

# 極小未熟児における網膜症の発生・進行と動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO<sub>2</sub>) に関する研究 (I) (図12, 表3)

市川 琴子・馬嶋 昭生・加藤 寿江 (名古屋市立大学眼科学教室)  
塚本 純子 (名古屋市立城北病院眼科)

## Statistical Study on PaCO<sub>2</sub> as a Risk Factor in Retinopathy of Prematurity

Kinko Ichikawa, Akio Majima, Toshie Kato\*  
and Junko Tsukamoto\*\*

\*Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School

\*\*Department of Ophthalmology, Nagoya City Jhohoku Hospital

### 要 約

1982年1月1日から1984年12月31日までの3年間に出生し、名市大NICUで管理された出生体重1,500g以下の極小未熟児46例を対象として、網膜症の発生・進行と動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO<sub>2</sub>) との関係を統計学的に検討し、以下の結果を得た。1. 60≦動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) < 80mmHg の時、PaCO<sub>2</sub> の最高値が55mmHg以上を示す症例の多くは、重症網膜症へ進行したが、有意差は無かった。2. 50≦PaO<sub>2</sub> < 100mmHg の時、PaCO<sub>2</sub> の最高値が55mmHg以上の症例では、I型3期初期以上および中間型・II型網膜症へ有意に進行した (p<0.05)。3. PaCO<sub>2</sub> の最低値は、網膜症発生・進行とは相関が無かった。4. PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub>比の最高値が6.0以上の時には、I型3期初期以上および中間型・II型網膜症へ有意に進行した (p<0.05)。5. PaCO<sub>2</sub>の高値は、確かに網膜症進行の risk factor の1つとなりうるが、その影響は他の危険因子との関連の上で検討されなければならない。(日眼 91:390—396, 1987)

キーワード：未熟児網膜症，動脈血二酸化炭素分圧，動脈血酸素分圧，危険因子

### Abstract

We evaluated 46 premature infants with a birthweight of 1,500g or less to detect the relation of arterial partial carbon dioxide tension (PaCO<sub>2</sub>) levels to the occurrence and progression of retinopathy of prematurity (ROP). All of the infants were born during the 3years from 1982 to 1984, and admitted to the neonatal care unit of our university hospital. In the present study, PaCO<sub>2</sub> levels were always considered in relation to arterial partial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) levels which were measured simultaneously, because a high PaO<sub>2</sub> is believed to be one of the most important risk factors in ROP. Among the infants whose PaO<sub>2</sub> levels were controlled between 50 to 100mmHg, the incidence of stage 3 initial substage or more severe ROP was significantly higher in the infants with a PaCO<sub>2</sub> of 55mmHg or more than in those with PaCO<sub>2</sub> under 55mmHg. On the other hand, the PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub> ratio was calculated in all infants and compared with the severity of ROP. Stage 3 initial substage or more severe ROP developed frequently in infants with a maximum ratio of 6 or more, but no relationship whatsoever was found between the minimum ratio and ROP. From these results, we conclude that there is a possibility that the high PaCO<sub>2</sub> may be a risk factor of ROP, however the PaCO<sub>2</sub> level should

別刷請求先：〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1 名古屋市立大学医学部眼科学教室 市川 琴子

Reprint requests to: Kinko Ichikawa, M.D. Dept. of Ophthalmol., Nagoya City Univ. Medical School

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

(昭和61年12月16日受付) (Accepted December 16, 1986.)

always be evaluated together with PaO<sub>2</sub> when following premature infants and examining ROP. It should also be emphasized that the blood gases should be carefully controlled by neonatologists in the care of the premature infant. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91 : 390—396, 1987)

**Key words:** retinopathy of prematurity (ROP), arterial partial carbon dioxide tension (PaCO<sub>2</sub>), arterial partial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>), risk factor

## I 緒 言

近年、未熟児網膜症(ROP)発症・進行の risk factor の1つとして、動脈血二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>)が注目されているが、その危険域はもとより、網膜症との関連の有無についても、今だ定説を得るには至っていない。

