

201027038A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業(感覚器障害分野)

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

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 範 行

平成23年(2011年) 3月

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業(感覚器障害分野)

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

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 範 行

平成23年(2011年) 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 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
東 範行 国立成育医療研究センター 眼科 1

II. 分担研究報告

1. 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 11
飯田 知弘 福島県立医科大学眼科学講座
2. 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 16
石橋 達朗 九州大学医学研究院眼科学分野
3. 眼内 VEGF 濃度と網膜電図の変化に関する研究 18
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
4. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 抗体の有効性に関する研究 21
白神 史雄 香川大学医学部眼科学講座
5. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 治療に関する研究 23
日下 俊次 近畿大学医学部堺病院眼科
6. 眼内血管新生抑制に対する NSAIDs に関する研究 26
坂本 泰二 鹿児島大学眼科学
7. 未熟児網膜症における小切開硝子体手術および bevacizumab 硝子体注射の有用性 28
門之園 一明 横浜市立大学附属市民総合医療センター眼科
8. 未熟児網膜症の早期硝子体手術の予後に関わる因子の統計学的検討 30
東 範行 国立成育医療研究センター眼科

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 33

IV. 研究成果の刊行物、別刷

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 国立成育医療研究センター眼科医長

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。手術を行える拠点施設を東京、神奈川、大阪、名古屋、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。

蛍光眼底造影の合併症を克服すべく、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を行った。

ROPの眼内のVEGF濃度を非侵襲的に予測することができれば、ROPの活動性の評価や治療適応に役立つ。そこで、網膜中心静脈閉塞（CRVO）から様々なERG反応を記録し、同時に前房水のVEGF濃度を測定し、両者の相関を検討した。杆体-錐体混合成分のb/a比、錐体成分のb波潜時、およびフリッカ成分の潜時の3つが統計学的に有意にVEGF濃度と相関し、後者の2つの相関が特に高かった。ROPを含む網膜の虚血性疾患において、錐体系ERG反応の潜時を計測することによって、およそその眼内の虚血の程度およびVEGF濃度を予測できる可能性がある。

未熟児網膜症の4A期における抗VEGF抗体の有効性を検討した。2例4眼に投与し、1例2眼では進行が停止し、牽引性網膜剥離の拡大もみとめられなかった。他の1例では両眼ともに進行し、4Bに至る前に硝子体手術を施行した。

2006～2010年に抗VEGF治療（bevacizumab硝子体内投与）を行ったstage3ROPに対して14例20眼の治療成績を検討した。網膜光凝固によって病勢が沈静化しない症例は13例18眼、網膜光凝固が施行不能と判断されたのは1例2眼であった。20眼中2眼ではstage4Aに進行し、硝子体手術を要したが、それ以外の18眼ではbevacizumab投与で病勢は沈静化し、その後の治療は不要であった。副作用に関して慎重に検討する必要があるが、光凝固治療に反応不良あるいは施行困難な重症例には試みても良い治療法ではないかと考えられた。

非ステロイド性抗炎症鎮痛薬（NSAIDs）は、眼科炎症性疾患に対し広く用いられており、副作用も少ない。NSAIDsにより誘導される抗酸化タンパク質Heme oxygenase-1（HO-1）と眼内血管新生の関連について検討した。NSAIDs投与により、ARPE-19細胞でHO-1が誘導された。ラットCNVモデルでは、NSAIDsによるHO-1発現に伴いCNVサイズが縮小し、浸潤マクロファージ数も減少していた。SnMPによるHO-1阻害で同効果は消失し、眼内VEGFの上昇がみられた。NSAIDsは同時に抗酸化タンパク質を誘導する。NSAIDsにより眼内血管新生は抑制され、その作用機序に抗酸化タンパク質が関連している可能性が示唆された。NSAIDsには抗酸化作用があり、ROPを含む酸化ストレス関連眼疾患に有用な可能性がある。

早期硝子体手術が主流となりつつある未熟児網膜症に対して、小切開硝子体手術は良い適応となり得る。また、抗血管内皮増殖因子抗体を使用することで血管活動性が高い症例に対しても安全に手術が施行できると考えられた。

Aggressive posterior ROP（APROP）に対する早期硝子体手術に関するさまざまな要素について、統計解析を行った。術後に網膜症の再発が起らない群においては、術前に網膜有血管領域まで踏み込んで光凝固を行った項目のみが有意であった。APROPでは、眼底全体に毛細血管閉塞が存在するので、無血管領域だけでなく有血管領域にまで踏み込んで、十分に光凝固を行うことが、術後の再増殖を抑制し、良好な予後に寄与することが示された。

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、未熟児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) 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

昨年度に引き続き、未熟児網膜症の治療頻度について検討した。

(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。

2) 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

前年に報告したプロトタイプ機器を用い血中酸素飽和度変化に伴う動脈血酸素飽和度の変化と、疾患眼における網膜酸素飽和度変化の表示を検討する。

3) 眼内 VEGF 濃度と網膜電図の変化に関する研究

対象：名古屋大学医学部附属病院に受診し、CRVOに伴う黄斑浮腫に対してベバシズマブ注射を施行したCRVOの連続症例20名(26-78歳、男性13名、女性7名)を対象とした。発症から受診までの期間は、3-54週(平均16.3週)であった。矯正視力は、0.01-0.5であり、中心窩網膜厚は469-1625 μm (平均720 μm)であった。

方法：CRVOに伴う黄斑浮腫に対してベバシズマブ注射を施行する際に、前房水を0.05ml採取し、ELISA法によってVEGF濃度を計測した。

ERGは全視野刺激によって記録した。杆体反応は20分の暗順応後に0.01 cd-s/m²の刺激を用いて記録した。錐体-杆体混合反応は、暗順応後に44 cd-s/m²の刺激を用いて記録した。錐体ERGは10分の明順応後に、68 cd/m²の白色背景光下に4 cd-s/m²の刺激を用いて記録した。30-HzフリッカERGは、68 cd/m²の白色背景光下に0.9 cd-s/m²の刺激を用いて記録した。

(倫理面への配慮)

今回の研究は、名古屋大学医学部倫理委員会の承諾を得て行った。患者には研究の目的と方法について詳細に説明し、口頭と書面にて承諾が得られた患者にのみ検査を施行した。

4) 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 抗体の有効性に関する研究

未熟児網膜症で3期に至り、レーザー光凝固を行ったにもかかわらず、進行が停止せず、4A期に至った2例4眼にアバスタチン®(Genentech社、米国)0.50mg/0.02mLを角膜輪部より0.5~1.0mmの位置から硝子体内に注入した。その後眼底、蛍光眼底造影で新生血管の活動性、網膜血管の蛇行の変化などを観察した。

(倫理面への配慮)

香川大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会の承認を受け、患者の両親に詳細な説明を行った上で同意を得た。

5) 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 治療に関する研究

対象は2006年10月~2010年3月に大阪大学医学部附属病院に紹介され、抗VEGF治療

(bevacizumab硝子体内投与)したstage 3未熟児網膜症14例20眼である。内訳は前医で網膜光凝

固が十分に施行されたにも関わらず病勢が沈静化せず、牽引性網膜剥離を来す可能性が高いと判断された13例18眼、水晶体血管膜が著明に発達しており網膜光凝固施行が不可能と判断された症例1例2眼で、性別は男性9例14眼、女性5例6眼である。出生週数は23~29(平均±標準偏差 26.8±2.7)週、出生体重は454~910(771.0±186.3)gである。

対象に対してbevacizumab0.25-0.5mgを修正週数33~52(39.8±5.4)週に硝子体内投与した。投与前後に検眼鏡の検査、広角デジタル眼底撮影、蛍光眼底撮影を行った。

