



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ステージ3+の未熟児網膜症に対する Bevacizumab眼内注射の効果

研修医 堤 貴大

眼科 渡辺勝 松原美緒 阿部圭哲



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity

Helen A. Mintz-Hittner, M.D., Kathleen A. Kennedy, M.D., M.P.H., and Alice Z. Chuang, Ph.D. for the BEAT-ROP Cooperative Group

N Engl J Med 2011; 364:603-615 | [February 17, 2011](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1007374

BACKGROUND

① 近年、未熟児網膜症は**小児の主要な失明原因**である。

② 現在広く用いられているレーザー光凝固治療は、照射網膜を破壊し、さらに重症網膜症では再発も少なくない。



眼内血管新生病変に用いられている**抗VEGF抗体**が、未熟児網膜症の新たな治療法として注目されている。

METHODS

**デザイン: テキサス大学と14の関連病院による
前向きコントロール無作為多施設研究**

組み入れ期間: 2008年3月～2010年8月

METHODS

未熟児網膜症患者に対する、
抗VEGF抗体 硝子体注射群 vs レーザー光凝固群
→再発率を比較

使用する抗VEGF薬: Bevacizumab(アバスチン)

使用量 0.625mg/0.025ml

METHODS

対象患者

- ・出生体重1500g以下の
低出生体重児
- ・在胎30未満の早産児

保護者の同意が得られた者



両眼 zone I stage 3 + または zone II p stage 3 +



抗VEGF薬群とレーザー治療群とに、無作為に割り当て
(両眼に同じ治療を行った。)

未熟児網膜症の国際分類

- ①病変の位置と範囲(zone)
- ②病期(Stage)
- ③病変の悪化徴候(plus disease)

METHODS

対象患者

stage3+のうち 両眼zone I または zone II pの患者を選択

Stage3+網膜症患者 150名がエントリーし、

Zone I 67名、Zone II p 83名であった。

Primary outcome

治療後、修正54週（在胎週数から継続して数えた週数）

までの再発率等を抗VEGF薬群とレーザー治療群で比較

RESULTS

患者選択

Zone I		Zone II p	
67名		83名	
↓		↓	
抗VEGF薬	レーザー治療	抗VEGF薬	レーザー治療
33名	34名	42名	41名
↓ 2名死亡	↓ 1名死亡	↓ 3名死亡	↓ 1名死亡
31名	33名	39名	40名

RESULTS

- 再発率はレーザー光凝固群では26%だったが、Bevacizumab群では6%だった。
→抗VEGF抗体療法の方が治療成績良好
- zone I 病変では両群に有意差が見られた。
しかし、zone II p病変ではレーザー治療群との間に有意差はみられなかった。

	Zone I (N=64)		Zone II (N=79)	
再発した患者数	Bevacizumab群 (N=31)	レーザー群 (N=33)	Bevacizumab群 (N=39)	レーザー群 (N=40)
なし	29(94%)	19(58%)	37(95%)	35(88%)
再発	2(6%)	14(42%)	2(5%)	5(12%)
片眼再発	2(6%)	5(15%)	0	1(2%)
両眼再発	0	9(27%)	2(5%)	4(10%)
再発眼数	2	23	4	9

オッズ比(Bevacizumabの再発)[P値]		
	0.17[0.002]	
各Zone	0.09[0.003]	0.39[0.27]

	Zone I (N=64)		Zone II (N=79)	
	Bevacizumab群 (N=31)	レーザー群 (N=33)	Bevacizumab群 (N=39)	レーザー群 (N=40)
再発までの期間 (週)	19.2±8.6	6.4±6.7	14.4±0.8	6.8±4.2
黄斑牽引	1	16	0	6
網膜剥離	0	2	2	0
角膜混濁 (角膜移植施行)	0	0	0	1
白内障 (手術施行)	0	0	0	3

Discussion

抗VEGF抗体療法の利点

- ・ベッドサイドで行え、簡便な治療。
(レーザー治療は技術と高価な装置を必要とする。)
- ・光凝固群では気管挿管が必要だったが、抗VEGF抗体療法では一例もなかった。
- ・病態的に重症な**zone I 型網膜症**に対して特に有効である。
- ・治療後も網膜血管が成長し続ける。
(レーザー治療のように血管の成長を遮断しない)
→本来消失するはずの**視野も維持できる**可能性がある。

Discussion

抗VEGF抗体療法導入にあたって考慮すべき点

→ **安全性の問題**

- ・ 血清中VEGFを低下させ、脳、腎臓などの正常な血管発生を妨げる可能性がある。
- ・ 今回の研究は、安全性を検討するにあたっては症例数が少ないため、今後もっと大きな母体数での研究が期待される。

抗VEGF治療 (monotherapy)

利 点

- 1) 治療効果が高い
- 2) 短時間で施行可能
- 3) 角膜混濁等があっても投与可能
- 4) 網膜を破壊しないので視野が維持される
(未検証)
- 5) 光凝固に比し、熟練を要さない

抗VEGF治療

問題点

- 1) 全身、局所の副作用がまだ不明
- 2) 死亡例あり(因果関係不明)
- 3) 合併症を生じたら手術が必要
(細菌性眼内炎、白内障等)
- 4) ベッドサイドで簡便に投与しているのは問題あり
- 5) 再発までの時間が長くfollow upが大変
- 6) 適応外使用:倫理委委員会、十分なIC

抗VEGF治療

今後の検討

- 1) zone I または AP-ROPで血管の伸張が悪いもの
- 2) 全身状態不良で光凝固治療に耐えられない
- 3) 中間透光体の混濁あり
- 4) 十分な光凝固でも再増殖