

2021年8月10日放送

未熟児網膜症に対する抗 VEGF 抗体治療

近畿大学 眼科
准教授 國吉 一樹

未熟児網膜症は、未熟児の目に生じる可能性のある疾患で、失明のリスクがあり、長年、日本の視覚支援学校の子供たちの原因疾患として第1位をしめてきました。今回の放送では、まず未熟児網膜症について簡単に解説し、つづいて新しい治療としての抗 VEGF 抗体治療について解説します。

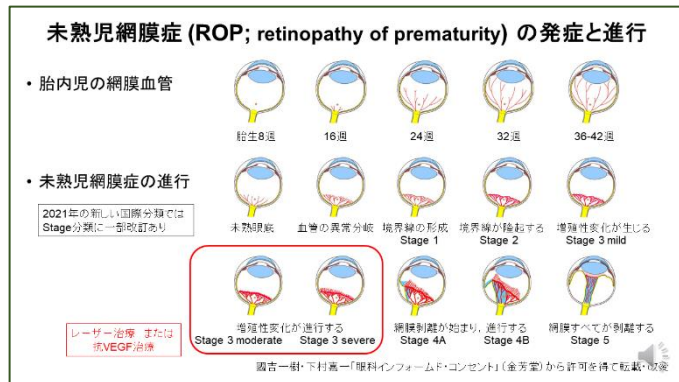
未熟児網膜症の発症と進行

未熟児網膜症は英語では **retinopathy of prematurity**、略して **ROP** と呼ばれます。正常に成長している胎児では、眼球は胎生 8 週ごろまでに形成され、胎生 16 週ごろから網膜に分布する血管が形成し始めます。その後、網膜血管は徐々に伸びてゆき、38~42 週ごろ、つまり出生する前後に、網膜の血管は最周辺部まで到達します。

したがって、未熟児で出生した場合には、網膜血管は網膜の周辺部まで十分に形成されていない状態で生まれてきます。つまり、網膜の周辺部には、血管が形成されていない領域、いわゆる「無血管帯」を残した状態で出生します。

無血管帯は、広ければ広いほど、未熟児網膜症のリスクは高くなります。したがって、出生週数が小さいほど、未熟児網膜症のリスクは高くなります。

未熟児網膜症を発症すると、まず、伸びきっていない網膜血管の先端が細かく分岐を始めます。つづいて分岐した血管



の先端が連なって「境界線」というものを形成します。そして境界線は次第に隆起して、ついには隆起から硝子体の方向へ網膜血管が発育しはじめます。これを「増殖性変化」と呼び、治療を考慮すべき状態です。

さらに進行すれば、増殖性変化は収縮して網膜をけん引し、網膜剥離を起こします。網膜剥離を生じると手術が必要で、手術を行っても強い視力障害を残すことが多いです。

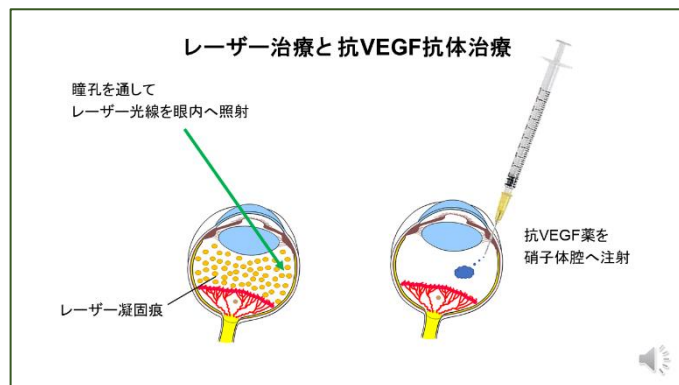
レーザー治療と抗 VEGF 抗体治療

網膜剥離に至る前の治療には、レーザー治療と抗 VEGF 抗体治療があります。

VEGF とは vascular endothelial growth factor の頭文字をとったもので、日本語では血管内皮増殖因子と訳されています。これは未熟児網膜症の発症に深くかかわっているタンパク質で、血管の伸び切っていない網膜、つまり無血管帯から多量に分泌されています。

レーザー治療とは、レーザー光線を用いて無血管帯を熱凝固する治療です。これにより無血管帯からの VEGF の産生を抑え、未熟児網膜症の進行を抑制します。

それに対して抗 VEGF 抗体治療とは、VEGF の働きをブロックする薬剤を直接、眼内へ注射して、未熟児網膜症の進行を抑制するというものです。



未熟児網膜症に対するレーザー治療は、世界に先駆けて日本で始まりました。1970 年代後半から一般の未熟児診療に広がり、現在も行われているゴールドスタンダードな治療です。

それに対して抗 VEGF 抗体治療は 2007 年ごろから実験的に始められて有効性が確認され、わが国では 2019 年に保険適用となった治療です。

レーザー治療と抗 VEGF 抗体治療には、それぞれ長所と短所があります。

まず、レーザー治療の長所としては、40 年を超える治療の歴史があり、その効果が確立、実証されているという点です。また、眼局所の治療ですので、全身的な影響は少ないと考えられます。

レーザー治療の短所としては、治療に時間がかかり、患児の負担が大きいこと、治療効果が確認できるのに 1 週間程度かかること、眼内の観察が難しい時には治療が不可能であること、そして成長してから強い近視になることが多く、網膜の周辺部を凝固するために、若干の視野狭窄がおこる点です。

