

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に関する研究 (II) (図4, 表8)

市川 琴子・馬嶋 昭生・塚本 純子 (名古屋市立大学眼科学教室)

Statistical Study on the Partial Pressure of Arterial Blood
Carbon Dioxide as a Risk Factor in Retinopathy of Prematurity

Kinko Ichikawa, Akio Majima, Junko Tsukamoto*

*Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School

要 約

1982年1月1日から1987年3月31日までに出生した出生体重1,500g以下の極小未熟児75例について未熟児網膜症(ROP)の発生・進行と動脈血二酸化炭素分圧(PaCO_2)やpHとの関係を単独で検討するとともに諸種の因子も考慮して多変量解析を行い、以下の統計学的結果を得て考察を加えた。単独因子の検討では、 PaCO_2 の最高値が45mmHg以上の時、及びpHの最低値が7.2未満の時、厚生省分類でI型3期初期以上への進行が有意に増加した。独自に考案したROPの重症度指数を従属変数とし、ROPの危険因子を説明変数とした重回帰分析で逐次変数選択を行ったところ、在胎週数、呼吸窮迫症候群が選択されたが、 PaCO_2 やpHとの関連は見い出せなかった。その原因として、種々の説明変数の間で情報の重なり合いがあるため実際には有意な関連があっても、今回の検討では選択されなかった可能性など統計上の問題も加味されており、今後さらに検討を要する。(日眼 92: 2143—2149, 1988)

キーワード: 未熟児網膜症, 動脈血二酸化炭素分圧, 多変量解析, 重症度指数, 危険因子

Abstract

We carried out a statistical analysis with the chi-square test on 75 premature infants with a birthweight of 1,500g or less, who were born from January 1, 1982 through March 31 1987 and admitted to the neonatal care unit of Nagoya City University Hospital. The objective was to evaluate the relation of the partial pressure of arterial blood carbon dioxide (PaCO_2) and arterial blood pH (pH) levels to the occurrence and progression of retinopathy of prematurity (ROP). Multi-regression analysis was also used to study how important PaCO_2 levels and pH levels were as risk factors of ROP. This analysis consisted of 23 independent variables, which were considered potential risk factors of ROP, and a dependent variable of the severity index of ROP, which was established by us. The incidence of "mild" stage 3 by the international classification of ROP or more severe ROP was significantly higher in infants with a PaCO_2 of 45mmHg or more than in those with a PaCO_2 under 45mmHg ($p < 0.05$). "Mild" stage 3 or more severe ROP developed significantly more often in infants with a blood pH under 7.2 than in those with a pH of 7.2 or more. In the multi-regression analysis with the stepwise forward selection method, gestational age and respiratory distress syndrome were selected as important risk factors of ROP, but PaCO_2 and pH levels, even if they were high or low, were not selected at all. These inconsistent results may be due to some statistical problems. For

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
(昭和63年8月31日受付, 昭和63年10月3日改訂受理)

Reprint requests to: Kinko Ichikawa, M.D. Dept. of Ophthalmol., Nagoya City Univ. Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

(Received August 31, 1983 and accepted in revised from October 3, 1988)

example, our own severity index has a tendency toward overestimation of various data of infants with “plus” disease, so if they have biased data, the truth becomes concealed. Furthermore, when one risk factor consists of certain information, other factors with similar information are not selected with the stepwise forward selection method. From now on, we shall pay attention to these points to try to clarify the particularly important risk factors in order not to induce severe ROP even in very low birthweight infants. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 2143—2149, 1988)

Key words: Retinopathy of prematurity (ROP), Partial pressure of arterial blood carbon dioxide (PaCO_2), multi-regression analysis, Severity index, Risk factor

I 緒 言

動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO_2) の高さが、未熟児網膜症 (ROP) の発生・進行に何らかの関連があることは、近年多くの研究者によって主張されてきた^{1)~4)}。我々もすでに PaCO_2 が 55mmHg 以上の時、ROP が重症化しやすいことを報告した⁵⁾。しかし、他の危険因子の中での PaCO_2 の位置づけについては、まだ十分に検討されていない。そこで今回は症例数をさらに増やして、前回と同様 PaCO_2 との関連を統計学的に検討するとともに、種々の危険因子と ROP の発生・進行との関連について、特に動脈血ガス分析値に注目して多変量解析を行った。

II 対象および方法

1982年1月1日から1987年3月31日までに出生し、名市大 NICU で管理された、出生体重1,500g 以下の極小未熟児のうち、動脈血ガス分析値が得られ、退院後も経過観察のできた75例を対象にした。