Flower<sup>1)</sup>は、動物実験で、投与する吸入ガスを100%酸素(O<sub>2</sub>)単独とするよりも、10%二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)/90%O<sub>2</sub>とした方が発達途上にある周辺部網膜血管は異常構築を示すとし、PaCO<sub>2</sub>とROPとの関連を示唆した。Bauerら<sup>2)</sup>は、ROPのrisk factorとして28項目について検討し、最も強い相関は、PaCO<sub>2</sub>の最高値に認められ、次にPaCO<sub>2</sub>>50torrを満たす回数が関係すると述べた。Bossiら<sup>3)</sup>もPaCO<sub>2</sub>>50torr、又はPaCO<sub>2</sub>>55torrの回数が、ROP発生群では有意に多いことを示した。一方Kinseyら<sup>4)</sup>は、PaCO<sub>2</sub>とROPとは無関係とし、Shohatら<sup>5)</sup>は、PaCO<sub>2</sub><25torrの回数が多いほど、即ちPaCO<sub>2</sub>の低値がROP発生・進行と相関すると報告している。

そこで今回我々は、眼科的に管理をしてきた極小未熟児につき、ROP発生・進行と、PaCO<sub>2</sub>との関連を、PaO<sub>2</sub>についても考慮しつつ統計的に検討した。

## II 対象および方法

1982年1月1日から、1984年12月31日までの3年間に出生し、名市大NICUで管理された極小未熟児(出生体重1,500g以下)のうち、動脈血ガス分析値の得られた46例を対象とした。

動脈血は、臍帯動脈、橈骨動脈、側頭動脈等から適宜採取された。

病期分類は、1982年に発表された厚生省未熟児網膜症研究班の新分類に従い<sup>6)</sup>、両眼で進行度が異なる症例は、重症眼の病期で表した。

上記の対象各々について、入院中のPaCO<sub>2</sub>の動向を調べ、それらの最高値・最低値と、網膜症の発生・進行との関連を検討した。また、PaCO<sub>2</sub>とPaO<sub>2</sub>間の相互

影響についても考慮した。

## III 結 果

1. 出生体重別、在胎期間別、網膜症の発生・進行による分布(表1、表2、表3)

症例の41.3%が、出生体重1,000g以下であり、また在胎28週未満が示す割合も同数であった。I型2期以上の網膜症を発生したのは、全症例の78.2%であり、さらに43.5%が、I型3期初期以上および中間型・II型にまで進行した。

2. PaCO<sub>2</sub>単独と網膜症の発生・進行

1) PaCO<sub>2</sub>の最高値と網膜症の発生・進行(図1)

PaO<sub>2</sub>の如何に拘らず、PaCO<sub>2</sub>最高値のみに注目した場合には、網膜症発生・進行との間に有意差は無かつ

表1 出生体重別分布

出生体重(g)	症例数(%)
750以下	4(8.7)
751~1,000	15(32.6)
1,001~1,250	11(23.9)
1,251~1,500	16(34.8)
合 計	46(100.0)

表2 在胎期間別分布

在胎週数(週)	症例数(%)
28未満	19(41.3)
28~29	10(21.8)
30~31	9(19.6)
32~33	3(6.5)
34~35	2(4.3)
36~37	3(6.5)
合 計	46(100.0)

表3 網膜症の発生・進行による分布

網膜症		例数(%)
正常		9 (19.6)
I型	1期	1 (2.2)
	2期	16 (34.7)
	3期(初)	9 (19.6)
	3期(中)	6 (13.0)
中間型・II型		5 (10.9)
合計		46 (100.0)

