

200930015A

厚生労働科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)

未熟児網膜症の新規手術法開発後の 治療プロトコールの標準化

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22年(2010年)3月

研究代表者 東 範 行
(国立成育医療センター眼科医長)

厚生労働科学研究費補助金(感覚器障害研究事業)

未熟児網膜症の新規手術法開発後の
治療プロトコルの標準化

(課題番号H21-感覚器-一般-004)

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22年(2010年)3月

研究代表者 東 範 行
(国立成育医療センター眼科医長)

目 次

I. 総括研究報告書

- 未熟児網膜症の新規手術法開発後の治療プロトコールの標準化
東 範行 国立成育医療センター 眼科 1

II. 分担研究報告書

1. Aggressive posterior ROP/II型未熟児網膜症に対する早期硝子体手術による
新生血管退縮の効果に関する研究
東 範行 国立成育医療センター 眼科 10
2. 未熟児網膜症の手術成績
不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学 13
3. 東北地方における未熟児網膜症拠点病院の創設と集中化モデル事業に関する研究
飯田 知弘 福島県立医科大学眼科学講座 16
4. 硝子体術後フィブリン消去に関する研究
坂本 泰二 鹿児島大学医学部眼科学 21
5. 未熟児網膜症診断に有用な無侵襲の網膜酸素飽和度測定装置の開発
石橋 達朗 九州大学医学研究院眼科学分野 23
6. 未熟児網膜症患者における黄斑部層別機能解析のための局所網膜電図の応用
近藤 峰生 名古屋大学大学院医学系研究科感覚器障害制御学 25
7. 小児の眼圧測定におけるアイケア手持ち眼圧計の有用性に関する研究
白神 史雄 香川大学医学部眼科学講座 28
8. 未熟児網膜症の視覚の早期評価
佐藤 美保 浜松医科大学医学部眼科学 30

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 31

IV. 研究成果の刊行物、別刷 43

未熟児網膜症の新規手術法開発後の治療プロトコールの標準化

研究代表者 東 範行 国立成育医療センター眼科医長

研究要旨：我々は、aggressive posterior ROP/II型未熟児網膜症に対する早期硝子体手術を開発し、良好な予後を得ている。重症ROPが増加している現在、この新規手術を標準化するとともに普及させるために、本研究事業を開始した。本年度より、手術を行える拠点施設を東京、大阪、名古屋のみならず、東北、東海、中国・四国、九州に設けた。併せて、この手術の洗練化、標準化に資する研究も進めている。本手術の効果を解明する目的で、術前と術後に蛍光眼底造影で新生血管退縮を評価した。全例で術後1-2週以内の早期に新生血管の退縮が起こっており、活動性を強く抑制する本手術の有効性が証明された。拠点施設での硝子体手術の手術成績では、網膜復位率がstage 4Aでは98%、stageが進行するにしたがって不良となり、stage 5では52.5%であったことから、早期に硝子体手術を行うべきであると考えられた。硝子体手術直後に発生するフィブリンは術後成績を増悪させる因子であり、非侵襲的に除去する目的で、超音波照射治療に取り組んだ。ラット眼内フィブリンモデルに超音波を照射すると有意にフィブリン分解が促進され、現在人への臨床応用を学内倫理委員会に申請中である。ROPの検査は眼底検査や蛍光眼底造影に加わる新たに無侵襲検査をして、網膜酸素飽和度測定装置を開発した。治療後の網膜機能、特に黄斑部の層別機能についてはほとんど知られておらず、この黄斑部機能を他覚的に記録するために、黄斑部局所網膜電図を記録する装置と、プロトコールについて検討した。赤外線眼底カメラを用いて、全身麻酔の患児を横臥位に寝かせた状態で信頼性のある黄斑部局所ERGが記録できることを、体重3kgのサルをモデルとして用いた予備実験で確認した。術後の眼圧評価として、アイケア手持ち眼圧計と非接触型眼圧計（NCT）を用いて眼圧測定を検討し、6歳以下ではアイケア手持ち眼圧計のほうが有意にNCTに比べ測定可能であったことから、アイケア手持ち眼圧計の方が測定に適していると考えられた。

A. 研究目的

未熟児網膜症(ROP)は小児の失明原因の第一位を占める。周産期医療の進歩によって一時期は減少していたが、在胎週数・出生体重が極端に少ない超低出生体重児が生存可能になると、近年は却って急速に増加し、小児失明原因の約40%にまで至っている。我々は重症網膜症に対して、失明を回避する画期的な手術方法を開発したが、この治療プロトコールをさらに改善し、標準化することを目的とする。

ROPには劇症型とも言えるきわめて重症な病型（厚生省分類II型/国際分類 aggressive posterior ROP）が存在する。このII型/aggressive posterior ROPはきわめて難治で、光凝固治療に抵抗し、重篤な網膜剥離に進行する。従来の硝子体手術では、網膜剥離の治癒率が60%以下であるが、治療できても網膜がすでに強く障害されており、光覚～手動弁程度の視力しか得られないものが大部分であった。しかしながら、我々の開発した早期手術によって、予後を顕著に改善することができ、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。この手術を行う事により現在、未熟網膜症による重篤な失明は消失しつつある。しかしながら、周産期医療と産婦人科医療の進歩に伴い、体重が極端に少ない超低出生体重児が助かる可能性がますます高くなり、重症ROPの発症は増える一方であろう。そのような背景を鑑み早期手術が開発されたとはいえその予後の改善および普及に努めることは急務である。本研究では、手術の洗練化、とともに、全国への普及を目指す。

小児の重症視覚障害において、残存視力を向上させ、早期に社会参加を可能とすることは、少子時代の医療、福祉問題の解決に大きく寄与する。また、この治療プロトコールを社会に発信・普及を目指し、眼科医師のレベルアップにも大きく寄与することができる。障害児教育が特別支援学校で統括して行われることを考慮すれば、早期からロービジョンケアプログラムを実施することは、視覚に応じて有効な教育を受けることが期待できる点も有用である。

B. 研究方法

1) Aggressive posterior ROP/II型未熟児網膜症に対する早期硝子体手術の新生血管退縮効果

早期硝子体手術を行った7例11眼(男児1例、女児6例)を対象とした。出生時は、在胎23-28週(平均25週)、体重389-1,194g(平均734g)で、いずれの症例も、AP-ROPは眼底全周に新生血管の立ち上がりが起こっており、早期に十分に光凝固を行っても沈静化せず、網膜剥離が起こり始めたため、硝子体手術を行った。手術前の網膜剥離の程度は、stage 4Aが10眼、stage 4Bが1眼であった。術前と、術後1-2週、1-3か月後に蛍光眼底造影を行って、増殖組織の活動性を検討した。

2) 未熟児網膜症の手術成績

対象は2006年1月～2009年9月に大阪大学医学部附属病院で硝子体手術を行い、術後3ヶ月以上の経過観察が可能であった重症未熟児網膜症76例124眼である。内訳はstage 4A(黄斑部を含まない部分網膜剥離)52眼、stage 4B(黄斑部を含まない部分網膜剥離)24眼、stage 5(網膜全剥離)48眼である。各年毎の症例の内訳、治療成績に関して検討した。

3) 東北地方における未熟児網膜症拠点病院の創設と集中化モデル事業に関する研究

過去2年間における福島県内の新生児医療施設における、眼科医の勤務状況、施設の整備状況に関して調査をおこなう。

福島県立医大付属病院関連施設での未熟児網膜症の発症頻度、治療状況について調査する。

4) 硝子体術後フィブリン消去に関する研究

In Vitro実験

健常者から得られた血液によりフィブリンに対し超音波発生器(Sonitron 2000; Richmar, Inola, OK)から、frequency of 1.0 MHz, intensity of 1.0 W/cm²のパワーで5分間照射した。その際、組織プラスミノゲンアクチベータ(tPA, Cleactor, Eisai, Tokyo, Japan: 40 IU/μl)を加えたものとの比較を行った。フィブリン溶解の指標は、D-dimer assay kit (Diagnostica Stago, Parsippany, NJ)を用いて評価した。

In Vivo実験

ラット虹彩にYAG laser(Nd:1.2 mJ; YAG, Ellex Japan Inc, Osaka, Japan)を照射して、眼内フィブリンを作成したBrown-Norway ラット(male; age 8週齢, 250 g)。

その直後、眼に対して超音波を照射した。超音波強度は(1.0 MHz, intensity of 1.0 W/cm², ISPPA of 0.228 W/cm², duty cycle of 5.2%, pulse repetition frequency of 20 Hz)で5分間施行した。3日後にフィブリン形成の強さを定量した。フィブリン形成

