissue on the inferior retinal periphery and retinal fold OD (a-c) and coloboma that involves the optic disc OS (d-f)



rarely associated with coloboma in the same patient [1, 3]. The case of a patient with hemifacial microsomia showing optic nerve hypoplasia in the ipsilateral eye and optic nerve coloboma in the contralateral eye has been reported [5]. Optic disc/nerve hypoplasia arises from insufficient growth of retinal ganglion cells and nerve fibers [4], or retrograde nerve fiber degeneration secondary to central nervous system abnormalities [6], while excessive closure of the embryonic fissure may disturb nerve fiber projections in the optic nerve, resulting in optic disc/nerve hypoplasia [3]. Retinal folds and tractional retinal detachments caused by vascular or mesenchymal proliferation in the developing vitreous and retina occur in eyes with persistent fetal vasculature (PFV), familial exudative vitreoretinopathy, and retinopathy of prematurity. Because fibrous proliferations in patient 2 were in the inferior peripheral vitreous cavity, which coincides with part of the embryonic fissure, the tissue may be PFV with excessive migration of mesen-

chymal cells through the fissure. Thus, each anomaly might result from abnormalities in closing of the embryonic fissure.

Mutations of the *PAX2* or *PAX6* gene have been identified in a variety of optic disc/nerve anomalies [2, 7]. *PAX2* plays a crucial role in the development of the optic stalk, and *PAX6* in that of the optic cup [8]. The affected members of a pedigree showed a variety of phenotypes when these genes were mutated, while there was not much difference in the phenotypes between the two eyes in each affected member, suggesting that downstream *PAX2* or *PAX6* genes modify phenotypic expression. However, differences in phenotypes between the two eyes also occurred, albeit in few cases [2]. Although no mutation of these genes was identified in our patients, stochastic effects on developmental events may modify ocular cell growth and differentiation, resulting in different phenotypic manifestations.

References

- Acers TE (1981) Optic nerve hypoplasia: septo-optic-pituitary dysphasia syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79:425-457
- Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, Tadokoro K, Asaka A, Kawase E, Yamada M (2003) Mutations of the *PAX6* gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet* 72:1565-1570
- Brown GC (1982) Optic nerve hypoplasia and colobomatous defects. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 19:90-93
- Jerome B, Forster HW (1948) Congenital hypoplasia (partial aplasia) of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 34:669-672
- Menon V, Chaudhuri Z, Saxena R (2004) An optic nerve hypoplasia and coloboma in a patient with hemifacial microsomia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 41:238-240
- Mosier MA, Lieberman MF, Green WR, Knox DL (1978) Hypoplasia of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 96:1437-1442
- Schimmenti LA, Cunliffe HE, McNoe LA, Ward TA, French MC, Shin HH, Zhang YH, Proesmand T, Leys A, Byerly KA, Braddock SR, Masuno M, Imaizumi K, Devriendt K, Eccles MR (1997) Further delineation of renal-coloboma syndrome in patient with extreme variability of phenotype and identical *PAX2* mutations. *Am J Hum Genet* 60:869-878
- Schwarz M, Cecconi F, Bernier G, Andrejewski N, Kammandel B, Wagner M, Gruss P (2000) Spatial specification of mammalian eye territories by reciprocal transcriptional repression of *Pax2* and *Pax6*. *Development* 127:4325-4334
- Slusher MM, Weaver RG Jr, Greven CM, Mundorf TK, Cashwell LF (1989) The spectrum of cavitory optic disc anomalies in a family. *Ophthalmology* 96:342-347

Early Vitreous Surgery for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity

NORIYUKI AZUMA, MD, PhD, KAORU ISHIKAWA, MD, YUKIKO HAMA, MD, MIINA HIRAOKA, MD, YUMI SUZUKI, MD, PhD, AND SACHIKO NISHINA, MD, PhD

