未熟児網膜症児における視力発達 — 縞視力と文字視力の結果から —

Velma Dobson Ph.D.

アリゾナ大学 眼科

要 約

未熟児網膜症に対する冷凍凝固治療 (CRYO-ROP) についての研究が、合衆国本土を通じて23施設、100人以上の医師や協同研究者達によって多施設で行われている。この研究の最終目的は、重篤なROPを有する小児における網膜剥離や視力喪失の予防の観点から冷凍凝固の安全性や有効性について評価することである。出生体重1,251g未満の4,000人以上の乳児が1996年1月から1997年11月の間、自然経過観察され、研究の対象者となった。約3分の2の乳児にROPが発症し、残りの3分の1には発症しなかった。291人の乳児が重症ROPになり、無作為に冷凍凝固治療を施行された。無作為に治療を行った症例と残りの自然経過観察の1,000人以上の乳児の網膜状態は眼底写真を使って生後3カ月時と1歳時に評価され、網膜後極の状態は生後3カ月時、1歳、2歳、3歳半、4歳半、5歳半時に眼科医による検査が行われた。視力は1歳、2歳、3歳半、4歳半、5歳半時にはTeller acuity cardを、3歳半、4歳半時には字ぶまりのHOTV文字視力表が同カードを、5歳半時にはETDRS logMAR文字視力表をそれぞれ使って評価した。必要があれば屈折矯正を行った。

今回はCRYO-ROP研究に参加した乳幼児の視力結果について述べる。まず最初に、多数の自然経過観察例の小児から得られた結果を呈示し、縞視力の発達が瘢痕期ROP (例えば、異常に直線化された耳側網膜血管、黄斑偏位、網膜皺壁や網膜剥離) の重篤度に依存することを示す。また自然経過観察例の3歳半時と4歳半時の縞視力の結果とHOTV文字視力の比較を供覧する。最後に、重症ROP症例の冷凍凝固施行例と非施行例間における1歳、3歳半、5歳半時に測定した縞視力、HOTV文字視力、ETDRS文字視力の比較について各々報告する。これら3時期における結果は、各々視機能を保護する上で冷凍凝固治療の有用性を示すという点で一致する。しかし同時に、冷凍凝固治療を受け全盲になることを免れたとはいえ、3歳半から5歳半時に患児の視力がしばしば正常範囲内に発達しないということをも示している。

I. はじめに

未熟児網膜症（以下ROP）は満期前に生まれた乳児の眼の網膜血管が急速に増殖することによって特徴づけられた眼疾患である。ROPに発展した乳児には視覚路異常や視機能障害に陥る危険性がある。

ROPにおける冷凍凝固（CRYO-ROP）に関する多施設研究は、米国内でNational Institute of Health のNational Eye Instituteによる基金を受け、23施設で行われた。本研究の第一の目的は重症ROPの治療における冷凍凝固の有効性と安全性とを評価することである。第二の目的は1,251g以下で出生した大多数の未熟児の中でROPに発展した眼と発展しなかった眼の自然経過と視力発達を記録することである。本論文ではCRYO-ROP研究について述べ、本研究に参

加した小児の視力結果のいくつかを呈示する。

CRYO-ROP研究では2群の症例で検討した^{1), 2)}。ひとつは自然経過群と呼ばれるもので23のいずれかの研究施設で1986年1月から1987年の11月までに1,251g以下で出生した4,099名の小児である。自然経過群として適するためには、症例は28日以降生存し、眼科専門医が生後28日から42日の期間に眼科的検査を施行しており、また患児の親（両親）は本研究に自分の子供が参加することに同意していなければならない。進展したROPの最も重篤なステージを記録するため1週から2週ごとに眼科的検査を施行した。自然経過例である4,099例の症例の中では、約3分の2の症例に片眼もしくは両眼にROPが発症し、約3分の1にいずれの眼にもROPが発症しなかった。（表）