の強さは、既報のグレーディングスケールにより4段階にわけた(+3～0)。

5) 未熟児網膜症診断に有用な無侵襲の網膜酸素飽和度測定装置の開発

主に2波長の分光画像を用いた眼底の酸素飽和度の計測の可能性を模索した。このために光学フィルタを用いて1組の分光画像を撮影するための試作撮像装置を開発する。また得られた分光画像から酸素飽和度を計算するソフトウェアを開発し動脈と静脈の分類実験を行う。

6) 未熟児網膜症患者における黄斑部層別機能解析のための局所網膜電図の応用

局所ERGの記録には、コーワ製の局所ERG記録装置(Kowa ER-80)を用いた。横臥位で眼底を観察するために、成人で記録する場合に用いる頭部固定台(顎台)をはずした状態で記録を行った。

今回の実験では小児のモデル動物として、生後3年(体重3.0 kg)のアカゲザルを用いた。

アカゲザルをケタミンとキシラジンの筋肉注射で全身麻酔した状態で、横臥位の体位とした。その後、顎台をはずした局所ERG装置のカメラをサル目の眼に接近させ、眼底を赤外線眼底カメラに映し出した状態で黄斑部に直径15度の刺激スポットを照射して黄斑部局所ERGを記録した。

7) 小児の眼圧測定におけるアイケア手持ち眼圧計の有用性に関する研究

年齢が6か月から15歳までの180人の小児を対象とした。眼圧測定は点眼麻酔を使わず、また上眼瞼を挙上せずに、NCTとアイケア手持ち眼圧計の両方で測定をした。アイケア手持ち眼圧計は、6回眼圧測定後に、ディスプレイ上には「P」の文字に続いて測定値が表示される。この値が6回の平均値であるが、「P」が点滅をしている場合は、測定値の標準偏差が高いことを示しており、バラツキの程度はバーの位置で示されている。バーが無い時は、標準偏差が低く信頼性の高い測定結果であることを意味しており、今回の研究ではバーが表示されなくなるまで眼圧測定をおこなった。両眼の眼圧が測定できたものを眼圧測定可能とした。またNCTとアイケア手持ち眼圧計の有用性についてはマクネマー検定を用いて検討した。

研究目的、内容についての十分な説明を行ったうえで、すべての対象者の両親から同意を得た。

8) 未熟児網膜症の視覚の早期評価

ビデオ(ソニーHDR-XR500V)にて暗室での瞳孔反応撮影を行い、視反応の早期評価への有用性を評価する。

正常乳幼児で、対光反射を記録する。撮影により得られる情報および、検査可能な下限の年齢を探ることを目標とした。

(倫理面への配慮)

1) ~ 3)、7)、8) 本研究における方法は、すべてが健康保険法上で承認されている医療行為であり、すべてにおいて、患者もしくは保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行っている。したがって、倫理的な問題はない。

4) 本研究は、鹿児島大学医学部倫理委員会承認のもとで行われた。

5) 現行の眼底カメラの分光分析が主体であり現時点で患者測定を行うことはなく、有害事象は生じ得ない。

6) 本研究は、名古屋大学医学部の実験動物委員会の承認の下で行なった。動物の苦痛は最小限とし、ARVOの動物実験取り扱い規約を遵守した。

C. 研究結果および考察

1) Aggressive posterior ROP/II型未熟児網膜症に対する早期硝子体手術の新生血管退縮効果

術前の蛍光眼底造影では、9眼で顕著な、2眼中中等度の色素漏出が、増殖組織から起こることが観察された。増殖組織内の新生血管が、高い活動性をもつことが示された。網膜血管の強い拡張と蛇行が10眼に、血管シャントが7眼にみられた。

硝子体手術後6-12日で、全例で網膜剥離は治癒し、網膜血管の拡張・蛇行は減弱した。また、全例で、増殖組織からの蛍光色素漏出が顕著に減弱した。

6-19か月(平均9.2月)の経過観察で、最終的には、血管新生増殖の再度の活動化や網膜の再剥離は起こらなかった。2眼で、残存増殖組織の収縮による網膜の牽引やひだ形成が起こったが、他では起こらず後極網膜は良好に保たれた。

ROPには劇症型とも言えるきわめて重症な病型(厚生省分類II型/国際分類 aggressive posterior ROP)が存在し、きわめて難治で、光凝固治療に抵抗し、重篤な網膜剥離に進行する。従来の硝子体手術では、網膜剥離の治癒率が60%以下であるが、治療できても網膜がすでに強く障害されており、光覚~手動弁程度の視力しか得られないものが大部分であった。しかしながら、我々は早期手術を開発し、これによって予後を顕著に改善することができることを、手術成績によって報告してきた。この手術の効果を解明する目的で、術前と術後経過を追って、蛍光眼底造影で新生血管の活動性を評価した。術後まもなくの新生血管増殖を検討したところ、予想以上に速やかに増殖の活動性が低下していることが判明した。この経過は、通常のROPの自然寛解や光凝固による沈静・瘢痕化に比べて、はるかに早い。

この早期手術は、効果の機転として、以下の2つが考えられる。まずは、増殖組織への

牽引の除去である。本手術の特徴は、新生血管を多く含むへ触ると大出血を起こすので、ここに触れることなく、周囲の正常硝子体線維を除去し、増殖が今後進行する足場を除くことにある。従来の血管培養細胞等の研究では、細胞に進展を加えると、増殖能が亢進することが示されている。正常硝子体線維は増殖組織を牽引・伸展する作用があるので、手術によって牽引を除去すれば、増殖能が低下することが考えられる。

次に、硝子体腔内の血管新生因子の除去が挙げられる。ROPの増殖において虚血部位から放出される血管新生因子が重要な役割を果たしていることは、周知の事実であり、光凝固はその産生を焼くことによって、産生を抑制するのが目的である。しかしながら、AP-ROPでは虚血状態が強く、血管新生因子の放出が大量であることが示唆されている。硝子体手術の灌流によって、血管新生因子が洗浄、除去されることも、大きな効用と考えられる。

本手術がひとたび行われれば、術前の光凝固が不足して血管新生因子の放出が続かない限り、新生血管増殖の活動性は抑制される。今回の検討によって、本手術の効果が予想以上に高く、かつ早期に発揮されることが判明した。本手術の導入によって、網膜全剥離へ進行するROP症例は、急速に減少しつつある。本術式は硝子体線維を除去するだけなので、従来の瘢痕期になってから増殖組織を除去する硝子体手術に比べて、技術的には簡単である。手術時期が早いために眼球が小さい点では、ある程度の習練を要するが、硝子体手術の専門家であれば、十分に施行可能である。今後は、手術器具や技術の洗練化を行うとともに、さらに広く普及に努めるべきである。

2) 未熟児網膜症の手術成績

研究対象の全期間(2006~2009年)で、stage 4Aでは復位率98%と良好な成績であったが、stage 4B, 5と病期が進行したものに関しては徐々に復位率が低下し、特にstage 5では52.5%と決して良好とは言えない成績であった。各年毎の症例数(眼数)と網膜復位率は、各年によって症例数のばらつきが大きいのが、各年で病期の違いによる手術成績に大きな変動はみられなかった。各年毎の症例数とその内訳で、2009年が9ヶ月間のデータであるが、2007年をピークとして症例数は徐々に減少傾向にある。また、病期が早い段階(stage 4A)で紹介される割合が徐々に高くなって来ている。

未熟児網膜症は小児失明原因の上位を占める重要な疾患である。未熟児網膜症に対する確立された標準的な治療法は網膜光凝固であるが、これを適切に行っても病状の進行が抑えられず、牽引性網膜剥離を発症し、硝子体手術を要する重症例が数%存在する。これまでは網膜剥離が全体に剥離 (stage 5) し、病状 (血管活動性) が低下してから、すなわち網膜剥離発症から1, 2ヶ月経過してから手術を行っていたが、これでは網膜の剥離に伴う変性が強くなり、解剖学的にも機能的にも手術成績は不良であった。

一方、最近、牽引性網膜剥離が一部発生した段階 (stage 4) で手術を行うことが提唱され、良好な成績が報告されている。ただ、現在のところ、未熟児網膜症に対する早期硝子体手術を行っているのはごく一部の施設であるので、全国の数箇所の拠点病院で治療が行えることを目指して術式を標準化することが研究の目的である。まず、今年度は当院で早期硝子体手術が本格的に導入された2006年以降の未熟児網膜症に対する硝子体手術の治療成績を検討した。

