

PREPRINTS: Upon acceptance of the article for publication, each author warrants that he/she will promptly remove any prior versions of this work (normally a preprint) that may have been posted to an electronic server.

AUTHOR(S) POSTING OF ARTICLES TO AN INSTITUTIONAL REPOSITORY

Retinal Cases & Brief Reports will permit the author(s) to deposit for display a “post-print” (the final manuscript after peer-review and acceptance for publication but prior to the publisher’s copyediting, design, formatting, and other services) 12 months after publication of the final article on his/her personal web site, university’s institutional repository or employer’s intranet, subject to the following:

- You may only deposit the post-print.
- You may not update the post-print text or replace it with a proof or with the final published version.
- You may not include the post-print or any other version of the article in any commercial site or in any repository owned or operated by any third party. For authors of articles based on research funded by NIH, Wellcome Trust, HHMI, or other funding agency, see below for the services that LWW will provide on your behalf to comply with “Public Access Policy” guidelines.
- You may not display the post-print until twelve months after publication of the final article.
- You must attach the following notice to the post-print: “This is a non-final version of an article published in final form in (provide complete journal citation)”.
- You shall provide a link in the post-print to *Retinal Cases & Brief Reports*’ website.

“PUBLIC ACCESS POLICY” FUNDING DISCLOSURE

Please disclose below if you have received funding for research on which your article is based from any of the following organizations:

- National Institutes of Health (NIH)
- Wellcome Trust
- Howard Hughes Medical Institute (HHMI)
- Other: Please List

Grants for Sensory Organ Disorders from the Ministry Health, Labor and Welfare, Japan

COMPLIANCE WITH NIH AND OTHER RESEARCH FUNDING AGENCY ACCESSIBILITY REQUIREMENTS

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. Within medical research, three funding agencies in particular have announced such policies:

- The U.S. National Institutes of Health (NIH) requires authors to deposit post-prints based on NIH-funded research in its repository PubMed Central (PMC) within twelve months after publication of the final article in the journal.
- The Howard Hughes Medical Institute (HHMI) requires as a condition of research grants, deposit in PMC, but in its case within six months after publication of

- The Wellcome Trust requires, as a condition of research grants, deposit in UK PubMed Central within six months after publication of the final article.

the final article.

As a service to our authors, LWW will identify to National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit. This Copyright Transfer Agreement provides the mechanism for identifying such articles. LWW will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by one or more of these three agencies to Pub Med Central.

Upon NIH request, it remains the legal responsibility of the author(s) to confirm with NIH the provenance of their manuscript for purposes of deposit.

Author(s) will not deposit their articles themselves.

Author(s) will not alter the post-print already transmitted to NIH.

Author(s) will not authorize the display of the post-print prior to:

- (a) 12 months following publication of the final article, in the case of NIH,
- (b) 6 months following publication of the final article, in the case of Wellcome Trust and HHMI

TRANSFER OF COPYRIGHT

AUTHORS' OWN WORK: In consideration of publication of the Work by Ophthalmic Communications Society, Inc., the authors hereby transfer, assign, and otherwise convey all copyright ownership worldwide, in all languages, and in all forms of media now or hereafter known, including electronic media such as CD-ROM, Internet, and Intranet, to Ophthalmic Communications Society, Inc. If Ophthalmic Communications Society, Inc., should decide for any reason not to publish an author's submission to the Work, Ophthalmic Communications Society, Inc. shall give prompt notice of its decision to the corresponding author, this agreement shall terminate, and neither the author nor Ophthalmic Communications Society, Inc. shall be under any further liability or obligation. Each author grants Ophthalmic Communications Society, Inc. the rights to use his or her name and biographical data (including professional affiliation) in the Work and in its or the Publication's promotion.

WORK MADE FOR HIRE: If this work has been commissioned by another person or organization, or if it has been written as part of the duties of an employee, an authorized representative of the commissioning organization or employer must also sign this form stating his or her title in the organization.

GOVERNMENT EMPLOYEES: If this submission to the Work has been written in the course of any author's employment by the United States Government, check the "Government" box at the end of this form. A work prepared by a government employee as part of his or her official duties is called a "work of the U.S. Government" and is not subject to copyright. If it is not prepared as part of the employee's official duties, it may be subject to copyright.

FINANCIAL DISCLOSURE: Each author warrants that he or she has no commercial associations (e.g., consultancies, stock ownership, equity interest, patent/licensing arrangements, etc.) that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article, except as disclosed on a separate attachment. All funding sources supporting the Work and all institutional or corporate affiliations of the authors are acknowledged in a footnote in the Work.

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD/ANIMAL CARE COMMITTEE APPROVAL:

Each author warrants that his or her institution has approved the protocol for any investigation involving humans or animals and that all experimentation was conducted in conformity with ethical and humane principles of research.

Signature Printed Name Date
 Author's Own Work Work for Hire Government Financial Disclosure Attached
Michiko Tanaka Michiko Tanaka 2010. 2.4

Signature Printed Name Date
 Author's Own Work Work for Hire Government Financial Disclosure Attached
Tadashi Yokoi Tadashi Yokoi 2010. 2.8

Signature Printed Name Date
 Author's Own Work Work for Hire Government Financial Disclosure Attached
Makiko Ito Makiko Ito 2010. 2.4

Signature Printed Name Date
 Author's Own Work Work for Hire Government Financial Disclosure Attached
Yuri Kobayashi Yuri Kobayashi 2010. 2.5

Signature Printed Name Date
 Author's Own Work Work for Hire Government Financial Disclosure Attached
Eiichiro Noda Eiichiro Noda 2010. 2.5

Signature Printed Name Date
 Author's Own Work Work for Hire Government Financial Disclosure Attached
Sachiko Nishina Sachiko Nishina Feb. 4, 2010

Signature Printed Name Date
 Author's Own Work Work for Hire Government Financial Disclosure Attached
Kentaro Matsuoka Kentaro Matsuoka Feb. 8, 2010

Signature Printed Name Date 2010/1/18
 Author's Own Work Work for Hire Government Financial Disclosure Attached
Noriyuki Azuma Noriyuki Azuma Feb. 8, 2010

Original Investigation | CLINICAL SCIENCES

Visual Outcomes After Early Vitreous Surgery for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity

Noriyuki Azuma, MD, PhD; Makiko Ito, MD; Tadashi Yokoi, MD, PhD; Yuri Nakayama, MD; Sachiko Nishina, MD, PhD

IMPORTANCE Aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP) rapidly progresses to retinal detachment despite application of photocoagulation. Early vitreous surgery might achieve prompt regression of neovascular activity and a high incidence of retinal reattachment.

OBJECTIVE To evaluate visual outcomes in eyes with AP-ROP after early vitreous surgery.

DESIGN Retrospective nonrandomized study of patients who underwent early vitreous surgery with lensectomy when retinal detachment developed despite photocoagulation. Aphakic correction with spectacles or contact lenses and the use of orthoptics were continued postoperatively. The best-corrected visual acuity (VA) was measured in eyes with a total retinal reattachment using the preferential looking technique in patients ranging in age from 8 months to no more than 3 years and a VA chart with Landolt rings or pictures for older children. The VA findings were converted to Snellen lines.

SETTING Institutional ophthalmology practice.

PARTICIPANTS Of the 103 eyes (57 patients) that underwent early vitreous surgery for AP-ROP, the VA was measured in 58 (32 patients) at a corrected age ranging from 8 months to 4 years.

INTERVENTIONS Early vitreous surgery and VA measurement using the preferential looking technique and a VA chart.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Postoperative VA, ROP stage, extent of fibrovascular tissue (FT) growth, and laterality of the eyes that underwent surgery.

RESULTS The VAs ranged from 20/2000 to 20/40. The VA may not be related to the preoperative ROP stage 4A or 4B but may depend on the preoperative extent of FT growth. In 39 of 58 eyes (67.2%), the FT had not reached the vitreous base preoperatively, and foveal formation occurred postoperatively with nearly age-appropriate VA (range, 20/250 to 20/40). In 17 of 58 eyes (29.3%), the FT had reached the vitreous base, and no fovea formed (VA range, 20/2000 to 20/250). Two of 58 eyes (3.4%) had deprivation amblyopia with a VA worse than 20/1600. The difference in VA between both eyes of patients who underwent bilateral vitreous surgery depended on ROP progression; patients who underwent a unilateral procedure in which the fellow eyes with ROP stabilized after photocoagulation tended to have poor vision because of deprivation amblyopia.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Early vitreous surgery may be beneficial for AP-ROP and should be performed before the FT reaches the vitreous base to facilitate foveal formation and good VA outcomes. The roles of photocoagulation, vitreous surgery, and anti-vascular endothelial growth factor therapy in the treatment of AP-ROP should be investigated in randomized trials regarding efficacy, safety, convenience, and cost.

Author Affiliation: Department of Ophthalmology and Laboratory of Cell Biology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

Corresponding Author: Noriyuki Azuma, MD, PhD, Department of Ophthalmology and Laboratory of Cell Biology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1, Okura, Seatagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan (azuma-n@ncchd.go.jp).

JAMA Ophthalmol. 2013;131(10):1309-1313. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4148
Published online August 29, 2013.

With the improving survival of very small premature infants owing to progress in neonatal intensive care, the incidence of aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP), an unusual and severe form of ROP, is increasing and threatening vision.¹ Retinal photocoagulation, which stabilizes classic ROP, often fails to stop progression to retinal detachment in AP-ROP.¹ Previous vitreous surgery performed to treat retinal detachment has obtained poor visual outcomes ranging from light perception to ambulatory vision despite successful retinal reattachment.²

One study³ has proposed that patients undergo early vitreous surgery for AP-ROP, which has resulted in prompt regression of neovascular activity and a high incidence of retinal reattachment. We report here the visual outcomes after early vitreous surgery for AP-ROP.

