

# 未熟児網膜症の予防に関する研究

## 総括報告書

分担研究者 植村恭夫（慶應義塾大学医学部眼科）

研究協力者 荒木勤（日本医科大学産婦人科）

赤松洋（日赤医療センター新生児科）

馬嶋昭生（名古屋市立大学医学部眼科）

五十嵐郁子（国立岡山病院小児科）

奥山和男（昭和大学医学部小児科）

秋谷忍（慶應義塾大学医学部眼科）

### 研究目的

未熟児網膜症は、医学の中でも40年の長い研究の歴史をもち、試行錯誤を繰り返しつつ、いまだにその成因、病態について解明されない点が少なくない。疫学的にみても、その発症率、ことに視覚障害をもたらす重症網膜症の発症率は、NICUをもつ施設間においても差異がみられる。治療法についての研究の歴史も古い。治療法の評価も時代とともに変遷しており、いまだ決着をみるに至っていない。予防に関して本症は、古くよりその必要性が強調されており、産科領域における未熟児ことに網膜症の発症の危険率の高い極小未熟児の出生を可及的に避けることが、予防の第一であることは多くの研究者によって強調されてきた。第二は、未熟児が出生した場合、NICU的施設において十分な管理を行い、網膜症の発症を可及的に予防する方法をとる必要性が強調されている。これに関しては国内外で recommendation が出されているが、それにそった管理を行っても、世界的にみて本症の予防が確立されたとは言えない。ビタミンEの予防、治療効果についてもいまだ論争中である。第三は、重症網膜症にみられる病態、ことに瘢痕化の機序における線維成分の解明は予防、治療につながる重要な研究課題である。本研究班は、昭和61年度は、発足第一年次の目標として、上記の3つの目的を達成すべく基礎的研究を行うこととした。

### 研究方法

1. 産科学の立場として荒木らは、未熟児とくに胎児発育遅延、いわゆる IUGR の病態像の解析について、次の方針で研究を行うことにした。出生前の IUGR の診断に際し、正確な妊娠週数を算出するため超音波断層装置を用い、胎嚢の大きさ、頭殿長、児頭大横径などを計測し、妊娠週数の確認と修正を行った。また正確な胎児体重を推定するため、大横径、腹部縦径、横径、断面積、大腿骨長などのパラメーターを用い胎児体重推定式を作り、これらを用いて IUGR の診断の基礎とした。これらをもとに IUGR の原因、病態、出生前治療法につき検討した。

2. 小児科学の立場として奥山らは、159例の極小未熟児を対象として、網膜症と関係するとと思われる臨床データーと15の危険因子をとりあげ、成因に関する検討を行った。五十嵐は、冷凍療法を要した網膜症の症例について、出生直後からの酸素療法を中心に経過を観察し、出生直後の酸素投与につき検討を行った。

3. ビタミンE (V. E) の予防、治療効果に関しては、赤松は超未熟児について投与群と非投与群に

分け、Hittner らの方法により V. E を投与し、予防効果、合併症などについて検討した。馬嶋らも同じく V. E の予防効果につき、極小未熟児を至適投与群、過剰投与群 ( $> 40 \text{ mg/kg}$ )、非投与群の 3 群に分け、V. E の予防効果、合併症などについて比較検討した。

4. 重症網膜症の成因、病態については、植村、秋谷らは動物実験ではできにくい網膜症の瘢痕機序の解明を目的として、ヒト眼について病変部位における線維成分の組織学的、電子顕微鏡的観察を行った。

## 研究結果

1. 産科学の立場から荒木らは、今回の研究で IUGR の診断基準を定め、その原因、病態につき検討し、胎児仮死、新生児仮死の頻度が高いことを明らかにし、かつ網膜症に罹患しやすいことを示唆した。それにもとづき、IUGR の出生前治療法をまとめ、これを実施した結果、発生頻度が年々減少してきたことを示した。

### 2. 発症頻度について

網膜症の発症頻度は、施設間で相違のあることはかねがね問題となっていることである。今回の研究結果でも、昭和大学の重症網膜症の発症率は 8.2 % と今まで報告されている我が国の重症網膜症の発症率に類似しているが、国立岡山病院の重症網膜症の発症率は依然として皆無である。

### 3. 成因に関する研究

奥山らの成因に関する検討結果によると、網膜症は第 1 主成分の主要因子であり、在胎週数、出生体重との関連も深いが、輸液施行期間、人工換気期間、酸素使用期間、投与量、輸血回数、慢性肺疾患などがより関与していることを示した。

### 4. 出生直後の酸素投与

五十嵐は、冷凍凝固を必要とした症例について検討したところ、1000g 以上の 2 症例は出生から入院までの時間が比較的長く、その間に高濃度の酸素を投与されていたことに着目し、網膜症と出生直後の酸素投与との関係につき統計学的検討を行い、出生直後早期に挿管されたものが 1000g ~ 1249g の群においては有意に高く、1000g 未満では有意とは言えなかったが、挿管群に網膜症の頻度が高かったことを認めた。

