

未熟網膜症の発症状況と成因に関する検討

一網膜症重症度と臨床要因との関係一

一網膜症重症例における臨床要因と眼科的経過、治療一

(分担研究： 未熟児網膜症の予防に関する研究)

○真砂野 仁,* 川口 茂,* 鈴木 隆久*
奥山 和男,* 赤松 洋,** 五十嵐 郁子***

要 約

1：網膜症重症度と臨床要因との関係

①国立岡山病院、日赤医療センター、昭和大学病院に入院した極小未熟児について、網膜症の発症および重症度と関連があると思われる臨床要因について調査、検討した。②各臨床要因の割合は日齢27での酸素投与、輸血、交換輸血、敗血症の頻度などで施設間に差異を認めた。③各臨床要因と網膜症重症度との関係は施設により異なっていた。④3施設全症例における検討では、入院前挿管、RDS、日齢27・生後3ヶ月の時点での酸素投与、動脈管開存症、輸血、交換輸血、敗血症、脳室内出血の有無と網膜症重症度との間に関連を認めた。⑤これらの要因のうちいずれがより網膜症重症度に影響するかを知るため、各臨床要因を説明変数としたロジスティック変換モデルのあてはめを行ったところ、児自身の要因として性、在胎、出生体重、RDSが、管理上の要因として入院前挿管、日齢27の酸素投与、動脈管開存症、交換輸血、脳室内出血の有無が重要と思われた。

2：網膜症重症例における臨床要因と眼科的経過、治療

①日赤、昭和の2施設で経験した網膜症最重症例（全盲症例）6例（日赤、昭和各3例）において、網膜症重症化と関連があると思われる臨床的諸因子、眼科的経過、治療に関し調査した。②全例が在胎27週未満の超未熟児であったが、必ずしも前項で統計学的に網膜症重症化と関連が深いとされた要因を持ち合せておらず、成因の複雑さ、多因子性がうかがわれた。③全例が厚生省分類Ⅱ型であり、診断時期は修正34～5週と短い期間に集中しており、診断のためには、全身状態が不良でも、遅くとも修正33週までに初回眼底検査を施行すべきと思われた。

見出し語： VLBWI ROP

研 究 目 的

昨年度の報告で、国立岡山病院、日赤医療センター、昭和大学病院の3施設で管理された極小未

熟児症例につき、網膜症の発症頻度、重症度を検討したところ、施設間で差が見られ、この差は生後の管理方法の相違により生じた可能性がある

* 昭和大学小児科

** 日赤医療センター

*** 国立岡山病院

思われた。そこで、3施設で管理された極小未熟児症例について、網膜症発症および重症化と関連があると思われる管理方法その他の臨床的諸因子に関し調査検討し、報告した。しかし報告後に日赤医療センターの症例中、網膜症なしの症例70例のデータが欠落していたことが判明し、解析結果に訂正が生じたため、本年度はこれら症例のデータを追加し、統計学的解析方法もより適切な方法を用いて再検討を行なった。さらに、網膜症重症例の臨床要因と眼科的経過、治療に関しより詳細に検討を行なった。

研究 方 法

1：網膜症重症度と臨床要因との関係

対象は、昭和59年から60年の2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（以下それぞれ岡山、日赤、昭和と略）に、生後24時間以内に入院し、生存退院した極小未熟児で、追加70症例を含むそれぞれ89例、133例、100例の計322例である。

調査した臨床要因は、①性、②在胎週数、③出生体重、④院内出生児か院外出生児か、⑤人工換気期間、⑥入院前挿管の有無、⑦日齢27、⑧生後3ヶ月の時点での酸素投与の有無、⑨輸血の有無、⑩交換輸血の有無、⑪～⑭日齢3、6、13、27における体重増加率、⑮RDS、⑯症候性動脈管開存症、⑰敗血症、⑱脳室内出血の合併の有無の計18項目である。なお敗血症に関しては血液培養陽性例に加え、疑い例も含め、RDSはBomsel II度以上、脳室内出血はエコー所見による診断である。

2：網膜症重症例における臨床要因と眼科的経過、治療

対象は、昭和56年から60年の5年間に岡山、日赤、昭和の3施設に、生後24時間以内に入院し、生存退院した極小未熟児計962例のうち全盲となった6症例（日赤、昭和各3例）である。

調査内容：臨床診断名、網膜症発症および重症化と関連があると思われる管理方法その他の臨床的諸因子、眼科初診日齢、初診時所見、厚生省分

類にもとづく経時的な網膜症活動期病変、治療経過、瘢痕期のグレード、および視力予後につき調査した。

研 究 結 果

1：網膜症重症度と臨床要因との関係

各臨床項目のうち、有り／無し、男／女など2つの値をとる2値データ項目に関し、 χ^2 乗検定により3施設間の比較を行った結果（表1）、日齢27の酸素投与、輸血、交換輸血、敗血症の有無は P 値 <0.001 で3施設間に有意差を認めた。また、院外出生児の割合は91%と岡山に最も多く、入院前の挿管は42%と昭和に高頻度で3施設間の差は P 値 <0.01 でそれぞれ有意であった。