Methods

From July 1, 2004, through December 31, 2011, 103 eyes of 57 patients (31 girls and 26 boys) with AP-ROP underwent early vitreous surgery with lensectomy. Diagnosis of AP-ROP was based on the protocol of the International Classification of Retinopathy of Prematurity,⁴ including prominent plus disease and a posteriorly located flat network of neovascularization at the deceptively featureless junction between the vascularized and nonvascularized retina. In all eyes, dense laser photocoagulation had been applied previously at our clinic or elsewhere; however, this treatment failed to stop progression of ROP. When fibrovascular tissue (FT) continued to proliferate or recurred after transient regression and progressed circumferentially for 6 or more continuous clock hours with a tractional retinal detachment that developed simultaneously (stage 4), the same surgeon (N.A.) performed early vitreous surgery as a secondary treatment. The surgical procedure has been described previously.³ The refractive error of aphakia was corrected postoperatively with spectacles or contact lenses, and continuous occlusion therapy was provided in cases in which a unilateral procedure was performed.

Postoperative foveal formation was evaluated by fundus photography and fluorescein angiography using a retinal camera (RetCam; Massie Research Laboratories, Inc)⁵ in all eyes. We examined the visual outcomes after vitreous surgery in eyes that achieved total retinal reattachment. Patients who were mentally challenged were excluded. The best-corrected visual acuity (VA) was measured with the preferential looking technique at a distance of 50 cm using a commercially available inspection apparatus (Awaya-Mohindra-type apparatus; Nitten Pharmaceutical Co, Ltd)⁶ in patients ranging in age from 8 months to younger than 3 years; a VA chart with Landolt rings or pictures at 5 m was used for older children. The VA findings were converted to Snellen lines. We also determined the normal curve of VA development. One eye each of 81 healthy children (40 girls and 41 boys; age range, 2 months to 3 years) who had no bilateral abnormalities detected by ocular examination and who had good visual function was evaluated by the preferential looking technique⁷; and 72 eyes of 72 healthy children (37 girls and 35 boys; age range, 3-6 years) were evaluated using a VA chart.

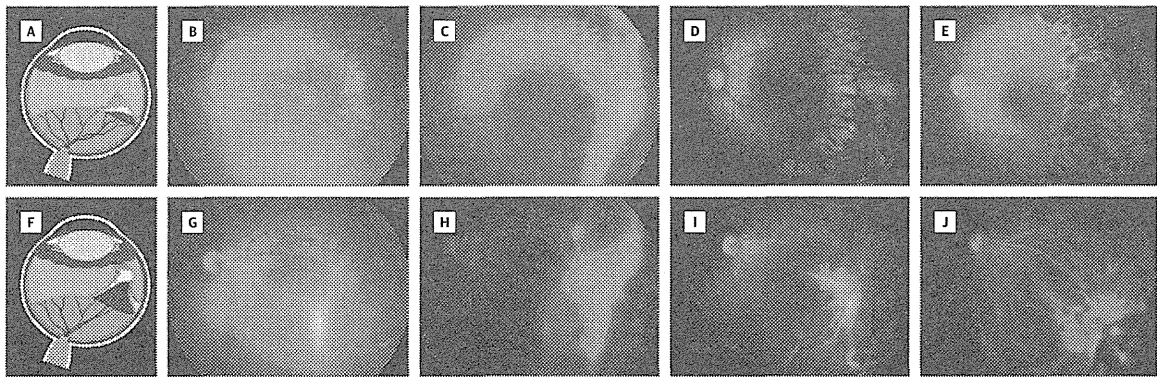
Results

Gestational age at birth ranged from 22 to 30 (mean, 24) weeks. Birth weight ranged from 268 to 1676 (mean, 706) g, and the postmenstrual ages at vitreous surgery ranged from 34 to 44 (mean, 37) weeks. Because capillary hypoperfusion is present in the entire retina with AP-ROP, preoperative photocoagulation applied up to the vascularized retina may be the key to good surgical outcomes.^{8,9} In 89 eyes with adequate photocoagulation, total retinal reattachment was achieved in 81 (91.0%) and partial reattachment in 8 (9.0%); the fovea was well formed in 63 (70.8%). In contrast, among 14 eyes treated with inadequate photocoagulation, total retinal reattachment was achieved in 2 (14.3%), partial reattachment in 5 (35.7%), and no reattachment owing to FT regrowth in 7 (50.0%). The fovea was unformed in all 14 eyes with inadequate photocoagulation. In the eyes in which retinal reattachment was achieved, formation of the fovea depended on the absence (Figure 1A-E) or the presence of retinal dragging by residual FT (Figure 1F-J).

The postoperative VAs were measured in 64 eyes of 35 patients (19 girls and 16 boys; 58 eyes underwent simultaneous bilateral surgery and 6 eyes, unilateral surgery) at corrected ages ranging from 8 months to 4 years. We compared the VA in these patients with the visual development curve obtained from the controls. To compare the anatomic and functional outcomes, 2 eyes with bilateral corneal opacity due to congenital anterior segment dysgenesis and 4 eyes with bilateral small corneas and postoperative glaucoma (VA of worse than 20/200 in each eye) were excluded. Thus, 58 eyes of 32 patients (bilateral surgery, 52 eyes; unilateral surgery, 6 eyes) underwent analysis. Preoperative development of ROP reached stage 4A in 42 eyes and stage 4B in 16 eyes. All 41 eyes in which the FT preoperatively had not reached the posterior lens surface or the vitreous base achieved foveal formation postoperatively; the remaining 17 eyes in which the FT already reached the posterior lens surface or the vitreous base had no fovea. The postoperative VAs ranged from 20/2000 to 20/40. Forty eyes (69.0%) obtained VAs of 20/250 or better (Figure 2).

The VA outcomes may be unrelated to the preoperative stages of ROP: the VAs in the 42 eyes with ROP stage 4A ranged from 20/2000 to 20/40, and those in the 16 eyes with ROP stage 4B ranged from 20/2000 to 20/65. The difference in the VAs between both eyes of each patient may depend on the preoperative extent of the FT growth. Thirty-seven of the 52 eyes (71.2%) that underwent bilateral surgery when the FT had not reached the posterior lens surface or vitreous base achieved foveal formation and had VAs ranging from 20/250 to 20/40, which was nearly age appropriate (Figure 1A-E and Figure 2). In contrast, the 15 eyes (28.8%) in which the FT reached the posterior lens surface or vitreous base failed to achieve foveal formation and had VAs ranging from 20/2000 to 20/250 (Figure 1F-J and Figure 2). The fovea was absent in 15 eyes: in 11 (73%) because of progression of retinal dragging by contraction of the excessive FT and in 4 (27%) because of malformation of an immature retina despite preservation of the presumed foveal region.

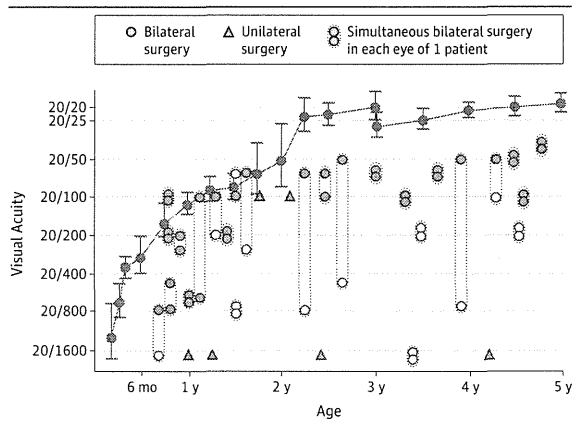
Figure 1. Preoperative and Postoperative Fundus Images of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity (AP-ROP)



Early vitreous surgery was performed in the left eyes of patients 1 (top row) and 2 (bottom row) with different fibrovascular tissue (FT) growth. A and F, Preoperative drawings. B and G, Preoperative photographs. C and H, Preoperative fluorescein angiograms (FA). D and I, Postoperative photographs. E and J, Postoperative FA. The gestational age of patient 1 was 25 weeks, with a birth weight of 798 g; of patient 2, 26 weeks and 897 g, respectively. Preoperative images in patient 1 show minimal FT present in the

photoocoagulation scars; in patient 2, FT has grown extensively toward the vitreous base, under which a regional traction retinal detachment has developed. In both patients, vascular activity in the FT shown by fluorescein dye leakage has stabilized after vitrectomy. Patient 1 shows a reattached retina without retinal dragging and with the fovea; patient 2, retinal reattachment with retinal dragging resulting from contraction of residual FT and without the fovea.

Figure 2. Final Postoperative Visual Outcomes



The gray line with standard deviations (vertical bars) indicates normal visual development (visual acuity [VA]) in patients examined using the preferential looking technique from ages 0 to 3 years and using a Landolt ring chart or pictures from 3 to 5 years. Filled shapes indicate the preoperative findings of retinopathy of prematurity (ROP), stage 4A; open circles and triangles, ROP stage 4B; red, fibrovascular tissue (FT) that has not reached the posterior lens surface or vitreous base (Figure 1A); and blue, FT that is attached to the posterior lens surface or vitreous base (Figure 1F). The faint ovals pairing eyes indicate that both eyes are from the same patient. The 4 triangles at the VA level below 20/1600 indicate the worse eyes; their fellow eyes do not have a retinal detachment after successful photocoagulation. Of these 4, the 2 younger patients had retinal dragging, and the 2 older patients had deprivation amblyopia. The 2 triangles at the 20/100 VA level indicate the better eyes, the fellow eyes of which progressed to total retinal detachment (stage 5).