今回の検討では当科で早期硝子体手術が本格的に導入された2006年以降、2009年までの未熟児網膜症に対する硝子体手術の治療成績に関して検討した。その結果、stage 4Aの網膜復位率は98%と極めて良好であったことが判明した。しかし、病期が進んだ症例では網膜復位率が徐々に低下し、特にstage 5では半数程度しか網膜復位が得られていないという不良な成績であった。このことから病期が進行する前、すなわちstage 4Aで手術を行うべきであると考えられる。

また、多少のばらつきはあるが、今回の研究期間内だけでも進行したstage 5症例数が減少する傾向がみられた。特に2009年では3眼 (20%) とこれまでの中で最小の割合となった。これは早期硝子体手術の有用性が論文、学会等で発表されており、未熟児網膜症の初期治療、すなわち網膜光凝固に携わっている眼科医に対する啓蒙が適切になされつつあるためかと思われた。

対象患者の年齢が小さく、視機能の結果についてのデータが測定できておらず、今回の手術成績の検討は解剖学的復位率のみで行なわざるを得なかった。Stage 4Aで手術を行った症例では (0.4) 以上の視力が得られている症例も多く、今後、患児の成長を待って、詳しい視機能の検討も進めたい。

3) 東北地方における未熟児網膜症拠点病院の創設と集中化モデル事業に関する研究

福島県内には9施設のNICUがあり7施設には眼科医が常勤している。9施設全てに網膜光凝固装置が配備されていた。福島県立医大の関連施設は

6施設である。未熟児網膜症および小児網膜疾患に対する手術施設は、福島県立医科大学 (施設A) のみである。福島県立医科大学関連6施設において未熟児網膜症に対する網膜光凝固は過去2年間で計32件 (2008年 16件、2009年 16件) 行われていた。

未熟児網膜症に対する硝子体切除術は、施設Aにおいて2008年 2例2眼、2009年1例 2眼に対しておこなわれた。

15才以下の小児に対する網膜手術は施設Aで2008年9症例11眼、2009年16例19眼に対しておこなわれた。

小児網膜疾患の検査には双眼倒像鏡による眼底検査、Bモード超音波断層検査が主におこなわれていたが、眼底写真が撮影されていたものは1件もなかった。その理由は、撮影装置が設置されていないためであった。未熟児網膜症所見に関しては各施設で記載法が異なっており、施設間の連携のためには不十分であった。手術時の所見は、磁気記録媒体に保存されていた。

小児の硝子体手術に対しては、23ゲージ、25ゲージのスマールゲージ硝子体手術器具が用いられた。本年度、術中の眼底観察のために小口径高屈折硝子体手術用コンタクトレンズが導入された。

未熟児網膜症治療のための新生児搬送は2件有り、いずれも車両を用いた搬送であった。

地方の医師数の急激な減少にともない、診療科ごとの医師数偏在も著しい。未熟児網膜症の治療には、産科、小児科、眼科の協力体制が重要であるが、医師が偏在する地方では十分な未熟児網膜症治療を提供することが極めて困難となっている。この問題の解決には、拠点化された病院の創設と医療ネットワークシステムの確立により過不足のない未熟児網膜症医療を将来的に構築することが必要である。

ネットワークの構築に当たっては設備の充実や搬送ルートの確保などハード面での整備と連携のための人的配備並びに標準化されたプロトコールに基づく情報共有化などのソフト面での整備が必要である。本研究では、設備の整備状況の調査ならびに共通の治療指針に基づいた医療連携の可能性について検討する。共通の治療指針については、東らにより報告された新規手術法に基づいた治療指針を用い医療ネットワークにおける運用上の有用性を検討する。

今回は、東北地方での未熟児網膜症拠点病院の創設と医療ネットワークシステムの確立に向け、まず福島県内における未熟児網膜症治療対象患者数の把握と施設の整備状況の調査を行った。

未熟児網膜症の治療装置である網膜光凝固装

置は、NICUのある9施設全てに配備されていたが、眼科医は7施設にしか常勤しておらず、NICUの数に対し、眼科医が不足していると考えられた。未熟児網膜症の評価に関しては各施設の担当医または非常勤医師が当たっているが、小児網膜疾患を含め未熟児網膜症に対する研修を受けていない眼科医が担当していることも多く、その評価は、一定しないことも多かった。新規手術基準に基づき治療を展開するに当たっては、病期診断の精度向上、共有化が問題であると考えられた。対策として、卒後研修制度の中での未熟児網膜症診断治療の必修化、小児眼科医の育成並びに未熟児網膜症に対する研修の強化、小児の眼底写真記録装置の配備による眼底所見の共有化などが必要であると考えられた。

手術施設に関しては、関連施設を含めた手術症例が年間1~2症例であることから1施設で対応が十分であると考えられた。今回の対象施設間での対象患児の輸送は、車両による搬送で対応できているが、より広域での運用を視野に入れた場合、ヘリコプター搬送を活用した搬送システムの整備構築が必要であると考えられる。

4) 硝子体術後フィブリン除去に関する研究

In Vitro実験

超音波照射により、試験管内のフィブリンはただちに溶解した。D-dimerは超音波照射により有意に増加していた。

In Vivo実験

無治療コントロール群では、平均フィブリン量は 1.4 ± 0.21 であった。tPA結膜下注入群の平均フィブリン量は 1.2 ± 0.19 、一方超音波照射群は 0.75 ± 0.13 、超音波照射+tPA投与群は 0.71 ± 0.11 であった。コントロール vs 超音波照射; $P < 0.05$ 、コントロール vs 超音波照射+tPA; $P < 0.01$ 。

超音波照射後の表面温度は、以下の条件下で 34°C であった：frequency of 1.0 MHz, intensity of 1.0 W/cm^2 , ISPPA of 0.156 W/cm^2 , duty cycle of 100%, pulse repetition frequency of 20 Hz, 5 分間。

組織学的検索では、角膜、眼内組織全てにおいて有意な変化は見られなかった。

硝子体手術後炎症は、術後経過を左右する重要な因子である。特に炎症が強くなりフィブリン膜が形成されると、炎症が遷延するのみならず、そこを足場として増殖組織が形成されて、治療が成功しない。未熟児を含む若年者は一般的に術後炎症が強く術後フィブリン形成は重要問題である。

このフィブリン膜除去のために、眼内に直接薬物注射する方法があるが、眼内注射は侵襲が大きいため汎用され得ない。未熟児や幼年者のように治療協力が得られない場合、施行は不可能ともいえる。

外表超音波照射による血栓溶解法は、体表から超音波を照射して、その機械エネルギーにより血栓を溶解する方法である。同法は、被治療者が苦痛を感じることなく施行可能な方法であり、近年大きな注目を集めている。主に脳血栓の治療に応用研究が進んでいるが、本法を眼科領域に応用した研究はない。本法が臨床応用されれば、未熟児のみならず、認知症患者などの治療にも大きな効果が期待できる。

そこで本研究では、本法を眼内フィブリン治療に応用する基礎研究を行うことを目的とした。

未熟児や幼年者では、外科的侵襲後の組織反応が強いことが知られている。眼組織でもこのことは例外でなく、未熟児網膜症治療に用いられている網膜光凝固術、硝子体手術後の炎症は強い。

その結果、眼内にフィブリンが析出して、治療成績を不十分なものに行っている可能性がある。そこでそのフィブリンを非侵襲的方法で消去するために、超音波を用いる方法を考案し基礎研究を行った。その結果、in vitro、in vivoともにtPAと同等以上の効果が確認された。特にtPAと併用すると、効果は著しく増大した。つまり、超音波照射治療は、眼内フィブリン除去に十分な効果が期待できると言える。

臨床応用の問題点として、超音波照射に特徴的な問題がある。最大のものは、超音波照射による局所温度の上昇である。そこで、実験で用いた最大の強さをラット眼に5分間照射したが、最高温度は 34°C であり、十分に臨床応用可能なものであった。一方、深部組織の影響を形態学的に解析したが、その結果においても明らかな有害事象は認められなかった。

以上から、本法は臨床応用するのに十分な有効性、安全性を持つ方法であると考えられる。今後は臨床応用の安全性を確立すべく、大型動物あるいは人における応用法を探ってゆく予定である。

5) 未熟児網膜症診断に有用な無侵襲的網膜酸素飽和度測定装置の開発

<分光イメージング装置の開発>

血中のヘモグロビンが酸素の結合状態によって吸光度が異なる点と変化しない点が存在することを利用して、干渉フィルタ2枚(545nm:

・・・=3.7nm, 560nm: ・・・=4.3nm)と眼底カメラ(TOPCON社)内臓のフラッシュランプを用いて眼底の2波長同時撮影装置の開発を行った。545nmはヘモグロビンと酸素の結合状態によらず等しい吸収を有しており、560nmでは吸収率が結合状態に依存する。各波長で撮影した眼底画像では、視神経乳頭から延びる静脈と動脈が撮影されていることがわかる。