次に数値データをとる項目に関し、Kruskal-Wallis検定を行なった（表2）。在胎週数、出生体重、人工換気期間は3施設間に差を認めず、日齢3および27の体重減少率に各々 P 値0.007、0.031で有意差を認めた。日齢3の体重減少率、日齢27の体重増加率とも日赤が大きいという結果であった。

網膜症病期を順序カテゴリーとみなしWilcoxon検定を用い、3施設における網膜症の病期と各臨床要因との関係を見た（表3）。各施設内において、各臨床要因により網膜症の重症度に差があるかないか、いいかえるとどの要因がその施設で網膜症の重症度と関連しているかを見たものである。岡山では入院前挿管の有無、日赤では日齢27の酸素投与の有無に P 値 <0.001 で網膜症重症度との関連を認めた。昭和では入院前挿管、RDS、日齢27および生後3ヶ月の酸素投与、輸血、交換輸血、敗血症、脳室内出血の有無が網膜症重症度と関連しており、いずれも要因有りが網膜症重症度を高めていた。要因の施設間での差異は、症例の違いないしかたより、臨床経過あるいは管理方法の違いなどにより生じた可能性があると思われる。

さらに3施設の全322症例において同様のWilcoxon検定を行った（表4）。 P 値 <0.001

で網膜症重症度との関連を認めた項目は、入院前挿管、RDS、日齢27および3ヶ月の酸素投与、動脈管開存症、輸血、交換輸血、敗血症、脳室内出血の有無で、すべて要因有りが網膜症重症度を高めている。

同じく数値データに関し検討を行なった(表5)結果、在胎週数、出生体重、人工換気期間の3要因とも、網膜症重症度と強い関連を認めた。

以上の検討結果より網膜症重症度と関連が強いと考えられた臨床要因のうち、どの因子がより網膜症重症度に影響するかをしるため、多変量解析を行った(表6)。表左に示す13の臨床要因を説明変数とし、ロジスティック変換モデルのあてはめを行ったところ、各要因に対し表に示す回帰係数と有意確率が求められた。すなわち、児自身の要因として性、在胎、出生体重、RDSが、管理上の要因として入院前挿管、日齢27の酸素投与、交換輸血、脳室内出血、動脈管開存症の有無が最も網膜症重症度に関与していると考えられた。昨年度の報告では酸素投与、動脈管開存症との関係は明らかではなかった。

2：網膜症重症例における臨床要因と眼科的経過、治療

表7に網膜症が最重症で全盲にいたった6症例を示す。前項で網膜症重症度と最も関与していると思われた9つの臨床要因と主要診断名を示している。症例は在胎24週5日から26週3日、出生体重は658から960gで6例とも超未熟児であった。6症例に共通して認められた臨床要因はなく、入院前挿管、日齢27の酸素投与、交換輸血の3項目が6例中4例に認められた。RDSを合併した症例はなく、全例に共通して網膜症悪化に強く関与したと思われる因子はなかった。6例中3例が双胎であり、敗血症を合併した児が3例(うち2例は早発型)あった。

眼科所見、治療に関し表8にまとめた。6例全例が厚生省分類Ⅱ型で、癥痕期は1例が4度、他の5例は5度であった。眼科初診日齢は全身状態

が不良で、初診が著しく遅れた1例をのぞき、ほぼ妥当な時期から眼底検査が行なわれていた。Ⅱ型と診断された時期を修正週数で見ると、1例をのぞき34～35週の短い期間に集中していた。治療は、Ⅱ型と診断後、ほぼ2週以内に開始され、光凝固、冷凍凝固が施行されたが、全例で剥離を来した。

考 案

1：網膜症重症度と臨床要因との関係

未熟網膜症の成因には、児が本来持つ未熟性、すなわち内的な要因に加え、外的な要因も大きく関与している。入院前の挿管の有無が網膜症重症度と関連していることは昨年の報告と同じ結果で、入院までの生後早期の呼吸管理法の重要性がうかがわれた。昨年の報告では酸素投与期間と網膜症重症度は関連が見られなかったが、今回の検討では関連が見られている。さらに、交換輸血、脳室内出血などの、網膜の血流を変化させられる病態が網膜症悪化要因として関与していることが示唆されたが、今回の検討により動脈管開存症の有無が網膜症重症度と関連していることはこれをさらに裏付ける結果となった。