Six eyes underwent unilateral vitreous surgery. Two eyes with good anatomic outcomes obtained good VA at 20/100; the fellow eyes had ROP and developed a total retinal detachment (stage 5). In contrast, 4 eyes had poor VA (worse than 20/1600) despite successful retinal reattachment, postoperative aphakic correction with a contact lens, and continuous occlu-

sion therapy. The fellow eyes achieved ROP stabilization after photocoagulation, foveal formation, and good VA. Two eyes had retinal dragging as a result of worsening ROP, and the other 2 eyes with a nearly normal fovea may have developed deprivation amblyopia.

Discussion

The results of this study indicate that early vitreous surgery may provide benefits for patients with AP-ROP. The disease can stabilize in some eyes treated with only dense photocoagulation; however, when FT continues to grow and a retinal detachment develops, ROP no longer regresses spontaneously. Thus, vitreous surgery is necessary as a secondary treatment.^{3,10} Postoperatively, the retina reattached completely in 83 of the 103 eyes (80.6%), and the fovea formed in 63 eyes (61.2%); these results were much better (ie, 91.0% and 70.8%, respectively) when adequate photocoagulation was applied preoperatively. Of the eyes with a total retinal reattachment, postoperative VAs ranged from 20/250 to 20/40 in 68.9%, and those patients could be expected to be mainstreamed into public school systems. The VA outcomes obtained in our patients are fairly good compared with those obtained after lens-sparing vitrectomy for classic ROP¹¹ despite the poor conditions for visual development, including retinal prematurity in association with a very early birth and postoperative aphakia. Although our study is limited by its uncontrolled retrospective case series design, it is one of the few analyses, to our knowledge, that have examined the functional outcomes of AP-ROP management after surgical procedures performed by a single surgeon.

The VA outcomes are related principally to foveal formation, which starts prenatally and continues postnatally.¹² The fovea was well formed in 71.2% of the eyes in which the VA was

examined but not in the remaining 28.8% because of retinal dragging or malformation of an immature retina. Whether the foveal region is preoperatively involved in a retinal detachment (ROP stage 4B) or not (ROP stage 4A) may not be related to foveal formation and VA outcomes when the retina is promptly reattached postoperatively. Because AP-ROP rapidly progresses to severe retinal dragging and retinal detachment, prompt surgery performed when FT begins to grow and does not reach the posterior lens surface or the vitreous base³ is expected to facilitate foveal formation and good VA outcomes.

The difference in the VA outcomes in the fellow eyes of the patients who underwent simultaneous bilateral surgery may depend on the preoperative progression of the FT and the postoperative foveal formation. Refractive correction for aphakia using spectacles or contact lenses also helped to facilitate good visual development, although the lens was removed. The eyes that underwent unilateral surgery, the fellow eye of which was blind because of ROP progression, also achieved a good VA. In contrast, in cases of unilateral vitrectomy and/or lensectomy with a functioning fellow eye, the VA outcomes were disappointing despite good anatomic outcomes. When the fellow eye achieves a good VA after successful ROP stabilization by photocoagulation, deprivation amblyopia may develop despite aphakic correction and continuous occlusion therapy. Lens preservation is important to prevent deprivation amblyopia and promote visual development^{13,14}; thus, amblyopia is predictable after unilateral surgery with lens removal, which can only contribute to prevention of blindness.

Good anatomic results after lens-sparing vitrectomy for AP-ROP have been reported^{15,16} in cases in which the surgery was performed before or just after development of a retinal detachment, which was earlier than in our study. We cannot easily predict whether FT that circumferentially extends less than 1 quadrant will regress or progress after photocoagulation. Furthermore, FT often expands vertically and circumferentially at about 1 week after transient resolution of and sudden recurrence of plus disease.^{3,17} However, our experience with lens-sparing vitrectomy to treat AP-ROP in which FT progressed circumferentially for more than 2 continuous quadrants did not stop the progression of retinal detachments compared with the group in which lensectomy was performed.³ Vitrectomy removes the vitreous gel along which the FT grows; however, when vitrectomy is performed to spare the lens, highly active FT regrows along the residual vitreous gel in the periphery, re-

sulting in progression of the retinal detachment. Fundus angiography showed capillary hypoperfusion throughout the nonvascularized and vascularized retina with AP-ROP; this hypoperfusion is usually restricted to the nonvascularized retinas with classic ROP, indicating release of vascular endothelial growth factor (VEGF) from the wide ischemic area of capillary hypoperfusion, which was insufficiently suppressed by wide dense application of photocoagulation.^{8,9} Thus, vitrectomy associated with lens removal facilitates total removal of the vitreous gel and washout of VEGF from the eye. The indication for and timing of surgery and the choice between a lens-sparing procedure or lens removal may be determined by further analysis of FT behavior and changes in VEGF concentrations in the vitreous cavity.

Intravitreal injection of anti-VEGF drugs, primarily bevacizumab (Avastin), which stabilizes neovascular formation, is thought to be useful for treating ROP.¹⁸⁻²⁰ However, the efficacy of the drug as therapy for AP-ROP is not well established. Monotherapy administered to avoid photocoagulation in the treatment of ROP¹⁸ may not stabilize severe ROP involving the entire retina that is hypoperfused in the presence of a large amount of VEGF. Relatively good outcomes after anti-VEGF therapy combined with other surgical interventions have been reported recently, such as salvage therapy that prevents progression of retinal detachments after application of photocoagulation¹⁹ and an adjunctive therapy to achieve a dilatory effort before planned vitreous surgery,²⁰ for which some problems remain to be addressed. Contraction of FT, an adverse drug effect that promotes retinal dragging and detachment,²¹ is critical when the FT is extensive. Because a large amount of VEGF may be released during a long period in eyes with AP-ROP, a transient effect of the drug may later result in unpredictable recurrence of the retinal detachment.²² Serum evaluation has shown that intravitreally injected bevacizumab can migrate from the eye into the systemic circulation and reduce the serum level of VEGF in infants with ROP.²³ This adverse effect might disrupt organ development, including that of the central nervous system, in extremely small premature babies with AP-ROP. Thus, the roles of photocoagulation, vitreous surgery, and anti-VEGF therapy in the treatment of AP-ROP should be further investigated in randomized trials regarding efficacy, safety, convenience, and cost. However, a combination of photocoagulation and early vitreous surgery may be a good option for managing this difficult problem at the present time.

ARTICLE INFORMATION

Submitted for Publication: September 23, 2012; final revision received February 15, 2013; accepted February 20, 2013.

Published Online: August 29, 2013.
doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4148.

Author Contributions: Dr Azuma had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. *Study concept and design:* Azuma. *Acquisition of data:* All authors. *Analysis and interpretation of data:* Azuma, Yokoi, Nakayama.

Drafting of the manuscript: Azuma, Ito, Nishina.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Azuma, Yokoi, Nakayama.

Statistical analysis: Yokoi.

Obtained funding: Azuma.

Administrative, technical, and material support: Azuma, Yokoi, Nakayama, Nishina.

Study supervision: Azuma.

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

Funding/Support: This study was supported by grants for the study of sensory disorders from the Ministry of Health, Labor and Welfare and from the National Center for Child Health and Development.

REFERENCES

1. Hiraoka M, Watanabe T, Kawakami T, et al. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants: a Tokyo multicenter study [in Japanese]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004;108(10):600-605.
2. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1998;105(6):992-997.
3. 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;142(4):636-643.

4. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-999.
5. 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 fundus fluorescein angiography. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2442-2447.
6. Gwiazda J, Wolfe JM, Brill S, Mohindra I, Held R. Quick assessment of preferential looking acuity in infants. *Am J Optom Physiol Opt*. 1980;57(7):420-427.
7. Katsumi O, Uemura Y, Oshima T, Yoshitake H. Development of visual acuity in infants and young children assessed with preferential looking [in Japanese]. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 1983;37(7):965-970.
8. Yokoi T, Hiraoka M, Miyamoto M, et al. Vascular abnormalities in aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fluorescein angiography. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1377-1382.
9. 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;150(1):10.e1-15.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.02.005.
10. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity:

risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation [published online September 27, 2012]. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):159-164.e2. doi:10.1016/j.ajo.2012.07.012.