<血中酸素飽和度計測ソフトウェアの開発>

血中酸素飽和度は吸光度の異なる2波長の光学密度比 (ODR) に比例するため、分光イメージング装置で得られた画像から血管部の反射強度を測定し、各波長での光学密度(OD)から算出できる。しかし、眼球という生体での計測では光路上の組織や眼球表面の曲面形状の影響を容易に計測出来ないうえ、眼底のメラニン色素なども反射強度に寄与することから、これらの影響を除去しなければ血管内部のヘモグロビンによる反射強度を得ることが出来ない。そこで次の仮定を考える。

- 眼底の表面形状による入射光強度の変化は、血管よりも十分に大きなスケールである。
- 眼底のメラニン色素はほぼ一様で、変動は血管よりも十分に大きなスケールである。
- 眼底表面の血管の反射光強度は、入射光のメラニン色素による減衰とヘモグロビンによる減衰の積に比例する。

この仮定では、血中ヘモグロビンによる光学密度はメラニン色素により減衰された光を入射光と仮定し、これと反射光との比率と考えることが出来る。メラニン色素および表面形状の影響は血管よりも十分に大きいとの仮定から、血管上の仮定される入射光は、周囲の血管外の反射光とほぼ等しいと考えることが出来る。そこで分光画像からモフオロジーによるclosing演算の結果を入射光強度 I_0 と仮定し、光学密度比を計算した。Closing演算で得られたそれぞれの波長の I_0 を、OD、Fig.5にODR、Fig.6に閾値を0.77とした場合の動静脈の分類結果で、動脈、静脈を分類した。

未熟児網膜症(ROP)は、網膜血管が未熟な段階で出生した患児が、比較的高濃度の酸素状況に置かれることによって眼内に新生血管や増殖性変化が生じる網膜疾患である。ROPの治療としては、無血管領域に対するレーザー光凝固や手術(バックリング手術あるいは硝子体手術)が行われる。しかしながら、治療が奏功したとしても患児は様々な程度の視機能障害を残すことが多い。このようなROPの症例の網膜機能、特に治療後の網膜中心部(黄斑部)の層別機能の状態についてはこれまでほとんど知られていない

我々の開発した現行機では眼底像からの分光分析で動静脈の分離が可能となった。今後機器の改良を進めると同時に、倫理委員会申請後疾患眼への応用も念頭に研究を進め、本研究の可能性を検討する。

6) 未熟児網膜症患者における黄斑部層別機能解析のための局所網膜電図の応用

3kgのサルを全身麻酔させた状態で眼底を観察し、黄斑部を光刺激しているところをカメラで撮影した。赤外線眼底カメラで眼底を観察しながら、確実に黄斑部を円形スポットで刺激でき

た。ここでは、刺激 30 cd/m^2 、背景光は 3 cd/m^2 を使用して500回の加算を用いた。

サルの黄斑部を刺激することによって得られた局所ERG波形では、a波、b波だけでなく、網膜内層に起源を有する律動様小波(OP波)もきれいに記録できていることがわかった。

黄斑部機能を他覚的に評価する検査手段としては黄斑部局所網膜電図(黄斑部局所ERG)が知られているが、この検査法がROPの患児あるいはROPの治療後に行われたことはない。ROPの患児において残存している黄斑部の視機能を層別に解析する事は非常に重要であり、これによって得られる結果は将来のROPの治療方針や視機能訓練に役立つと考えた。そこで今回我々は、ROPの小児から信頼性ある黄斑部局所ERGを記録する方法を検討することを目的とし、このために全身麻酔状態の体重3kgのサルを患児に想定して、横臥位のサルから信頼性ある黄斑部局所ERGを記録するための方法とプロトコールについて検討した。

黄斑部局所ERGは三宅によって赤外線眼底カメラ型の装置が開発されてから多くの臨床応用例が報告されている。しかし全身麻酔の小児から黄斑部局所ERGを記録した報告はみられない。もしもこれが可能になれば、多くの小児の網膜疾患の黄斑部機能評価に新たな知見が得られる可能性がある。治療後のROPの患児においても、網膜のどの層にどの程度の障害を残しているのかを他覚的に知ることが出来るため興味深い。

7) 小児の眼圧測定におけるアイケア手持ち眼圧計の有用性に関する研究

アイケア手持ち眼圧計を用いた場合160人(88.9%)の小児で眼圧測定が可能であったが、NCTでは130人(72.2%) ($P < 0.001$)であった(表1)。6歳以下ではアイケア手持ち眼圧計のほうが有意にNCTに比べ眼圧測定可能であったが、7歳以上では両機器の間に差を認めなかった。

アイケア手持ち眼圧計とNCTの平均眼圧差は右眼で $0.90 \pm 6.40 \text{ mmHg}$ 、左眼で $1.18 \pm 6.19 \text{ mmHg}$ であった。

未熟児網膜症は重症な視力障害をきたすが、その治療方法は徐々に進歩している。

早期の硝子体手術によって重症未熟児に対する治療が行われ、しばしば日常生活に不自由のない視力が得られるようになった場合、次に視力評価方法が重要となってくる。多数の施設で未熟児網膜症手術が行われるようになった場合には、より簡便に視力が評価できる方法を開発していくことが必要である。そこで、非接触式眼圧計(non-contact tonometer: NCT)とアイケア手持ち眼圧計の小児の眼圧測定における有用性につい

て検討した。

NCTは角膜に空気を噴射させて眼圧を測定するが、小児ではその刺激を嫌う場合がある。それに対し、アイケア手持ち眼圧計は何も感じないうちに眼圧測定が終わることから、今回の結果になったのではないかと考えられる。

8) 未熟児網膜症の視覚の早期評価

正常乳幼児10名(年齢6カ月~3歳)で撮影を試みた。全例で瞳孔の撮影が可能であった。対光反射を撮影すると同時に、撮影した全例から眼底からの反射や角膜反射の撮影と観察が可能だった。

これまでの乳児の視力評価方法としては、VEPやPL視力検査が行われてきたが、いずれも特殊な装置を必要とし、検査時間が長くなったり、検査のための鎮静が必要だったりする。

そこで、簡便に乳児の視力を評価する方法の開発を行うことを目的とした。

近年の家庭用ビデオ撮影装置は、暗室でも撮影が十分可能であることから、瞳孔の撮影および観察に十分に対応可能である。離れたところからのビデオ撮影は、乳児を泣かすことなく可能であることから、他の眼科検査に先だって行うことにより、有用な情報を得る可能性がある。

特に、瞳孔からの反射(red reflex)、角膜反射を確認することで、眼位および中間透光体の観察までが可能である。今後、瞳孔の大きさや縮瞳の程度を解析することによって、新生児期の重篤な視力障害の早期発見に利用できる可能性がある。

D. 結論

Aggressive posterior ROP/II型未熟児網膜症に対する早期硝子体手術の効果について、術前と術後の蛍光眼底造影によって、新生血管退縮を評価した。全例で、術後1-2週以内の早期に、新生血管からの蛍光色素漏出が著明に減弱しており、本手術が新生血管の活動性を早期から強く抑制することが示され、本手術の有効性が証明された。

硝子体手術成績を検討した結果、stage 4Aに対する手術成績は良好であるが、stage 5に対するそれは極めて不良である。全身状態が許せば、stage 4Aの段階で硝子体手術を積極的に行うべきであると考えられた。

未熟児網膜症治療の拠点病院の整備、医療ネットワークの構築に当たっては、治療設備面では充足しているが、診断面での精度の向上、搬送システムの整備が必要であると考えられた。

超音波照射による眼内フィブリン消去法は、in vitroおよびラットin vivo実験において有効である。本研究を進展させることで、未熟児網膜症診断に有用な無侵襲の網膜酸素飽和度測定装置の開発

の可能性が期待できる。

全身麻酔で横臥位の状態の小児から黄斑部局所ERGを記録することが可能であることがわかった。今後は、手術室という電気ノイズの比較的多い環境下でどの程度のレベルで黄斑部局所ERGの記録を小児から記録ができるかを実際に確認する必要がある。

眼圧測定法を検討し、7歳以上ではほぼ全ての小児でNCTとアイケア手持ち眼圧計ともに眼圧測定が可能であったが、6歳以下では明らかにアイケア手持ち眼圧計のほうが眼圧測定に優れていた。

小児視力評価を検討し、対光反射の家庭用ビデオ撮影は生後6カ月以上の乳幼児で可能である。今後は片眼および両眼の視力不良な乳幼児に対して、Teller Acuity Card、視運動生眼振と併用しながら検査の精度および可能率について検討していく予定である。