### 5. ビタミン E の予防効果

V. E の予防に関する研究で赤松は、超未熟児では血中 V. E 値は低値を示し、1000g 以上では超未熟児より高いが、20 % 以上は低値を示した。V. E 投与により超未熟児の血中 V. E 値は上昇する。症例数が少ないので、予防効果の結論は出せない。投与群に敗血症 3 例が見られたが、副作用との関係は不明である。馬嶋は、V. E 非投与群、過剰投与群、至適投与群にわけて網膜症の予防効果を検討した結果、V. E による網膜症の予防効果は認めることはできず、過剰投与群により重症網膜症が有意に増加する。瘢痕化の軽減効果もないという結果を示した。

### 6. 病態の研究結果

予防を目的とした病態、ことに瘢痕と関連するコラーゲンの研究で秋谷らは、網膜症において硝子体内に増殖した血管周囲の線維は、少なくとも I 型コラーゲンの形態を示さず、眼底所見に類似性のある第一次硝子体過形成遺残の硝子体内増殖組織には、明瞭な I 型コラーゲン線維が全例に存在し、両者の線維成分は異なることを示唆する結果を得た。

## 考案とまとめ

未熟児網膜症の予防の重点は、視覚障害をもたらす重症網膜症の発生予防にある。その予防の第一は、未熟児の出生予防にある。これは産科学の担当領域であり、荒木らは、未熟児とくにIUGRの病態像の解析と出生前診断および出生前対策の面に研究のポイントをおき、予防対策の今後の検討を進めることになった。

第二の出生した未熟児、ことに超未熟児について網膜症を考慮に入れた管理法の検討は、小児科および眼科の共同研究が必要な領域である。本研究班の目的の一つは、各施設間における未熟児網膜症、ことに重症網膜症の発生状況の差異について十分な検討を行うことにある。もし、重症網膜症が皆無の施設が全国に多数あるならば、予防については一つの指針が確立されることになる。しかし、世界的にみて遺憾ながらその発症を皆無とする状況にはない。幸いにblindになる視覚障害の発生をみていない国立岡山病院の五十嵐が研究協力者となっており、この検討をさらに進めていきたいと考えている。また予防にかかる成因の研究は、いまだ世界的に行われているもので、今回奥山らは、成因に関する15の因子を上げ、とくに在胎週数、出生体重、輸液施行期間、人工換気期間、酸素使用期間、酸素投与量、慢性肺疾患、輸血回数との関係が深いことを明らかにした。近年、その予防、治療の効果をめぐっての論争のあるビタミンEの投与について、今回の研究で馬嶋らは否定的な見解を示したが、赤松らは、基礎的、予備的研究の結果を報告し、低滲透圧の経口剤および静注剤の開発の必要性をとき、予防に関する臨床評価はさらに症例を増加して解析すべきものとして、本研究の継続の予定を示した。このV.E予防効果の検討も本研究班の一つの課題であり、研究を継続する予定である。

重症網膜症の病態の研究は実験モデルができにくいくことから、今まで十分に行われていなかった。動物とヒトの種属差による眼球ごとに網膜、硝子体および血管に相違があることは明らかであり、植村、秋谷らはヒト胎児眼について研究を進める一方、ビーグル犬による実験を開始した。

以上、61年度の本研究班は、最初の1年においてすでに幾つかのみるべき成果を得たが、今後、年度をおってさらに研究を発展させ、その目的達成に努力する所存である。

## ↓ 検索用テキスト OCR(光学的文書認識)ソフト使用 ↓

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

### 研究目的

未熟児網膜症は、医学の中でも 40 年の長い研究の歴史をもち、試行錯誤を繰り返しつつ、いまだにその成因、病態について解明されない点が少なくない。疫学的にみても、その発症率、ことに視覚障害をもたらす重症網膜症の発症率は、NICU をもつ施設間においても差異がみられる。治療法についての研究の歴史も古く、治療法の評価も時代とともに変遷しており、いまだ決着をみるに至っていない。予防に関して本症は、古くよりその必要性が強調されており、産科領域における未熟児ことに網膜症の発症の危険率の高い極小未熟児の出生を可及的に避けることが、予防の第一であることは多くの研究者によって強調されてきた。第二は、未熟児が出生した場合、NICU 的施設において十分な管理を行い、網膜症の発症を可及的に予防する方法をとる必要性が強調されている。これに関しては国内外で recommendation が出されているが、それにそった管理を行っても、世界的にみて本症の予防が確立されたとは言えない。ビタミン E の予防、治療効果についてもいまだ論争中である。第三は、重症網膜症にみられる病態、ことに瘢痕化の機序における線維成分の解明は予防、治療につながる重要な研究課題である。本研究班は、昭和 61 年度は、発足第一年次の目標として、上記の 3 つの目的を達成すべく基礎的研究を行うこととした。