もうひとつのグループは無作為抽出群である。

表

	症例数	率
網膜症なし	1400	34.2 %
網膜症あり	2699	65.8 %

解説

※範囲：時計の時刻で表す。（例：9時は右眼の耳側、左眼の鼻側になる。）

活動期分類

- Stage I：境界線（無血管領域と血管領域を分ける）の形成
- Stage II：隆起（境界線が網膜面から盛り上がる）の形成
- Stage III：網膜外線維血管性増殖を伴った隆起
- Stage IV：網膜剥離

この群は自然経過群の218症例と、重篤なROPに進展した後、無作為群に加えた研究施設以外の病院からきた73例とで構成された。無作為群は全例、重症（限界域）ROPに進展した症例である。そのROPとはもし治療されないままであれば、罹患眼の50%に網膜剥離や視力喪失が発生すると予想されるほど重篤なものである¹⁾。限界域ROPについての定義は網膜のZone 1に起こったstage 3の網膜症（網膜の中で最も後部）で、plus diseaseの存在があるもので、またあるいは、Zone 2で眼底病変の拡がりが増大方向で連続して少なくとも5時間、分散していれば合計8時間分ある領域でStage 3のROPが認められるものとしている。（※解説参照）

Plus diseaseは後極部における網膜血管の拡張と蛇行ということで定義されている。限界域網膜症に進展した乳児は冷凍凝固施行の無作為群に属した。無作為施行群では240例が両眼性の限界域網膜症で、1眼に冷凍凝固を行い他眼は非施行眼とした（冷凍凝固をするか否かは無作為）。片眼のみに限界域網膜症を認める51例では、患眼を冷凍凝固施行するか非施行にするかは無作為抽出によって割り当てた。291例の平均出生時体重は800gで、平均在胎週数は26.3週であった。

全症例の眼科的検査は修正年齢（満期後の年齢）3ヶ月と1才になった時に行った。さらに5施設で行われた自然経過群（n=1,208）と23施設の無作為群（n=291）の眼科的検査は2才、3才半、4才半、5才半時に行った。

II. CRYO-ROP研究における縞視力の測定方法

CRYO-ROP研究の対象者は、全経過において片眼縞視力を特別に訓練された検者によるTeller acuity card法で測定した³⁾。検者はどの小児が網膜症患者なのか、またどちらの眼に冷凍凝固を受けたのかは知らない。もし必要であれば屈折矯正を行っている。

縞視力を測定するのにとられた方法はTeller acuity card法であった^{4), 5)}。この方法は乳児や小児が無地視標と対になった大まかなパターン

視標を示した時、選好的にパターン視標を固視するという言説に基づいている。Teller acuity card法は灰色のカードのセット（Vistech社製、Dayton, Ohio, USA）で、各々12.5cm×12.5cmの黒と白の縞視標が中央の4mmの覗き穴の右側か左側に設定されている。縞の空間周波数は（粗・細）0.32から38cycles/cm（1サイクルは一本の黒と一本の白との縞）である。検査中、被検者はTeller acuity cardスクリーンの前で親の膝の上で、あたかも人形劇を見るように座る

図1. Teller acuity card法を用いた縞視力測定
カードの中央にある覗き穴から検査距離分離れて、乳児は親の膝の上に座る。検者（スクリーンの後ろに座る）は縞視標を呈示し、乳児の眼や頭の動きを覗き穴から観察する。乳児の縞視標に対する選好的固視に基づいて、検者は乳児が縞視標を視認できたと反応を示した中で最も細かい縞をもってその乳児の視力を評価する。

（図1）。検者はスクリーンの後ろに座り、低い（粗い）空間周波数のものから高い（細かい）ものの順で裏向けに積みかさねる。縞が裏向けにあるということが非常に重要で、そのため検者が各々のカードの縞が右側にあるのか、左側にあるのか判らないのである。検者はカードの前を見ないように注意しながらスクリーンの窓まで持っていく、被検者の眼を観察する。もし、幅広いカードが含まれていれば、通常被検者はカードのいずれかの方（右側か左側）をしっかりと見る。このことで、検者は被検者が見た方に縞視標があるのではないかと考える。それから、縞視標が反対側にいくようにカードを180°

