

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461650

研究課題名 (和文) 重症未熟児網膜症に対するラニビズマブ (ルセンティス) 眼内注射後の長期経過

研究課題名 (英文) Lonivizumab (Lucentis) long-term course after intraocular injection for severe prematurity retinopathy

研究代表者

林 英之 (HIDEYUKI, HAYASHI)

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) 3,600,000 円

研究成果の概要 (和文) : ルセンティス硝子体投与 (IVR) を18例36眼に行い同時期にアバスタチン投与 (IVB) を17例34眼に行った。在胎週数, 出生時体重, 治療時期, 治療時体重, 網膜症重症度に両群で有意差はなく治療後両群とも全例でROPは沈静化し再燃した。IVR群はIVB群によりも再燃時期が早く (6週vs9週) 再燃後の追加治療時期, 追加治療必要率, 最終成績に両群間で有意差はなかった。両群とも最終的に網膜剥離に至った例はなく慢性肺疾患, 脳性麻痺の発症にも有意差は見られなかった。

ROPをIVRで治療するとIVBと比較して治療後に再燃がみられる時期が早いですがそれ以外に差は無くIVRとIVBは同様に有効な治療法であるといえる。

研究成果の概要 (英文) : Thirty six eyes of eighteen cases with retinopathy of prematurity (ROP) were treated by intravitreal injection of ranibizumab (IVR), and the result was compared with Thirty four eyes of seventeen cases treated by intravitreal injection of bevacizumab (IVB). Between IVR group and IVB group, there was no statistically significant differences on post-conception weeks at birth, body weight at birth, gestational weeks at treatment, body weight at treatment and severity of ROP. On all of eyes treated, ROP regressed once, and reactivated. On IVR group, reactivation occurred earlier than IVB group (six vs. nine weeks: $p < 0.01$). There was no significant differences on gestational weeks at additional treatment, incidence of additional treatment, final outcome. None of the eye of both group progressed to retinal detachment. No significant difference on incidence of systemic adverse event was observed. IVR is effective as IVB on the treatment of ROP.

研究分野：眼科学

キーワード：未熟児網膜症 低出生未熟児 抗VEGF 網膜光凝固 硝子体手術

1. 研究開始当初の背景

未熟児網膜症は出生時体重 1500g 未満、出生週数 32 週未満の未熟児に好発する。現在、わが国では小児高齢化が進んでいるが、不妊治療による多胎の増加や高齢出産の増加、周産期医療の進歩により、低出生体重児の出生数は逆に年々増加し、1000～1500g 未満の児は年間 5000 名、1000g 未満の児は年間 3000 名出生している。少なくとも出生体重 2500g 未満の未熟児には眼底検査を行う。また初回検査は全身状態が許す限り、修正在胎週数 29 週ないし生後 3 週以内に行う。網膜症は自然治癒傾向があり網膜剥離を発症する直前である Stage3 でも、その 60%は治癒するが、この段階をわずかにこえると不可逆的に網膜剥離へ進行する。この進行防止のためには周辺部の無血管網膜とさらに後極の病変を凝固し瘢痕化させる網膜凝固 (ablative retinal coagulation) 療法が有効である。網膜凝固には光凝固か冷凍凝固が行われるが、現在広く行われるのはレーザー光凝固である。我々の福岡大学病院眼科は 1974 年以来 20 床の福岡大学病院周産期母子医療センター (NICU) と連携関連施設の福岡徳州会病院並びに久留米聖マリア病院を含め計 70 床の NICU において ROP 管理と治療を行ってきた。

そして 1988 年から 2003 年にかけて、142 例 286 眼 (年間 9～15 例) に光凝固を行って失明に至った例はない。ところが 2004 年と 2005 年には光凝固例数は 16 例であったのに、4 例 6 眼が網膜剥離を発症し失明にいたった。このように光凝固治療を行っても治療に抵抗し網膜剥離をきたす重症 ROP は国際的にもみとめられ (Flynn et al, Am.J.Ophthalmol, 2006), 未熟児網膜症国際分類に aggressive posterior ROP: AP-ROP として定義された (Arch Ophthalmol, 2005)。この AP-ROP に対しては徹底的な光凝固に加え早期硝子体手術が勧められている (Azuma,