(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、bevacizumab硝子体内投与に関しては大阪大学先進医療審査会の承認の元、患児の両親から、書面による同意を得た上で行ったため倫理的な問題はないと考えられる。

6) 眼内血管新生抑制に対する NSAIDs に関する研究

NSAIDs 刺激下の ARPE-19 における、転写因子 NF-E2 related factor 2 (Nrf2) と、その下流の抗酸化タンパク質である HO-1 の発現を Western blotting・免疫染色にて確認した。CNV モデルラットに NSAIDs 点眼の投与を行い、CNV サイズ、CNV 周囲での Nrf2・HO-1 の免疫染色像、ED1 陽性マクロファージ数について非投与時と比較した。さらに脈絡膜血管新生における HO-1 の関連に焦点を当てるため、ラットに HO-1 阻害剤である Stannic mesoporphyrin (SnMP) の腹腔内投与を行い、同様の検討に加え眼内溶液中の Vascular endothelial growth factor (VEGF) の測定を行った。

(倫理面への配慮)

動物を用いた研究は、鹿児島大学の倫理審査委員会の承認を得て行なった(承認番号: MD 0 9 0 9 1号、MD 1 0 0 7 6号)。

7) 未熟児網膜症における小切開硝子体手術および bevacizumab 硝子体注射の有用性

未熟児網膜症に対する早期硝子体手術は、増殖組織が硝子体基底部に接着する前の硝子体線維構築を除去することが重要である。MIVSの最大の欠点は20ゲージ硝子体手術と比較すると器具の剛性が低く、硝子体切除や膜切除などの術中操作が効率よくできないという点であった。したがって未熟児網膜症において活動性の高い増殖組織の剥離操作が困難になることも懸念される。そこで、様々なDuty cycleやCutting Rateを有する25ゲージ硝子体カッターを用いて牽引性網膜剥離患者を対象に線維血管膜の切除を行った。また、

シャフト計の異なる3種類の鉗子に同じ負荷をかけてたわみ量を観察した。

次にMIVSの低侵襲性について評価するため、兎眼を対象に20ゲージ、23ゲージ、25ゲージ硝子体手術を行い、手術時間、術後のタンパク濃度、術中灌流量について比較した。

また、抗VEGF薬の臨床評価のため、ROP患者への長期的な投与手段に先立ち、VEGFに対するヒト化モノクローナル抗体であるbevacizumabを特発性脈絡膜新生血(ICNV)ならびに慢性中心性漿液性脈絡網膜症(chronic CSC)に対して投与し、視力ならびに光干渉断層計にて投与後1年まで評価した。

(倫理面への配慮)

動物実験は動物実験倫理委員会の承認を得て、動物実験に関する基本指針に則り施行した。

ベバシズマブの特発性脈絡膜新生血管(ICNV)ならびに慢性中心性漿液性脈絡網膜症(chronic CSC)患者に対する硝子体内投与については院内倫理委員会の承認後、十分なインフォームドコンセントにて施行した。

8) 未熟児網膜症の早期硝子体手術の予後に関する因子の統計学的検討

対象

2005年3月~2008年4月に国立成育医療研究センターにおいて早期硝子体手術を行ったstage 4Aあるいはstage 4Bに進行したAPROP 31例50眼(女児19例、男児12例)。

方法

以下の項目について、データを集積した。性別、出生週数、出生体重、Apgar score、挿管期間と酸素投与、重症な全身合併症(水頭症、動脈管開存、壊死性腸炎など)。

ROPの所見として、術前のstage、zone、増殖組織の硝子体基底部への接着、増殖組織の円周方向での範囲、光凝固開始の修正週数、光凝固の範囲(有血管領域まで行ったか否か)、早期硝子体手術時の修正週数、術中合併症。

統計解析には、StatLab, SPSS for windows, version 16.0 ソフトウェア(SPSS, Inc, Chicago, IL)を用いた。単変量解析によってリスクファクターと早期硝子体手術後の再増殖を、Mann-Whitney U test、t-test、Fisher's exact testによって検討した($P<0.2$ を有意とした)。多変量解析によって、硝子体手術後の再増殖に関する因子を検討した($P<0.01$ を有意とした)。

(倫理面への配慮)

小児の手術と検査に関しては、個人情報情報の保護に十分な配慮を施して、検討を行った。

C. 研究結果および考察

1) 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

2010年度の福島県内のNICU施設（9施設）および眼科医常勤医師の配置（7施設）には変更がなかった。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、2008年、2009年の両年とも年間18件であったが、2010年では、31件と増加していた。増加の原因は2施設における対象患者数の増加であった。2009年と2010年の2施設のNICU入院者数と極小未熟児(1000g)数を検討した。

2009年の両施設のNICU入院者数は758名、極小未熟児数36名(4.7%)であったのに対し、2010年はNICU入院者数672名、極小未熟児数42名(6.3%)であった。NICU入院者数は減少しているものの、極小未熟児は総数および比率ともに増加していることが、光凝固件数増加の一因となっていると考えられた。

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、2010年 0例 0眼であった。

15才以下の小児に対する網膜手術は福島県立医大で2008年9症例11眼、2009年16例19眼、2010年16例24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、眼底写真撮影は導入されていなかった。福島県内で未熟児網膜症を多く診察している施設は2施設、医師は2名である。現在、網膜光凝固は2施設で多くおこなわれているが、術後経過観察は地元の医師に依頼している状態であり、写真撮影ができる器機の導入が望まれる。

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ている。

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るが、常勤眼科医の勤務状況は変わらず、7施設のみであり、NICUの数に対し、眼科医が不足していると考えられた。福島県内の未熟児治療の2つの拠点施設の入院者数が減少していることから、未熟児の総数は減少の傾向にあると推定されるにもかかわらず、極小未熟児の頻度は増加しており、今後、未熟児網膜症患者の増加が予想される。現在は、2名の医師が中心となり治療を行っているが、術後経過観察に当たっては、地域の眼科医の協力が必要であり、一般眼科医の教育並びに情報の共有化が必要であると考えられる。情報の共有化に当たっては、眼底撮影器機などの配置が必要

であると考えられる。また、治療の標準化を求める社会的ニーズを満たす観点からも眼底撮影器機は必要であると考えられる。

今後、山間地域では、県相互の医療協力も進められる傾向にあることから、未熟児網膜症の治療に関しても、ハード面を含めた、治療の標準化が望まれる。

2) 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

前年は網膜の動静脈の識別が可能である報告を行ったが、それに引き続き本年は人為的に呼吸停止を行った際の、末梢の酸素飽和度（耳介）と網膜動脈の酸素飽和度に相関があるかについて検討を行い、両者に相関が認められ、同時に網膜動脈の酸素飽和度の低下している状態の描出にも成功した。

さらに倫理委員会申請後疾患眼の酸素飽和度測定も行い、網膜静脈分枝閉塞症患者において、従来の蛍光眼底造影で認められた虚血領域について、酸素飽和度が低下していることを確認した。

我々の開発したプロト機では得られた2波長の分光分析により、動静脈の酸素飽和度の経時変化に加え、疾患眼での酸素飽和度の描出に成功した。今後さらなる正確性と未熟児診療への応用を目指し機器の改良を進める予定である。

3) 眼内 VEGF 濃度と網膜電図の変化に関する研究

右眼のCRVO患者（60歳、男性）から記録したERG波形では、正常な左眼と比較すると、右眼は全体的にERGの振幅が低下し、潜時が延長していることがわかる。また、杆体-錐体混合反応はa波に対するb波の振幅比（b/a比）が低下していることもわかる。

次に、この4つのERGの振幅、潜時およびb/a比と前房水のVEGF濃度の相関を調べた。まず、従来から虚血の指標としてよく使用されている、杆体-錐体混合反応のb/a比については、VEGFと有意な相関を示し、b/a比が低下するほどVEGF濃度が高くなる傾向がみられた（ $P=0.049$ 、 $\rho=-0.45$ ）。