- **PURPOSE:** To assess the efficacy of early vitrectomy for aggressive posterior retinopathy of prematurity (ROP) to stop progression of retinal detachment.
- **DESIGN:** Retrospective, noncomparative, consecutive case series.
- **METHODS:** Twenty-two eyes (15 patients) with aggressive posterior ROP underwent vitrectomy with or without lens sparing, because retinal photocoagulation failed to stop progression of fibrovascular proliferation, despite being performed early, densely, and with early retreatment. We assessed the status of retinal attachment and foveal formation ophthalmoscopically and the presence or absence of fixation of visual behavior.
- **RESULTS:** Follow-up ranged from six to 12 months (mean, 9 months). Six eyes (100%) in which a lens-sparing vitrectomy was performed developed a large tractional retinal detachment. In contrast, the retinas were completely reattached in 16 eyes (100%) in which vitrectomy with lensectomy was performed, nine eyes (56%) had foveal configuration, and 14 eyes (88%) had steady fixation.
- **CONCLUSIONS:** These results suggest that early vitrectomy is effective for preventing retinal detachment in aggressive posterior ROP. (*Am J Ophthalmol* 2006; 142:636-643. © 2006 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

IN EYES WITH RETINOPATHY OF PREMATURITY (ROP), visual outcomes are generally poor^{1,2} when the retina begins to detach and progresses to Stage 4B or 5. Surgical interventions for retinal detachment associated with progressive ROP, that is, scleral buckling,³⁻⁶ or vitrectomy for Stages 4 and 5,⁷⁻⁹ usually fail to obtain foveal formation, resulting in poor vision. Recent studies of

lens-sparing vitrectomy for Stage 4 ROP have reported retinal reattachment and foveal formation.¹⁰⁻¹⁴

In contrast to the classical course described by the Committee for the International Classification of ROP,¹⁵ an unusual form of ROP rapidly progresses to a closed funnel of tractional retinal detachment within one to two weeks if left untreated. This severe form is referred to as type II ROP by the Japanese Diagnostic and Therapeutic Criteria for ROP^{16,17} or aggressive posterior ROP by the revised International Classification of ROP.¹⁸ Aggressive posterior ROP commonly occurs in zone I and sometimes posterior zone II, with substantial dilation and tortuosity of the vessels of the posterior pole. The flat network of neovascularization on the retinal surface at the deceptively featureless demarcation between the vascularized and nonvascularized area arises circumferentially, usually extends for 12 clock hours, and rapidly extends toward the posterior lens surface. Another characteristic of aggressive posterior ROP is that it may progress to Stage 5 without exhibiting the classical course that includes Stages 1 to 3.

Early intervention with photocoagulation or cryopexy is necessary but often fails to stop ROP progression to Stage 5.^{19,20} We report anatomic success after early treatment with vitrectomy in eyes with aggressive posterior ROP.

METHODS

- **PATIENTS:** All aspects of this study were approved by the institutional ethics committee, and the parents of the patients provided informed consent before the infants were enrollment in the study. We retrospectively reviewed the clinical charts and surgical outcomes of 15 infants (30 eyes) with aggressive posterior ROP. All eyes had previously undergone peripheral laser ablation at our clinic or elsewhere; however, the primary treatment stopped the progression of fibrovascular proliferation in eight eyes. Twenty-two eyes underwent early vitrectomy as a secondary treatment performed by one surgeon (N.A.) in our clinic between July 2004 and August 2005.

Accepted for publication May 25, 2006.

From the Department of Ophthalmology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

Supported by Grants for Sensory Disorders from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Inquiries to Noriyuki Azuma, MD, PhD, Department of Ophthalmology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1, Okura, Seatagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan; e-mail: azuma-n@ncchd.go.jp