11. Singh R, Reddy DM, Barkmeier AJ, Holz ER, Ram R, Carvounis PE. Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(11):1395-1398.
12. Barishak YR. *Embryology of the Eye and Its Adnexa*. 2nd ed. Basel, Switzerland: Karger; 2001:105-106.
13. Taylor D, Hoyt CS. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 3rd ed. Edinburgh, Scotland: Elsevier Saunders; 2005:450-451.
14. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(2):284-286.
15. Micelli Ferrari T, Furino C, Lorusso VV, et al. Three-port lens-sparing vitrectomy for aggressive posterior retinopathy of prematurity: early surgery before tractional retinal detachment appearance. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(5):785-789.
16. Drenser KA, Trese MT, Capone A Jr. Aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Retina*. 2010;30(4)(suppl):S37-S40.
17. Vinekar A, Trese MT, Capone A Jr; Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity (PHOTO-ROP) Cooperative Group. Evolution of

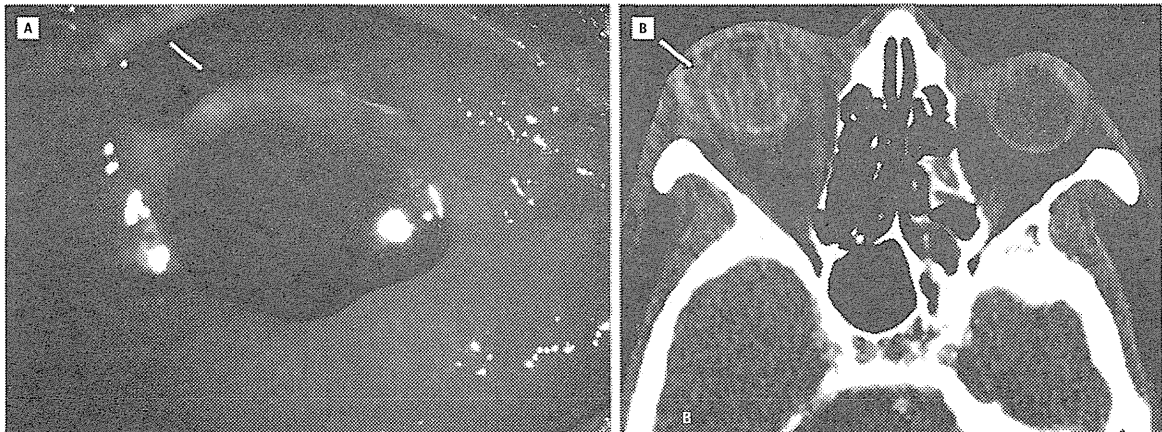
retinal detachment in posterior retinopathy of prematurity: impact on treatment approach. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):548-555.

18. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-615.
19. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Estes RL. Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2010;14(1):6-10.
20. Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(11):1450-1455.
21. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;46(7):1061-1063.
22. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):1000-1006.
23. Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):327.e1-333.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.07.005.

OPHTHALMIC IMAGES

Intraocular and Orbital Hemorrhage in a Patient With Dengue Fever During Cataract Surgery

Jagat Ram, MS; Abiraj Kumar, MS



A 55-year-old man developed hyphema and vitreous and orbital hemorrhage during cataract surgery (A). He was later diagnosed as having dengue hemorrhagic fever with a platelet count less than $17 \times 10^3/\mu\text{L}$ (to convert to $\times 10^9/\text{L}$, multiply by 1) and positive serologic results for NS1 antigen and IgG

and IgM antibodies. Computed tomography scan of the orbit showed orbital and intraocular hemorrhage (B). The platelet count at 2 months was more than $290 \times 10^3/\mu\text{L}$.

3歳児検尿の新しいシステムの構築

本 田 雅 敬

総 説

3歳児検尿の新しいシステムの構築

本 田 雅 敬

現在、わが国では学校検尿と3歳児健診に伴う検尿（以下、3歳児検尿）が毎年全国で行われている。3歳児検尿は1961年に児童福祉法の一部を改正するのに伴い、3歳児健診の実施について厚生省から通知がなされた際、尿中の蛋白検査がモデルとして提示されていたことに端を発する。1965年に母子保健法が制定された際、3歳児健診も同法に移行し現在に至り、ほとんどすべての市町村で実施されている。現在検尿は、3歳児健診の健康診査票（母子保健課長通知）の項目に含まれているが、その方法や事後指導に関する規定等はない。

日本小児腎臓病学会が2008年、その実態について全国調査を行い、この結果を2012年に日本小児科学会誌に報告した¹⁾ところ日刊紙の一面で「3歳の尿検査見直しを」と大きく取り上げられた。これはその報告の中で、全国でさまざまな形で行われているうえ、多くの日本小児腎臓病学会の評議員が先天性腎尿路奇形（Congenital anomalies of kidney and urinary tract：CAKUT）の発見に十分に役立っていないことを問題視したからである。その後2012年度厚生労働科学特別研究、2013年度厚生労働科学研究、成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業で検討し、新たなスクリーニング方法を検討した。今回その研究で考案されてきた3歳児検尿の新たな考え方について紹介する。

I. 3歳児検尿とCAKUT

1. CAKUTの現状

CAKUTは医療の進歩や原疾患の変化に伴い、現在小児の末期腎不全や腎機能が半分以下の小児慢性腎臓病（CKD）（CKDステージ3以上）の最大の原疾患となってきた（表1）²⁾。CAKUTの末期腎不全に至る年齢は中央値が35.1歳と報告され³⁾、早期発見は腎不全になる時期を遅らせ、合併症の防止やQOLの改善にきわめて重要である。乳幼児に明らかな腎機能障害が認められない場合でも、成長の過程で腎機能低下が進行し、腎不全の要因になる。15歳未満のCKD有病率はCKDステージ3以上（腎機能が半分以下）で10万人に3人程度で、その約60%がCAKUTであり⁴⁾、末期腎不全の有病率は20歳未満で10万人に3.5人でその約50%がCAKUTと報告されている⁵⁾。以上から考

表1 末期腎不全原因疾患の変化

期間	症例数	原疾患		
		糸球体疾患	糸球体腎炎	先天性腎尿路疾患
1968～ 1979	720	81.6%	49.5%	7.5%
1980～ 1986	710	60.6%	33.1%	14.7%
1998～ 2003	347	29.1%	2.3%	50.4%

（文献4）より引用

（服部新三郎. 小児慢性腎不全患者の経年変化. Annual Review 腎臓2006, 136-141 2006年1月, 中外医学社）

New Concepts of Urinary Mass Screening in Children with 3 Years Old

Masataka HONDA

東京都立小児総合医療センター

別刷請求先：本田雅敬 東京都立小児総合医療センター 〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29

Tel：042-300-5111 Fax：042-312-8162

えると小児期にCKD ステージ3以上の患者は10万人に4人程度と考えられる。しかし、上述したように成人になってから末期腎不全になる軽度腎機能障害を入れると、高橋は透析医学会などのデータから1万人に1~2人とし⁶⁾、村上是超音波検査の結果から1万人に5.5人程度と推測している⁷⁾。軽度も入れると上述した程度の人数の発見が必要である。一方、CKD3以上(腎機能が半分以下)のCAKUT278人中、3歳以降発見例73人(26%)であったが、うち3歳児検尿での発見は9人(12%)と少なかった⁸⁾。

3歳児検尿は全国一律に行われる、出生後初めての腎臓病検診であり、その目的は先天性疾患であるCAKUTの発見をいかにすべきかが重要である。毎学年行われる学校検尿は糸球体腎炎を発見すべきものであることと考えるとその目的は異なっている。以上から効率的、効果的な3歳児検尿について検討した。

2. 検尿の現状と陽性率

3歳児検尿の全国の状況および陽性率の現状について検討した。柳原らが行った全国アンケートでは98.5%の市町村で行われていたが、一次検尿のみが行われているのが71.5%と学校検尿と異なり1回のみが多かった。尿試験紙検査では潜血80.3%、蛋白99.9%、糖88.9%、白血球14.7%、亜硝酸2.8%が行われていた。75%の市町村は事後の一定の方法を決めていなかった。以上のように全国での方法は統一されていなかった¹⁾。

陽性率は一次検尿で潜血2.1%、蛋白2.3%、白血球2.7%、計7%程度が陽性であり、二次では潜血1.1%、蛋白0.6%、白血球0.5%であった¹⁾。一次のみでは陽性率が高く、精密検査が行われる幼児が多いことが問題と思われた。さらに精密検査までのデータを持って

いる5市の成績の方が正確なことから検討した。5市はいずれも(±)を異常としており、一次潜血8.2%、蛋白1.1%、白血球1.0%であり、二次はそれぞれ1.2%、0.05%、0.2%であり、二次まで行えば、陽性率はかなり減少していた。特に蛋白陽性率は決して高くなかった。また5市の精密検査後の最終診断(暫定診断を含む)では血尿が0.6%で最も多く、腎炎疑いが1万人に3人、蛋白尿が1万人に1人、尿路感染症が1万人に5人、尿路奇形が1万人に1人程度であった⁸⁾。尿路感染症を除くと小学生のデータと大差はない。

以上から一次検尿のみでは精密検査に回る患者は7~10%と多く、偽陽性率が著しく高いことが考えられ、学校検尿と比べても多いことから二次検尿は必要と考えられる。

3. CAKUT 発見の感度⁹⁾

CAKUTにおける尿試験紙検査の感度について検討した(表2)。CKD3(腎機能が1/2~1/4)で見ると尿蛋白の試験紙では±以上は約50%が陽性、+以上では約1/3となり、一方尿蛋白・クレアチニン比(蛋白/Cr)では約75%が陽性、β₂ミクログロブリン/クレアチニン比(β₂MG/Cr)では96%が陽性であり、腎機能障害を有するCAKUTでも試験紙での発見は難しいことがわかった。この理由としてはCAKUTは希釈尿(尿中クレアチニン100mg未満が83%)が多いことが問題であった。しかし、3歳児検尿の現場は保健師が行っていることが多く、毎月行うことから一度にまとめて定量の検査会社への委託は難しいことから、現時点では尿蛋白の試験紙で(±)で見ることができないことが考えられた。

4. 3歳の正常値とスクリーニング方法⁹⁾

次いで3歳の正常値についても検討した(表3)。また、スクリーニングに有用な尿蛋白・クレアチニン比(蛋白/Cr)の小児の基準値の設定を行った。この結果から3歳の蛋白/Crは0.15g/g、β₂MG/Cr比は0.34μg/mg以上を異常とした¹⁰⁾。3歳の尿も尿中クレアチニンは60mg/dlが中央値であり、100mg未満が86%を占め、感度、特異度から考えると3歳の尿蛋白定性は+(30mg/dl)より±(15mg/dl)が妥当と考えられる。なおこの検討では蛋白濃度は97.5パーセントイル値が9.7mg/dlであり、多くは(±)でも陰性であることがみられた。

