

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591608

研究課題名(和文)急性期末熟児網膜症に対する抗血管内皮細胞増殖因子療法の臨床的検討

研究課題名(英文)Clinical study of anti-vascular endothelial growth factor(VEGF) therapy

研究代表者

林 英之(HAYASHI, Hideyuki)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：30173024

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：網膜光凝固では治療が困難な未熟児網膜症(ROP)11例に、光凝固にかえて抗VEGF薬ラニズマブ硝子体注射(IVR)を行った。対象となったのは平均在胎週数は23.9週、出生体重は653gと極めて重症の未熟児で、網膜症も劇症のAPROPおよびZone I ROPが全体の73%だった。IVR後、網膜症は一旦沈静化したが一全例再燃し、36%には追加治療を行った。全例、網膜剥離に至ることはなく極めて有効だったが、IVR後の経過には注意する必要がある。また他の薬物であるベバシズマブと比較して成績に差はなかった。ただしIVRは成長に必要な生理的VEGFも抑制したので、安易に軽症例に使用すべきではない。

研究成果の概要(英文)：Twenty two eyes of eleven cases with retinopathy of prematurity (ROP) were treated by intravitreal ranidizumab injection (IVR). Average post-conceptual age at birth was 23.9 weeks and average birth weight was 653 gr. Sixteen eyes (73%) have aggressive posterior ROP (APROP) or zone I ROP, and six eyes (27%) have zone II ROP. Average gestational age at IVR was 32.6 weeks. Temporal regression and reactivation were seen on all of eyes. Additional treatment required on eight eyes (50%) with APROP or zone I ROP.

The results were compared with thirty four eyes of seventeen eyes treated by intra vitreal bevasizumab injection (IVB). No significant difference was observed between IVR treated eyes and IVB treated eyes on post-conceptual age at birth, birth weight, gestational age at initial treatment, temporal regression rate, reactivation rate, additional treatment rate and final outcome. Plasma VEGF concentration reduced at one week after IVR, and tended to recover at two weeks following IVR.

研究分野：眼科学

キーワード：未熟児網膜症 光凝固 硝子体手術 低出生未熟児 抗VEGF抗体

## 1. 研究開始当初の背景

未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity: ROP) は未熟児網膜血管の未熟性に起因して発症する血管増殖性疾患であり、進行して牽引性網膜剥離を来すと失明に至り、小児失明原因の上位となっている。近年の未熟児医療の向上により生存する超低出生体重児は増加し、より重篤な ROP 患者が増加している。ROP の発生進行には血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) が重要な役割を果たしていることが明らかになった。一方では、抗 VEGF 薬剤の硝子体内投与が糖尿病網膜症や網膜静脈分枝閉塞症、加齢黄斑変性症などの網膜血管新生や脈絡膜血管新生の治療法として効果を上げている。そこで ROP にも網膜光凝固や硝子体手術の補助療法あるいは光凝固の代替療法として抗 VEGF 薬硝子体投与が試みられるに至った。ROP に対する抗 VEGF 薬ベバシズマブ: アバスチン硝子体投与 (IVB) は 2008 年に初めて報告され、2009 年の systemic literature review では 9 個の論文で総計 48 例 77 眼の様々な時期の ROP に異なった量のベバシズマブが投与され重篤な合併症はなく、有効と思われる傾向が見られた (Miceli, Am.J.Ophthalmol, 2009)。そして ROP に対する IVR の多施設前向き無作為化比較対照研究である BEAT-ROP study が行われ、zone II ROP に対しては光凝固と IVR に有劣は見られなかったが、より重症の zone I ROP では IVR が光凝固よりも良好な結果を示した (Mints-Hitner, N Engl J Med. 2011)。この結果に関しては光凝固の成績が ET-ROP study など他の研究よりも不良である点が問題とされている。さらに硝子体投与されたベバシズマブが血液に移行して血液中の生理的 VEGF を抑制する事が明らかにされ、新生児期の血管発育が阻害する可能性が危惧された。また加齢黄斑変性などに対する硝子体内投与が広く認可されているラニビズマブなどの薬剤があるにも関わらず、硝子体内投与が未認可のベバシズマブを長期にわたる薬剤毒性が明らかでないまま off-label 使用し続ける点を倫理的に問題視する意見が見られた。また、ベバシズマブは whole IgG であるが、ラニビズマブ