E. 健康危険情報

該当する危険 / なし

F. 研究発表

1. Kobayashi Y, Yamada K, Ohba S, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in two Japanese children's hospitals. *Jpn J Ophthalmol*. 2009; 53: 384-388.
2. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Evaluation of scleral buckling for stage 4A retinopathy of prematurity by fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:544-550.
3. Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009; 116: 1377-1382.
4. 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* 2009; 116:2442-2447.
5. Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Congenital rotated macula with good vision and binocularity. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53:452-454.
6. Yokoi T, Nakagawa A, Matsuoka K, Koide R, Azuma N. Analysis of pathology in type I Stickler syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 247:715-718.
7. 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* 2009; 32:999-1003.
8. Saito R, Yamasaki T, Nagai Y, Wu J, Kajih H, Yokoi T, Noda E, Nishina S, Niwa H, Azuma N, Katada T, Nishina H. CrxOS maintains self-renewal of murine embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390: 1129-1135.
 9. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Fukami M, Ogata T. Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:756-764.
 10. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity after Early Vitreous Surgery. *Am J Ophthalmol* 2010, in press.
 11. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：液晶視力表システムチャート SC-2000 によるロービジョン児のコントラスト視力測定と遮光レンズの効果. *眼臨紀* 2010 ; 3:70-73.
 12. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴. *眼臨紀* 2010 ; 3: in press.
 13. 東 範行：未熟児網膜症の最新の医療. *医療* 2010;62: In press
 14. 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* 2008;226:965-972.
 15. 東 範行：未熟児網膜症の診断と治療. *日本眼科医会* 2010; In press.
 16. 平岡美依奈・東 範行：未熟児網膜症. *Current Therapy* 2009;27:902-906.
 17. 東 範行：未熟児網膜症診療ー最近の考え方. *あたらしい眼科* 2009; 26: 433.
 18. 東 範行：II型/Aggressive Posterior ROPに対する硝子体手術の適応と時期. *あたらしい眼科* 2009; 26: 473-480.
 19. 東 範行・平岡美依奈：未熟児網膜症眼底アトラス. *エルゼヴィア* 2009.
 20. 東 範行：未熟児網膜症. *視能訓練士用語解説辞典 メディカル葵* 2010; In press.
 21. 東 範行：網膜裂孔. *視能訓練士用語解説辞典 メディカル葵* 2010; In press.
 22. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Simultaneous Analyses of Vitreous Levels of 27 Cytokines in Eyes with Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* (in press)
 23. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous Levels of Erythropoietin and Vascular Endothelial Growth Factor in Eyes with Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2009;116: 1599-603.
 24. Sato T, Kusaka S, Hashida N, Saishin Y, Fujikado T, Tano Y. Comprehensive Gene Expression Profile in Murine Oxygen-induced Retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:96-103.
 25. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. The subfoveal choroidal thickness following treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, in press.
 26. Saito M, Shiragami C, Shiraga F, kano M, Iida T. Comparison of intravitreal triamcinolone acetamide with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol*, in press.
 27. Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D. Combined cases of polypoidal choroidal vasculopathy and typical age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, in press.
 28. Tano Y, Ohji M, Iida T, Ishibashi T, Ishida S, et al. EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, in press.
 29. Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Yamashiro K, Shimada N, Obno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yoshimura N, Matsuda F. A genome-wide association analysis identified a novel susceptible locus for pathological myopia at 11q24.1. *PLoS Genetics*, in press.
 30. Nakanishi H, Gotoh N, Yamada R, Yamashiro K, Otani A, Hayashi H, Tsujikawa A, Shimada N, Obno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N. ARMS2/HTRA1 and CFH polymorphisms are not associated with choroidal neovascularization in highly myopic eyes of elderly Japanese population. *Eye*, in press.
 31. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Abe T, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, Nishida K. Panretinal photocoagulation induces pro-inflammatory cytokines and macular thickening in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:1617-1624,2009.
 32. Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Yamada R, Otani A, Tsujikawa A, Yamashiro K,

- Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N.
ARMS2(LOC387715)variants in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration and polypoidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 147:1037-1041,2009.
33. Koizumi H, Iida T, Mori T, Furuta M, Yannuzzi LA. Retinal arteriolar macroaneurysm and congenital retinal macrovessel. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging* 40: 513-515, 2009.
 34. Kaneko H, Iida T, Ishiko H, Ohguchi T, Ariga T, Tagawa Y, Aoki K, Ohno S, Suzutani T. Analysis of the complete genome sequence of epidemic keratoconjunctivitis-related human adenovirus type 8, 19, 37 and a novel serotype. *J Gen Virol* 90: 1471-1476, 2009.
 35. Sekiryu T, Iida T, Maruko I, Horiguchi M. Clinical application of autofluorescence densitometry with a scanning laser ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:2994-3002, 2009.
 36. Furuta A, Nakadomari S, Misaki M, Miyauchi S, Iida T. Objective perimetry using functional magnetic resonance imaging in patients with visual field loss. *Experimental Neurology* 217:401-406, 2009.
 37. Maruko I, Iida T, Sekiryu T, Saito M. Morphologic changes in the outer layer of the detached retina in rhegmatogenous retinal detachment and central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 147:489-494, 2009.
 38. Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Otani A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N. Absence of association between COL1A1 polymorphisms and high myopia in the Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:544-550, 2009.
 39. Fujiwara T, Iida T, Saito K, Maruko I. Arteriolar macroaneurysm on the optic disc associated with branch retinal vein occlusion. *Retinal Cases & Brief Reports* 3:21-23,2009.
 40. Furuta M, Iida T, Kishi S. Foveal thickness can predict visual outcome in patients with persistent central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 223:28-31, 2009.
 41. 野地裕樹, 古田実, 石龍鉄樹, 飯田知弘. 経過観察で症状改善した網膜色素上皮線種の1例. あたらしい眼科, 印刷中
 42. 大口泰治, 丸子一朗, 古田実, 飯田知弘. 急性網膜壊死様の眼底所見を示した悪性リンパ腫の1例. 眼科, 印刷中
 43. 小島 彰, 寺島寛隆, 宮坂英世, 室井 繁, 飯田知弘. スズメバチによる角膜蜂刺症の1例. 眼科 印刷中.
 44. 伊勢重之, 丸子一朗, 神田尚孝, 飯田知弘. 両眼性の脈絡膜新生血管を伴うVogt-小柳—原田病の1例. *臨眼* 63: 1738-1741, 2009.
 45. 原田 学, 森 隆史, 橋本禎子, 八子恵子, 飯田知弘: 輪部デルモイドに対する層状角膜移植術の予後. *眼科* 51: 1155-1161, 2009.
 46. 齋藤昌晃, 永山 大, 飯田知弘. ポリープ状脈絡膜血管症に対する光線力学的療法の長期成績. *日眼会誌* 113:792-799, 2009.
 47. 近藤剛史, 丸子一朗, 石龍鉄樹, 飯田知弘. 臨床報告 先天性眼トキソプラズマ症の再発性網脈絡膜炎の1例. *眼科* 51: 807 -811, 2009.
 48. Yamashita T, Ohtsuka H, Arimura N, Sonoda S, Kato C, Ushimaru K, Hara N, Tachibana K, Sakamoto T. Sonothrombolysis for intraocular fibrin formation in an animal model. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Nov;35(11):1845-53.
 49. 中村 大輔, 吉永 幸靖, 江内田 寛, 岡田 龍雄, 石橋 達朗. 多波長分光画像による眼底酸素飽和度の計測光アライアンス (2009.3)
 50. Nonobe NI, Kachi S, Kondo M, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*. 2009;29:579-585.
 51. Kurimoto Y, Kondo M, Ueno S, et al. Asymmetry of focal macular photopic negative responses (PhNRs) in monkeys. *Exp Eye Res*. 2009;88:92-98.
 52. Mitsuyo Kageyama, Kazuyuki Hirooka, Tetsuya Baba, Fumio Shiraga. Comparison of iCare rebound tonometer with noncontact tonometer in healthy children. *J Glaucoma* in press
 53. Motoko Maekawa, Yoshimi Iwayama, Kazuhiko Nakamura, Miho Sato (他9名) A novel missense mutation (Leu46Val) of PAX6 found in an autistic patient. *Newscienceletters* 462 267-271 (2009)
 54. Akiko Hikoya, Miho Sato (他4名) Central corneal thickness in Japanese children. *Jpn J Ophthalmol* 53, 7-11(2009)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
眼内超音波照射用プローブ (開示中)
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他