回転させる。もし、今度もその反対側をしっかりと見るようだったら、検者は縞視標がその側にあり、また被検者がその縞視標を認知できたと判定する。そこで検者は被検者が縞の所在に反応したことを確認するためにカードの前を見ることができる。

続いて検者はだんだん細かい縞視標を見せる。各カード毎、被検者が縞をわかったか、どうかを判定するため必要なだけ何度もカードを呈示する。しっかりとした眼球運動を示せずような粗い縞であれば2回とかごく少ない回数ですむかもしれないが、視力の閾値近い細かい縞視標であれば5回や6回になるかもしれない。検者は被検者が縞をわかるかどうか（すなわち被検者がカードの一方をじっと見続けるかどうか）を決める（yes or no）までカードの前を見ないことが非常に大事である。さらに検者はカードの前を見る前に、被検者の視反応で縞視標の所在を決めなくてはならない。またその所在について確実にそうであるとするのか、あるいは縞がわからなかったとするのか判定しなければならない。縞の所在を検者に隠し続けることによって先入観が入るのを防ぎ、視力測定の正確性が増す。最後に、縞視力は被検者が認知できたと検者が判定した中で、最も細かい空間周波数（格子縞の幅）から評価される。

Ⅲ. 網膜症を有する眼における縞視力発達

CRYO-ROP研究では、Teller acuity card法は網膜症がある症例でもない症例でも縞視力の発達を調べるのに利用された⁶⁾。1,398例の被検者を解析し、1歳、2歳、3歳半、4歳半で結果を導いた。限界域網膜症の非治療群の結果も解析に含めたが、冷凍凝固を施行した例のものは除いた。

網膜症の後遺症とは網膜症の急性期を過ぎた後に眼底所見上残存し、観察される網膜異常のことである⁷⁾。急性期の網膜症には進展しなかった未熟児の眼には網膜症の後遺症はみられない。急性期の網膜症に進展した眼には様々な後遺症がみられる。CRYO-ROP研究では後遺症に

ついて重症度の順で以下のとおり分類した：（１）後遺症がないか、あるいは周辺網膜にのみ軽度後遺症を認めるもの；（２）黄斑偏位、網膜血管の牽引を認めるもの；（３）網膜襞、あるいは部分剥離を認めるもの；（４）網膜全剥離を認めるもの。3歳半、4歳半で行った検査では、（１）の範疇に入る症例を一部認めた。これらは耳側網膜血管の異常な直線化を認めるものである。

図2. 出生時体重1,251 g未満のCRYO-ROP研究の小児から得た縞視力結果。網膜症の程度によって結果を分けた。4期の検査年齢における各群の眼数は以下のとおりである。正常例では、319眼、404眼、469眼、519眼であった。網膜症なししかあっても軽度である例では849眼、1,136眼、1,312眼、1,369眼であった。異常に直線化された耳側網膜血管を有する症例では38眼、27眼であった。黄斑偏位例では51眼、81眼、65眼、76眼であった。網膜襞あるいは部分網膜剥離例は9例、11例、9例、9例であった。

図2に示すように、定量化された縞視力の結果は後遺症の重症度に関連していた。網膜症にはなったが、後遺症はないかあるいはあっても軽度であった症例の平均視力は、急性期の網膜症の所見のなかった症例の結果とすべての年齢において同程度であった。しかし、3歳半、4歳半で耳側網膜血管の異常直線化を示した（１）の一部の症例では、網膜症を罹患しなかった症例の95%の症例が呈した視力結果より低い平均視力を示していた。1歳、2歳時の検査では、