また、錐体反応のb波の潜時もVEGF濃度と相関がみられた。つまり、b波の潜時が延長するほどVEGF濃度が高くなる傾向がみられた（ $P=0.0059$ 、 $\rho=0.63$ ）。

さらに、フリッカ反応の潜時もVEGF濃度と相関がみられた。つまり、フリッカ反応の潜時が延長するほどVEGF濃度が高くなる傾向がみられた（ $P=0.0059$ 、 $\rho=0.63$ ）。

最後に、20眼をフリッカ反応の潜時が37 ms未満である群と、37 ms以上である群の2群に分類したところ、37 ms以上である群のほうが有意にVEGF濃度が高いことがわかり、その中央値は202 pg/ml

と909 pg/ml、つまり後者のほうが4倍以上高いことがわかった

今回我々は、網膜虚血をきたす眼内血管病変の代表的な疾患であるCRVOにおいて、ERGの各成分と眼内VEGF濃度の相関を調べた。その結果、杆体-錐体混合反応のb/a比、錐体成分のb波潜時、およびフリッカ成分の潜時、の3つが統計学的に有意にVEGF濃度と相関することがわかった。この3つの成分は、これまでも網膜の虚血状態をよく反映することで知られている成分であり、虹彩新生血管の出現を予測できる因子としても有名である。今回の研究によって、ERGを用いた非侵襲的な網膜機能検査でおおよそその眼内VEGF濃度を予測することが可能であることがわかった。

これにより、ROPにおいても、特に錐体系ERG反応の潜時を用いることで、眼内の虚血の程度およびVEGF濃度を予測できる可能性があることがわかった。

4) 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 抗体の有効性に関する研究

2例のうち、1例では、両眼ともに、投与後、新生血管の活動性は軽減し、わずかな線維膜を残して、牽引性網膜剥離の拡大は停止した。現在、投与後6か月間経過観察を行っているが、良好である。

他の1例では、両眼ともに、投与後、網膜血管の蛇行は改善し、新生血管の活動性も減弱したが、増殖膜の線維化が進行し、牽引性網膜剥離の拡大がみられたので、投与後1週以内に両眼ともに硝子体手術を行った。1眼は増殖膜の処理をほとんど不要であったが、もう1眼では全周増殖膜の処理が必要でガスによる網膜復位が必要であった。現在術後1か月で経過観察中であるが、今のところ問題はない。

どちらの症例も眼局所、全身ともにアバスタチン投与に関連する合併症はみられなかった。

いずれの症例も過去の報告のように、アバスタチン投与によって新生血管の活動性が減弱した。しかしながら、1例では、進行が早く、硝子体手術に至ってしまった。もう少し早い時期の投与が望まれた症例であった。もう1例は、投与の時期がよく、網膜症の鎮静化を得ることができた。投与しなければ確実に硝子体手術に至ったとおもわれる重症例であった。

5) 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 治療に関する研究

症例1. 26週3日、826gで出生した女兒。修正31週0日の時点で後極部血管の拡張・蛇行、網膜出血、シャント血管の形成を認め、Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity (AP-ROP)と診断され、修正31週2日で両眼に

3,000発以上の網膜光凝固が前医で施行された。その後、病状が沈静化しないため当科に紹介された。初診時の眼底は、後極部の拡張・蛇行が強く、光凝固斑の後極縁よりやや後極側に充血し、隆起した増殖膜を認めた。放置すれば牽引性網膜剥離を来す可能性が高いと判断し、両親から書面による同意を得て、bevacizumab 0.5mgを修正33週3日で硝子体内に投与した。

投与2日後に、後極部血管の拡張・蛇行は改善し、増殖膜の充血も著明に軽減した。その後、追加治療を行うことなく寛解した。現在、投与後1年であるが経過良好である。

この症例を含め、18例20眼の全例でbevacizumab投与後に病状(後極血管の拡張・蛇行所見、増殖膜の充血所見)の改善がみられたが、2眼で増殖膜の収縮により牽引性剥離が発生し、stage 4Aに進行した。これら2眼では水晶体温存硝子体手術を行うことで網膜復位を得た。また、別の1眼ではやはり増殖膜の収縮によりstage 5に進行し、残念ながら網膜復位が得られなかった。これらstageが進行した3眼はいずれもbevacizumab投与前に増殖膜が広範囲(2象限以上)に存在した症例であった。それ以外、眼局所、全身においての副作用は認めなかった。

今回の症例は通常の治療、すなわち網膜光凝固を十分に行ってもなお、病勢が収まらない症例あるいは光凝固そのものが著明な水晶体血管膜によって施行できないと判断された症例であった。bevacizumab投与によって全ての症例で病状の改善は得られ、17眼では追加治療を行うことなく、寛解した。しかし、すでに増殖膜が広範囲に存在する症例ではbevacizumabによって増殖膜の線維化、収縮が発生し、牽引性剥離がむしろ急速に進行した。Bevacizumabは増殖膜が広範囲に発生する前に投与すべきであると考えられた。

また、今回の検討では症例数が少なく、経過観察期間も短いため、安全性に関する評価は不十分である。成長が旺盛な乳児に対する薬剤の適応外使用であり、一般化して治療法を行う前に、さらに慎重な検討が必要であることは言うまでもない。

6) 眼内血管新生抑制に対する NSAIDs に関する研究

NSAIDs 刺激により、ARPE-19 細胞において、濃度・時間依存的に Nrf2 の核内移行がみられ、HO-1 が誘導された。H2O2 によるアポトーシスを抑制した。

ラット CNV モデルでは NSAIDs 点眼により

CNV 周囲の Nrf2 の核内移行と HO-1 発現の増強が認められた。同時に NSAIDs 点眼により CNV サイズが縮小したが SnMP を用いて HO-1 を阻害すると、この効果は消失した。ED1 陽性マクロファージ数は NSAIDs 投与により減少していたが、SnMP 投与を同時に行った場合には、その効果がなくなり、コントロールと同程度のマクロファージの集積が認められた。

眼内内容液の検討では SnMP の投与により VEGF の上昇がみられた。

眼内血管新生が NSAIDs 点眼により抑制されるという報告は過去に幾つかあり、NSAIDs の抗炎症作用により網膜 VEGF の発現が抑制されることその機序とされている¹⁴。今回我々の実験においても、NSAIDs 点眼により眼内容液中の VEGF の低下がみられており、これらの報告と一致していた。一方 ARPE-19 細胞、ラット CNV モデル双方で NSAIDs による Nrf2 の活性化とその下流の抗酸化タンパク質 HO-1 の誘導が確認された。ラットモデルではこれに伴い CNV サイズが縮小し ED1 陽性マクロファージ浸潤も減少していた。NSAIDs によるこれらの効果は HO-1 阻害剤 (SnMP) の追加投与によりなくなり、血管新生抑制における NSAIDs の作用の一部に HO-1 等の抗酸化タンパク質が関連している可能性が示唆された。

7) 未熟児網膜症における小切開硝子体手術および bevacizumab 硝子体注射の有用性

Duty cycle 39%、Cutting Rate 2500(Cycles/Minute) の 25ゲージ硝子体カッター(Mid Labs社)を使用して27眼の増殖膜除去を行ったところ、2眼で医原性裂孔、1眼で網膜出血を認めたが、全眼で増殖膜切除が可能であった。器具の剛性についてはシャフト長32mmの鉗子が示したしなり量と比較して、シャフト長27mmでは約半分のしなりを示した。さらにシャフト長27mmにスリーブをつけると約4分の1までしなりが軽減された。