Arch.Ophthalmol. またもう一つの問題は、このような重症の ROP は超低出生体重未熟児にみられ、その多くは全身状態がより不良な点である。重症の ROP が確認された時点で光凝固に耐えられないほど全身状態が悪化している例は少なくない。

ところが重症の ROP が確認されれば遅くとも 3 日以内に網膜凝固を行わねばならない。これらから網膜光凝固と硝子体手術以外の治療方法が早急に必要とされている。

2. 研究の目的

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。未熟児医療の向上により生存する超低出生体重児は十分な医療体制基盤のないへき地においても増加し、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。現在、抗 VEGF 薬剤の硝子体内投与が加齢黄斑変性症などの治療法として効果を上げているが、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また介護・医療に要する費用・労力を削減することを目的とする。

3. 研究の方法

平成 26 年度から 28 年度の 3 年間に、福岡大学病院周産期母子医療センターならびに共同研究施設で AP-ROP ないし光凝固難治例診断された ROP 例を、既にルセンティス硝子体内投与された 8 例に加えてを総計 30 例まで登録し、両眼にルセンティスを硝子体注射する。術前並びに術後は週 1 回眼底検査、眼底写真撮影を生後 6 ヶ月まで続ける。有効な場合 1 ヶ月ごとに 1 歳まで眼底検査、写真撮影

を行い生後1年には眼圧測定、超音波眼軸長測定を行う。その後6歳に至るまで屈折、視力検査、眼底3次元断層（OCT）検査、眼底検査を行い、経過を観察する。同時に全身の発達発育を小児科と共同して検討する。またルセンティス投与後に採血を行い、血清ルセンティス濃度を検索する。これらにより、ルセンティスの有効性と眼球発達に及ぼす影響、ならびに全身の発育・発達に及ぼす長期的影響を明らかにすることを目的とする。

4. 研究成果

研究計画に基づいて、平成28年度では福岡大学病院周産期母子医療センターで発症あるいは関連施設で発症し移送されたAP-ROPおよび関連状態のROP症例のうち倫理委員会承認要件に基づき informed consent を行って同意が得られた対象症例についてのデータ集計と解析を行った。

平成21年度から26年度にかけてルセンティス硝子体投与（IVR）を18例36眼に行った。同時期にアバスチン投与（IVB）を17例34眼に行った。在胎週数、出生時体重、治療時期、治療時体重に両群で差はなかった。

	アバスチン® 17例34眼	ルセンティス® 18例36眼	P
追加治療	6例11眼 (32%)	8例16眼 (44%)	0.29
追加治療時期 (投与後～)	10.2±3.6週後 (4.3週～13.9週後)	8.2±1.8週後 (5.1週～11.7週後)	0.12

治療対象はIVR群のうちAP-ROPが6眼、Zone I ROPが13眼、Zone II ROPが5眼であったのに対して、IVB群ではそれぞれ、10眼、3眼、15眼で、その割合に有意さは見られなかった。

	アバスチン® 17例34眼	ルセンティス® 18例36眼	P
APROP	8例16眼中 5例10眼 (63%)	3例6眼中 3例6眼 (100%)	0.13
Zone I	2例3眼中 0眼	7例13眼中 3例5眼 (38%)	0.51
Zone II	8例15眼中 1例1眼 (7%)	9例17眼中 3例5眼 (29%)	0.18

治療後両群とも全例でROPは沈静化したが、ほぼ全例で再燃がみられた。境界線の再燃時期は、IVB群は治療後9.0±3.0週、IVR群では6.0±1.2週(p<0.01)、IVR群がIVB群に比較して優位に再燃時期が早かった。再燃後の追加治療は、IVB群6例11眼(32%)IVR群8例16眼(44%)(p=0.29)と差はなかった。追加治療時期は、初回治療後IVB群10.2±3.6週、IVR群8.2±1.8週(p=0.12)と差はなかった。