は Fab 部分なので血液中に移行すると分解不活化されやすく生理的 VEGF を抑制しないのではないかと期待された。

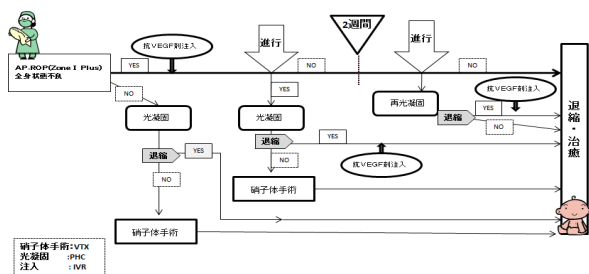
## 2. 研究の目的

現在まで、抗 VEGF 薬剤を ROP に用いるうえでの方略が明確で、かつ従来の光凝固療法との整合性と妥当性が明らかな研究計画に基づいて対象が選択され、なおかつ眼内投与が認可された薬剤が選択された研究は行われていない。特に光凝固で十分な治療効果が期待出来る例までを対象に行うのは光凝固療法が安定して問題なく行われてきた我が国には適さないと思われる。抗 VEGF 剤投与が acute ROP 治療に 寄与しうる可能性は光凝固難治例に対する効果と全身状態不良例にたいして光凝固の代替治療であると考えられる。そこで我々は、AP-ROP を含む zone I plus と呼ばれる光凝固難治例と光凝固が困難な全身状態不良例を対象に眼内応用が認可されかつもっとも多数例の経験が得られているラニビズマブを用いて、難治例に対する治療法としての抗 VEGF 薬剤療法の有効性を検索する。ラニビズマブ単独ないし光凝固との併用で光凝固難治例の進行が停止するならば ROP による失明を減ずることが出来る。ROP による視覚障害者数は決して多くはないが、周産期での失明は患児の心身発達に大きな影響を及ぼすうえ、余命が長いことから一生の養育、教育、介護に家族・社会の払うべき負担は大きいものになる。本研究が成功すれば多くの患児に福利をもたらすだけでなく、社会の負担を軽減できる。我々はこの薬剤を重症の active ROP に硝子体内投与することにより重症例の失明を予防し、未熟児の視覚を確保し介護・医療に要する費用・労力を削減することを今回の研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

当初の計画では平成 23 年度から 25 年度としていたが、対象となる症例の全身状態を鑑み、慎重に研究を行ったため平成 26 年度までに延長せざるを得な

かった。そこで4年間に福岡大学病院周産期母子医療センターならびに関連施設でAP-ROPおよび関連状態の光凝固難治例診断されたROP例を8例を登録し対象とした。また全身状態が不良で光凝固に耐えられないと新生児専門医に判断された例3例も対象とした。対象の両眼にルセンチイス0.25mg(0.025ml)を基準として硝子体注射した。術前並びに術後は週2回眼底検査、眼底写真撮影をROPが退縮するかさらに増悪するまで続け、有効な場合1-3ヶ月ごとに1歳まで眼底検査、写真撮影を行った。またルセンチイス投与後に採血を行い、血清ルセンチイス濃度を検索した。また投与後の全身状態を観察した。これらにより、ルセンチイスが光凝固無効例に有効か、光凝固不耐例に対する代替治療になりうるかを検討し、またルセンチイスが網膜を含む眼組織に悪影響を及ぼす可能性、網膜形状、機能、視力発達を明らかにすることとなった。最終年度である平成26年度には、統計ソフトを使用しデータの解析を行った。



#### 4. 研究成果

- (1) 2012年7月から当該研究期間中に、11例22眼の未熟児網膜症（ROP）患児に対して福岡大学倫理委員会の承認に基づいてインフォームドコンセントを取得した後に、抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）薬ラニビズマブ硝子体注射（IVR）を単独治療として行い、経過を観察した。
- (2) 対象症例の平均在胎週数は23.9週で、平均出

生体重は653grであった。網膜症の程度は重症である後極部激症型（APROP）およびZone I ROPが16眼（73%）、Zone II 後極ROPが6眼（27%）で、治療時期は平均修正在胎週数32.6週、平均日齢61日だった。

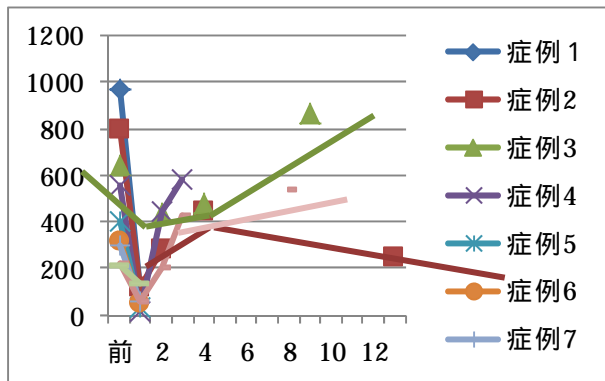
	アバステン®	ルセンチイス®
症例数	17例	11例
在胎週数	平均24.8週	平均23.9週
出生時体重	平均631g	平均653g
APROP+Zone I	10例 (59%)	8例 (73%)
Zone II	7例 (41%)	3例 (27%)
投与量 0.02ml	11例	1例
0.025ml	6例	8例
0.03ml	0例	2例