Aggressive posterior ROP/Ⅱ型未熟児網膜症に対する早期硝子体手術による
新生血管退縮の効果に関する研究

研究分担者 東 範行 国立成育医療センター眼科医長

研究要旨：Aggressive posterior ROP/Ⅱ型未熟児網膜症に対する早期硝子体手術の効果を解明する目的で、7例11眼において、術前と術後経過を追って、蛍光眼底造影で新生血管退縮を評価した。全例で、術後1-2週以内の早期に、新生血管からの蛍光色素漏出が著明に減弱していた。牽引を除去するとともに、硝子体腔の血管新生因子を洗浄することによって、新生血管の活動性を強く抑制することが推測され、本手術の有効性が示された。

A. 研究目的

ROPには劇症型とも言えるきわめて重症な病型（厚生省分類Ⅱ型/国際分類 aggressive posterior ROP）が存在する。このⅡ型/aggressive posterior ROP（AP-ROP）はきわめて難治で、光凝固治療に抵抗し、重篤な網膜剥離に進行する。従来の硝子体手術では、網膜剥離の治癒率が60%以下であるが、治療できても網膜がすでに強く障害されており、光覚～手動弁程度の視力しか得られないものが大部分であった。しかしながら、我々の開発した早期手術によって、予後を顕著に改善することができ、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。今回は、AP-ROPに対する早期硝子体手術の効果を解明する目的で、術前と術後経過を追って、蛍光眼底造影で新生血管の活動性を評価した。

B. 研究方法

早期硝子体手術を行った7例11眼（男児1例、女児6例）を対象とした。出生時は、在胎23-28週（平均25週）、体重389-1,194g（平均734g）で、いずれの症例も、AP-ROPは眼底全周に新生血管の立ち上がりが起こっており、早期に十分に光凝固を行っても沈静化せず、網膜剥離が起こり始めたため、硝子体手術を行った。手術前の網膜剥離の程度は、stage 4Aが10眼、stage 4Bが1眼であった。術前と、術後1-2週、1-3か月後に蛍光眼底造影を行って、増殖組織の活動性を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究における方法は、すべてが健康保険法上で承認されている医療行為であり、すべてにおいて、患者もしくは保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行っている。したがって、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

術前の蛍光眼底造影では、9眼で顕著な、2眼中で中等度の色素漏出が、増殖組織から起こることが観察された。増殖組織内の新生血管が、高い活動性をもつことが示された。網膜血管の強い拡張と蛇行が10眼に、血管シャントが7眼にみられた。

硝子体手術後6-12日で、全例で網膜剥離は治癒し、網膜血管の拡張・蛇行は減弱した。また、全例で、増殖組織からの蛍光色素漏出が顕著に減弱した。

6-19か月（平均9.2月）の経過観察で、最終的には、血管新生増殖の再度の活動化や網膜の再剥離は起こらなかった。2眼中、残存増殖組織の収縮による網膜の牽引やひだ形成が起こったが、他では起こらず後極網膜は良好に保たれた。

D. 考察

これまでの我々は、AP-ROPに対して早期硝子体手術が有効であることを、手術成績によって報告してきた。今回は、蛍光眼底造影によって術後まもなくの新生血管増殖を検討したが、予想以上に速やかに増殖の活動性が低下していることが判明した。この経過は、通常のROPの自然寛解や光凝固による沈静・癬痕化に比べて、はるかに早い。

この早期手術は、効果の機転として、以下の2つが考えられる。まずは、増殖組織への牽引の除去である。本手術の特徴は、新生血管を多く含むへ触ると大出血を起こすので、ここに触れることなく、周囲の正常硝子体線維を除去し、増殖が今後進行する足場を除くことにある。従来の血管培養細胞等の研究では、細胞に進展を加えると、増殖能が亢進することが示されている。正常硝子体線維は増殖組織を牽引・伸展する作用があるので、手術によって牽引を除去すれば、増殖能が低下することが考えられる。

次に、硝子体腔内の血管新生因子の除去が挙げられる。ROPの増殖において虚血部位から放出される血管新生因子が重要な役割を果たしていることは、周知の事実であり、光凝固はその産生の場を焼くことによって、産生を抑制するのが目的である。しかしながら、AP-ROPでは虚血状態が強く、血管新生因子の放出が大量であることが示唆されている。硝子体手術の灌流によって、血管新生因子が洗浄、除去されることも、大きな効用と考えられる。

本手術がひとたび行われれば、術前の光凝固が不足していて血管新生因子の放出が続かない限り、新生血管増殖の活動性は抑制される。今回の検討によって、本手術の効果が予想以上に高く、かつ早期に発揮されることが判明した。本手術の導入によって、網膜全剥離へ進行するROP症例は、急速に減少しつつある。本術式は硝子体線維を除去するだけなので、従来の瘢痕期になってから増殖組織を除去する硝子体手術に比べて、技術的には簡単である。手術時期が早いために眼球が小さい点では、ある程度の習練を要するが、硝子体手術の専門家であれば、十分に施行可能である。今後は、手術器具や技術の洗練化を行うとともに、さらに広く普及に努めるべきである。

E. 結論

Aggressive posterior ROP/II型未熟児網膜症に対する早期硝子体手術の効果について、術前と術後の蛍光眼底造影によって、新生血管退縮を評価した。全例で、術後1-2週以内の早期に、新生血管からの蛍光色素漏出が著明に減弱しており、本手術が新生血管の活動性を早期から強く抑制することが示され、本手術の有効性が証明された。

F. 健康危険情報

該当する危険 / なし

G. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

1. Kobayashi Y, Yamada K, Ohba S, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Ocular manifestations and prognosis of shaken baby syndrome in two Japanese children's hospitals. *Jpn J Ophthalmol*. 2009; 53: 384-388.
2. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Evaluation of scleral buckling for stage 4A retinopathy of prematurity

by fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:544-550.

3. Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009; 116: 1377-1382.
4. 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* 2009; 116:2442-2447.
5. Suzuki Y, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Congenital rotated macula with good vision and binocularity. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53:452-454.
6. Yokoi T, Nakagawa A, Matsuoka K, Koide R, Azuma N. Analysis of pathology in type I Stickler syndrome. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 247:715-718.
7. 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* 2009 32:999-1003.
8. Saito R, Yamasaki T, Nagai Y, Wu J, Kajihō H, Yokoi T, Noda E, Nishina S, Niwa H, Azuma N, Katada T, Nishina H. CrxOS maintains self-renewal of murine embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390: 1129-1135.
9. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Fukami M, Ogata T. Heterozygous OTX2 mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:756-764.
10. Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N. Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity after Early Vitreous Surgery. *Am J. Ophthalmol* 2010, in press.
11. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：液晶視力表システムチャート SC-2000 によるロービジョン児のコントラスト視力測定と遮光レンズの効果. *眼臨紀* 2010 ; 3:70-73.
12. 伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東 範行：国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴. *眼臨紀* 2010 ; 3: in press.

総説

1. 東 範行：未熟児網膜症の最新の医療. 医療 2010;62: In press
2. 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 2008;226:965-972.
3. 東 範行：未熟児網膜症の診断と治療. 日本眼科医会 2010; In press.
4. 平岡美依奈・東 範行：未熟児網膜症. Current Therapy 2009;27:902-906.
5. 東 範行：未熟児網膜症診療－最近の考え方. あたらしい眼科 2009; 26: 433.
6. 東 範行：II型/Aggressive Posterior ROPに対する硝子体手術の適応と時期. あたらしい眼科 2009; 26: 473-480.