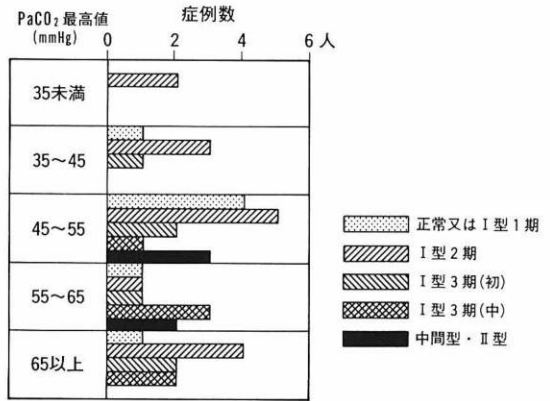


図3 60mmHg $\leq$ PaO<sub>2</sub><80mmHgにおけるPaCO<sub>2</sub>の最高値と網膜症の発生・進行

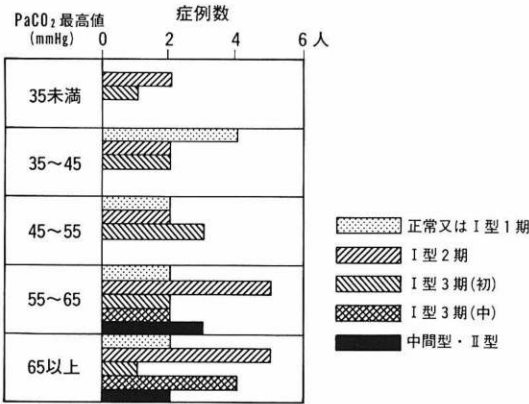


図1 PaCO<sub>2</sub>の最高値と網膜症の発生・進行

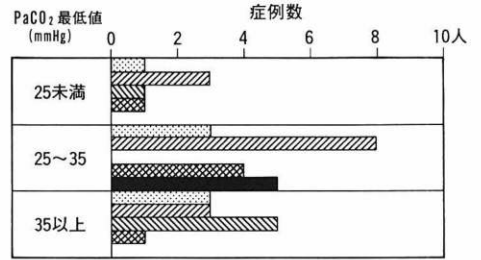


図4 60mmHg $\leq$ PaO<sub>2</sub><80mmHgにおけるPaCO<sub>2</sub>の最低値と網膜症の発生・進行

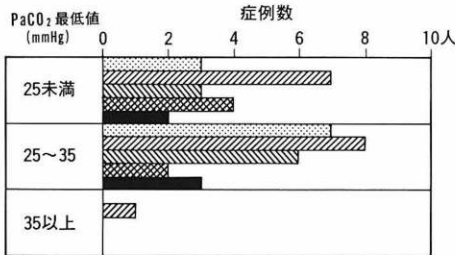


図2 PaCO<sub>2</sub>の最低値と網膜症の発生・進行

た。しかし、I型3期中期および中間型・II型にまで進行した症例のPaCO<sub>2</sub>最高値は、すべて55mmHg以上であった。

2) PaCO<sub>2</sub>の最低値と網膜症の発生・進行(図2) 特に相関関係は認められなかった。

3. 60 $\leq$ PaO<sub>2</sub><80mmHgにおける、PaCO<sub>2</sub>と網膜症の発生・進行

1) PaCO<sub>2</sub>と網膜症の発生・進行(図3)

ガス分析値として同時に得られたPaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>について、60 $\leq$ PaO<sub>2</sub><80mmHgの時のPaCO<sub>2</sub>の最高値と最低値の求められた症例は、46例中38例であった。そのうち、PaCO<sub>2</sub>最高値が55mmHg以上を呈したのは17例で、その10例(58.8%)が、I型3期初期以上および中間型・II型にまで進行したが、統計学的な有意差は無かった。

2) PaCO<sub>2</sub>の最低値と網膜症の発生・進行(図4) PaCO<sub>2</sub>単独の場合と同様、有意な相関関係は認められなかった。

4. 50 $\leq$ PaO<sub>2</sub><100mmHgにおける、PaCO<sub>2</sub>と網膜症の発生・進行

1) PaCO<sub>2</sub>の最高値と網膜症の発生・進行(図5)