表2 CAKUTの尿試験紙陽性率

CKD分類	試験紙		蛋白/クレアチニン	β ₂ ミクログロブリン/クレアチニン
	(±)以上	(+)以上	<0.15(g/g)	<0.3μg/mg
2*(27)	37.0%	33.3%	44.4%	73.9%
3(315)	51.3	34.7	75.6	96.2
4(107)	71.7	58.3	96.1	97.6
5(25)	85.7	85.7	86.0	100

((文献8)より引用)

* CKDStage2は都立小児総合医療センター、それ以外は全国データを使用。
尿中クレアチニン100mg/dl未満は全国222例中185例(83%)、都立小児117件中104例(89%)。

表3 3歳児検尿の基準値

	N	平均	標準偏差	50% 値	97.5% 値	最大値
尿蛋白 mg/dl	370	3.1	2.7	2.6	9.7	16.2
アルブミン mg/dl	370	0.6	0.6	0.5	2.3	4.8
Cr mg/dl	370	64.9	30.7	60.1	132.7	177.2
Alb/Cr mg/gCr	370	10.46	9.35	8.45	34.09	102.24
蛋白 /Cr g/gCr	370	0.05	0.04	0.04	0.13	0.18
β_2 MG μ g/l	370	92.1	150.0	65.0	281.8	1884.0
β_2 MG/Cr μ g/mgCr	370	0.14	0.20	0.12	0.34	3.35

((文献8)より引用)

3歳の尿中クレアチニン100mg未満は370例中319例(86%)。

表4 3歳児検尿が蛋白±で判定する理由

		希釈尿	普通尿	濃縮尿
蛋白定性	クレアチニン	50mg/dl	100mg	200mg
+	(30~100mg)	0.60~2.0	0.30~1.0	0.15~0.5
±	(15~30mg)	0.3~0.6	0.15~0.3	0.075~0.15**
-	(8~15mg/dl)	0.16~0.3*	0.08	0.04

*: 偽陰性, **: 偽陽性 ((文献8)より引用)

尿蛋白定性と蛋白・クレアチニン比: 蛋白・クレアチニン比(0.15以上が異常)

表4のように尿蛋白/Cr 0.15で判断した場合、尿中クレアチニンが50mg/dlでは蛋白濃度が8mgでも尿蛋白/Crは0.15以上であり、偽陰性になる可能性がある。一方年長児にみられるような濃縮尿で尿中クレアチニンが200mg/dlでは蛋白/Crが0.15未満でも尿定性±では偽陽性になる。このことから学校検尿では

+以上を異常としたが、3歳児検尿では±を異常とすることとした。ただし、尿蛋白の測定法は(±)はメーカーによっても異なり、また定性の判断に注意が必要のためそれらも考慮することにした。一つの県の市町村で0~39.5%まで陽性率に差があり、陽性の判断の方法も大きな問題である。以上から尿の見方を呈示することとした。

5. 超音波検査とCAKUTの発見⁹⁾

超音波検査がCAKUTの発見に最も優れているのは明らかである。超音波検査の過去のマスキングを検討すると、新生児から3歳までの報告があり、その陽性率もさまざまである(表5)。一次スクリーニングでの陽性は1~7%まで差があり、その中での精査の陽性率も0.2~1.2%まで幅があった。手術が行われたのは0.1~0.5%で、膀胱尿管逆流(VUR)の発見は0.1~0.2%前後であった。村上らは新生児超音波で発見された異常はVUR100人に1人、腎低形成600人に1人、無形成(含むMCDK)1,000人に1人、腎不全に至る可能性のある症例は1万人に5.5人と報告している⁷⁾。

超音波スクリーニングで上述したような陽性率の差異は腎盂拡張のとらえ方、腎サイズの考え方に左右される。一方VURの手術適応や水腎症の手術適応も変化してきており、また将来腎不全や高血圧などの合併症を減じるためのスクリーニングである必要性もある。すなわちすべてのVURや軽度腎盂拡張を見つけて精査する目的にする必要はないと思われる。

腎盂拡張の基準として、SFU(The Society of Fe-

表5 超音波スクリーニング報告

			一次	精査	手術	VUR	VUR手術
			陽性率	陽性率	有所見率	有所見率	有所見率
村上	新生児	1,189名	3.00%	0.67%	n.d	n.d	n.d.
松井	新生児	3,697名	1.19%	0.35%	0.54%	0.24%	n.d.
Yoshida	1か月	2,700名	4.15%	0.67%	0.22%	0.22%	n.d.
Tsuchiya	1か月	5,700名	3.50%	0.60%	0.16%	0.23%	0.02%
Caiulo	2か月	17,783名	0.96%	0.24%	0.22%	n.d.	n.d.
佐久間	3か月	3,799名	3.70%	0.90%	0.16%	0.45%	0.11%
松村	4か月	1,835名	2.90%	0.65%	0.16%	0.11%	0.05%
松村	4か月	2,806名	2.70%	0.64%	0.11%	0.14%	0.04%
岩室	4か月	46,257名	1.80%	0.25%	0.06%	0.08%	0.02%
西田	3歳	1,185名	7.20%	1.20%	0.08%	0.17%	0.08%
松村	3歳	11,346名	6.30%	0.81%	0.15%	0.21%	0.12%

((文献9)より引用)

tal Urology) Grade のスクリーニングでは2度以上2.3~2.4%, 精査陽性率0.6~0.7%であった。APD(anterior posterior diameter) 4~7mm以上では, 腎盂拡張陽性率は3~5%, 精査陽性率は0.8~1.2%であり, 腎盂拡張陽性率が高かった。一方SFU 3度以上の比率は0.15~0.6%と低かった。腎盂拡張はVURの発見に役立つが, 腎盂拡張とVURのグレードや発見率は相関せず, 手術適応も有熱性以外は軽度VURでは考えない。水腎症ではSFU 3度以上を手術適応としていることからSFU 3度以上をスクリーニング基準とした。

腎長径での一次陽性率は1.8~3.5%で, 精査有所見率は0.25~0.96%, 手術施行率0.06~0.24%, 膀胱尿管逆流(VUR)発見率0.08~0.23%であった。グレードの高いVURの多くはサイズの小さいことで発見されており, その他, 対側に異常があり, 将来腎不全や高血圧になりうる疾患もみられることから腎サイズのスクリーニングは重要と考えられる。松村らは千葉市の3歳児検尿のデータから11,346人を検査し, 79例の低・異形成腎や高度VURを発見したと報告している¹⁰⁾。

今回千葉市のデータから1%を異常値として, サイズは-2.5SD, 左右差は99パーセンタイル値とした。以上から3歳は57mm未満(左平均±SD: 70.2±5.6mm, 右69.4±5.0mm), 左右差は11mm以上(3.2

±2.7mm)とした。

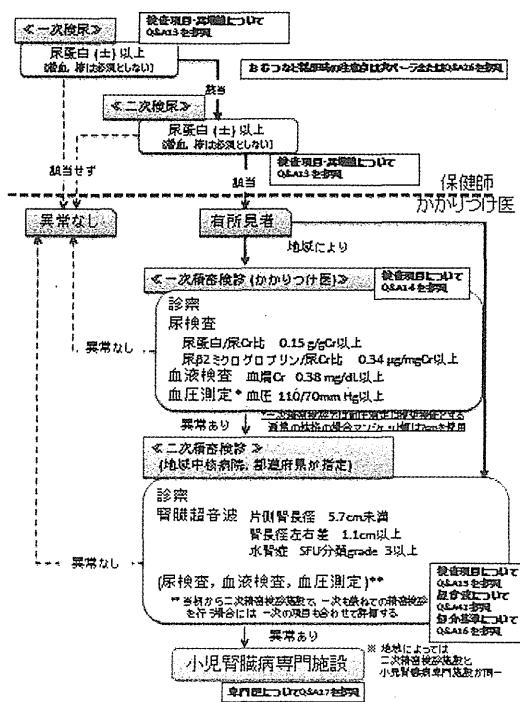
すべての小児にスクリーニングとして用いるには検査の容易さや集団検診が可能な3か月児健診が良いが, 現時点では全市町村で全例を行うには技術的, 経済的な問題があり, 可能なところでモデル的運用により勧めることとした。

以上から3歳児健診での検尿異常者は全例超音波検査をすることとし, また3歳児の超音波の異常値をSFU 3度以上, 腎サイズ長径-2.5SD値57mm未満, 左右差99パーセンタイル値11mm以上とし, その他腎の輝度, 尿管の拡張, 異常, 膀胱の異常を確認することとした。全例スクリーニングとして行う場合には膀胱の検査は時間の関係などで可能なら検査することとした。

6. 3歳児検尿の現時点での案⁹⁾

3歳児検尿のスクリーニングとしてCAKUTの発見を考慮に入れる必要がある。まず蛋白±の尿異常を二次検尿まで行い, その異常者を精査する。その後かかりつけ医あるいは専門医で蛋白/Cr, β_2 MG/Cr, 血清クレアチニン, 血圧測定を行い, 異常があれば地域の病院で超音波検査を行う。専門医で精査と超音波を同時に行ってもよいこととした。そのためには各都道府県で超音波検査やCAKUTの診断を適切に行え

【3歳児検尿フローチャート】



参考資料

① 正しい尿の取り方

② 試験紙による尿蛋白判定の注意点

- ・ 早朝尿が採れない場合は随時尿でもよい。
- ・ 試験紙の中央部の呈色で判定する。

③ 腎臓超音波検査の異常所見

- ・ 片側腎長径 5.7cm未満
- ・ 腎長径左右差 1.1cm以上
- ・ 水腎症 SFU分類grade 3以上

(腎盂拡張+腎杯の拡張所見あり, 皮質非硬化なし)