著書

1. 東 範行・平岡美依奈：未熟児網膜症眼底アトラス. エルゼヴィア 2009.
2. 東 範行：未熟児網膜症. 視能訓練士用語解説辞典 メディカル葵 2010; In press.
3. 東 範行：網膜裂孔. 視能訓練士用語解説辞典 メディカル葵 2010; In press.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
4. その他

未熟児網膜症の手術成績

研究分担者 不二門尚 大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学教授

研究要旨：2006～2009年の期間に当院で硝子体手術を行った重症未熟児網膜症(stage 4A,4B,5)76例 124眼の手術成績（解剖学的網膜復位率）を検討した。stage 4Aでは復位率が98%と極めて良好であったが、stageが進行するにしたがい、成績は不良となり、stage 5では復位率が52.5%であった。Stage 4Aの段階で早期に硝子体手術を行うべきであると考えられた。

A. 研究目的

未熟児網膜症は小児失明原因の上位を占める重要な疾患である。未熟児網膜症に対する確立された標準的な治療法は網膜光凝固であるが、これを適切に行っても病状の進行が抑えられず、牽引性網膜剥離を発症し、硝子体手術を要する重症例が数%存在する。これまでは網膜剥離が全体に剥離(stage 5)し、病状（血管活動性）が低下してから、すなわち網膜剥離発症から1, 2ヶ月経過してから手術を行っていたが、これでは網膜の剥離に伴う変性が強くなり、解剖学的にも機能的にも手術成績は不良であった。

一方、最近、牽引性網膜剥離が一部発生した段階(stage 4)で手術を行うことが提唱され、良好な成績が報告されている。ただ、現在のところ、未熟児網膜症に対する早期硝子体手術を行っているのはごく一部の施設であるので、全国の数箇所の拠点病院で治療が行えることを目指して術式を標準化することが研究の目的である。まず、今年度は当院で早期硝子体手術が本格的に導入された2006年以降の未熟児網膜症に対する硝子体手術の治療成績を検討する。

B. 研究方法

対象は2006年1月～2009年9月に大阪大学医学部附属病院で硝子体手術を行い、術後3ヶ月以上の経過観察が可能であった重症未熟児網膜症76例124眼である。内訳はstage 4A(黄斑部を含まない部分網膜剥離)52眼、stage 4B(黄斑部を含まない部分網膜剥離)24眼、stage 5(網膜全剥離)48眼である。各年毎の症例の内訳、治療成績に関して検討した。

(倫理面への配慮)

今回の検討では個人名が明らかになることは一切ない。また、硝子体手術を施行しないとより病状が進行し、失明する可能性が高い症例に対するものであるため、倫理的な問題はないと考え

られる。

C. 研究結果

図1に研究対象の全期間(2006～2009年)の病期毎の症例数(眼数)と硝子体手術後の網膜復位率を示す。stage 4Aでは復位率98%と良好な成績であったが、stage 4B, 5と病期が進行したのものに関しては徐々に復位率が低下し、特にstage 5では52.5%と決して良好とは言えない成績であった。図2～5に各年毎の症例数(眼数)の内訳と網膜復位率を示す。各年によって症例数のばらつきが大きいですが、各年で病期の違いによる手術成績に大きな変動はみられなかった。図6に各年毎の症例数とその内訳を示す。2009年が9ヶ月間のデータであるが、2007年をピークとして症例数は徐々に減少傾向にある。また、病期が早い段階(stage 4A)で紹介される割合が徐々に高くなって来ている。

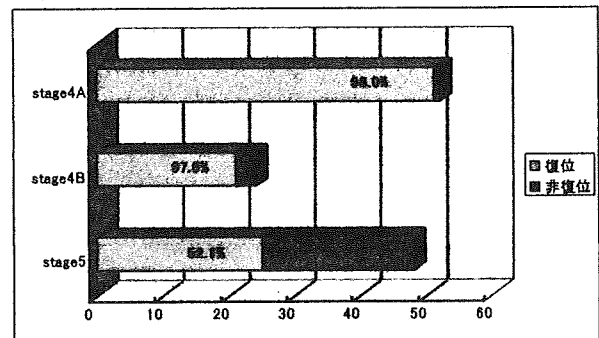


図1 2006-2009年 症例の病期内訳と網膜復位

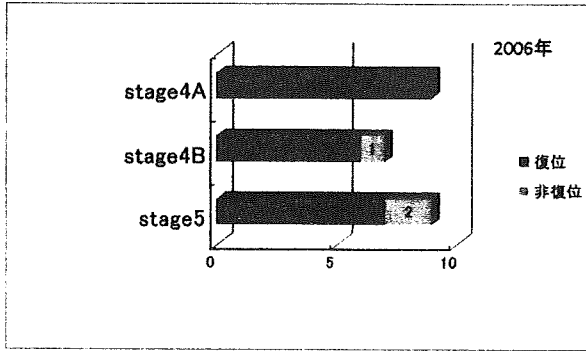


図2 2006年 症例の病期内訳と網膜復位

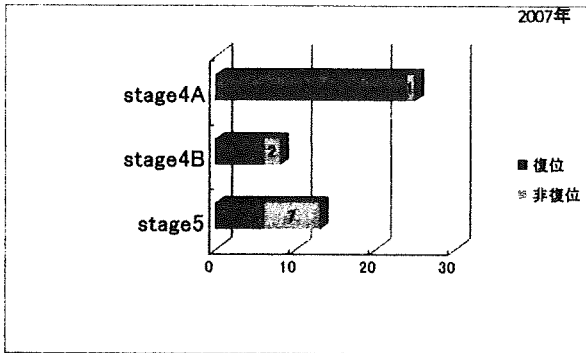


図3 2007年 症例の病期内訳と網膜復位

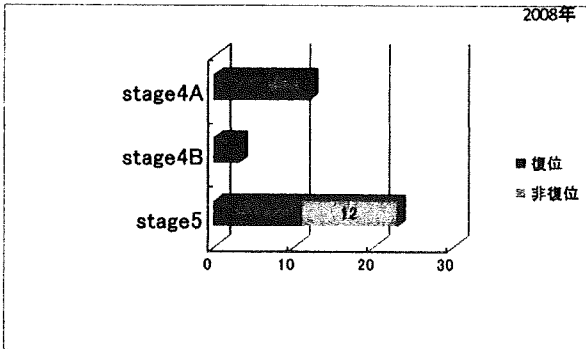


図4 2008年 症例の病期内訳と網膜復位

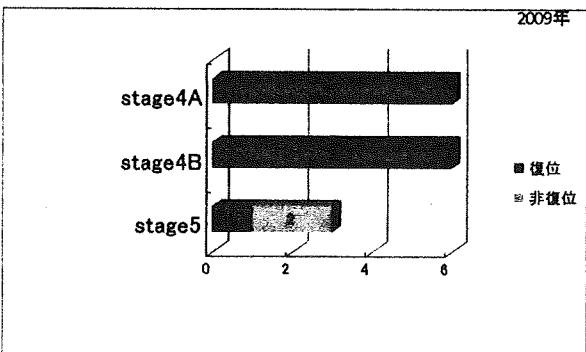


図5 2009年 症例の病期内訳と網膜復位

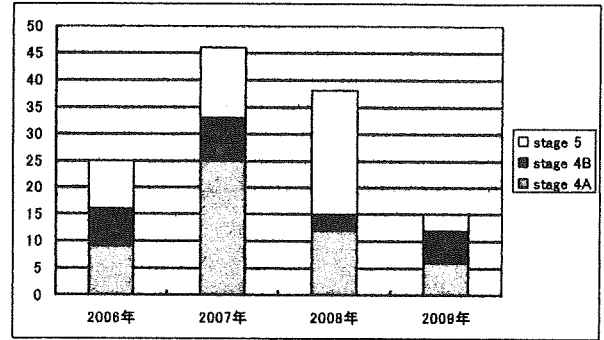


図6 2006~2009年の症例内訳の変遷

D. 考察

今回の検討では当科で早期硝子体手術が本格的に導入された2006年以降、2009年までの未熟児網膜症に対する硝子体手術の治療成績に関して検討した。その結果、stage 4Aの網膜復位率は98%と極めて良好であったことが判明した。しかし、病期が進んだ症例では網膜復位率が徐々に低下し、特にstage 5では半数程度しか網膜復位が得られていないという不良な成績であった。このことから病期が進行する前、すなわちstage 4Aで手術を行うべきであると考えられる。

また、多少のばらつきはあるが、今回の研究期間内だけでも進行したstage 5症例数が減少する傾向がみられた。特に2009年には3眼(20%)とこれまでの中で最小の割合となった。これは早期硝子体手術の有用性が論文、学会等で発表されており、未熟児網膜症の初期治療、すなわち網膜光凝固に携わっている眼科医に対する啓蒙が適切になされつつあるためかと思われた。

対象患者の年齢が小さく、視機能の結果についてのデータが測定できておらず、今回の手術成績の検討は解剖学的復位率のみで行なわざるを得なかった。Stage 4Aで手術を行った症例では(0.4)以上の視力が得られている症例も多く、今後、患児の成長を待って、詳しい視機能の検討も進めたい。

E. 結論

Stage 4Aに対する手術成績は良好であるが、stage 5に対するそれは極めて不良である。全身状態が許せば、stage 4Aの段階で硝子体手術を積極的に行うべきであると考えられた。

F. 健康危険情報

該当する危険 /なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Simultaneous Analyses of Vitreous Levels of 27 Cytokines in Eyes with Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* (in press)

2. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous Levels of Erythropoietin and Vascular Endothelial Growth Factor in Eyes with Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology* 2009;116: 1599-603.

3. Sato T, Kusaka S, Hashida N, Saishin Y, Fujikado T, Tano Y. Comprehensive Gene Expression Profile in Murine Oxygen-induced Retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:96-103.