PaO<sub>2</sub>の範囲を前述よりも広くした時(50 $\leq$ PaO<sub>2</sub><100mmHg)、同時に得られたPaCO<sub>2</sub>の最高値と最低値が求められた症例は、46例中43例であった。そのうち23症例のPaCO<sub>2</sub>最高値は55mmHg以上で、I型3期初期以上および中間型・II型への進行が、有意に多かった( $\chi^2=4.221$ , Yatesの修正による,  $p<0.05$ )。

2) PaCO<sub>2</sub>の最低値と網膜症の発生と進行 (図6)  
 有意な相関関係は、認めなかった。

5. 同時に得られた PaCO<sub>2</sub>と PaO<sub>2</sub>の動態 (図7, 図8)

図7はI型2期以下, 図8はI型3期初期以上, および中間型・II型にまで進行した症例の, 同時に得られた PaO<sub>2</sub>と PaCO<sub>2</sub>を, すべて plot したものである. 従って, 図7では26症例, 図8では20症例が示されている. 多くの値は, 50 ≤ PaO<sub>2</sub> < 100mmHg, しかも 30 ≤ PaCO<sub>2</sub> < 50mmHg を満たす枠内に存在するが, さらに図8では, 50 ≤ PaO<sub>2</sub> < 100mmHg, PaCO<sub>2</sub> ≥ 50mmHg を満たす値も多くなっている. また PaO<sub>2</sub> ≥ 100mmHg, 30 ≤ PaCO<sub>2</sub> < 50mmHg を満たす点も, 図