2：網膜症重症例における臨床要因と眼科的経過、治療

全盲となった6症例のプロフィールをあらためて見ると、全例が在胎27週未満の超未熟児であり、未熟性が強いという共通点はあるが、必ずしも前項で網膜症重症化と関連が深いとされた要因を持ち合せてはいない。とくにRDSを合併した例が1例もなかったのは興味深い。これらの症例では、敗血症や、双胎であったことなどが強く関与していたのかもしれないが、統計学的に有意であった項目だけで説明のつかない複雑さ、多因子性がうかがえる。

眼科所見では全例が厚生省分類Ⅱ型であった。Ⅱ型と診断がついた時期を修正週で見ると1例を除き34～5週と短い期間に集中していることは、生後の要因よりも未熟性そのものが大きく関与し

ていたと解釈すべきか、興味をもたれるが、さらに検討が必要と思われた。またⅡ型の診断のためには、どんなに全身状態が不良であっても、遅く

とも修正33週までに初回眼底検査を施行すべきであると思われた。

表 1

3 施設間における各臨床要因の割合の比較					
要 因	岡 山	日 赤	昭 和	P *	
性	男 (%) 47.2	43.6	46.0	N S	
院内 / 院外出生	院外 (%) 91.0	72.9	76.0	0.004	
入院前挿管	有 (%) 20.2	33.8	42.0	0.006	
R D S	37.1	21.1	27.0	0.032	
日齢27の酸素使用	65.2	39.8	29.3	<u><0.001</u>	
生後3ヵ月の酸素使用	20.2	12.8	8.1	0.049	
動脈管開存症	10.1	12.8	17.0	N S	
輸血	64.0	12.0	57.0	<u><0.001</u>	
交換輸血	1.1	9.8	22.0	<u><0.001</u>	
敗血症	4.5	11.3	37.0	<u><0.001</u>	
脳室内出血	6.7	8.3	9.0	N S	

*: χ^2 検定、N S: $P > 0.05$

表 2

3 施設間における各臨床要因(数値データ)の比較				
要 因	岡 山	日 赤	昭 和	P*
在 胎 週 数	29.6 ± 3.3	29.5 ± 2.9	29.6 ± 3.1	NS
出 生 体 重	1200 ± 231	1144 ± 209	1177 ± 234	NS
人 工 換 気 期 間	9.9 ± 21.4	7.2 ± 15.2	13.0 ± 25.6	NS
体 重 増 加 率				
(日 齢 3)	-9.9 ± 4.5	-11.3 ± 7.3	-9.1 ± 6.4	0.007
(日 齢 6)	-12.7 ± 5.1	-14.1 ± 8.7	-12.1 ± 7.5	NS
(日 齢 13)	-11.2 ± 6.4	-11.0 ± 11.0	-12.0 ± 9.2	NS
(日 齢 27)	1.0 ± 12.5	5.5 ± 16.9	1.1 ± 16.5	0.031
mean ± SD				
*:Kruskal-Wallis検定、NS:P>0.05				

表 3

各施設における網膜症病期と臨床要因との関係			
要 因	P*		
	岡 山	日 赤	昭 和
性	N S	0.027	N S
院内/院外出生	N S	0.048	N S
入院前挿管	<0.001	N S	<0.001
R D S	0.021	0.036	<0.001
日齢27の酸素使用	0.001	<0.001	<0.001
生後3ヵ月の酸素使用	0.008	0.002	<0.001
動脈管開存症	N S	0.003	0.037
輸血	0.004	0.004	<0.001
交換輸血	N S	0.003	<0.001
敗血症	0.048	N S	<0.001
脳室内出血	N S	0.001	<0.001
*: 網膜症のステージを順序カテゴリ変数としたWilcoxon 検定、N S:P>0.05			

表 4

3 施設全症例における網膜症病期と臨床要因との関係

要 因	P*
性	0.044
院 内 / 院 外 出 生	N S
入 院 前 挿 管	<0.001
R D S 合 併	<0.001
日 齢 27 の 酸 素 使 用	<0.001
生 後 3 ヶ 月 の 酸 素 使 用	<0.001
動 脈 管 開 存 症	<0.001
輸 血	<0.001
交 換 輸 血	<0.001
敗 血 症	<0.001
脳 室 内 出 血	<0.001