2. 学会発表

1. 第 113 回日本眼科学会総会 (4 月 16~19 日、東京) 教育セミナー 6 「小児眼底疾患の診断と治療、日下俊次：小児の後眼部外傷

2. 第 65 回日本弱視斜視学会総会・第 34 回日本小児眼科学会総会 合同学会 (6 月 5 日~6 日 大阪市) 島 千春、日下 俊次、大鳥 安正、三木 篤也、松下 賢治、木内 良明、不二門 尚：未熟児網膜症に対する硝子体手術後の続発緑内障

3. 第 227 回 O.C.C. (9 月 12 日、大阪市)

教育講演 日下俊次：未熟児網膜症に対する硝子体手術

4. 第 29 回 日本眼薬理学会 (9 月 13 日、東京) シンポジウム「未熟児網膜症と薬物療法」 日下俊次：未熟児網膜症に対する硝子体手術と抗 VEGF 療法

5. 第 63 回日本臨床眼科学会 (10 月 9~12 日、福岡) 平岡美依奈、日下俊次、東 範行：インストラクションコース、重症未熟児網膜症の管理—いかに光凝固し、いかに次の治療を考えるか—

6. 第 48 回日本網膜硝子体学会総会、第 26 回日本眼循環学会、第 15 回日本糖尿病眼学会総会 合同総会 (12 月 4 日~6 日、名古屋市) 島 千春、日下俊次、下條裕史、森本 壮、不二門 尚：stage5 未熟児網膜症に対する硝子体手術成績

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

東北地方における未熟児網膜症拠点病院の創設と集中化モデル事業に関する研究

研究分担者 飯田知弘 福島県立医科大学眼科学講座 教授

研究要旨：医師数が偏在する医療環境において、拠点化された病院の創設と医療ネットワークシステムの確立により十分な未熟児網膜症医療を将来的に提供することを目的とする。福島県内の未熟児網膜症の治療設備に関しては充足していると考えられるが、診断および標準化にむけては画像記録装置など整備が必要と考えられた。遠隔地からの搬送手段としてヘリコプター搬送などは行われておらず、今後、検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

地方の医師数の急激な減少にともない、診療科ごとの医師数偏在も著しい。未熟児網膜症の治療には、産科、小児科、眼科の協力体制が重要であるが、医師が偏在する地方では十分な未熟児網膜症治療を提供することが極めて困難となっている。この問題の解決には、拠点化された病院の創設と医療ネットワークシステムの確立により過不足のない未熟児網膜症医療を将来的に構築することが必要である。

ネットワークの構築に当たっては設備の充実や搬送ルートの確保などハード面での整備と連携のための人的配備並びに標準化されたプロトコールに基づく情報共有化などのソフト面での整備が必要である。本研究では、設備の整備状況の調査ならびに共通の治療指針に基づいた医療連携の可能性について検討する。共通の治療指針については、東らにより報告された新規手術法に基づいた治療指針を用い医療ネットワークにおける運用上の有用性を検討する。

今回は、東北地方での未熟児網膜症拠点病院の創設と医療ネットワークシステムの確立に向け、まず福島県内における未熟児網膜症治療対象患者数の把握と施設の整備状況の調査を行う。

B. 研究方法

過去2年間における福島県内の新生児医療施設における、眼科医の勤務状況、施設の整備状況に関して調査をおこなう。

福島県立医大付属病院関連施設での未熟児網膜症の発症頻度、治療状況について調査する。

（倫理面への配慮）

未熟児網膜症治療にあたり、患者へのインフォームドコンセントが得られていることを確認し、個人情報を含まない形式での統計解析をおこなう。

C. 研究結果

福島県内には9施設のNICUがあり7施設には眼科医が常勤している。9施設全てに網膜光凝固装置が配備されていた。福島県立医大の関連施設は6施設である。未熟児網膜症および小児網膜疾患に対する手術施設は、福島県立医科大学（施設A）のみである。福島県立医科大学関連6施設において未熟児網膜症に対する網膜光凝固は過去2年間で計32件（2008年 16件、2009年 16件）行われていた。

	2008年	2009年
施設A	4	4
施設B	6	6
施設C	2	2
施設D	4	4
施設E	2	2
施設F	0	0

未熟児網膜症に対する硝子体切除術は、施設Aにおいて2008年 2例2眼、2009年1例 2眼に対しておこなわれた。

15才以下の小児に対する網膜手術は施設Aで2008年9症例11眼、2009年16例19眼に対しておこなわれた。

小児網膜疾患の検査には双眼倒像鏡による眼底検査、Bモード超音波断層検査が主におこなわれていたが、眼底写真が撮影されていたものは1件もなかった。その理由は、撮影装置が設置されていないためであった。未熟児網膜症所見に関しては各施設で記載法が異なっており、施設間の連携のためには不十分であった。手術時の所見は、磁気記録媒体に保存されていた。

小児の硝子体手術に対しては、23ゲージ、25ゲージのスモールゲージ硝子体手術器具が用いられた。本年度、術中の眼底観察のために小口径高屈折硝子体手術用コンタクトレンズが導入された。

未熟児網膜症治療のための新生児搬送は2件有

り、いずれも車両を用いた搬送であった。

D. 考察

未熟児網膜症の治療装置である網膜光凝固装置は、NICUのある9施設全てに配備されていたが、眼科医は7施設にしか常勤しておらず、NICUの数に対し、眼科医が不足していると考えられた。未熟児網膜症の評価に関しては各施設の担当医または非常勤医師が当たっているが、小児網膜疾患を含め未熟児網膜症に対する研修を受けていない眼科医が担当していることも多く、その評価は、一定しないことも多かった。新規手術基準に基づき治療を展開するに当たっては、病期診断の精度向上、共有化が問題であると考えられた。対策として、卒後研修制度の中での未熟児網膜症診断治療の必修化、小児眼科医の育成並びに未熟児網膜症に対する研修の強化、小児の眼底写真記録装置の配備による眼底所見の共有化などが必要であると考慮された。

手術施設に関しては、関連施設を含めた手術症例が年間1~2症例であることから1施設で対応が十分であると考えられた。今回の対象施設間での対象患児の輸送は、車両による搬送で対応できているが、より広域での運用を視野に入れた場合、ヘリコプター搬送を活用した搬送システムの整備構築が必要であると考えられる。

E. 結論

未熟児網膜症治療の拠点病院の整備、医療ネットワークの構築に当たっては、治療設備面では充足しているが、診断面での精度の向上、搬送システムの整備が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. The subfoveal choroidal thickness following treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, in press.
- 2) Saito M, Shiragami C, Shiraga F, kano M, Iida T. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol*, in press.
- 3) Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D. Combined cases of polypoidal choroidal vasculopathy and typical age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, in press.

- 4) Tano Y, Ohji M, Iida T, Ishibashi T, Ishida S, et al. EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, in press.
- 5) Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Yamashiro K, Shimada N, Obno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yoshimura N, Matsuda F. A genome-wide association analysis identified a novel susceptible locus for pathological myopia at 11q24.1. *PLoS Genetics*, in press.
- 6) Nakanishi H, Gotoh N, Yamada R, Yamashiro K, Otani A, Hayashi H, Tsujikawa A, Shimada N, Obno-Matsui K, Mochizuki M, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N. ARMS2/HTRA1 and CFH polymorphisms are not associated with choroidal neovascularization in highly myopic eyes of elderly Japanese population. *Eye*, in press.
- 7) Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Abe T, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, Nishida K. Panretinal photocoagulation induces pro-inflammatory cytokines and macular thickening in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:1617-1624,2009.
- 8) Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Yamada R, Otani A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, Matsuda F, Yoshimura N. ARMS2(LOC387715)variants in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration and polypoidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 147:1037-1041,2009.
- 9) Koizumi H, Iida T, Mori T, Furuta M, Yannuzzi LA. Retinal arteriolar macroaneurysm and congenital retinal macrovessel. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging* 40: 513-515, 2009.
- 10) Kaneko H, Iida T, Ishiko H, Ohguchi T, Ariga T, Tagawa Y, Aoki K, Ohno S, Suzutani T. Analysis of the complete genome sequence of epidemic keratoconjunctivitis-related human adenovirus type 8, 19, 37 and a novel serotype. *J Gen Virol* 90: 1471-1476, 2009.
- 11) Sekiryu T, Iida T, Maruko I, Horiguchi M. Clinical application of autofluorescence densitometry with a scanning laser ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:2994-3002, 2009.
- 12) Furuta A, Nakadomari S, Misaki M, Miyauchi S, Iida T. Objective perimetry using functional magnetic resonance imaging in patients with visual field loss. *Experimental Neurology* 217:401-406, 2009.
- 13) Maruko I, Iida T, Sekiryu T, Saito M.