兎眼を用いた動物実験では25ゲージ群において術後1日、3日におけるタンパク濃度が20ゲージ、23ゲージ群と比較して有意に低かった ($p < 0.001$)。また25ゲージ群において術中灌流量が有意に少なかった。

また、ICNVならびにchronic CSCに対する bevacizumab硝子体投与は、1年の経過において全例で視力維持・改善効果ならびに平均中心窩網膜厚の有意な減少を認めた。

今回の検討により、小切開硝子体手術の低侵襲性、剛性を高めた道具の使用による操作性ならびに安全性の向上が示された。未熟児網膜症は網膜の血管病態、VEGFの関与など成人とは全く異なる眼内環境であるが、MIVSは有効な治療手段になり得ると考えられる。しかし、今回の我々の検

討は成人眼ならびに動物を対象とした結果から導きだされたものであり、今後は重症未熟児網膜症に対する症例を重ねながら慎重に有効性を検討していく必要があると思われる。

我々が行ったICNV、chronic CSCに対する有効性の評価では抗VEGFの新生血管抑制作用ならびに透過性亢進抑制作用が寄与したと考えられる。新生血管ならびにそこからの滲出性変化が病態に関与する重症未熟児網膜症に対しても同様に有効であることが予想される。しかしながら、抗VEGF使用により牽引性網膜剥離が増悪したという報告もあり、また抗VEGF使用のみでは根本的な治癒には至らないことから今後も慎重に治療指針を検討していくべきであろう。

8) 未熟児網膜症の早期硝子体手術の予後に関わる因子の統計学的検討

31例50眼のうち、網膜無血管領域にさえ十分な光凝固を受けなかった5眼(10%)と既に硝子体基底部に広範囲な増殖組織の癒着が起こっていた2眼(4%)は除外し、29例43眼(86%)で検討した。29例中19例は女兒、10例は男児、平均在胎週数 25.2 ± 2.3 週、平均追跡期間は 23.8 ± 10.7 月であった。43眼のうちの8眼(18.0%)は手術後に再増殖が起こり、他は再増殖なく網膜は復位した。再増殖は残存硝子体に沿って、手術後2~8週で起こり、段階的に進行し、乳頭との間に牽引性網膜剥離を形成した。8眼のうち3眼は再度の硝子体手術を行った。再増殖組織は網膜に強く接着していたので、十分に切除できず、網膜復位が得られたのは1眼に過ぎなかった。4眼は初回手術の後、部分的な網膜復位が得られた再増殖の強くないもので、1眼は眼球癆に進行して2回目の硝子体手術を行えなかった。

再発群では、男児がやや多かったが、有意差はなかった ($P = 0.042$)。他の全身状態の因子は、再発群と非再発群の間で有意差がなかった。術前に stage 4B と硝子体基底部に対する癒着の発生率は再発群で僅かに高かったが、有意ではなかった ($P = 0.067$ と $P = 0.037$)。

一方、非再発群は、光凝固を無血管領域のみならず有血管領域まで踏み込んで行った方が、無血管領域のみに行った場合に比べて多く (74.3%対12.5%)、有意に差がみられた ($P = 0.002$)。

多変量解析では、光凝固を無血管領域のみならず有血管領域にも踏み込んで行った場合だけが、非再発に相関がみられた (オッズ比 0.049; 95%の信頼区間 0.005-0.459; $P = 0.008$)。他の因子との相関はなかった。

APROP に対する早期硝子体手術の主な目的は増殖組織が急速に水晶体後面あるいは硝子体基底部に接着する前に、その足場となる硝子体線

維構築を取り除くことである、そして、増殖組織と毛様体または硝子体基底部の間の硝子体様ゲルをできるだけ切除する必要がある。しかし、後部硝子体剥離の網膜への接着は、成人に比べて強いので、若干のゲルは網膜の表面上に残る。加えて、増殖組織より前方にある無血管網膜は密な光凝固によって部分的に液化しており、一方で後方の有血管網膜は硝子体ゲルが残存している。したがって、ROPの活動性が術前に十分抑制されていないと、増殖組織は残存硝子体ゲルに沿って、後方の網膜に向かって再発する。

再増殖が起こった8眼のうち、わずか3眼しか再度の硝子体手術を行えなかった。新生児の網膜に対する硝子体接着は非常に強く、再増殖組織はさらに固く癒着している。ひとたび形成されれば、網膜を傷つけないで牽引を完全除去することはほぼ不可能である。今後は、再増殖を予防するための薬物両方を開発しなければならない。

早期硝子体手術は網膜剥離の進行を予防して、APROPの視力予後を劇的に改善するが、本研究は若干の症例で術後に増殖組織の再発が起こり、無血管領域のみならず有血管領域まで踏み込んで網膜光凝固を行うことが、再発の発生率を低下させる最も重要な因子であることを示した。

過去の我々の蛍光眼底造影による研究では、APROPでは通常のclassic ROPと異なり、有血管領域にも広範な毛細血管閉塞が起こっており、ここから硝子体腔へ大量の血管新生因子が放出されていると考えられる。したがって、APROPでは、無血管領域のみならず、有血管領域にも広く密に光凝固を行うことは、網膜症の進行を予防するとともに、硝子体手術に至っても、再増殖の危険性を低下させ、良好な予後を得る上で不可欠である。

広範囲な術前光凝固と早期硝子体手術によって後方の網膜を温存することは、APROPの視力予後のために現在最も推奨できる方法である。しかし、有血管領域に広範囲かつ密な光凝固を行うことは、夜間視力の低下、不十分な暗順応、周辺視覚の損失、嚢胞状黄斑浮腫などの合併症を起こすことも危惧される。血管新生を阻害する抗血管内皮成長因子薬は過度癒着を生じさせるが最も有望な薬物であり、他にTGFβ拮抗薬とrhoキナーゼ抑制薬も増殖予防の候補である。APROPは活動性が非常に高いので、効果が少ない可能性があるし、全身への影響が未知な点では光凝固が安全である。

本研究は症例数や対照群の制限があるが、その結果はAPROPに対する光凝固と硝子体手術のためのプロトコールとなる

D. 結論

極小未熟児の頻度の増加による、ROP頻度の増加、重症化が予想される。広域にわたる医療ネットワークの構築が想定されることから、診断治療の標準化、情報の共有化が必要になる。

ROP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。

ROPを含む網膜の虚血性疾患において、錐体系ERG反応の潜時を計測することによって、おおよその眼内の虚血程度およびVEGF濃度を予測する可能性がある。

ROP4A期に行うアバスタチン硝子体内投与は、安全で有効である。

光凝固治療に抵抗性、あるいは施行困難なStage 3ROPにbevacizumab硝子体内投与は有用であり、増殖膜が広範囲に発達する前に施行すべきである。

抗炎症作用のあるNSAIDsは、同時に抗酸化タンパク質を誘導する。血管新生抑制におけるNSAIDsの作用の一部にHO-1等の抗酸化タンパク質が関連している可能性が示唆された。酸化ストレスが関与すると考えられる眼疾患に有用である可能性が示唆された。

早期硝子体手術が主流となりつつあるROPに対してMIVSは良い適応となると考えられる。また抗VEGF抗体を使用することで活動性の高い網膜剥離症例に対しても安全に手術が施行できる。

APROPに対する早期硝子体手術の予後に関する要素について統計解析を行った。術前に網膜有血管領域まで踏み込んで、十分に光凝固を行うことが、術後の再増殖を抑制するのに有用なことが示された。

E. 健康危険情報

該当する危険 / なし

F. 研究発表

1. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. The subfoveal choroidal thickness following treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 117:1792-1799, 2010.
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* 148:472-481,2010.
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* 248:261-368, 2010.