図 3歳児検尿フローチャート (文献11) より引用)

る施設を明確化する必要がある。なお慢性腎炎なども考えられるため、腎生検もできる施設の選択も必要である。基準値は尿検査は蛋白/Cr比0.15 g/g以上、 β_2 MG/Cr比0.34 μ g/mg以上¹¹⁾、血清Cr 0.38 mg/dl以上、血圧110/70mm Hg以上とした。

可能であればスクリーニングに β_2 MG/Cr、蛋白/Crを委託検査として導入し、初回からスクリーニングに使用することが望ましく、この場合は試験紙による定性検査を省いても可能である。市町村によっては3~4か月児健診で全例の超音波検査を行うことを推奨する。

これらをフローチャート化して現在人口の多い都市部と遠隔地など5市町でモデル的運用を行っており、この新たな3歳児検尿モデル案を検証している¹¹⁾。一方、現在3歳児検尿の方法を検討している地域も多いため、同時に各都道府県の専門医、医師会、母子保健担当に配布した(図)。

II. CAKUT 発見のためのさらなる研究

なお先天性腎尿路奇形の早期発見は今回のわれわれの方法ではCKDステージ3以上の約60%しか発見できない。そこで、①3か月児健診時の全例超音波、②尿中 β_2 MGの濾紙法の検討、尿中アルブミン/クレアチニン比の試験紙の有用性、③タンデムマス法による新生児期血清クレアチニンの検討を行っている¹¹⁾。これらはすべて現在いずれも結果が出つつあり、今年度の厚労科研の報告書に記載する予定であり、今後推奨すべき検査になり得る。

またCAKUT早期発見による腎保護のエビデンスが不十分であり、これも手術による効果や医薬品での効果を検討する必要がある、現在ARBの腎保護効果は臨床試験を実施中である¹²⁾。

III. 3歳児検尿の全国への普及対策

学校検尿の方法は、一次検尿方式、二次検尿方式、暫定診断、精密検査など、ある程度システム化されているが、始まって40年を経過した今でも各市町村や学校でのシステムはさまざまである¹³⁾。学校検尿のマニュアルを作成している九州や愛知、静岡など10以上の県や市では、検尿への異常者への対応が優れているが、多くの市町村はマニュアルを有していない。これらは治療が必要な児童・生徒が見逃されている、あるいは過剰な検査や管理を強いられている可能性もあ

り、各都道府県、市町村、学校での一定のシステムの確立が必要である。一方、3歳児検尿では学校検尿のようなシステムも存在せず、各市町村での検尿後の精密検査の方法も明確でないまま行われており、前述したようにCAKUTも見逃されている可能性がある。さらに学校検尿や3歳児検尿により、どのような疾患が発見されているかなどの調査も十分できないため、その有用性も検証できない状態である。「学校検尿のすべて」¹⁴⁾には、「尿異常児の受診状況のチェック、発見される疾患の種類と頻度などの調査ができる体制を整備する必要があります。今後、各都道府県単位で学校医や教育委員会、小児腎臓病専門医などによる腎疾患対策委員会を設立し、各市町村と一体となって活動することが望ましいと考えています」と記載されている。

学校検尿と3歳児検尿は厚生労働省、文部科学省、学校保健、母子保健と異なるが、いずれも全国1,741市町村(813市、745町、183村)の教育委員会や母子保健担当と各市町村医師会が話し合っていて決めており、学校や保健センターの場で検診が行われている。一方小児腎臓の専門医は200人程度、学会員は1,200人程度であり、すべての市町村と話し合うことは困難である。以上から日本小児腎臓病学会としては各都道府県にCKD対策委員都道府県代表を指定し、両検尿ともに各都道府県単位で腎臓病対策委員会の設立をお願いし、都道府県と市町村が連携する方法を考えている。学校検尿ではすでに2014年3月に日本医師会、文部科学省を通じて各都道府県に委員会設立の要望書を提出した。また3歳児検尿も2014年6月にフローチャート配布とともに各都道府県代表と話し合うようお願いしている。さらに学校および3歳児検尿の両方で使用できる「検尿マニュアル」を学会主導で作成中で、2015年3月には出版予定である。

IV. おわりに

3歳児検尿をCAKUTの発見を中心に直してきた。現在図のようなフローチャートを作成し配布中である。3歳児検尿は全国一律で行われており、その点ではCAKUT発見の最も重要な検診であるが、毎月保健センターで保健師が行う現在の方法では試験紙による蛋白尿を重視するしかないが、この方法では発見に限度があり、前述したように現在新たな方法も検討している。一方、3歳児検尿のシステムを確立しても

異常者に対しての精密検査や適切に専門医にかかるシステムが重要であり、今後の各都道府県、市町村での母子保健担当者、医師会、腎臓専門医の連携がきわめて重要である。

謝 辞

稿を終えるに当たり前述した厚労科学研究の研究協力者に深謝いたします。

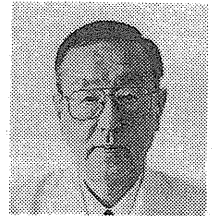
注) 尿 β_2 MG/Cr の基準値は現在作成中の検尿マニュアルでは、その後の検討で0.34から0.5 μ g/mg へ変更することになった。

文 献

- 1) 柳原 剛, 多田奈緒, 伊藤雄平, 他. 乳幼児検尿全国アンケート調査. 日誌 2012 : 116 : 97-102.
- 2) 服部新三郎. 小児慢性腎不全患者の経年変化. Annual Review 腎臓2006. 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編. 中外医学社, 2006 : 136-141p.
- 3) Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, et al. Timing and Outcome of Renal Replacement Therapy in Patients with Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8: 67-74.
- 4) Ishikura K, Uemura O, Honda M, et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children : results of a nationwide survey in Japan. Nephrol Dial Transplant 2013 : 28 : 2345-2355.
- 5) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 他. 2006年～2011年末までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告. 日誌腎誌 2013 : 26 : 1-11.
- 6) 高橋昌里. 3歳児検尿の検査法の検討—evidenceに基づくCAKUTのスクリーニング目標値の設定と尿中 β_2 MG/クレアチニン比の有用性—に関する研究. 平成24年厚生労働科学特別研究事業研究報告書 効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究 (主任研究者 本田雅敬). (厚生労働省研究成果データベース <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201205032A>)
- 7) 村上睦美. 先天性腎尿路異常の超音波を用いたスクリーニングに関する研究. 小児難治性腎尿路疾患の病因, 病態の解明, 早期発見, 管理・治療に関する研究. (主任研究者 伊藤 拓) 平成12年度厚生科学研究報告書227-266.)
- 8) 本田雅敬. 平成24年厚生労働科学特別研究事業 総括研究報告書 効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究 (H24-特別-指定-016) 総括研究報告書.
- 9) 松山 健, 松村千恵子. CAKUTの超音波の検討. 平成24年厚生労働科学特別研究事業 研究報告書 効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究 (主任研究者 本田雅敬).
- 10) 松村千恵子, 倉山英昭, 安齋未知子, 他. 千葉市3歳児検尿・腎エコーの先天性腎尿路異常発見における有用性 日誌腎誌 2013 : 26 : 18-27.
- 11) 本田雅敬. 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見. 厚生労働科学研究成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業. 2013年度研究報告書 乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康審査の効果的実施に関する研究 (主任研究者 岡 明).
- 12) 石倉健司, 上村 治, 伊藤秀一, 他. 本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病 (CKD) の実態把握のための研究調査. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 平成22年度総括・分担研究報告書.
- 13) 日本学校保健会編. 平成25年度学校生活における健康管理に関する調査事業報告書. 学校保健ポータルサイト (<http://www.gakkohoken.jp/modules/books/#>) 2014年8月1日ダウンロード)
- 14) 日本学校保健会. 学校検尿のすべて 平成23年度改訂. 日本学校保健会, 2012年3月.

先天性股関節脱臼の診断のポイントと予防 ～歩行開始後に診断されたり、治療に難渋しないために～

信濃医療福祉センター 理事長 ^{あさがい}朝貝 ^{よしみ}芳美



問 先天性股関節脱臼(以下、先天股脱)の発生は少なくなりましたが現状はどうですか?

答 1970年頃からの予防啓発と少子化などにより発生数は減少し、発生頻度もここ40年間で0.1~0.3%と1/10程度に激減しましたが、消滅した疾患ではありません。

問 先天股脱健診の現状と問題点は何ですか?