• **OCULAR EXAMINATION AND LASER PHOTOCOAGULATION:** In our clinic and attendant clinics, the initial ocular screening examinations using binocular indirect ophthalmoscopy were performed as early as possible when systemic conditions stabilized, at the latest at three weeks of chronologic age or 29 weeks of postmenstrual age, in all premature infants less than 34 weeks of gestational age or weighing 1800 g or less at birth, and for all infants who underwent supplemental high-concentration oxygen treatment or surgical intervention. Aggressive posterior ROP, which is designated as type II ROP in Japan, especially should be treated as early as possible at the time of identification.¹⁶⁻¹⁸ The criteria that characterizes the early phase of aggressive posterior ROP by the Committee for the International Classification of ROP¹⁸ and type II ROP by the Japanese Diagnostic and Therapeutic Criteria for ROP^{16,17} are the same: (1) posterior location (usually zone I, and sometimes posterior zone II); (2) prominently increased dilation and tortuosity of the posterior pole arteries and veins in all four quadrants; and (3) shunting from vessel to vessel within the retina and not solely at the junction between the vascularized and nonvascularized retina, a flat network of neovascularization at the deceptively featureless junction between the vascularized and nonvascularized retina, or both. Although we usually perform laser ablation of prethreshold retinopathy based on the criteria of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study,²¹⁻²³ neovascularization in aggressive posterior ROP often progresses rapidly from the intraretinal to the extraretinal areas, circumventing the typical formation of the ridge. Thus vascular shunting sometimes associated with the presence of hemorrhage widely observed within the retina is an important initial sign.^{16,17}

All eyes of all patients were treated immediately with argon green laser photocoagulation through an indirect ophthalmoscope (Lumenis, Santa Clara, California, USA) when the initial signs of aggressive posterior ROP were identified. The treatment was applied densely to the nonvascularized retina (duration 200 to 400 ms; power 300 to 400 mW). The adjacent vascularized retinal area posterior to the ridge, which contained marked vessel shunting, also was coagulated, because capillary nonperfusion seemed to be present in the already vascularized retina.²⁴ Laser photocoagulation often was applied repeatedly to the skip areas, because a remnant of the hyaloid vascular system including the tunica vasculosa lentis interrupts penetration of the laser light. Near-infrared diode laser that sometimes produces excessive coagulation with hardly distinguishable laser spots is difficult to use, when the density of the laser application should be varied on the nonvascularized and vascularized retina. By using argon green laser that is absorbed more by the hemoglobin in the tunica vasculosa lentis, subcapsular cataract does not develop after photocoagulation.^{25,26} When fibrovascular proliferation progressed circumferentially for six or more continuous clock hours and tractional retinal detachment

occurred simultaneously (Stage 4), the eye underwent vitreous surgery as a secondary treatment.

• **VITREOUS SURGERY:** In the patients who required secondary treatment, vitreous surgery was performed in each eye separately a few days to one week apart, or sometimes in both eyes on the same day, when ROP was suspected of having progressed rapidly to Stage 5 simultaneously in both eyes,¹⁶⁻¹⁸ or when a lengthy period of anesthesia was more acceptable in the presence of a systemic condition, such as a respiratory disorder, than a repeated period of anesthesia. Four infants (six eyes) underwent a lens-sparing vitrectomy that did not stop the progression of retinal detachment. Using a small contact lens designed for premature eyes, a core vitrectomy was performed in the six eyes.

In the other 11 patients (16 eyes), the lens was removed to perform vitrectomy in the periphery. In these eyes, a three-port vitrectomy was performed using the Accurus 25-gauge surgical system (Alcon, Fort Worth, Texas, USA) that includes cannulas, an infusion pipe, an illumination pipe, an endophotocoagulation probe, a vitreous cutter, scissors, and forceps. After performing conjunctival peritomy, 25-gauge sclerotomies were made 1.0 mm posterior to the limbus through the pars plicata. A wide-field vitrectomy was performed from the posterior pole to the vitreous base in the aphakic eyes. Dissection or removal of the fibrovascular tissues was minimized to avoid bleeding. A fluid-air exchange and endophotocoagulation were performed in three eyes in which an iatrogenic break developed. With the exception of these patients, no specific positioning was used postoperatively. No additional surgical intervention was performed in any of the 16 eyes.