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* 88:309-316, 2010.
5. 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* 24: 1078-1084, 2010.
6. Maruko I, Iida T. Clinical implications of unique RAP and PCV prevalence patterns in Asian patients. *Retinal physician* 7:18-20, 2010.
7. Sekiryu T, Iida T, Maruko I, Saito K, Kondo T. Infrared fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:4956-4962, 2010.
8. Nakanishi H, Hayashi H, Yamada R, Yamashiro K, Nakata I, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Ozaki M, Yoshitake S, Kuriyama S, Saito M, Iida T, Matsuo K, Matsuda F, Yoshimura N. Single nucleotide polymorphisms in promoter region of matrix metalloproteinase 1, 2, and 3 in Japanese with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:4432-4436, 2010.
9. Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N, Nakanishi H, Nakata I, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yamada R, Yoshimura N. CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:5914-5919, 2010.
10. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. A review. *Surv Ophthalmology* 55:501-515, 2010.
11. Kaneko H, Suzutani T, Aoki K, Kitaichi N, Ishida S, Ishiko H, Ohashi T, Okamoto S, Nakagawa H, Hinokuma R, Asato Y, Oniki S, Hashimoto T, Iida T, Ohno S. Epidemiological and virological features of epidemic keratoconjunctivitis due to new human adenovirus type 54 in Japan. *Br J Ophthalmol* 95:32-36, 2011.
12. Nakanishi H, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Nakata I, Saito M, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N. Joint effect of cigarette smoking, CFH and LOC387715/HTRA1 polymorphisms on polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:6183-6187, 2010.
13. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 31:510-517, 2011.
14. Imamura Y, Iida T, Maruko I, Zweifel SA, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol* 151:297-302, 2011.
15. Maruko I, Iida T, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]
16. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Saito M, Sekiryu T. Subfoveal retinal and choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2011 Feb 3. [Epub ahead of print]
17. 大路正人,小椋祐一郎,坂本泰二,白神史雄,平形明人,寺崎浩子,東 範行,飯島裕幸,飯田知弘,池田恒彦,石橋達朗,岸 章治,竹内 忍,中嶋 満,根本 昭,堀 貞夫,堀口正之,松村美代,山下英俊,山本修一,湯澤美都子,吉田晃敏,吉村長久;日本網膜硝子体学会.眼内長期滞留ガス(SF6, C3F8)使用ガイドライン. *日眼会誌* 114:110-115, 2010.
18. 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* 27: 554-557, 2010.
19. 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*, 52:1217-1222, 2010.
20. 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* 52:935-938, 2010.
21. Kondo H, Saito K, Urano M, Sagara Y, Uchio E, Kondo M. A case of Fukuyama congenital muscular dystrophy associated with negative electroretinograms. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:622-624.
22. Omori Y, Chaya T, Katoh K, Kajimura N, Sato S, Muraoka K, Ueno S, Koyasu T, Kondo M, Furukawa T. Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- 2010;107:22671-22676.
23. Kondo M, Mokuno K, Uemura A, Kachi S, Nakamura M, Kondo A, Terasaki H. Paraneoplastic retinopathy associated with retroperitoneal liposarcoma. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:243-245.
 24. Nakamura M, Sanuki R, Yasuma TR, Onishi A, Nishiguchi KM, Koike C, Kadowaki M, Kondo M, Miyake Y, Furukawa T. TRPM1 mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness. *Mol Vis*. 2010 12;16: 425-37.
 25. Koike C, Obara T, Uriu Y, Numata T, Sanuki R, Miyata K, Koyasu T, Ueno S, Funabiki K, Tani A, Ueda H, Kondo M, Mori Y, Tachibana M, Furukawa T. TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:332-337.
 26. 近藤峰生. 網膜・視神経疾患動物モデルの網膜電図解析. *日眼会誌*. 2010;114: 248-278.
 27. Kitaguchi Y, Kusaka S, Yamaguchi T, Mihashi T, Fujikado T. Detection of photoreceptor disruption by adaptive optics imaging and Fourier-domain optical coherence tomography in eyes with occult macular dystrophy. *Clin Ophthalmol*. in press
 28. Tokuda, T.; Takeuchi, Y.; Sagawa, Y.; Noda, T.; Sasagawa, K.; Nishida, K.; Fujikado, T.; Ohta, J. Development and in vivo Demonstration of CMOS-Based Multichip Retinal Stimulator With Simultaneous Multisite Stimulation Capability, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Volume: 4 , Issue: 6 , Part: 2; 2010 : 445 – 453
 29. Tokuda T, Sagawa Y, Noda T, Sasagawa K, Nishida K, Fujikado T, Ohta J. A CMOS-based multichip flexible retinal stimulator for simultaneous multi-site stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;1:5883-6
 30. Fujikado T, Morimoto T, Shimojyo H. Development of anisometropia in patients after surgery for esotropia. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:589-93.
 31. Mihashi T, Okawa Y, Miyoshi T, Kitaguchi Y, Hirohara Y, Fujikado T. Comparison of retinal reflectance changes elicited by transcorneal electrical retinal stimulation to that by optic chiasma stimulation in cats. *Jpn J Ophthalmol* in press
 32. Murakami Y, Kusaka S, Hayashi N, Soga K, Fujikado T. Wavefront analysis and ultrastructural findings in an eye with posterior lentiglobus. *J AAPOS*. 2010;14:530-1
 33. Nishida K, Kamei M, Kondo M, Sakaguchi H, Suzuki M, Fujikado T, Tano Y. Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in a rabbit model of retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Apr;51(4):2263-8.
 34. Morimoto T, Miyoshi T, Sawai H, Fujikado T. Optimal parameters of transcorneal electrical stimulation (TES) to be neuroprotective of axotomized RGCs in adult rats. *Exp Eye Res*. 2010 Feb;90(2):285-91
 35. Laboratory Investigation 誌投稿中
 36. Inoue M, Kadonosono K, Watanabe Y, Sato S, Kobayashi S, Yamane S, Ito R, Arakawa A : Results of 1-year follow-up examinations after intravitreal bevacizumab administration for idiopathic choroidal neovascularization. *Retina*, 30(5):733-8, 2010.
 37. Inoue M, Kadonosono K, Watanabe Y, Kobayashi S, Yamane S, Arakawa A : Results of one-year follow-up examinations after intravitreal bevacizumab administration for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2011 ;225(1):37-40.
 38. 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* 95: 756-764, 2010.
 39. 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* 150: 10-15, 2010.
 40. Wu J, Kubota J, Hirayama J, Nagai Y, Nishina S, Yokoi T, Asaoka Y, Seo J,

- Shimizu N, Kajiho H, Watanabe T, Azuma N, Katada T, Nishina H. p38 mitogen-activated protein kinase controls a switch between cardiomyocyte and neuronal commitment of murine embryonic stem cells by activating MEF2C-dependent BMP2 transcription. *Stem Cells Dev* In press, 2010.
41. Ito M, Yokoi T, Sugita S, Shinohara N, Nishina S, Azuma N. Endogenous Candida chorioretinitis in a healthy infant. *Jpn J Ophthalmol* In press, 2010.
42. Fujinami K, Yokoi T, Hiraoka M, Nishina S, Azuma N. Neovascularization in child following laser pinter-induced macular injury. *Jpn J Ophthalmol* In press, 2010.
43. Shoji K, Ito N, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, Saitoh A. Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr In press*, 2010.
44. Kobayashi Y, Yokoi T, Yokoi T, Hiraoka H, Nishina S, Azuma N. Fluorescein staining of the vitreous during vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Retina* In press, 2010.
45. 東 範行. 未熟児網膜症の診断と治療. *医療* 63: 235-241, 2009.
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
(予定を含む。)
1. 特許取得
特願 2006-332705, 石橋 達朗, 砂田 向老, 源田 悦夫, 竹田 仰, 岡田 龍雄, 吉永 幸靖, 江内田 寛, 館 眞利, 血管情報分析装置及び生活習慣病因子検査方法, 国立大学法人九州大学, (2006.12.11)
 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増加、重症化が予想された。より広域の医療協力を術元するため、診断および治療の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。