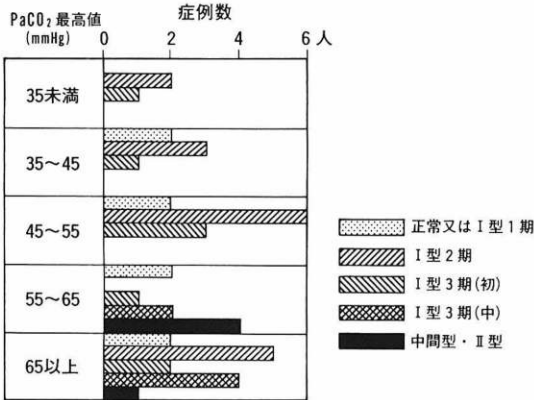


図5 50mmHg ≤ PaO<sub>2</sub> < 100mmHg における PaCO<sub>2</sub> の最高値と網膜症の発生・進行

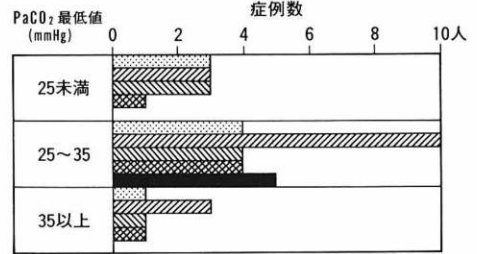


図6 50mmHg ≤ PaO<sub>2</sub> < 100mmHg における PaCO<sub>2</sub> の最低値と網膜症の発生・進行

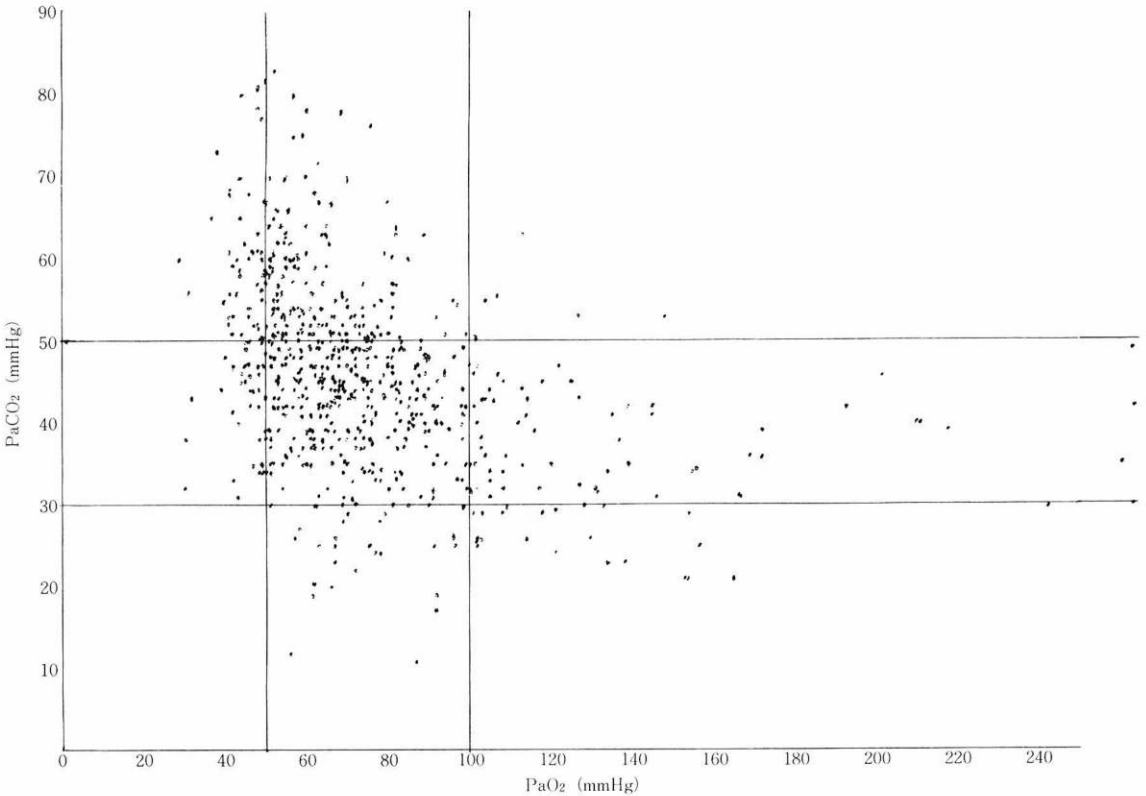


図7 同時に得られた PaCO<sub>2</sub>と PaO<sub>2</sub>の動態 (I型2期以下の26症例)