- (3) IVR後、平均15日で全例ROPは沈静化した。平均40日後には全例に様々な程度の再燃が見られた。その後Zone II ROP中6眼（100%）、APROP+Zone I ROP中8眼（50%）は追加治療を要せず自然治癒した。網膜境界線の消失を視標とした平均治癒日数は153日だった。
- (4) APROP+Zone I ROP中8眼（50%）は再燃後、ROPの治療適応にまで進行したため追加治療として光凝固を行った。初回治療から追加治療までの平均日数は59日（36～82日）だった。追加治療後には全例でROPは沈静化しStage 4（網膜剥離）に至った例はなかった。1眼には軽度の黄斑牽引が見られた。
- (5) 有害事象としては在胎週数22週2日の未熟児に修正週数31週にIVRを行った33日後に晩期循環不全のため死亡した例があったが、IVRとの因果関係は不明だった。眼には有害事象は見られていない。
- (6) 上記の成績を当院で行った眼内投与未認可の抗VEGF薬ベバシズマブ硝子体注射（IVB）17例34眼の成績と比較した。結果として在胎週数、出生時体重、APROP+Zone I ROP

の割合、治療時の修正在胎週数に IVR 群と IVB 群に有意差は見られなかった。治療後早期の沈静化率、再燃率、追加治療率、最終治療率には IVB と IVR で差は見られなかった。治療から再治療までの期間は IVB 群が 70 日で IVR に比べて長い蛍光を示した。

- (7) 9 例において IVR 前と後に採血を行って血漿中 VEGF 濃度を ELISA 法で計測したところ VEGF 濃度は 7 日以内に治療前比 13~16% に減少し、2 週以降に回復傾向を示した。

VEGF 値



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

梅田尚靖、外尾恒一、小山田 剛、林 英之、内尾英一、加齢黄斑変性に対する光線力学的療法による病勢沈静化後に再発した症例の背景因子、日本眼科学会雑誌、査読有、117,2013、pp329-334

有田直子、林 英之、内尾英一、林 和恵、黄斑部網膜分離症に対してドルゾラミド点眼治療を行った Goldman-Favre 病の 2 例、眼科臨床紀要、査読有、6 ( 2 )、2013、pp104-111

Ken Hayashi, Akira Hirata, Motoaki Yoshida, Koichi Yoshimura, Hideyuki Hayashi, Long-term effect of surface light scattering and glistenings of

intraocular lenses on visual function. American Journal of Ophthalmology, 査読有、

154(2), 2012, pp240-251

有田直子、林 英之、内尾英一、近藤寛之、重症未熟児網膜症に対しベバシズマブ硝子体内投与を行った症例の検討、臨床眼科、査読有、( 4 )、2011、pp602-610

[学会発表] (計 12 件中招待講演 2 件)

林 英之、未熟児網膜症アップデート(IC)、2014/11/14、第 68 回臨床眼科学会、神戸ポートピアホテル (兵庫県神戸市)

有田直子、林 英之、白色瞳孔の診断における B-モード眼軸長計測、2014/5/10、超音波学会第 87 回学術集会、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

林 英之、未熟児網膜症の B-モード超音波像、2014/5/10、超音波学会第 87 回学術集会、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

Koichi Hokao, Naoyasu Umeda, Kanno

Okamura, Jane Hung, Hideyuki Hayashi, Eiichi

Uchio, Reduced Intravitreal Injections of

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in

Age-Related Macular Degeneration After

Vitrectomy、2013/12/6、The 8th APVRS

Congress, The 52nd Annual Meeting of

Japanese Retina and Vitreous Society、名古屋

国際会議場 (愛知県名古屋市)

Hideyuki Hayashi, 2013/4/12、ROP2013、

Conference Hall of Moscow (Moscow,

Rossa) (招待講演)

林 英之、未熟児網膜症アップデート(IC)、

2013/10/31、第 67 回臨床眼科学会、パシフィ

コ横浜 (神奈川県横浜市)

有田直子、林 英之、白色瞳孔の診断にお

ける B-モード眼軸長計測、2013/5/26、日本超

音波学会、大阪国際会議場 (大阪府大阪市)

梅田尚靖、外尾恒一、村田浩司、林 英之、  
内尾英一、抗 VEGF 療法抵抗性の加齢黄  
斑変性に対するラニズマブ併用光線力学的療法の有効性、2012/12/1, 第 51 回日本  
網膜硝子体学会、京都国際会議場(京都府  
京都市)

林 英之、未熟児網膜症アップデート(IC)、  
2012/10/25、第 66 回臨床眼科学会、京都  
有田直子、林 英之、内尾英一、未熟児網  
膜症に対する抗 VEGF 抗体単独治療-寛解後  
再燃症例の検討、2012/10/27, 第 66 回日本  
臨床眼科学会、京都国際会議場(京都府京都  
市)

Hideyuki Hayashi、Deffection of ROP  
with other intraocular proliferating  
diseases, 2012/10/15, World ROP Congress,  
Hotel Intercontinental Shanghai Puxi  
(Shanghai, China) (招待講演)

林 英之、未熟児網膜症アップデート(IC)、  
2011/10/7、第 65 回臨床眼科学会、東京国際  
フォーラム(東京都千代田区)

[図書] (計 2 件)

林 英之、小児眼底疾患、今日の治療指針、  
2013、pp1330

林 英之 網膜血管障害、専門医のための眼  
科クオリファイ、2011、pp216-217

6.研究組織

研究代表者

林 英之 (HAYASHI, Hideyuki)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：30173024