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。

また、最近の地域医療の傾向として、県単位の対応では不十分と考えられる地域においては、隣県同士の医療協力も計画されており、他県の施設との共同運用に耐えうる標準化された診断と治療が必要であると考えられる。

昨年に引き続き福島県内の未熟児網膜症治療の現状を調査し、地方における未熟児網膜症治療の今後の課題につき明らかにしたい。

B. 研究方法

昨年度に引き続き、未熟児網膜症の治療頻度について検討した。

（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

2010年度の福島県内のNICU施設（9施設）および眼科医常勤医師の配置（7施設）には変更がなかった。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、2008年、2009年の両年とも年間18件であったが、2010年では、31件と増加していた。増加の原因は施設A,Bにおける対象患者数の増加であった。2009年と2010年の2施設のNICU入院者数と極小未熟児(1000g)数を検討した。

2009年の両施設のNICU入院者数は758名、極小

未熟児数36名(4.7%)であったのに対し、2010年はNICU入院者数672名、極小未熟児数42名(6.3%)であった。NICU入院者数は減少しているものの、極小未熟児は総数および比率ともに増加していることが、光凝固件数増加の一因となっていると考えられた。

	2008年	2009年	2010年
施設 A	4件	4件	9件
施設 B	6件	6件	17件
施設 C	2件	2件	2件
施設 D	4件	4件	2件
施設 E	2件	2件	1件
施設 F	0件	0件	0件
計	18件	18件	31件

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、2010年 0例 0眼であった。

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、2010年16例24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、眼底写真撮影は導入されていなかった。福島県内で未熟児網膜症を多く診察している施設は2施設、医師は2名である。現在、網膜光凝固は2施設で多くおこなわれているが、術後経過観察は地元の医師に依頼している状態であり、写真撮影ができる器機の導入が望まれる。

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ている。

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るが、常勤眼科医の勤務状況は変わらず、7施設のみであり、NICUの数に対し、眼科医が不足していると考えられた。福島県内の未熟児治療の2つの拠点施設

の入院者数が減少していることから、未熟児の総数は減少の傾向にあると推定されるにもかかわらず、極小未熟児の頻度は増加しており、今後、未熟児網膜症患者の増加が予想される。現在は、2名の医師が中心となり治療を行っているが、術後経過観察に当たっては、地域の眼科医の協力が必要であり、一般眼科医の教育並びに情報の共有化が必要であると考えられる。情報の共有化に当たっては、眼底撮影器機などの配置が必要であると考えられる。また、治療の標準化を求める社会的ニーズを満たす観点からも眼底撮影器機は必要であると考えられる。

今後、山間地域では、県相互の医療協力も進められる傾向にあることから、未熟児網膜症の治療に関しても、ハード面を含めた、治療の標準化が望まれる。

E. 結論

福島県内では極小未熟児の頻度の増加による、未熟児網膜症頻度の増加、重症化が予想される。今後、より広域にわたる医療ネットワークの構築が、想定されることから、診断治療の標準化、情報の共有化が必要になると考えられる。

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* 117:1792-1799, 2010.
- 2) Saito M, Shiragami C, Shiraga F, kano M, Iida T. Comparison of intravitreal triamcinolone acetate with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 148:472-481, 2010.
- 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* 248:261-368, 2010..
- 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* 88:309-316, 2010.
- 5) 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* 24: 1078-1084, 2010.
- 6) Maruko I, Iida T. Clinical implications of unique RAP and PCV prevalence patterns in Asian patients. *Retinal physician* 7:18-20, 2010.
- 7) Sekiryu T, Iida T, Maruko I, Saito K, Kondo T. Infrared fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:4956-4962, 2010
- 8) Nakanishi H, Hayashi H, Yamada R, Yamashiro K, Nakata I, Shimada N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Ozaki M, Yoshitake S, Kuriyama S, Saito M, Iida T, Matsuo K, Matsuda F, Yoshimura N. Single nucleotide polymorphisms in promoter region of matrix metalloproteinase 1, 2, and 3 in Japanese with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:4432-4436, 2010.
- 9) Hayashi H, Yamashiro K, Gotoh N, Nakanishi H, Nakata I, Tsujikawa A, Otani A, Saito M, Iida T, Matsuo K, Tajima K, Yamada R, Yoshimura N. CFH and ARMS2 variations in age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and retinal angiomatous proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:5914-5919, 2010.
- 10) Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. A review. *Surv Ophthalmology* 55:501-515, 2010.
- 11) Kaneko H, Suzutani T, Aoki K, Kitaichi N, Ishida S, Ishiko H, Ohashi T, Okamoto S, Nakagawa H, Hinokuma R, Asato Y, Oniki S, Hashimoto T, Iida T, Ohno S. Epidemiological and virological features of epidemic keratoconjunctivitis due to new human adenovirus type 54 in Japan. *Br J Ophthalmol* 95:32-36, 2011.
- 12) Nakanishi H, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Nakata I, Saito M, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuo K, Tajima K, Matsuda F, Yoshimura N. Joint effect of cigarette smoking, CFH and LOC387715/HTRA1 polymorphisms on polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:6183-6187, 2010.
- 13) Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, Spaide RF. Subfoveal

choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 31:510-517, 2011.

14) Imamura Y, Iida T, Maruko I, Zweifel SA, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol* 151:297-302, 2011.

15) Maruko I, Iida T, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy. *Retina*, 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]

16) Maruko I, Iida T, Sugano Y, Saito M, Sekiryu T. Subfoveal retinal and choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, 2011 Feb 3. [Epub ahead of print]

17) 大路正人,小椋祐一郎,坂本泰二,白神史雄,平形明人,寺崎浩子,東 範行,飯島裕幸,飯田知弘,池田恒彦,石橋達朗,岸 章治,竹内 忍,中嶋 満,根本 昭,堀 貞夫,堀口正之,松村美代,山下英俊,山本修一,湯澤美都子,吉田晃敏,吉村長久;日本網膜硝子体学会.眼内長期滞留ガス(SF6, C3F8)使用ガイドライン. *日眼会誌* 114:110-115, 2010.

18) 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* 27: 554-557, 2010.

19) 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*, 52:1217-1222, 2010.

20) 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* 52:935-938, 2010.

2. 学会発表

1) Sekiryu T*, Sugano Y*, Ojima A*, Maruko I*, Iida T*. Choroidal Morphology in Central Serous Chorioretinopathy. ARVO 2010 Annual Meeting; 2010.5.2-6; USA.

2) Iida T*. One year results of prospective, multi-center study of photodyna for polypoidal choroidal vasculopathy. World Ophthalmology Congress 2010; 2010.6.4-10; Berlin.

3) Maruko I*, Sugano Y*, Ojima A*, Sekiryu T*, Iida T*. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. World Ophthalmology Congress 2010; 2010.6.4-10; Berlin.

4) Mori T*, Saito K*, Tanji H *, Hashimoto T, Yago

K, Iida T*. Refractive errors in three-year-old children screening with Retinomax ®. The 25th APAO Congress 2010;2010.9.16-20 ; Beijing.

5) Iida T *.Enhanced Depth imaging spectral-domain optical coherence tomography for central serous chorioretinopathy. The 25th APAO Congress 2010;2010.9.16-20 ; Beijing

6) Iida T*, Maruko I*, Sugano Y*, Oyamada H*, Sekiryu T*, Fujiwara T, R. F. Spaide. Subfoveal choroidal thickness following treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease.Meeting of the Club Jules Gonin Kyoto; 2010.11.3-6;Japan Kyoto.