答 1972年、石田勝正氏は、下肢を生下時より伸展させることなく、自然のままの肢位で扱うことを徹底させ、発症を著しく減少させることに成功しました。また、山田順亮氏も同様の成果を得、予防活動は全国に広まり、少子化やオムツ指導の徹底により先天股脱は減少しましたが、残念なことに予防活動も次第に注目度が薄れてきました。また、「オムツを厚く当て、股関節が開いた状態にする」という間違っただ指導が一部でなされました。下肢の自然な動きを妨げないことが原則で、オムツを厚くする必要はありません。

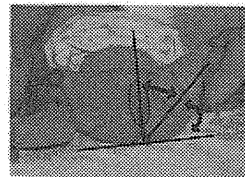
近年、疾患の減少とともに地域の健診体制は脆弱化し、歩行開始後に診断され治療に難渋する例が全国的にみられるようになり、深刻な問題となっています。日本小児整形外科学会が最近実施した全国の先天股脱を扱っている施設に対するアンケート調査でも、1年間に受診した未整復の先天股脱例のうち1歳以後初めて診断された例は15%をこえることがわかりました(詳細は日本整形外科学会誌に掲載される予定)。

先天股脱は臨床所見とともにX線像や超音波断層像により診断が可能ですが、通常の乳児股関節健診は一次健診でもあり放射線被曝をできるだけ避けるため、特徴的な身体所見などによりスクリーニングしています。

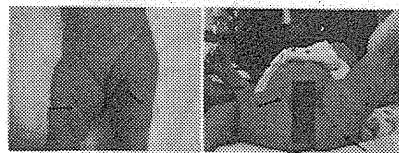
先天股脱例の減少により先天股脱健診を実施しなくなった地域や、健診を実施してもこの疾患の認識が薄れ、乳児健診時に保護者からの相談があっても「様子を見ましょう」という対応で診断が遅れる例もみられます。また、先天股脱を疑って近医整形外科に紹介しても、一般の整形外科医では日常扱わない疾患となってしまうっており、整形外科医に対する先天股脱診断の研修も必要となっています。

残念ながら、歴史は繰り返すと言われるように40年前の歩行開始後に診断される状態に戻っている傾向がみられ、健診体制の再構築は重要な課題となっています。

図1 乳児股関節健診推奨項目



①股関節開排制限(開排角度)
開排制限の見方:股関節を90度屈曲して開く
開排70度以下(または床から20度以上)が陽性
※特に向き癖の反対側の開排制限や左右差に注意



②大腿皮膚溝または鼠径皮膚溝の非対称

・大腿皮膚溝の位置
・数の左右差
・鼠径皮膚溝の深さ
・長さの左右差
に注意

問 健診でのチェックポイントは何ですか?

答 以下の①~⑤です(図1)。

①股関節開排制限

股関節開排制限のある下肢の90%以上は、向き癖の反対側の下肢にみられます。向き癖は、生後3か月頃までは多くの赤ちゃんに見られ、顔の向きと反対側の下肢が立膝状態になり、股関節の開排制限がみられることがあります(図2)。この股関節開排制限と開いた角度の左右差に注意が必要です。この状態は生後1か月でもみられ、早期からの扱い方、抱き方指導で脱臼になるのを防げる可能性もあります。

②大腿皮膚溝または鼠径皮膚溝の左右差

股関節が正常であっても皮膚溝に左右差のある例もみられます。股関節開排制限と鼠径皮膚溝の左右差は関連がみられます。

③家族歴:血縁者に股関節疾患

遺伝に関して家系内発生約25%、同胞発生約5%とされています。

④女兒

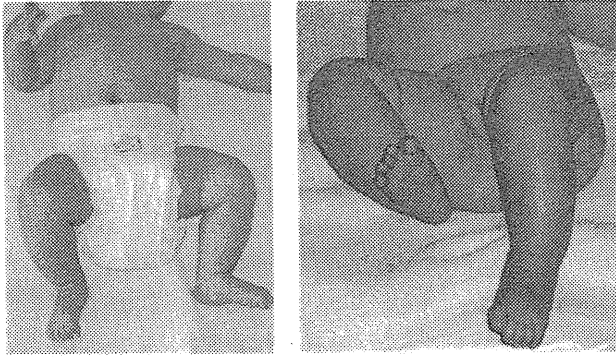
先天股脱例は女兒に多く、男女比は1:5~9です。

⑤骨盤位分娩(帝王切開時の胎位を含む)

胎内で膝が伸展位となっている率が高く、脱臼になりやすいとされています。

日本整形外科学会は健診推奨項目を作成し、二次検診へは(1)「股関節開排制限」があれば紹介する。または(2)「大腿皮膚溝または鼠径皮膚溝の左右差」、「家族歴」、「女兒」、「骨盤位分娩」のうち2つ以上あれば紹介することを推奨しています。また、問診、身体所見のみで乳児股関節異常をもれなくスクリーニングすることはできないため、健診医の判断や保護者の精査希望にも配慮する必要があります。

図 2 向き癖と反対側の股関節開排制限



好ましい姿勢:
両脚をM字型に曲げて開き、
よく動かしている

右への向き癖の児:
左脚が立て膝～内倒れになり、
左股関節開排制限がみられる

問 発生予防は可能ですか？

答 寒い地域・寒い時期に生まれた赤ちゃんに脱臼が比較的多いのは、寒い衣服で下肢を伸展位でくるみ、下肢の動きを妨げることが原因とされています。1972年 Michelsson は、膝を伸ばした状態にしておくと股関節が脱臼することを動物実験で証明しました。また、新生児期には超音波検査で脱臼を認めなかったのに、生後3か月になって脱臼していた例も経験しており、先天性と診断名がつけられていますが、実は後天性で、予防が可能な疾患といえます。

赤ちゃんのO脚予防と称して、下肢を伸展位に固定した時代もありましたが、間違った対応であり、最近ではみられなくなりました。また、スリングは膝が伸展しないように使用する必要があります。

おくるみ「おひなまき」に関しては、「足の形は赤ちゃんの自由にしておく」、「おひなまきにゆるみが出たらゆるみを取るようにもう一度結びなおす」、「きつめにしっかりまくことがコツ」と解説されていますが、「ミノムシのようにくるむ」と表現されるなど、間違った巻き方をすれば股関節脱臼を誘発しかねないため十分な注意が必要と考えています。

コアラ抱っこは「カンガルーケアの時から危険」、「赤ちゃんの酸素飽和度が下がる」と解説されているマタニティーハンドブックがあります。先天股脱臼予防の観点からは縦抱きの「コアラ抱っこ」が推奨されており、混乱がみられます。

生後からのオムツの扱い方指導について、現場でどのような指導がなされているか是非ご確認いただきたくお願い申し上げます。

問 先天股脱臼の診断はどうするのですか？

答 先天股脱臼は臨床所見などによりスクリーニングし、疑わしきはX線撮影により診断するのが一般的です。臨床所見のみによるスクリーニングでは少数ではありますが見逃し例を避けることができません。近年、

放射線被曝のない超音波断層像により正確な診断が可能となり、全国数か所で一次健診から乳児股関節超音波検査が実施され成果が上がっており、全国各地で実施されることが望まれます。日本整形外科超音波学会では医師の研修を目的に乳児股関節エコーセミナーを毎年開催し、超音波診断の普及に努めています。診断はレントゲンや超音波画像診断により、脱臼、亜脱臼、臼蓋形成不全に分類されます。

問 先天股脱臼の治療はどうするのですか？

答 治療に関して脱臼、亜脱臼は、生後3か月頃リメンビューゲル (RB) を装着します。生後1～2か月で診断された場合は、早期にRBを装着したほうが治りやすいという意見もありますが、早期の装着は大腿骨壊死を生ずる危険があるため、一般的にはオムツの扱い方指導を実施し、生後3か月頃になってRB治療を開始します。臼蓋形成不全に関しては特に治療を必要としませんが、股関節開排制限のある場合は、オムツの扱い方指導をする必要があります。指導は生後6か月頃まで継続するのが一般的です。脱臼でも大腿骨頭が上方に偏移している高度脱臼例では、RBなどで無理に整復すると大腿骨の壊死を生ずる危険があり、下肢牽引で大腿骨頭を引き下げてから整復することもあり、また診断が遅れてRBでは治療困難の年長例にも下肢の牽引が行われることがあります。難治例では牽引や徒手整復などの保存的治療で整復できない場合に手術治療が実施されます。先天股脱臼例が減少したことにより、一般の整形外科医がこの疾患を診断・治療する機会が激減してしまいました。そのため小児整形外科を専門とする整形外科医が診断治療することになり、特に治療に難渋する例は、地域の子供病院など子供を専門とする病院に紹介される例が多くなっています。

おわりに

多くの先天股脱臼は、生まれてすぐからのオムツ指導や扱い方で予防や脱臼の増悪を防げる疾患です。また、生後3か月頃の健診によるスクリーニングで早期診断・早期治療ができれば多くの例で手術治療の必要はなく、RB装着などの治療により治すことができます。先天股脱臼は過去の疾患ではありません、診断が遅れ1歳を過ぎ歩行開始してから診断される例が近年増えています。歩行開始してからの治療は難渋し、手術をしても満足できる結果が得られない場合もあります。

是非、先天股脱臼予防と生後3か月頃の健診に我々が作成したパンフレットをご活用いただきたくお願い申し上げます。

パンフレットは日本小児整形外科学会 HP <http://www.jpcoa.org/>の公開資料からどなたでもダウンロード可能です。

視 点

先天性股関節脱臼の発生予防と
乳児股関節健診の再構築

朝 貝 芳 美

I. 発生頻度の経過

発生頻度は1970年頃からの予防啓発など先人の努力と少子化などにより、ここ40年間で0.1~0.3%と1/10程度に激減した。

〈危険因子〉

股関節開排制限：向き癖の反対側下肢の開排制限と開いた角度の左右差に注意が必要。

大腿皮膚溝または鼠径皮膚溝の左右差：股関節が正常であっても皮膚溝に左右差のある例もみられる。股関節開排制限と鼠径皮膚溝の左右差は関連がみられる。

家族歴 血縁者に股関節疾患：遺伝に関して家系内発生約25%、同胞発生約5%と言われている。

女児：先天性股関節脱臼（以下、先天股脱）例は女児に多く、男女比は1：5~9。

骨盤位分娩（帝王切開時の胎位を含む）：胎内で膝が伸展位となっている率が高いため脱臼になりやすい。

その他 地域と生まれた季節：寒い地域・寒い時期に生まれた赤ちゃんに脱臼が比較的多い。寒い衣服で下肢を伸展位でくるんで、下肢の動きを妨げることが原因とされている。1972年 Michésson は、膝を伸ばした状態にしておくと股関節が脱臼することを動物実験で証明した。

