

未熟児網膜症の発生状況と成因に関する検討

— 3 施設 の 比較 —

(分担研究： 未熟児網膜症の予防に関する研究)

奥山和男,* 鈴木隆久*
五十嵐郁子,** 赤松洋***

要 約

未熟児網膜症の重症度に施設間の差があるか、また、あるとしたらどのような要因が重要であるかについて、岡山、日赤、昭和の3施設間で、網膜症重症度、重症化の要因につき比較検討した。

- ①網膜症重症度に施設間の差異を認め、岡山が最も軽症例が多く、日赤≧昭和であった。
- ②網膜症悪化要因として、入院前の挿管および搬送中の酸素管理が重要であった。
- ③また、交換輸血、敗血症および脳室内出血の合併、特に交換輸血と敗血症が重要な悪化要因であると考えられた。
- ④未熟性やRDSの合併も非常に重要な要因であるが、これらは内的要因である。
- ⑤今回の検討では、酸素投与期間、輸液量、輸血およびPDAの合併と重症度との間に関係を認めなかった。

以上、未熟性が網膜症悪化の要因であることはいうまでもないが、網膜への酸素供給の大幅増加をもたらす外的要因および網膜血管の大きな血流変化をもたらすと考えられる外的要因がより重要な原因であり、これらがまた施設間の網膜症重症度の差になっているものと思われた。

見出し語： 未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity), 極小未熟児 (very low-birth-weight infants)

研 究 目 的

未熟児網膜症は、現在、網膜の未熟性を主因とする多因子性病因によるものと理解されているが、その詳細についてはなお不明である。なぜまた、本症の発生頻度は施設間の差異を認めている。

そこで、今年度は、3病院の新生児未熟児施設における網膜症の発生状況、極小未熟児の管理方

法、および網膜症の発生と関係すると思われる諸因子について比較検討を加え、本症の成因解明の一資料としたい。

研 究 方 法

1. 未熟児網膜症の発生頻度の比較

①昭和56年から60年の5年間に国立岡山病院、日赤医療センター、昭和大学病院の3施設に生後

* 昭和大学小児科

** 国立岡山病院

*** 日赤医療センター新生児未熟児科

24時間以内に入院した出生体重1500g未満の極小未熟児の予後について。

②上記症例のうち生存退院した症例の国際分類による網膜症発生頻度と重症度について。

2. 極小未熟児の管理方法の比較

極小未熟児の呼吸管理方法, 体液循環管理方法および栄養管理方法についてアンケート調査。

3. 極小未熟児の入院後の経過, 治療方法の比較

昭和59年から60年の2年間に生存退院した極小未熟児の入院経過および治療方法についての検討。

4: 3.の要因と網膜症の重症度との関係

研究結果

1—① 極小未熟児の予後 (表1)

出生体重別入院数は, 500~749gで岡山と昭和(5.6%:13.3%; $p < 0.025$), 1000~1249gで日赤と昭和(35.2%:26.2%; $p < 0.025$), 1250~1499gで岡山と日赤および昭和(44.2%:32.4%:32.8%; $p < 0.025$)間で有意差を認めた。1000~1249gでは3施設間に有意差はなかった。出生体重別生存退院数はどの体重群においても有意差はない(表1)。ただ, 500~749gで昭和が他の2施設より予後が良い傾向にあった。

1—② 網膜症発生頻度と重症度 (表2, 表3)

表に3施設の網膜症発生頻度と重症度を示したが, 軽症例が岡山>日赤 \geq 昭和の傾向にある。また, 岡山では4期の症例はない。

表3に統計学的解析結果を示した。750~1249gで岡山と昭和の間に統計学的有意差($p < 0.005 \sim 0.05$)を認めた。500~749gと1250~1499gでは3施設間に有意差はなかった。

2. 極小未熟児の管理方法の比較 (表4)

昭和と日赤はほとんどすべての項目において同じ管理方法をとっていたが岡山と他の2施設で若干の差異を認めた。異なる点は, 主に, 出生時の挿管の頻度, 搬送時の酸素管理, 薬剤の使用頻度(筋弛緩剤, aminophylline, カテコールアミン, PDAに対する薬物), 動脈カテーテリゼーションの頻度であった。人工換気適応, 換気条件, 維持