動脈血は、前回と同様に⁵⁾、臍帯動脈、橈骨動脈、側頭動脈等から適宜採取された。ROP の病期分類は厚生省分類を使用し、両眼で進行度の異なる症例は、重症眼の病期で表した。

上記の対象それぞれに対して前回と同様に、経過中の PaCO_2 の最高値・最低値および pH の最低値と ROP の発生・進行との関連について、 χ^2 検定を行った。まず動脈血酸素分圧 (PaO_2) とは無関係に PaCO_2 だけについて検討し、次に PaO_2 が呼吸管理の上で適切と考えられる範囲にある時に同時に得られた PaCO_2 の最高値について調べた。ガス分析データが2つ以下しか得られない症例では、最高値・最低値が出せないため、この検討からは除外した。また、規定した PaO_2 の範囲によっても該当する症例が異なるため、それぞれの検討に使用した例数は若干異なる。さ

表1 Severity Index (Flynn JT, et al. 1987)⁶⁾

Variable	Description	Weight
Location	Posterior pole	
	Macula region	18
	Macula to equator	10
	Anterior to equator	2
Extent	Full circumference	
	14 clock hrs	12
	Between 6 and 12 clock hrs	8
	Less than 6 clock hrs	2
Vascular tortuosity	Extending to disc	
	Primary branches of arcade	2
	Region of shunt	1
NVMs	Large NVM	
	Region of shunt, vitreous, over retina	3
	NVM > 1DD	2
	NVM < 1DD	1

NVM = neovascular membranes; DD = disc diameter.

らに、動脈血ガス分析値をはじめとして、一般に ROP の危険因子と考えられている種々の項目を説明変数とし、ROP の重症度を従属変数とした重回帰分析を行った。

重症度については、Flynn ら⁶⁾が1987年に提唱した severity index (SI) (表1) を参考にして独自の重症度指数を考案した(表2)。Flynn らの SI に使用された location, extent の項目に加えて、網膜光凝固術施行の有無および ROP の厚生省分類についても点数を規定し、その総和で重症度を推測した。

III 結 果

I. 動脈血ガス分析値と ROP の発生・進行

1. 出生体重別、在胎期間別、ROP の発生・進行による分布(表3、表4、表5、表6)

極小未熟児75例のうち、出生体重1,000g 未満の超未熟児は29例で、全症例の38.7%を占め、在胎週数が28

表2 ROP重症度指数(名市大)

項 目			点数
・位置	国際分類	Zone I	16
		Zone II	8
		Zone III	2
・範囲	全周の6時間以上		16
		6時間未満	10
		無	2
・網膜光凝固	施行		8
		無	2
・厚生省分類	正常	I型 1期	4
		2期	8
		3期初期	16
		中期	32
		中間型	64
		II型	128

表3 出生体重別分布

出生体重(g)	症例数(%)
750以下	7(9.3)
751~1,000	23(30.7)
1,001~1,250	22(29.3)
1,251~1,500	23(30.7)
合 計	75(100.0)

表4 在胎期間別分布

在胎週数(週)	症例数(%)
28未満	30(40.0)
28~29	17(22.7)
30~31	16(21.3)
32~33	6(8.0)
34~35	3(4.0)
36~37	3(4.0)
合 計	75(100.0)

週未満の症例は30例であった。

ROPの発生・進行に関してはI型2期以上の症例は58例(77.4%)で、さらに網膜光凝固術等が考慮されるI型3期中期以上、または中間型・II型にまで進行した症例は21例(27.9%)であった。また、超未熟児29例は全例ROPを発症し、そのうち15例(51.8%)はI型3期中期以上に進行した。

2. PaCO₂最高値とROPの発生・進行

表5 極小未熟児における網膜症の発生・進行

網 膜 症		例数(%)
正 常		16(21.3)
I型	1期	1(1.3)
	2期	22(29.5)
	3期(初)	15(20.0)
	3期(中)	16(21.3)
中間型・II型		5(6.6)
合 計		75(100.0)

表6 超未熟児における網膜症の発生・進行

網 膜 症		例数(%)
正 常		0(0.0)
I型	1期	0(0.0)
	2期	6(20.7)
	3期(初)	8(27.5)
	3期(中)	10(34.6)
中間型・II型		5(17.2)
合 計		29(100.0)

まず、PaO₂を規定せずにPaCO₂のみについて検討し、次にPaO₂が呼吸管理上適切と考えられる範囲にある時のPaCO₂の最高値について調べた。

1) PaO₂を規定しないとき (n=70) (図1)