黄斑偏位を示す症例の平均視力は網膜症を罹患しなかった症例の95%の症例が呈した視力結果より低い値を示していた。しかし3歳半、4歳半時の同症例の平均視力は正常範囲よりかなり低い値であった。網膜襞や部分網膜剥離を有する症例の多くは視力を定量化することはできなかった。図2に示すとおり、全ての年齢において網膜症を有する症例の平均視力は罹患しなかった症例より、非常に低値を示していた。

総じて、網膜症の後遺症は観察されなかった症例から網膜剥離症例に至るまで連続した変化として起きている。機能的には、視力障害の重篤度はこの連続性の変化により左右される。後遺症が認められない、あるいは軽度の網膜症を有する症例の視力は網膜症に進展しなかった未熟児のそれと非常に類似している。耳側網膜血管の異常な直線化を示す症例の視力は、少なくとも3歳半、4歳半で視力が低下している。黄斑偏位症例では異常に直線化された耳側網膜血管を有する症例より大幅に障害されている。最後に網膜襞や部分網膜剥離を有する症例はたとえ検査ができる範囲であっても極めて低い視力を示している。

IV. 認知(文字)視力と縞視力値の比較

乳児では認知(文字)視力を測定することはできない。しかし約3歳までにだいたいの子供は文字に取り組むことができ、簡単な文字視力検査で測定することができる。低年齢の小児向けに開発された文字視力検査の一つに、字詰まりHOTV表およびカードがある(Good-Lite, Chicago, Illinois, USA)。この検査では左右対称である4つの文字(H, O, T, V)のみを使っている。左右対称の文字を使うと低年齢児によく見られる左右逆誤認の問題を回避できる。字詰まりHOTV検査は文字ごとに左右の側に「Crowding bar」があるという利点がある。この棒はあたかも隣接する文字があるようにみせかけ、弱視患児を単一文字視標で検査したときによく起こるような過大評価をすることなく、一度に一つの文字を呈示できる。

CRYO-ROP研究では、3歳半や4歳半で行われた検査の中にTeller acuity card法による縞視力検査や字詰まりHOTV表による認知(文字)視力検査法が含まれている。これら2つの検査の比較を、2つのグループ間((1)眼科的検査で網膜症の後遺症や弱視、眼振、視神経萎縮、発達遅滞、斜視、不同視を認めなかった“正常眼”；(2)異常に直線化された耳側網膜血管、黄斑偏位、網膜襞、部分網膜剥離など網膜症の後遺症を有する眼)で行った⁸⁾。冷凍凝固を施行したものは解析には含めなかった。図3は4歳半時に検査した正常眼の1,337眼、直線化された耳側網膜血管を有する19眼、黄斑偏位の55眼のHOTV視力値と縞視力値との差(オクターブで表示)を示している。2つの検査の視力値は、6/6 (20/20)の文字視力が縞視力の30 cycle/degreeに相当することを基準にして換算した。図3に示すとおり、正常眼では文字視力と縞視力との間の差が0.75オクターブを越えるものは稀であった。HOTV平均視力は縞視力の値より0.27オクターブ良好であった。平均0.27オクターブの差というのは、logMAR表ではだいたい1ラインに相当する。(1オクターブとは半分や倍の視力値をいう。たとえば6/6 (20/20)から6/12 (20/40)の文字視力や、あるいは30cycles/degreeから15cycles/degreeの縞視力をいう。)

網膜症症例では、HOTVと縞視力の差は変化に富んでいた。それは文字視力のレベルに関連していた。約20/150以上のHOTV視力を有するものでは正常眼同様、縞視力よりも文字視力の方が良好な結果を示す傾向があった。一方、20/150以下の視力を示すものでは文字視力よりも縞視力の方が良い傾向にあった。これらは以前報告した黄斑変性症や弱視によって障害された視力の結果と同じである⁸⁾。