• **ASSESSMENT OF SURGICAL RESULTS:** The infants were followed for six to 12 months (average, nine months) postoperatively. The preoperative and postoperative clinical charts and wide-field fundus photographs obtained using RetCam (Nidek, Gamagohri, Japan) were reviewed retrospectively. The six-month postoperative anatomic outcomes were determined by binocular ophthalmoscopy and photography with the patients under general anesthesia. Pediatric ophthalmologists assessed the visual behavior using suitable refractive correction. Central fixation was assessed by the corneal light reflex, and steady fixation was assessed using still and moving targets with the fellow eye occluded.

RESULTS

• **PATIENT CHARACTERISTICS:** Seven of the infants were girls and eight were boys. The gestational ages at birth ranged from 25 to 30 weeks (average, 25 weeks), and the birth weights ranged from 466 to 1676 g (average, 773 g). All but two patients weighed less than 1251 g at

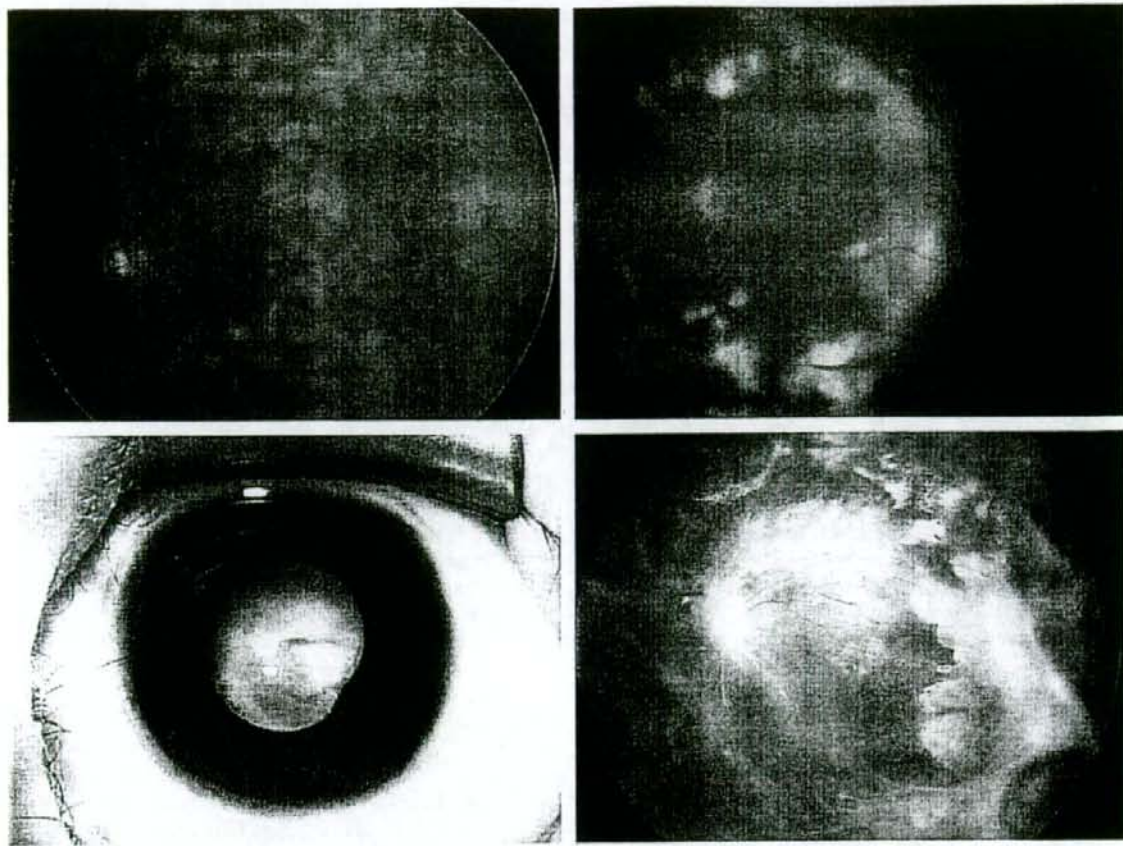


FIGURE 1. Fundus images of fibrovascular tissue (FT) growth and preoperative and postoperative lens-sparing vitrectomy in the left eye of Patient 2 with aggressive posterior retinopathy of prematurity (ROP) (gestational age 22 weeks; birth weight 479 g). (Top left) Ten weeks after birth, when the initial signs of aggressive posterior ROP were identified, the first photocoagulation was performed. (Top right) FT grew from the photocoagulation scars at 18 weeks, despite repeated applications of photocoagulation. (Bottom left) Although an early lens-sparing vitrectomy was performed at 18 weeks, the retinopathy progressed to Stage 5. (Bottom right) The secondary vitrectomy was performed one month after the initial vitreous surgery; however, retinal folds and significant degeneration persist.