	長所	短所
レーザー治療 1970年代からの標準的治療	治療効果が確立されている 感染症のリスクがない 全身的副作用が少ない	侵襲的で、治療に時間がかかる 治療効果が出るのに1週間程度必要 眼内がよく見えないと施行できない 近視化 視野狭窄の可能性
抗 VEGF 治療 2007年頃から開始、 2019年に保険適用	即効性・著効性 侵襲が少ない 眼内が透視困難でも施行できる	ROPの再燃が多い(4週後以降、20-80%) → 追加治療および長期の経過観察が必要 白内障や感染症のリスクがある 全身への影響が懸念される 効果のないケースがある

それに対して、抗 VEGF 抗体治療は眼内への注射ですので、処置による侵襲や負担が少なく、レーザー治療よりも即効性があります。また眼内がよく見えないような状況でも注射は可能です。

一方、抗 VEGF 抗体治療の短所としては、薬剤ですので 1 か月程度で吸収、分解されてしまい、効果がなくなってしまうこと、そしてそれにより未熟児網膜症が再燃する可能性があります。再燃率は 20%~80%と報告されており、特に修正 35 週未満で抗 VEGF 抗体治療を行った場合には再燃率が高く、注意が必要です。

また注射に伴う白内障や感染症のリスクがあります。

そして、眼内に投与された抗 VEGF 薬は血液中に移行して全身を循環するので、他の臓器の発育も抑制される恐れがあります。これが実際に成長にどのような影響を及ぼすのかは不明ですが、将来的に精神発達障害を含む全身的な副作用が指摘される可能性は否定できません。そしてまれに、未熟児網膜症に対して抗 VEGF 薬が効かないケースがあります。

抗 VEGF 抗体治療

抗 VEGF 薬にはいくつかの種類があります。

2011 年に The New England Journal of Medicine 誌に、ベバシズマブという抗 VEGF 薬の未熟児網膜症治療に対する有効性が示されました。

その後、2019 年に発表された RAINBOW study では、ラニビズマブの未熟児網膜症に対する有効性が示されて、ラニビズマブは 2019 年 11 月に未熟児網膜症の治療薬として認可が下りました。これは今までレーザー治療しか選択肢のなかった未熟児網膜症の治療には大きな朗報です。

ラニビズマブの認可により未熟児網膜症の治療の選択肢は広がり、未熟児網膜症の重症化を抑制できると期待されます。

未熟児網膜症に対する抗VEGF抗体治療	
• 2011年	BEAT-ROP study … ベバシズマブの有効性 (N Engl J Med)
• 2019年	RAINBOW study … ラニビズマブの有効性 (Lancet)
	治療開始24週後の成功率: ラニビズマブ(0.2mg) 80.0 % レーザー治療 66.2 %
	未熟児網膜症の再燃率: ラニビズマブ(0.2mg) 31.1 % レーザー治療 18.9 %
• 2019年	わが国でラニビズマブが未熟児網膜症の治療薬として認可

未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き

昨年、未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引きが日本眼科学会雑誌に掲載されました。

それによりますと、適応は、血管の伸びと状態を眼科医が診察して判断します。治療が必要と判断されれば、72 時間以内に治療を行います。

治療後は、翌日と 3~4 日後に感染症や白内障などの注射に伴う有害事象の有無をチェックして、その後は投与 16 週後まで、毎週、眼底検査を実施します。

未熟児網膜症に対する抗VEGF療法の手引き (日本眼科学会雑誌 2020)	
• 適応	① zone I with plus disease ② zone I, stage 3 with/without plus disease ③ zone II, stage 3 with plus disease ④ aggressive ROP (A-ROP)
	眼科医の診察により判断し、72時間以内に治療を行う
• 注射後1日目と3-4日目に有害事象の有無をチェック	
• 再燃のチェック	① 投与後16週までは、週1回の眼底検査 ② 網膜血管がzone II にとどまる場合は、投与後1年間は、2週間に1回の眼底検査が望ましい
• 再燃時の対応	① 抗VEGF治療後1か月以内の場合は、レーザー治療を追加 ② 1か月を超えていれば、抗VEGFまたはレーザー治療を追加 ③ 網膜剥離を生じた場合は、手術



16週を過ぎると、zone III まで網膜血管が伸びている場合、つまり網膜周辺部まで血管が伸びきっている場合は診察間隔を開けることができます。しかし、網膜血管が zone II にとどまっている場合、つまり網膜周辺部まで血管が十分に伸びきっていない場合は再燃のリスクが残るため、治療後1年間は2週間に1回の眼底検査が推奨されています。

もし未熟児網膜症が再燃した場合には、初回治療後1か月は抗 VEGF 治療は行わず、レーザー治療を選択します。初回治療後1か月を超えて再燃した場合には、抗 VEGF 抗体治療とレーザー治療のどちらも選択できます。しかし網膜剥離を生じた場合は、手術加療が必要になります。

まとめ

未熟児網膜症に対する抗 VEGF 抗体治療は、2019年11月にわが国で保険適用になった新しい治療です。

それは即効性があり、レーザー治療よりも成功率が高い可能性があります。

しかし治療後の未熟児網膜症の再燃は20～80%に起こり、その再燃時期は治療後1～3か月、中には1年を超えて再燃することもあるので、長期間にわたる注意深い経過観察が必要です。

そして、劇症型未熟児網膜症である、aggressive ROP については、完全に抑制する治療はまだ確立されておらず、今後の研究が待たれます

未熟児網膜症に対する抗VEGF抗体治療：まとめ

- 2019年11月にわが国で保険適用になった新しい治療
- 即効性があり、レーザー治療よりも治療成功率が高い可能性がある
- 未熟児網膜症の再燃率は、20-80 %
- 再燃によるけん引性網膜剥離の多くは、治療後1-3か月後におこる
 - 長期間に及ぶ眼科follow upが必要
- 劇症型未熟児網膜症 (A-ROP) を完全に抑制する治療法は確立されていない



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>