7) Iida T *.Enhanced-depth imaging OCT for macular diseases. 5th APVRS; 2010.11.19-21; Singapore.

8) 齋藤昌晃*,狩野麻里子*,齋藤公護*,飯田知弘. ポリプ状脈絡膜血管症に対する ranibizumab 併用光線力学的療法の短期治療成績. 第33回日本眼科手術学会総会; 2010.1.22-24; 東京.眼科手術学会誌(講演抄録集) Vol.23 臨時増刊号:58.

9) 丸子一朗*,菅野幸紀*,小島 彰*,齋藤昌晃*,石龍鉄樹*,飯田知弘*. 加齢黄斑変性に対する lucentis TM 注入と光線力学的療法による脈絡膜変化. 第33回日本眼科手術学会総会; 2010.1.22-24; 東京.眼科手術学会誌(講演抄録集) Vol.23 臨時増刊号:198.

10) 菅野幸紀*,丸子一朗*,小島 彰*,石龍鉄樹*,飯田知弘*. 中心性漿液性脈絡網膜症の僚眼の脈絡膜厚. 第114回日本眼科学会総会; 2010.4.15-18; 名古屋. 日本眼科学会雑誌. 114(臨増): 207.

11) 丸子一朗*,菅野幸紀*,小島 彰*,飯田知弘*. 硝子体手術前後の中心窩脈絡膜厚の変化. 第114回日本眼科学会総会; 2010.4.15-18; 名古屋. 日本眼科学会雑誌. 114(臨増): 207.

12) 林 寿子,山城健児,中西秀雄,仲田勇夫,辻川明孝,大谷篤史,大音壮太郎,田村 寛,齋藤昌晃*,飯田知弘*. 加齢黄斑変性の病型と CFH 遺伝子およびARMS2 遺伝子の多型との相関. 第114回日本眼科学会総会; 2010.4.15-18; 名古屋. 日本眼科学会雑誌. 114(臨増): 209.

13) 齋藤昌晃*,狩野麻里子*,齋藤公護*,飯田知弘*. ポリプ状脈絡膜血管症の異常血管網からの滲出に対するPD T と ranibizumab の比較. 第114回日本眼科学会総会; 2010.4.15-18; 名古屋. 日本眼科学会雑誌. 114(臨増): 210.

14) 金子久俊*,飯田知弘*,藤本嗣人,北市仲義,青木功喜,大野重昭. 流行性角結膜炎を引き起こす新しいヒトアデノウイルスの遺伝子学的解析. 第114回日本眼科学会総会; 2010.4.15-18; 名古屋. 日本眼科学会雑誌. 114(臨増): 236.

- 15) 青木功喜, 金学海, 北市仲義, 大野重昭, 飯田知弘*, 藤本嗣人, 金子久俊*, 石田晋. 流行性角結膜炎を引き起こす新しいヒトアデノウイルスの遺伝子学的解析. 第114回日本眼科学会総会; 2010.4.15-18; 名古屋. 日本眼科学会雑誌. 114(臨増): 244.
- 16) 森隆史*, 齋藤かおり*, 坂本章子*, 丹治弘子*, 橋本禎子, 八子恵子, 飯田知弘*. 3歳児検診要精査児の視力と屈折値. 第66回日本斜視弱視学会総会・第35回日本小児眼科学会総会合同学会; 2010.7.2-3; 東京. 96.
- 17) 齋藤かおり*, 森隆史*, 清野あかね*, 丹治弘子*, 橋本禎子, 八子恵子, 飯田知弘*. 3歳児のレチノマックスを用いた屈折検査での調節介入. 第66回日本斜視弱視学会総会・第35回日本小児眼科学会総会合同学会; 2010.7.2-3; 東京. 96.
- 18) 飯田知弘*. 眼底自発蛍光から病態を考える. Japan Macula Club 第12回総会; 2010.8.23-24; 蒲郡市.
- 19) 齋藤かおり*, 森隆史*, 赤井田あかね*, 坂本章子*, 飯田知弘*, 橋本禎子, 八子恵子. マイクロマイクロペリメーター(MP-1)を用いた片眼弱視治療後の固視. 第85回福島眼科集談会; 2010.10.24; 会津.
- 20) 狩野麻里子*, 新澤恵*, 齋藤昌晃*, 飯田知弘. 視力良好な滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝子体内注射の治療成績. 第85回福島眼科集談会; 2010.10.24; 会津.
- 21) 森隆史*, 菅野幸紀*, 小島彰*, 丸子一朗*, 飯田知弘*, 橋本禎子, 八子恵子. 不同視弱視の脈絡膜厚. 第85回福島眼科集談会; 2010.10.24; 会津.
- 22) 佐柄英人, 齋藤公護*, 小笠原雅*, 飯田知弘*. マイトマイシンC併用線維柱帯切除後の晩発性濾過胞漏出に対する保存療法の長期経過. 第64回日本臨床眼科学会; 2010.11.11-14; 神戸. 第64回日本臨床眼科学会: 24.
- 23) 生野恭司, 飯田知弘*, 三浦雅博, 丸子一朗*, 佐柳香織. 光干渉断層計を用いた脈絡膜画像診断. 第64回日本臨床眼科学会; 2010.11.11-14; 神戸. 第64回日本臨床眼科学会: 45.
- 24) 當重遼子*, 狩野麻里子*, 齋藤昌晃*, 石龍鉄樹*, 飯田知弘*. ベバシズマブ治療後の特発性脈絡膜新生血管の赤外自発蛍光. 第64回日本臨床眼科学会; 2010.11.11-14; 神戸. 第64回日本臨床眼科学会: 63.
- 25) 石龍鉄樹*, 小島彰*, 菅野幸紀*, 丸子一朗*, 飯田知弘*. Occult macular dystrophy の視細胞外節形態と機能. 第64回日本臨床眼科学会; 2010.11.11-14; 神戸. 第64回日本臨床眼科学会: 80.
- 26) 丸子一朗*, 菅野幸紀*, 小山田紘*, 石龍鉄樹*, 飯田知弘*. 傾斜乳頭症候群の黄斑部脈絡膜の変化. 第64回日本臨床眼科学会; 2010.11.11-14; 神戸. 第64回日本臨床眼科学会: 104.
- 27) 齋藤昌晃*, 狩野麻里子*, 齋藤国治*, 飯田知弘*. 狭義加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝子体内注射の12カ月成績. 第64回日本臨床眼科学会; 2010.11.11-14; 神戸. 第64回日本臨床眼科学会: 166.
- 28) 山城健児, 後藤謙元, 仲田勇夫, 中西秀雄, 林寿子, 倉重由美子, 辻川明孝, 大谷篤史, 齋藤昌晃*, 飯田知弘*, 吉村長久. 加齢黄斑変性とポリープ状脈絡膜血管症における遺伝子多型の差異. 第64回日本臨床眼科学会; 2010.11.11-14; 神戸. 第64回日本臨床眼科学会: 250.
- 29) 中西秀雄, 林寿子, 仲田勇夫, 山城健児, 辻川明孝, 島田典明, 大野京子, 望月学, 齋藤昌晃*, 齋藤国治*, 飯田知弘*, 吉村長久. 強度近視の疾患感受性遺伝子解明に向けたゲノム研究. 第64回日本臨床眼科学会; 2010.11.11-14; 神戸. 第64回日本臨床眼科学会: 256.
- 30) 丸子一朗*, 生野恭司, 石龍鉄樹*, 安野嘉晃, 飯田知弘*, 西田幸二, (C I G). 光干渉断層計による脈絡膜厚測定の日再現性. 網膜2010; 2010.11.26-28; 大阪. 網膜2010プログラム・講演抄録集. 67.
- 31) 菅野幸紀*, 丸子一朗*, 小山田紘*, 石龍鉄樹*, 飯田知弘*. 高血圧網膜症の脈絡膜厚変化. 網膜2010; 2010.11.26-28; 大阪. 網膜2010プログラム・講演抄録集. 68.
- 32) 齋藤国治*, 齋藤昌晃*, 丸子一朗*, 永山大, 飯田知弘*. 滲出型加齢黄斑変性の病型別頻度と視力の推移. 網膜2010; 2010.11.26-28; 大阪. 網膜2010プログラム・講演抄録集. 75.
- 33) 石龍鉄樹*, J F AMスタディグループ(福島県医大、日本大・駿河台、名古屋市大、大阪大、九州大、参天製薬(株)). 異常眼底自発蛍光を伴う加齢黄斑変性初期病態に関する臨床研究報告. 網膜2010; 2010.11.26-28; 大阪. 網膜2010プログラム・講演抄録集. 76.
- 34) 齋藤昌晃*, 狩野麻里子*, 飯田知弘*. 滲出型加齢黄斑変性に対する ranibizumab 硝子体内注射回数 の検討. 網膜2010; 2010.11.26-28; 大阪. 網膜2010プログラム・講演抄録集. 85.