birth; however, posterior aggressive ROP also developed in Patient 14 whose birth weight was 1280 g with multiple malformation syndrome and Patient 15 whose birth weight was 1676 g with hydrops fetalis. The initial ocular examination was conducted between one to four weeks (average, three weeks) of chronologic age (27 to 31 weeks of postmenstrual age; average, 28 weeks). At this time, the retina was vascularized within zone I in 22 eyes and in posterior zone II in eight eyes. In all eyes, the ROP extended for 12 clock hours in zone I or posterior zone II and was characterized by prominent dilation and tortuosity of the vessels in the four quadrants of the posterior pole at four to 11 weeks (average, eight weeks) of chronologic age (29 to 36 weeks of postmenstrual age; average, 33 weeks). Argon laser photocoagulation was applied densely to the nonvascularized retina and the adjacent vascularized area

that contained prominent vessel shunting two to five times (average, three times) repeatedly during a period of two to seven weeks (average, four weeks) in all 30 eyes, because insufficient regression of the hyaloid vascular system interrupted penetration of the laser light. Photocoagulation stabilized the ROP in eight eyes. In the other 22 eyes, the dilation and tortuosity of the retinal vessels and elevation of the ridge transiently decreased to some extent; however, they increased again, and the fibrovascular proliferation present circumferentially for nearly 12 clock hours then progressed and extended toward the posterior lens surface, and tractional retinal detachment occurred (Figure 1, Top row). Thus the vascularity of ROP remained active at the time of vitreous surgery in all 22 eyes; the fovea was not involved with the retinal detachment (Stage 4A) in 15 of the 22 eyes. The fovea was involved (Stage 4B) in seven

TABLE. Characteristics of Eyes Undergoing Surgery for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity

Patient No.	Gender	GA (wks)	BW (gr)	Eye	Zone	PMA at PHC (weeks)	PMA at Vitrectomy (weeks)	Stage	FT & VB Adhesion (clock hours)	Surgical Procedures	IOC	POC	Additional Surgical Procedures	Retinal Attachment (Final)	Foveal Formation	SCF	Systemic Complications
1	M	22	466	OD	I	32-39	40*	4A	N	LSV	H	RRD	V	Y	N	N	Hydrocephalus
				OS	I	32-39	40*	4A	N	LSV	H	RRD	V	Y	N	N	Hydrocephalus
2	M	22	479	OD	I	33-38	39*	4A	N	LSV	H	RRD	V	Y	N	N	Hydrocephalus
				OS	I	33-38	39*	4A	N	LSV	H	RRD	V	Y	N	N	Hydrocephalus
3	F	26	857	OS	I	34-37	39	4B	N	LSV	H	RRD	V	Y	N	N	Hydrocephalus
4	F	27	946	OS	II	34-39	40	4A	N	LSV	H	RRD	V	Y	N	N	Hydrocephalus
5	M	22	470	OD	I	32-38	40*	4B	Y, <3	V	H	RRD	V	Y, DR	Hypoplastic	Y	Hydrocephalus
				OS	I	32-38	40*	4A	N	V	H	RRD	V	Y	Y	Y	Hydrocephalus
6	M	23	510	OD	I	32-36	37*	4A	N	V	H	RRD	V	Y	Y	Y	Hydrocephalus
				OS	I	32-36	37*	4A	N	V	H	RRD	V	Y	Y	Y	Hydrocephalus
7	F	24	526	OS	I	34-38	41	4B	Y, ≥3	V	H	RRD	V	Y, DR	N	Poor	Hydrocephalus
8	M	23	610	OS	I	36-38	40	4B	Y, ≥3	V, FE, PHC	H, IB	RRD	V	Y, DR	N	Poor	Hydrocephalus
9	F	23	612	OD	I	32-35	36	4A	N	V	H	OH	V	Y	Y	Y	Hydrocephalus
10	M	25	678	OD	I	33-37	39	4A	N	V, FE, PHC	H, IB	RRD	V	Y, DR	Hypoplastic	Y	Hydrocephalus
11	F	25	798	OD	II	32-35	37	4A	N	V	H	RRD	V	Y	Y	Y	Hydrocephalus
				OS	I	32-35	36	4A	N	V	H	RRD	V	Y	Y	Y	Hydrocephalus
12	M	24	803	OD	I	29-33	35	4B	Y, <3	V	H	RRD	V	Y, DR	Hypoplastic	Y	Hydrocephalus
13	M	26	897	OD	I	34-38	40	4A	N	V	H	OH	V	Y	Y	Y	Hydrocephalus
				OS	I	34-38	40	4B	N	V, FE, PHC	H, IB	RRD	V	Y, DR	Hypoplastic	Y	Hydrocephalus
14	F	28	1280	OS	II	36-38	39	4B	Y, <3	V	H	RRD	V	Y, DR	Hypoplastic	Y	Prosopischisis Hydrocephalus Hydrops fetalis
15	F	30	1676	OD	II	34-36	37	4A	N	V	H	RRD	V	Y	Y	Y	Hydrocephalus
				OS	II	34-36	38	4A	N	V	H	RRD	V	Y	Y	Y	Hydrocephalus

GA = gestational age; BW = birthweight; OD = right eye; OS = left eye; M = male; F = female; PMA = postmenstrual age; PHC = photocoagulation; * = vitrectomy was performed in both eyes on the same day; FT = fibrovascular tissue; VB = the ciliary body and peripheral retina at vitreous base; LSV = lens-sparing vitrectomy; V = lensectomy-vitrectomy; FE = fluid-gas exchange; Y = yes; N = no; IOC = intraoperative complications; H = slight hemorrhage; IB = iatrogenic break; POC = postoperative complications; RRD = regrowth of the fibrovascular tissue and retinal detachment; OH = transient ocular hypertension; DR = dragging or folds of the retina; SCF = steady central fixation; retinal attachment (final) = results of initial vitreous surgery; in Patients 5 to 15 and results of the additional vitreous surgery in Patients 1 to 4.