輸液, 輸血, 栄養管理についてほとんど差を認めない。

3. 極小未熟児の入院後の経過, 治療方法の比較

3施設で異なる点をあげると, 岡山が他の2施設と比べ院外出生の割合が多く(岡山89.8%:日赤66.7%:昭和76.0%), 入院前挿管の頻度は岡山が少ない(岡山20.2%:日赤36.5%:昭和32.0%)。酸素投与例は日齢27(岡山65.2%:日赤54.0%:昭和29.0%), 3ヶ月(岡山20.9%:日赤20.6%:昭和8.0%)で岡山に多い。交換輸血の頻度は昭和が他の2施設と比べ多い(岡山1.1%:日赤15.9%:昭和22.0%)。敗血症の頻度も昭和が他の2施設と比べ有意に多い(岡山4.5%:日赤15.9%:昭和37.0%)。網膜症の重症度は岡山が他の2施設と比べ軽症例が有意に多かった。

性差, 在胎週数, 出生体重, IMV期間, RDSの頻度(2度以上), 体重増加率(日齢3, 6, 13, 3, 27:全例および1000g以上と未満の群についても), 症候性PDAの頻度, 輸血の頻度, 脳室内出血の頻度についてはいずれも施設間に有意差を認めなかった。

4: 3.の要因と網膜症の重症度との関係 (表5)

表5に非対称性ベキ変換モデルによる臨床要因と網膜症の重症度との関係を示した。これによると, 在胎週数, 出生体重, 入院前の挿管の有無, 交換輸血の有無, 脳室内出血の有無が網膜症の重症化と関係が深い。人工換気期間, 酸素使用の有無, 動脈管開存症, 敗血症の有無との関係は少ない。

考 察

1. 極小未熟児の予後と網膜症の重症度

出生体重別入院数が3施設間で有意差を認めているため, 予後および網膜症の重症度は体重別に評価する必要がある。予後はどの体重群においても統計学的有意差がなく, 治療成績にはほとんど差がないといえる。ところが網膜症重症度は, 予後成績に差がないにもかかわらず, 有意差があるため, 生後の管理方法の相違によって生じた可能性がある。すなわち, 網膜症重症度は外的要因が

強く働いているものと想像される。

2. 極小未熟児の管理方法の比較（アンケートによる）

網膜症重症度の結果（表2、表3）および管理法の結果（表4）より、入院前挿管をできるだけ控える工夫や搬送時の酸素投与の調節、さらにより厳格な薬物投与が重要であるかもしれない。ただ、これらの点は必ずしも網膜症重症度との関係を説明するものではない。

3. 臨床要因と網膜症の重症度との関係

3および4（表5）の検討結果より、網膜症重症度の外的要因として、やはり入院前の呼吸管理、すなわち、入院前挿管、搬送時の酸素投与の調節が重要となっている。ただ、人工換気期間とはあまり関連がないようである。今回の検討で興味深い点は、酸素投与期間と網膜症重症度との関係が薄いことである。つまり、酸素投与そのものは網膜症悪化の重要な要因でないことになる。

さらに、入院前の呼吸管理と並んで重要な網膜症悪化要因と思われたのは、交換輸血および敗血

症の合併である。交換輸血は網膜への酸素供給の大幅な増加をもたらす、敗血症の合併は網膜血流の大きな変化（増加あるいは減少）をもたらす、これらが網膜症悪化の重要な外的要因になっているものと想像される。また、網膜血流の大きな変化をもたらすと考えられる脳室内出血の合併も悪化要因として重要であった。

RDSは網膜症の重症度と大いに関係があるが、これは内的要因と考えられる。在胎週数、出生体重であらわされる未熟性も悪化要因として非常に重要ではあるがこれも内的要因である。