*: 網膜症のステージを順序カテゴリー変数とした
Wilcoxon検定、N S: P>0.05

表 5

3 施設全症例における

網膜症病期と臨床要因(数値データ)との関係

要 因	p 値
在胎週数	<u><0.001</u>
出生体重	<u><0.001</u>
人工換気期間	<u><0.001</u>

*:Kruskal-Wallis検定

表 6

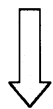
全症例における各臨床要因を説明変数とした ロジスティック変換モデルのあてはめ		
説 明 変 数	回 帰 係 数	有 意 確 率
性	-0.6565	<u><0.0001</u>
在 胎	-0.2512	<u><0.0001</u>
出 生 体 重	-0.0028	<u><0.0001</u>
入 院 前 の 挿 管	0.4233	<u><0.0001</u>
人 工 換 気 期 間	-0.0090	0.0390
R D S	0.3961	<u><0.0001</u>
日 齢 27 の 酸 素 使 用	-0.3401	<u><0.0001</u>
生 後 3 ヶ 月 の 酸 素 使 用	-0.3077	0.0018
体 重 増 加 率 (日 齢 27)	-0.0215	0.0234
動 脈 管 開 存 症	0.3858	<u>0.0001</u>
交 換 輸 血	0.8072	<u><0.0001</u>
敗 血 症	0.1785	0.0577
脳 室 内 出 血	1.6387	<u><0.0001</u>
標 本 誤 分 類 率 = 0.3687		

表 7 網膜症重症例の主要診断名と臨床的諸因子

症 例	性	在胎体重	主要診断	RDS	入院前 挿管	日齢27、交換 酸素(%)、輸血	脳室内 出血	動脈管 閉存症
K. T.	男	25 4	658	原發性無呼吸	無	有 (30)	無	有
F. S.	女	26 1	790	早發型敗血症、双胎 1	無	有 (25)	有	無
F. K.	女	26 1	838	早發型敗血症、双胎 2	無	有 (100)	有	無
H. N.	女	25 4	670	仮死、脳室内出血	無	無	有	有
R. N.	女	24 5	700	原發性無呼吸、双胎 1	無	有 (30)	無	無
D. F.	男	26 3	960	ハイソニック、敗血症	無	無	有	有

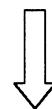
表 8 網膜症重症例の眼科的経過、治療

症 例	初診日齢 (修正)	初診時所見	活動期 診断	Ⅱ型診断 日齢(修正)	治療開始 (修正)	瘢痕期	視力予後
K. T.	19(28w2d)	蒼白眼底	Ⅱ型	68(35w2d)	83(37w3d)冷	5 度	零
F. S.	34(31w0d)	hazy media	Ⅱ型	55(34w0d)	70(36w1d)冷	5 度	零
F. K.	34(31w0d)	hazy media	Ⅱ型	48(33w0d)	77(37w1d)冷	5 度	零
H. N.	24(29w0d)	hazy media	Ⅱ型	93(38w6d)	94(39w0d)光	4 度	零
R. N.	68(34w3d)	硝子体出血	Ⅱ型	68(34w3d)	71(34w6d)光	5 度	零
D. F.	24(29w6d)	未熟眼底	Ⅱ型	52(33w6d)	53(34w0d)光	5 度	零



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

1: 網膜症重症度と臨床要因との関係

国立岡山病院, 日赤医療センター, 昭和大学病院に入院した極小未熟児について, 網膜症の発症および重症度と関連があると思われる臨床要因について調査, 検討した。各臨床要因の割合は日齢 27 での酸素投与, 輸血, 交換輸血, 敗血症の頻度などで施設間に差異を認めた。各臨床要因と網膜症重症度との関係は施設により異なっていた。3 施設全症例における検討では, 入院前挿管, RDS, 日齢 27・生後 3 ヶ月の時点での酸素投与, 動脈管開存症, 輸血, 交換輸血, 敗血症, 脳室内出血の有無と網膜症重症度との間に関連を認めた。これらの要因のうちいずれがより網膜症重症度に影響するかを知るため, 各臨床要因を説明変数としたロジスティック変換モデルのあてはめを行ったところ, 児自身の要因として性, 在胎, 出生体重, RDS が, 管理上の要因として入院前挿管, 日齢 27 の酸素投与, 動脈管開存症, 交換輸血, 脳室内出血の有無が重要と思われた。

2: 網膜症重症例における臨床要因と眼科的経過, 治療

日赤, 昭和の 2 施設で経験した網膜症最重症例(全盲症例)6 例(日赤, 昭和各 3 例)において, 網膜症重症化と関連があると思われる臨床的諸因子, 眼科的経過, 治療に関し調査した。

全例が在胎 27 週未満の超未熟児であったが, 必ずしも前項で統計学的に網膜症重症化と関連が深いとされた要因を持ち合せておらず, 成因の複雑さ, 多因子性がうかがわれた。

全例が厚生省分類 型であり, 診断時期は修正 34 ~ 5 週と短い期間に集中しており, 診断のためには, 全身状態が不良でも, 遅くとも修正 33 週までに初回眼底検査を施行すべきと思われた。