今回のパンフレットで2次検診への紹介は「股関節開排制限」があれば紹介する。または「大腿皮膚溝または鼠径皮膚溝の左右差」、「家族歴」、「女児」、「骨盤位分娩」のうち2つ以上あれば紹介することを推奨し

ている。また、健診医の判断や保護者の精査希望にも配慮し、生まれた季節や股関節開排時の整復感（クリック）や股関節過開排にも注意が必要とした。問診、身体所見のみで乳児股関節異常をもれなくスクリーニングすることはできないことも付記した。

II. 予防活動の経過

1972年、石田勝正氏は京都市伏見区で下肢を生下時より伸展させることなく、自然のままの肢位で扱うことを徹底させ、先天股脱発症を著しく減少させることに成功した。山田順亮氏により常滑市でも同様の成果が得られ、予防活動は全国に広まった。しかし、少子化やおむつ指導の徹底により先天股脱は減少し、予防活動も次第に注目度が薄れていった。また、「おむつを厚く当て、下肢が開くようにする」という間違った指導が一部でなされた。下肢の自然な動きを妨げないことが原則で、オムツを厚くする必要はない。

〈乳児股関節健診の現状〉

近年、疾患の減少とともに地域の健診体制は脆弱化し、歩行開始後に診断され治療に難渋する例が全国的にみられるようになり、深刻な問題となっている。日本小児整形外科（日小整）学会では Multi Center Study 委員会を設置し、全国実態調査を実施した。

先天股脱は臨床所見とともに X 線像や超音波断層像により診断が可能だが、通常の乳児股関節健診は1次健診でもあり放射線被曝をできるだけ避けたい理由から、特徴的な身体所見など危険因子によりスクリー

Generating Prevention and Early Detection of Developmental Dysplasia of the Hip

Yoshimi ASAGAI

信濃医療福祉センター／日本小児股関節研究会乳児健診あり方検討委員会

別刷請求先：朝貝芳美 信濃医療福祉センター 〒393-0093 長野県諏訪郡下諏訪町東山田6525-1

Tel：0266-27-8414 Fax：0266-27-7936

ニングしている。

〈歴史は繰り返す〉

先天股脱例の減少により先天股脱健診を実施しなくなったり、健診を実施しても疾患の認識が薄れ、乳児健診時に保護者からの相談があっても「様子を見ましょう」という対応で診断が遅れる例もみられる。また、2次検診として近医整形外科に紹介しても、一般の整形外科医では日常では扱わない疾患となり、的確な診断ができなかった例も報告されており、診断医に対する先天股脱診断の研修も必要となっている。残念ながら40年前の歩行開始後に診断される状態に戻っている傾向がみられ、健診の再構築は重要な課題となっている。

Ⅲ. 日本小児股関節研究会の取り組み

健診を再構築すべく2012年に乳児股関節健診あり方検討委員会を組織した。先天股脱は過去の疾患ではなく、早期診断・早期治療の重要性を再認識し、小児科医、産科医、助産師、保健師等への啓発と、現状認識（危機感）を共有する方針が出された。

・パンフレットの作成

健診をより客観的で普遍的なものとするために、従来からの項目である股関節開排制限などの身体所見とともに、先天股脱の発生と関連があり主観の入りにくい危険因子数項目を選択し、健診で使用する「乳児股関節健診推奨項目と2次検診への紹介」（図1）を作成し、同時に、新生児期からの脱臼予防が重要と考え「妊産婦への脱臼予防パンフレット」（図2）も作成することになった。

予防パンフレットを産科医、新生児科医、助産師や保健師から全妊産婦に周知していただく。健診の時期や方法の検討では、生後3か月では整形外科医、小児科医、保健師が中心となって推奨項目を参考に一時スクリーニングを実施する方針が確認された。

・関連学会、関連団体への周知

作成したパンフレットを日小整学会と日本整形外科学会の理事会で承認し、両学会の連名で、日本産婦人科学会、日本産婦人科医会、日本小児科学会、日本小児保健協会、日本公衆衛生看護学会などへ周知を依頼した。関連団体として日本助産師協会や全国保健師教育機関協議会への周知や新聞やラジオでの広報も行った。

Ⅳ. 今後の活動

各地域での健診の再構築と1次健診後紹介ネット

ワークの確立。

1次健診でスクリーニングされた例が紹介される整形外科医に対して、先天股脱研修の機会を作る。

各県単位で先天股脱を多く扱う施設について、日小整学会HPに施設名を公開することも検討。

〈発生予防の原則〉

赤ちゃんのO脚予防と称して、下肢を伸展位に固定した時代もあったが、間違った対応であり、最近は見られなくなった。

スリングは膝が伸展しないように使用する必要がある。

最近の育児で、おくるみ「おひなまき」に関して、「足の形は赤ちゃんの自由にしておく」、「おひなまきにゆるみが出たらゆるみを取るようにもう一度結びなおす」、「きつめにしっかりまくことがコツ」と解説されているが、インターネットで母親の表現のなかに「ミノムシのようにくるむ」と書かれており、間違った巻き方をすれば股関節脱臼を誘発しかねないため十分な注意が必要と考えている。

コアラ抱っこに関して、「カンガルーケアの時からコアラ抱っこは危険」、「赤ちゃんの酸素飽和度が下がる」と解説されているマタニティーハンドブックがある。先天股脱予防の観点からわれわれは縦抱きの「コアラ抱っこ」を推奨しており用語の混乱がみられる。

〈早期発見のポイント〉

・向き癖の反対側の股関節開排制限に注意

生後3か月頃までは多くの赤ちゃんは向き癖があり、顔の向きと反対側の下肢が立膝状態になり、股関節の開排制限がみられることがある。赤ちゃんの股関節開排制限は90%以上が向き癖の反対側の下肢にみられる特徴がある。この状態は生後1か月でもみられ、早期からの扱い方、抱き方指導で脱臼になるのを防げる可能性もある。先天性と診断名がつけられているが、新生児期には超音波検査で脱臼を認めなかったが、生後3か月になって脱臼していた例も経験しており、まさに後天性の疾患で予防が可能な疾患といえる。

〈治療体制の現状〉

先天股脱例が減少したことにより、一般の整形外科医がこの疾患を診断・治療する機会が激減した。そのため小児整形外科を専門とする整形外科医が診断治療することになり、特に治療に難渋する例は、地域の子ども病院など子どもを専門とする病院に紹介される例が多くなっている。

乳児股関節健診の推奨項目と2次検診への紹介

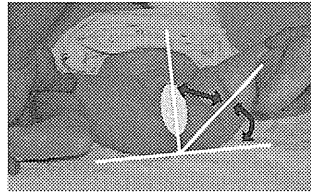
① 股関節開排制限（開排角度）

開排制限の見方：股関節を90度屈曲して開く

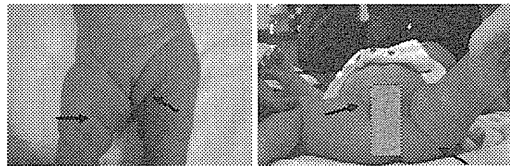
開排70度以下（または床から20度以上）が陽性

特に向き癖の反対側の開排制限や

左右差に注意する



② 大腿皮膚溝または鼠径皮膚溝の非対称



大腿皮膚溝の位置、数の左右差、鼠径皮膚溝の深さ、長さの左右差に注意

③ 家族歴：血縁者の股関節疾患 ④ 女児

⑤ 骨盤位分娩（帝王切開時の胎位を含む）

2次検診への紹介について

- ・ 股関節開排制限があれば紹介する
- ・ または②③④⑤のうち2つ以上あれば紹介する
- ・ 健診医の判断や保護者の精査希望も配慮する

その他：秋冬出生児に多く、股関節開排時の整復感（クリック）や股関節過開排にも注意が必要。

問診、身体所見のみで乳児股関節異常をもれなくスクリーニングすることはできない。

日本整形外科学会・日本小児整形外科学会

図1

〈診断・治療の現状〉

先天股脱は臨床所見などによりスクリーニングし、疑わしきはX線撮影により診断するのが一般的だが、臨床所見のみによるスクリーニングでは少数ではあるが見逃し例を避けることができない。近年、放射線被曝のない超音波断層像により正確な診断が可能となり、新潟市、下諏訪町など全国数ヶ所で1次健診から超音波検査が実施され成果が上がっており、今後、全国各地で実施されることが望まれる。新潟市と下諏訪町では整形外科医の研修目的で日本整形外科超音波学会乳児股関節エコーセミナーを毎年開催し、超音波診断の普及に努めている。

診断はレントゲンや超音波画像診断により、脱臼、亜脱臼、白蓋形成不全に分類される。治療に関して脱臼、亜脱臼は、生後3か月頃リーメンビューゲル（RB）を装着する。生後1～2か月で診断された場合は早期

にRBを装着する場合もあるが、大腿骨の壊死を生ずる危険があるため、一般的にはオムツ扱い方指導を実施し、生後3か月頃になってRB治療を開始するケースが多い。逆に早期にRBを装着したほうが治りやすいという意見もある。白蓋形成不全に関しては特に治療を必要としないが、股関節開排制限のある場合は、オムツや扱い方指導をする必要があり、指導は生後6か月頃まで継続するのが一般的である。

脱臼でも大腿骨頭が上方に偏移している高度脱臼例では、RBなどで無理に整復すると大腿骨の壊死を生ずる危険があり、下肢牽引で大腿骨頭を引き下げてから整復することもある。また診断が遅れてRBでは治療困難の例にも下肢の牽引が行われることが多い。難治例では牽引や徒手整復などの保存的治療で整復できない場合に手術治療が実施される。