最近、輸液量の多少と網膜症悪化の関連を示唆する報告もあるが、今回の検討では、3施設とも日齢3、6、13の経時的な体重変化（増加）に差がなく、体重変化で輸液量を評価する限りにおいては、あまり関連性がないといえる。また、日齢28の体重変化で栄養状態を評価する限り、栄養状態との関連も少ない。また、従来より言われているPDAや輸血との関係も、今回の検討結果では、あまり認められないようである。

表1. 3施設の出生体重別生存退院数
および生存退院率(S56~60)

	国立岡山	日赤	昭和大
500~749g	6(46.2)	12(25.5)	14(41.2)
750~999g	30(61.2)	65(60.7)	50(70.4)
1000~1249g	56(83.6)	132(79.0)	58(86.6)
1250~1499g	95(93.1)	143(92.9)	80(95.2)

()内は生存退院率 %

表2. 極小未熟児生存退院例の未熟児網膜症の重症度(国際分類)と出生体重の関係

昭和大学小児科	0期	1期	2期	3期	4期
500~749g(N=14)	1	5	1	5	2(1*)
750~999g(N=50)	10	22	6	6	6(2*)
1000~1249g(N=58)	17	31	3	4	3
1250~1499g(N=80)	64	10	2	4	0
	92 (45.5%)	68 (33.7%)	12 (5.9%)	19 (9.4%)	11(3*) (5.4%)(1.5%*)
国立岡山病院	0期	1期	2期	3期	4期
500~749g(N=6)	0	3	1	2	0
750~999g(N=30)	9	9	7	5	0
1000~1249g(N=56)	40	10	4	2	0
1250~1499g(N=95)	85	6	4	0	0
	134(71.7%)	28(15.0%)	16(8.6%)	9(4.8%)	0(0.0%)
日赤医療センター	0期	1期	2期	3期	4期
500~749g(N=12)	0	3	2	5	2(2*)
750~999g(N=65)	23	15	9	17(1*)	1(1*)
1000~1249g(N=132)	73	26	17	16	0
1250~1499g(N=143)	111	18	8	6	0
	207 (58.8%)	62 (17.6%)	36 (10.2%)	44(1*) (12.5%)	3(3*) (0.9%)(計1.1%*)

*:blind 例 (S56~60)

表3. 3施設における極小未熟児生存退院例の未熟児網膜症の重症度の比較(S56~60)

	0,1,2,3,4期	0~3期, 4期	0~1期, 2~4期
500~749g	ns($\chi^2=3.650$)	ns($\chi^2=1.090$)	ns($\chi^2=1.370$)
750~999g	<u>0.05($\chi^2=33.430$)</u>	<u>0.025($\chi^2=8.6500$)</u>	ns($\chi^2=0.590$)
1000~1249g	<u>0.005($\chi^2=45.340$)</u>	<u>0.01($\chi^2=9.840$)</u>	ns($\chi^2=5.737$)
1250~1499g	ns($\chi^2=0.999$)	ns($\chi^2=0.999$)	ns($\chi^2=2.550$)