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

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

研究分担者 石橋達朗 九州大学医学研究院眼科学分野 教授

研究要旨：現在未熟児網膜症の検査は眼底検査に加え、無血管野の範囲の決定にはフルオレセインナトリウムを造影剤として使用した蛍光眼底造影が行われる。本法は有用である反面成人においてもときに造影剤に起因する重篤な合併症を生ずることがある。そこで我々はこれら合併症を克服すべく、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を行う。

A. 研究目的

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を行う。

B. 研究方法

前年に報告したプロトタイプ機器（図1）を用い血中酸素飽和度変化に伴う動脈血酸素飽和度の変化と、疾患眼における網膜酸素飽和度変化の表示を検討する。

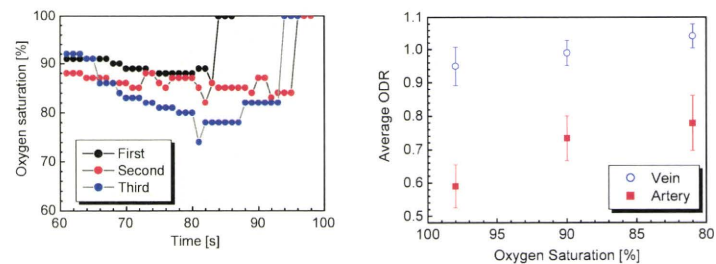


図2：酸素飽和度変化によるODRの変化

C. 研究結果

前年は網膜の動静脈の識別が可能である報告を行ったが、それに引き続き本年は人為的に呼吸停止を行った際の、末梢の酸素飽和度（耳介）と網膜動脈の酸素飽和度に相関があるかについて検討を行い、両者に相関が認められ（図2）、同時に網膜動脈の酸素飽和度の低下している状態の描出にも成功した（図3）。

さらに倫理委員会申請後疾患眼の酸素飽和度測定も行い、網膜静脈分枝閉塞症患者において、従来の蛍光眼底造影で認められた虚血領域について、酸素飽和度が低下していることを確認した（図4）。

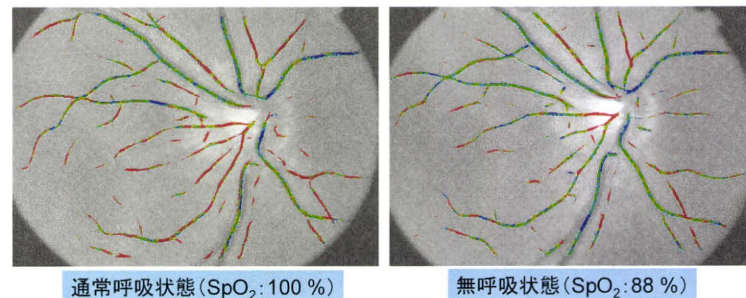


図3：無呼吸状態による大血管（動脈）酸素飽和度の変化

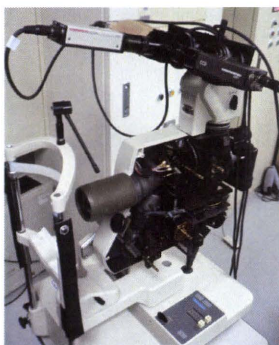


図1：器機外観

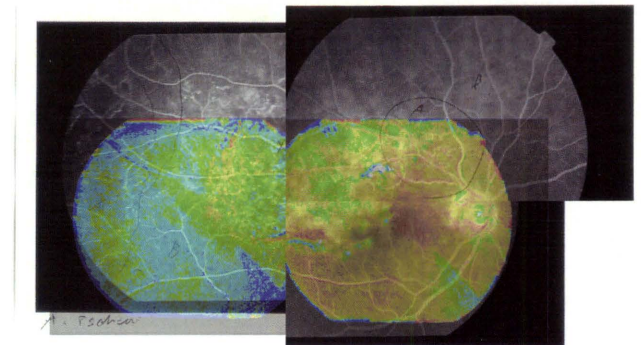


図4：網膜静脈分枝閉塞症における酸素飽和度

D. 考察

我々の開発したプロト機では得られた2波長の分光分析により、動静脈の酸素飽和度の経時変化に加え、疾患眼での酸素飽和度の描出に成功した。今後さらなる正確性と未熟児診療への応用を目指し機器の改良を進める予定である。

E. 結論

本研究を発展させることで、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

K. Tatsuguchi, S. Shibasato, D. Nakamura, T. Okada, Y. Yoshinaga, H. Enaida, T. Ishibashi, "Spectroscopic Imaging of Oxygen Saturation Level in Retinal Capillary Vessels Area", Proc. TENCON 2010 (2010.11)

K. Tatsuguchi, N. Matsuoka, D. Nakamura, T. Okada, Y. Yoshinaga, H. Enaida, T. Ishibashi, "Visualization of Oxygen Saturation Level in Retinal Capillary Vessels by Spectroscopic Imaging", Proc. The 7th Asia-Pacific Laser Symposium (2010.5)

D. Nakamura, N. Matsuoka, K. Tatsuguchi, M. Ogata, Y. Yoshinaga, H. Enaida, T. Okada, T.

Ishibashi, "Oxygen Saturation Imaging of Human Retinal Vessels and Measurement in Eye Disease Patient for Clinical Application", Proc. SPIE, 7550, 75501X (2010.1)

中村 大輔, 竜口 賢一, 柴里 秀平, 岡田 龍雄, 吉永 幸靖, 江内田 寛, 石橋 達朗, "分光イメージングを用いた眼底網膜機能診断技術の開発", 電気学会 電子・情報・システム部門大会 (2010.9)

竜口 賢一, 松岡 昇, 中村 大輔, 岡田 龍雄, 吉永 幸靖, 江内田 寛, 石橋 達朗, "分光イメージングによる眼底毛細血管領域の酸素飽和度の可視化", 応用物理学関係連合講演会 (2010.3)

中村 大輔, 松岡 昇, 竜口 賢一, 岡田 龍雄, 吉永 幸靖, 江内田 寛, 石橋 達朗, "眼底網膜機能診断のための分光イメージング", レーザー学会学術講演会 (2010.2)

吉永幸靖、岡田龍雄、中村大輔、江内田寛、石橋達朗

線集中度フィルタを用いた眼底血管の高精度デジタル描出法

第167回 九大研究会 福岡 (2010.2)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2006-332705, 石橋 達朗, 砂田 向壺, 源田 悦夫, 竹田 仰, 岡田 龍雄, 吉永 幸靖, 江内田 寛, 館 眞利, 血管情報分析装置及び生活習慣病因子検査方法, 国立大学法人九州大学, (2006.12.11)