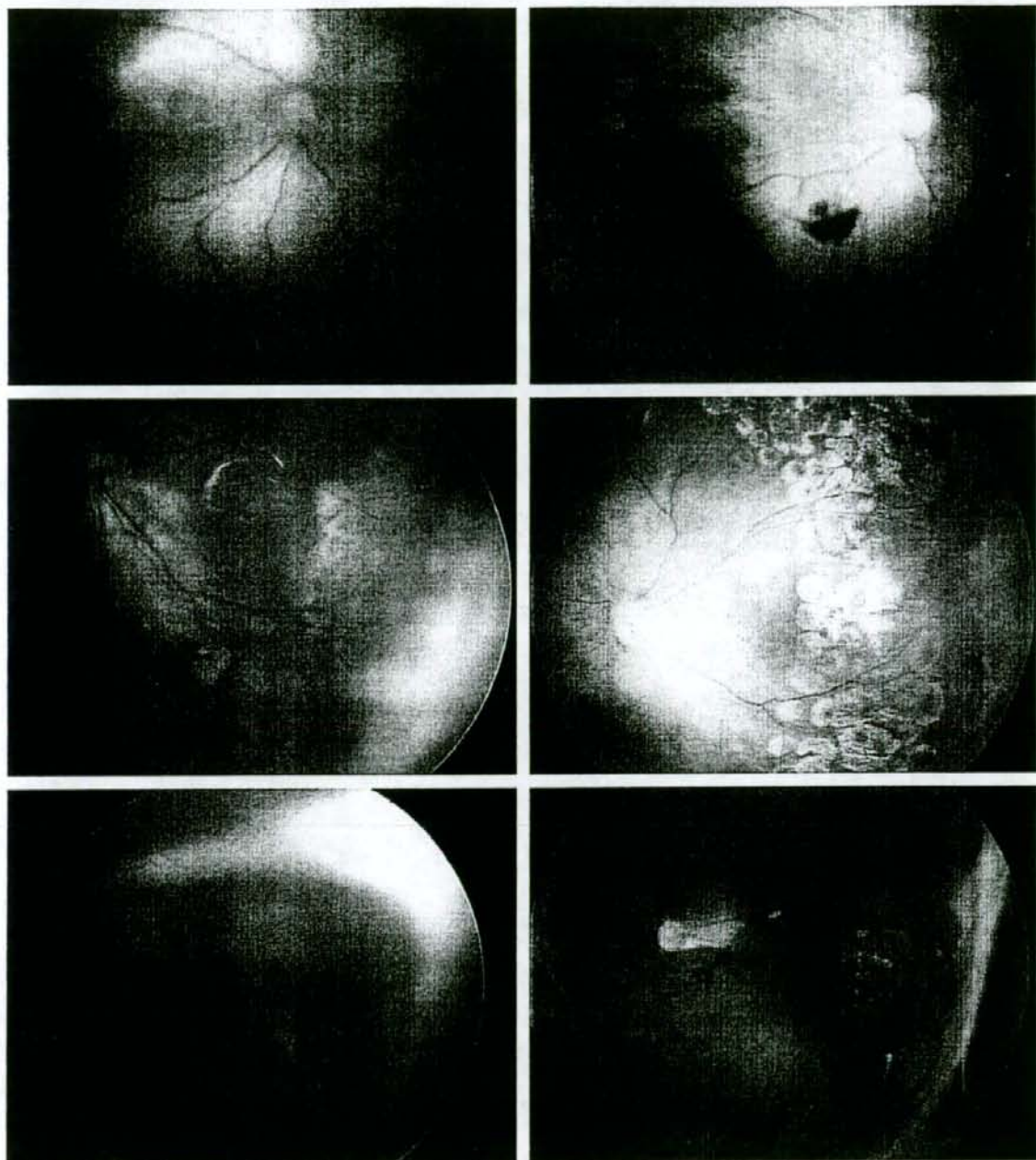


FIGURE 2. Preoperative and postoperative fundus images of aggressive posterior retinopathy of prematurity (ROP) in which early vitrectomy and lensectomy were performed. (Top row) The right eye of Patient 11 (gestational age 25 weeks; birth weight, 798 g). (Middle row) The left eye of Patient 13 (gestational age 26 weeks; birth weight 897 g). (Bottom row) The left eye of Patient 7 (gestational age 24 weeks; birth weight 526 g). (Left column) Preoperative fundus images. (Right column) Postoperative fundus images. Various configurations of retinal detachment and fibrovascular tissue (FT) in Stage 4 ROP may reflect the outcomes of vitreous surgery. Preoperatively, FT arises in the photocoagulation scars, reaches the posterior lens surface (Top left), extends toward the vitreous base (Middle left), and is attached to the ciliary body and peripheral retina at the vitreous base (Bottom left), under which a regional traction retinal detachment does (Stage 4B) (Middle left, Bottom left) or does not (Stage 4A) (Top left) affect the fovea. The retina has reattached with (Middle right, Bottom right) or without (Top right) residual retinal folds and dragging under the residual fibrous tissue. The dilation and tortuosity of the retinal vessels have decreased postoperatively, and there is little intraoperative and postoperative bleeding in each eye.