表4.極小未熟児の管理方法の比較

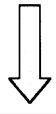
	国立岡山	日赤	昭和大
呼吸管理方法			
出生体重1,000g未満の児の出生時の挿管	ときに	しばしば	しばしば
搬送時の投与酸素濃度管理			
搬送用哺育器内へのO ₂ 使用の場合	症状調節	症状100%	症状100%
挿管下の場合のO ₂ 使用			
人工換気の適応(RDS:BGA or TcPO ₂ からみた適応)			
FiO ₂	0.5	0.4	0.6
PaO ₂ (torr)	50	50(<1000) 60(≥1000)	60
PaCO ₂ (torr)	60	60	50
pH	—	7.20	7.20
目標とするPaO ₂ (or TcPO ₂)			
非人工換気下(torr)	60~80	50~80	60~80
人工換気下(torr)	50~80	50~60(<1000) 50~80(≥1000)	60~80
目標とするPaCO ₂ (or TcPCO ₂)			
非人工換気下(torr)	40~60	45~60	40~60
人工換気下(torr)	40~50(60)	45~60	40~50
経皮PO ₂ モニターの使用			
TcPO ₂ 測定装置の台数	6	4	6
TcPO ₂ 測定装置台数/1月平均VLBWI入院数	1.6	0.5	1.4
高濃度O ₂ 使用時	常に	数時間	常に
低濃度O ₂ 使用時	数時間	ときに	数時間
人工換気中の筋弛緩剤の使用	しない	ときに	ときに
無呼吸発作に対するaminophyllineの使用	しない	しばしば	しばしば
体液循環管理方法			
投与水分量の目安(ml/kg/day)			
日齢1	40~60	100(<1000) 80(≥1000)	60
日齢2	60	100	80
生理的体重減少(%)	15(10~20)	20(<1000) 15(≥1000)	15~20(<1000) 10~15(≥1000)
ショック時の動脈カテ (BP測定,BGA目的)	しない	ほぼ全例	ほぼ全例
ショック時のカテコールアミンの使用	しばしば	ほぼ全例	ほぼ全例
急性期(呼吸循環障害を有する児)の輸血	まれ	しばしば	しばしば
その時の目標 Ht 値(Hb 値)	40%	40%	40%(12)
安定期の輸血	ときに	ときに	ときに
その時の目標 Ht 値(Hb 値)	30~35%	30~35%	30~35%(8~10)
PDAに対する治療(D:drug,L:ligation)	しない(D,L) ない(L)	しばしば(D) ない(L)	しばしば(D) ある(L)
栄養管理方法			
生後1ヵ月までの栄養--母乳栄養例	全例	約半数 (<1000gほとんど)	ほとんど
生後1ヵ月以降の栄養--母乳栄養例	ほとんど	半数以下	約半数
ビタミンの投与			
総合ビタミン剤	行う	しない	しない
ビタミンEの投与	しない	しない	行う(経口)
ビタミンAの投与	しない	しない	しない
経静脈栄養(高カロリー輸液)	しない	ときに	ときに

表 5 . 非 対 称 性 ベ キ 変 換 モ デ ル に よ る 解 析

全体		
最適ベキ変換パラメータ	1.4 (-253.504)	
簡約値 (λ)	1.0 (-253.774)	
(簡約値)	回帰係数	有意確率
在胎週	-0.2894	0.0000
出生体重	-0.0029	0.0000
入院前の挿管	0.8545	0.0000
人工換気期間	-0.0070	0.1667
呼吸窮迫症	0.4649	0.0000
酸素使用 (27日)	-0.2585	0.0015
酸素使用 (3ヵ月)	-0.4763	0.0000
体重変化 (27日)	0.0029	0.7664
動脈管閉存症	0.0565	0.5918
交換輸血	0.8243	0.0000
敗血症	0.0801	0.4258
脳室内出血	1.2932	0.0000

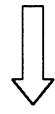
実際 予測	0	1	2	3.4	合計
0	97	13	0	1	111
1	22	20	0	20	62
2	11	14	0	8	33
3.4	5	13	0	26	44
合計	135	60	0	55	250

標本誤分類率=0.4280



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)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



要約

未熟児網膜症の重症度に施設間の差があるか、また、あるとしたらどのような要因が重要であるかについて、岡山、日赤、昭和の3施設間で、網膜症重症度、重症化の要因につき比較検討した。

網膜症重症度に施設間の差異を認め、岡山が最も軽症例が多く、日赤 昭和であった。

網膜症悪化要因として、入院前の挿管および搬送中の酸素管理が重要であった。

また、交換輸血、敗血症および脳室内出血の合併、特に交換輸血と敗血症が重要な悪化要因であると考えられた。

未熟性やRDSの合併も非常に重要な要因であるが、これらは内的要因である。

今回の検討では、酸素投与期間、輸液量、輸血およびPDAの合併と重症度との間に関係を認めなかった。

以上、未熟性が網膜症悪化の要因であることはいうまでもないが、網膜への酸素供給の大幅増加をもたらす外的要因および網膜血管の大きな血流変化をもたらすと考えられる外的要因がより重要な原因であり、これらがまた施設間の網膜症重症度の差になっているものと思われた。