V. 冷凍凝固施行における治療群vsコントロール群から得られた視力結果

図2や図3で示したCRYO-ROP研究結果は、自然経過症例から得られた結果に基づいている。

DIFFERENCE (IN OCTAVES) BETWEEN HOTV AND GRATING ACUITY AT 4 1/2 YEARS

図3. 4歳半で測定したHOTV視力と縞視力との結果の差をオクターブで表示した。
正常眼（点画部分）、異常に直線化された耳側網膜血管異常眼（点線）、黄斑偏位眼（実線）。

また冷凍凝固を受けた症例からの結果は含まれていない。本論の最終節の目的は限界域網膜症の症例の中で、無作為抽出により冷凍凝固した症例から得られた結果と無作為抽出により冷凍凝固をしなかった症例の結果を比較することである。この節で述べた視力の比較は、冷凍凝固の無作為抽出による施行症例の291症例から得られた結果に基づいている。結果は、3つの経過観察年齢に分けて表した。(1) 1歳時に測定したTeller acuity card縞視力結果⁹⁾、(2) 3歳半時に測定した字詰まりHOTV認知（文字）視力¹⁰⁾、(3) 5歳半時に得られた糖尿病網膜症における早期治療研究（ETDRS）logMAR視力¹¹⁾による認知視力¹²⁾である。

解析には、視力値を“予後良好”、“予後不良”に分類して行った。予後良好な縞視力値とは視力が各年齢にあった正常範囲内かあるいは正常範囲よりも1オクターブ内の低値を示すものとした。予後不良の視力値とは正常範囲内から1オクターブ以上の低値を示すものとした。1歳時で予後不良の視力値は0.8cycles/degreeより低い値を呈するものであった。3歳半時と5歳半時での予後良好な視力値は6/60（20/200）より良好なもので、予後不良は6/60（20/200）

より低値のものであった。

図4は、冷凍凝固施行（治療）群と未施行（コントロール）群で1才、3才半、5才半で予後不良な視力であった比率を比較したものである。3つの年齢とも、冷凍凝固は明らかに視力結果に有効な影響をもたらしていた。予後不良なのは、1歳時では治療眼35.0%、コントロール眼56.3%で、3歳半時では治療眼46.6%、コントロール眼57.5%、5歳半時では治療眼

図4. 1歳時、3歳半時、5歳半時に示した冷凍凝固治療眼とコントロール眼の予後不良率
治療眼数：1歳時では191眼、3歳半時では207眼、5歳半時では208眼。コントロール眼数：1歳時では194眼、3歳半時では205眼、5歳半時では207眼。

47.1%、コントロール眼61.7%であった。このように、予後不良例は1歳時38% ($p < 0.01$)、3才半時19% ($p < 0.01$)、5才半時24% ($p < 0.01$)とコントロール眼より治療眼の方が少ないという結果であった。以上の結果により、3時期とも冷凍凝固は重篤な網膜症眼の視力にはっきりと影響をもたらしていることが判る。冷凍凝固-治療群とコントロール群の更なる詳細な検討を図5, 6, 7に示す。これらの図には視力を年齢に応じて正常か準正常か、不良か視力喪失かで分けている。1歳時の“正常”とは1.6cycles/degree以上の縞視力を指す。3才半時の“正常”では6/15 (20/50) 以上をいい、5才半時には6/12 (20/40) 以上をいう。1歳時での“準正常”は0.8cycles/degree以上で1.6cycles/degree未満の縞視力をいう。3才半時での“準正常”は6/60 (20/200) より良好で6/15 (20/50) 未満の文字視力で、5才半時には6/60 (20/200) より良好で6/12 (20/40) 未満である。“不良”は1才時では0.8cycles/degree未満の測定しうる縞視力をいい、3才半、5才半時には6/60 (20/200) 以下の測定しうる文字視力をいう。

“視力喪失”は光覚がないもの、光覚のみあるもの、Teller Low Vision acuity cardの2.2cm幅の縞視標によって証明される大まかな形態覚をみとめるものである。