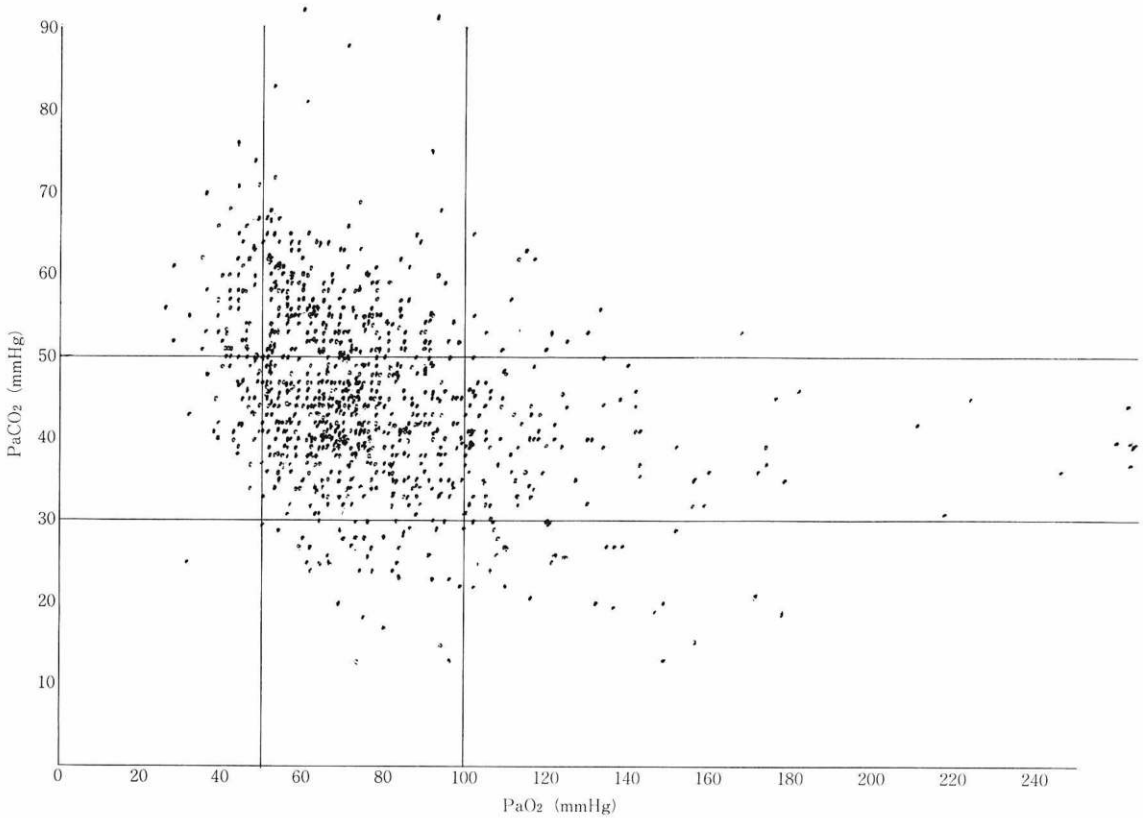


図8 同時に得られた PaCO<sub>2</sub> と PaO<sub>2</sub> の動態 (I 型 3 期初期以上及び中間型・II 型の 20 症例)

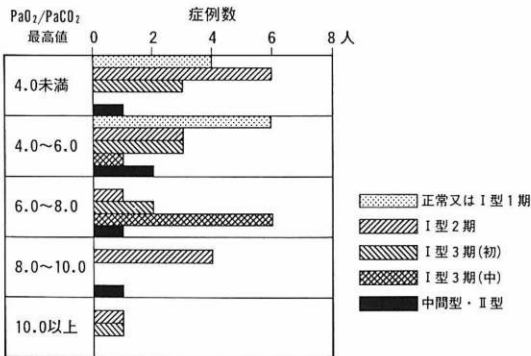


図9 PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub>の最高値と網膜症の発生・進行

8ではやや多い感がある。

6, PaO<sub>2</sub>とPaCO<sub>2</sub>との比(PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub>)と網膜症の発生・進行

1) PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub>の最高値と網膜症の発生・進行(図9)

同時に得られたPaO<sub>2</sub>とPaCO<sub>2</sub>の比の最高値が、6.0

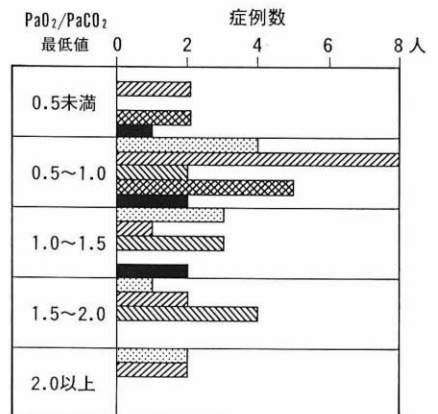


図10 PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub>の最低値と網膜症の発生・進行

以上を示す時には、I 型 3 期初期以上又は 3 期中期以上、および中間型・II 型への進行が有意に多かった ( $\chi^2=3.946$ ,  $p<0.05$ ,  $\chi^2=4.547$ , Yates の修正による,  $p<0.05$ ).

2) PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub>の最低値と網膜症の発生・進行 (図10)

I型3期中期以上および中間型・II型におけるPaO<sub>2</sub>とPaCO<sub>2</sub>の比の最低値は、すべて1.5未満であるが、特に軽症例と比べて有意差は無かった。

IV 考 按

新生児の血液ガス管理において、1971年の Committee on Fetus and Newborn の勧告<sup>7)</sup>では、PaO<sub>2</sub>は100 mmHg を越えてはならず、60mmHg から80mmHg の範囲に維持すべきとしている。しかし、PaCO<sub>2</sub>については規定しておらず、PaO<sub>2</sub>のみに関しても、実際にこの範囲内にすることは至難の技である。そこで名市大NICUでは、通常 PaO<sub>2</sub>は50mmHg から100mmHg、PaCO<sub>2</sub>は、30mmHg から50mmHg の範囲に維持する事を管理目標としてきた。

PaO<sub>2</sub>の如何を問わず、I型3期中期および中間型・II型にまで進行した重症例の PaCO<sub>2</sub>最高値がすべて55mmHg 以上を示したことは、網膜症の発生・進行を抑制するには、PaCO<sub>2</sub>を55mmHg 未満に管理する必要があることを示唆している。

PaCO<sub>2</sub>の網膜症に対する影響をさらに明らかにするために、PaO<sub>2</sub>の範囲を限定して、できる限りその影響を少なくすることを試みた。50 ≤ PaO<sub>2</sub> < 100mmHg の時、PaCO<sub>2</sub>の最高値が55mmHg 以上で網膜症が有意に重症化したことは、Bauer ら<sup>2)</sup>、Bossi ら<sup>3)</sup>の報告に一致する。一方、60 ≤ PaO<sub>2</sub> < 80mmHg の時には、PaCO<sub>2</sub>の最高値が55mmHg 以上で前述の傾向がみられたものの、有意差はなかった。これは、PaO<sub>2</sub>を上記範囲内に管理することが困難であるため、前記環境を満たす症例数が少なくなり、実態の把握が困難になるためだろうと考えた。以上から、やはり PaCO<sub>2</sub>が55 mmHg を越えることは網膜症発生・進行の危険があ

り、小児科医が未熟児を管理していく上で、改めて注意を喚起する必要がある点と思われる。

ところで、網膜症に対する影響として、PaO<sub>2</sub>とPaCO<sub>2</sub>のどちらが多く関与しているかを明らかにするため、PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub>の最高値と最低値を検討した。前述のように、PaCO<sub>2</sub>高値が強く影響するならば、比の最低値と網膜症が強く関係するのではないかと考えたが、実際には、比の最高値が6.0以上の時、有意に重症網膜症へ進行した。一方比の最低値については、統計学的有意差は無かった。正常範囲からの逸脱の程度が、PaCO<sub>2</sub>より PaO<sub>2</sub>の方が大きいため、単純に比をとること自体にも問題があるが、やはり PaO<sub>2</sub>の影響の方が大きい可能性があると思われる。

ここで、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>の動態と網膜末熟血管への作用との関係について考える。新生児 Hb は、その70%~80%が胎児型であるため、図11の示す胎児型 Hb-O<sub>2</sub> 解離曲線に従う。胎児型 Hb は成人型に比べて酸素との親和性が高いので、同じ PO<sub>2</sub>でも新生児では遊離酸素が少ない。ここで、PCO<sub>2</sub>が上昇すると pH が低下す

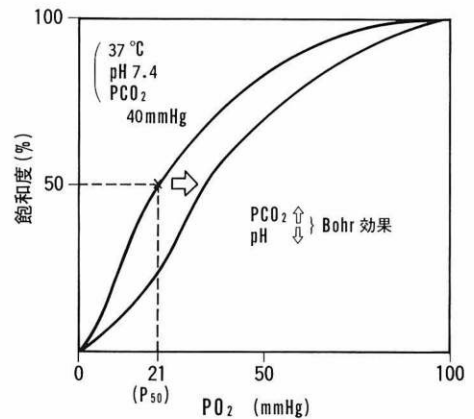


図11 Hb-O<sub>2</sub>解離曲線 (胎児型 Hb)