	アバスチン® 17例34眼	ルセンティス® 18例36眼	P
APROP	8例16眼中 5例10眼 (63%)	3例6眼中 3例6眼 (100%)	0.13
Zone I	2例3眼中 0眼	7例13眼中 3例5眼 (38%)	0.51
	8例15眼	9例17眼	

両群とも最終的に網膜剥離に至った例はなく、各々2眼(IVB5.9%,IVR5.6%)に牽引乳頭、黄斑偏位を認めた。

	アバステン® 17例34眼	ルセンティス® 18例36眼
牽引性網膜剥離	0眼	0眼
牽引乳頭、黄斑偏位	2眼 (5.9%)	2眼 (5.6%)

それ以外に眼合併症はみられなかった。慢性肺疾患、脳性麻痺はIVB群各々5例、3例でIVR群4例、2例と差はなかった。

ROPをIVRで治療するとIVBと比較して治療後に再燃がみられる時期が早かったが、追加治療の必要度や最終成績、有害事象発生率に有意差は無く、IVRはIVB同様に有効な治療法であるといえる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

1. Correlation between acute conjunctivitis and Asian dust on ocular surfaces / Ryota Ko, Masahiko Hayashi, Hideyuki Hayashi, Kazue Hayashi, Hitoshi Kato, Yoshinori Kurata, Yuki Fuchino, Toshifumi Nakamichi, Hironori Migita, Hiroko Yano, Tetsuya Sakata & Eiichi Uchio/ J Toxicol Environ Health A /1087-2620/2016/査読有り
2. 未熟児網膜症 抗 VEGF 薬硝子体注射の現状と展望 / 林 英之 / 眼科手術 /29 (2) /243-248/2016/査読なし

〔学会発表〕(計9件)

1. ワークショップ IC オーガナイザー：未熟

児網膜症診療アップデート / 林 英之 / 第70回日本臨床眼科学会 /2016.11.4/ 第70回日本臨床眼科学会 /国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都

2. 招待講演/AP ROP Definition and Treatment/ Hideyuki Hayashi
The Second International Pediatric Vitreoretinal Diseases Summit Forum/ The Second International Pediatric Vitreoretinal Diseases Summit Forum /2016.8.6/ 上海

3. 招待講演:Hideyuki Hayashi/ In t ravitrcal Anti-VEGF for ROP Resisting PHC/ The Second International Pediatric Vitreoretinal Diseases Summit Forum/ 2016.8.5/ 上海

4. 招待講演/ Intravitreal Ranibizumab(Lucentis) for Active ROP/_ Hideyuki Hayashi
The Second International Pediatric Vitreoretinal Diseases Summit Forum/ The Second International Pediatric Vitreoretinal Diseases Summit Forum /2016.8.5/ 上海

5. ワークショップ IC オーガナイザー：未熟児網膜症診療アップデート / 林 英之、初川嘉一、福嶋葉子、清田真理子、稲用和也、齋藤哲哉、有田直子、塚原朋子 /第69回日本臨床眼科学会 /2015.10.22/ 名古屋

6. 硝子体出血を併発した急性期末熟児網膜症に対する抗 VEGF 薬治療、有田直子、林 英之、内尾英一 /小児眼科学会総会 /2015.7.3/ 神戸

7. 知っておくべき小児の眼底疾患 / 林 英之、第358回熊本県医師会館、2015.9.5 /熊本

8. 白色瞳孔の診断におけるBモード眼軸長計測、林 英之、有田直子 /超音波学会第87回学術集会 /2014.5.10/ 横浜

9. 未熟児網膜症のBモード超音波像 / 林 英之、有田直子 /超音波学会第87回学術集会

/2014.5.10 /横浜

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：30173024

〔図書〕（計 3 件）

1. 林 英之/先天性代謝性疾患と眼疾患/今日の眼疾患治療指針 第3版/775-777/2016/医学書院/査読なし
2. 林 英之/第19章 外傷/小児眼科学/399-419/2015/三輪書店/査読なし
3. 林 英之/先天網膜・硝子体疾患/今日の小児治療指針 第16版/873-874/2015/医学書院/査読なし

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

林 英之 (HIDEYUKI HAYASHI)