図5に示した結果は1才時のもので、視力結果の分布は2峰性であった。1才時では視力喪失なのか、正常範囲なのかどちらかである。正常範囲での視力を有するのは治療眼の方がコントロール眼より多く、視力喪失では少なかった。このように、1才時では冷凍凝固によって視力喪失から救われたのは正常視力を示していた。

図6で示すとおり3才時では結果が異なっていた。視力の分布が2峰性ではなかった。それぞれ4つの視力分類に分布していた。視力喪失のところではコントロール眼より治療眼の方が少ない一方、正常範囲のところでは治療眼、コントロール眼同数であった。準正常と不良のところでは治療眼の方が高率であったことにより、冷凍凝固により視力喪失が免れたものの1才時から3才半時の間に正常な視力発達を示さな

図5. 冷凍凝固施行眼とコントロール眼における1歳時でのTeller acuity card法による縞視力結果

図6. 冷凍凝固施行眼とコントロール眼における3歳半時での字詰まりHOTV表/カード法による認知(文字)視力結果

ったことが推察される。冷凍凝固により視力喪失が免れた眼では、視力発達が正常眼の発達より遅れたために、準正常あるいは不良の視力値を示したのである。

5才半時での結果(図7)は、正常のところではコントロール眼の方が多かったのを除くと3才半時のものと同様であった。これらの結果は、冷凍凝固で網膜剥離や視力喪失を妨げられた眼の視力発達は正常のものではないという結論を支持している。

総じて、冷凍凝固は明らかに網膜剥離や視力喪失を妨げるという点で有効な影響をもたらし、少なくとも5才半までその効果は持続される。冷凍凝固で視力喪失が免れた眼の多くは、正常

図7. 冷凍凝固施行眼とコントロール眼における5歳半時でのETDRS表による認知(文字)視力結果

の乳児でさえ成人の値より非常に低い値である1才時では正常範囲の視力を示す。1才から3才半の間では、正常で健康的な眼であれば起こる視力の発達を示さない。

結果としてこれらの眼では3歳半で準正常か不良の視力値を示すものが多く見られる。5歳半ではまだその状態が続く。(統計学的に有意ではないが) 冷凍凝固施行眼が、コントロール眼より正常な視力を得にくいと考えられる。このように冷凍凝固は、少なくとも数眼の重篤な網膜症眼には、視力喪失を防ぐという点で明らかに有効な治療法である。しかし、完全には正常な視機能に発達しない。

VI. 将来の方向

今回の冷凍凝固研究は、重篤な網膜症における冷凍凝固の有効性と安全性の研究としては、

大規模に行われた最初のものであった。無作為群での症例の経過観察は長期的に続けられている。現在、10歳時の眼の器質の状態と視機能の結果の集積が終わり、さらに15歳までの経過観察が考えられている。本研究から出た補助的研究に、前限界域網膜症における酸素療法追加についての研究(STOP-ROP)があり、これは網膜症の発症を減らす点において酸素治療の追加の影響を最近調べているものである。また、網膜症の発症頻度を減らすための光暴露の減少の試行研究(LIGHT-ROP)があり、網膜症の発症において新生児集中治療室の光暴露レベルの影響はないことを最近報告した。さらに最近、中等度の網膜症における網膜凝固治療(レーザーあるいは冷凍凝固)の影響を調べる研究が基金を申請し、これを受けた。この研究は以前からいわれている治療開始時期より前に無作為に冷凍凝固を行った中等度網膜症の器質的結果および機能的結果と、その時期まで無作為に冷凍凝固しなかった同症例のそれと比較検討する予定である。これら研究のすべてが我々の網膜症に対する理解度を深め、また極低出生体重児に発生しつづける視力喪失を防ぐための方法を見つけやすくするであろう。

謝辞

CRYO-ROP研究に協力してくれた子供たち、そのご両親、研究員、医師たちに深謝申し上げます。この研究と準備にはそれぞれNational Institutes of Health /National Eye Institute grants U10 EY05874とU10 EY08176に依りました。