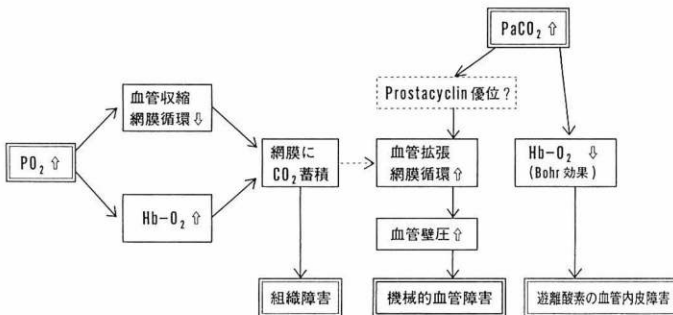


図12 PO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>が高値を示した時の網膜末熟血管への作用

るため、Bohr 効果によって曲線は右方移動する。これを網膜未熟血管への作用の一つとして考えたのが、図12である。これは、何人かの研究者の報告<sup>11)3)8)</sup>をもとに図式化したものである。

まず、 $\text{PaCO}_2$ が上昇すると、血管が拡張し網膜循環血液量が増加する。また発達途上にある未熟血管は、その末梢において壁にかかる圧が最小となるように、細動脈血管の収縮によって調整されているが、 $\text{PaCO}_2$ が上昇すると、それとは相反する影響を与えるため、毛細血管にかかる圧は上昇し、壁は過大に進展して、機械的障害を受ける。また pH 低下も起こるため、図11に示すように遊離酸素が増加し、血管内皮は直接酸素毒性の影響を受ける。さらに  $\text{PaO}_2$ が高い時には、網膜血管が収縮するために、循環血液量は減少し、 $\text{Hb-O}_2$ 飽和度も増加して、 $\text{Hb}$ と  $\text{CO}_2$ の結合は少なくなる。このため組織に二酸化炭素や老廃物が蓄積し、栄養障害性の血管障害が起こるか、この状態の長期化により  $\text{PaCO}_2$ 増加を起こして、前述の経過を辿ることになる。こうして3つのメカニズムのいずれかが単独に、又は相互に影響しあって網膜未熟血管が障害され、のちに血管新生を起こしてくることが予想される。

以上から、 $\text{PaCO}_2$ の高値、特に55mmHg 以上を呈することは、確かに網膜症進行の risk factor の1つになりうるが、常に他因子との関係、特に  $\text{PaO}_2$ との関係の上で考慮しなくてはならないことを推論した。今後さらに症例数を増やして検討を続けたいと考えている。

終わりに、本学小児科の和田教授をはじめ同教員各位

の御協力に感謝の意を表し、厚生省心身障害研究費補助金の援助を受けたものであることを付記します。

#### 文 献

- 1) **Flower RW**: A new perspective on the pathogenesis of retrolental fibroplasia: The influence of elevated arterial  $\text{pCO}_2$ , in Retinopathy of Prematurity Conference Syllabus: 20—45, Dec 4—6, 1981.
- 2) **Bauer CR, Widmayer SM**: A relationship between  $\text{PaCO}_2$  and retrolental fibroplasia, abstracted. *Pediatr Res* 15: 649, 1981.
- 3) **Bossi E, Körner F, Zulauf M**: Retinopathy of prematurity (ROP): Risk factors—A statistical analysis with matched pairs, in Retinopathy of Prematurity Conference Syllabus: 536—539, Dec 4—6, 1981.
- 4) **Kinsey VE, Arnord HJ, Kalina RE, et al**:  $\text{PaO}_2$  levels and retrolental fibroplasia: A report of the cooperative study. *Pediatrics* 60: 655—668, 1977.
- 5) **Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al**: Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatrics* 72: 159—163, 1983.
- 6) 馬嶋昭生: カラーアトラス眼底図譜(松井瑞夫, 馬嶋昭生編). 東京, 日本醫事新報社, 47—50, 1984.
- 7) Committee on Fetus and Newborn: Oxygen therapy in the newborn infant. *Pediatrics* 47: 1086—1087, 1971.
- 8) **Wolbarsht ML, George GS, Kylstra J, et al**: Does carbon dioxide play a role in retrolental fibroplasia? *Pediatrics* 70: 500—501, 1982.