PaCO₂の最高値が45mmHg以上のとき、I型3期初期以上に進行する症例が有意に増加し (p<0.05, $\chi^2=4.9722$)、特に55mmHg以上の時には、3期中期以上の重症網膜症への進行が有意に増加した (p<0.01, $\chi^2=14.5332$)。

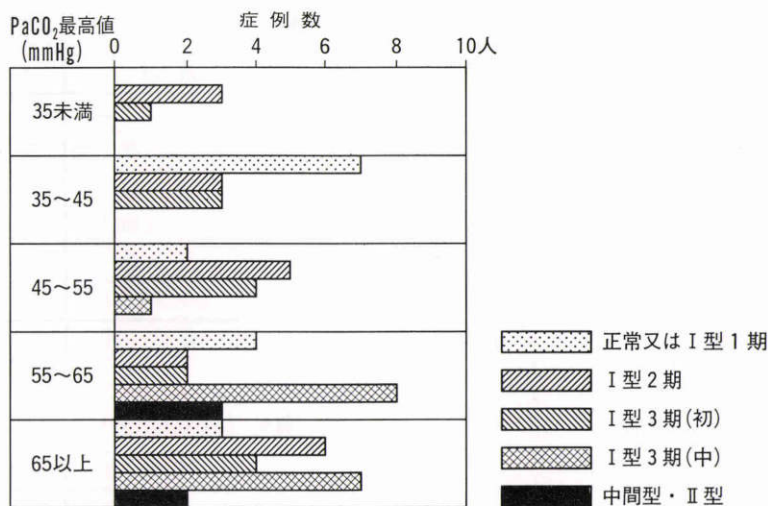
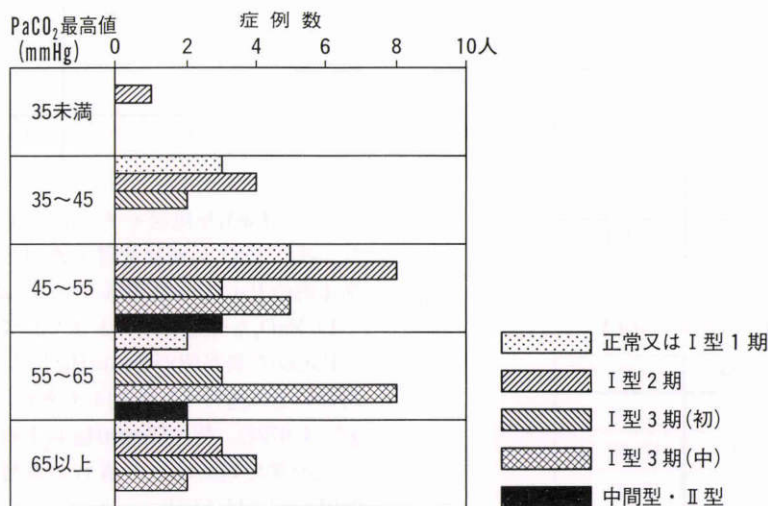
2) 60mmHg≤PaO₂<80mmHgに規定したとき (n=61) (図2)

PaCO₂の最高値が45mmHg以上の時、I型3期初期以上または中期以上へ進行する症例が有意に増加した (p<0.05, $\chi^2=4.4677$ およびp<0.05, $\chi^2=4.6997$)。

3) 50mmHg≤PaO₂<100mmHgに規定したとき (n=65) (図3)

PaCO₂の最高値が55mmHg以上の時、I型3期初期以上または中期以上へ進行する症例が有意に増加した (p<0.01, $\chi^2=6.6604$ およびp<0.01, $\chi^2=11.0151$)。

3. PaCO₂の最低値とROPの発生・進行

図1 PaCO₂の最高値と網膜症の発生・進行 (n=70)図2 PaCO₂の最高値と網膜症の発生・進行 (60mmHg ≤ PaO₂ < 80mmHg) (n=61)

PaO₂の範囲にかかわらず、PaCO₂の最低値とROPの発生・進行との間に関連は認められなかった。

4. pHの最低値とROPの発生・進行(n=70)(図4)
pHの最低値が7.2未満の時、I型3期初期以上へ進行する症例が有意に多かった($p < 0.05$, $\chi^2 = 4.8214$).

II. 多変量解析(重回帰分析)

一般にROPの発生・進行の危険因子と考えられている種々の項目に動脈血ガス分析値(特に経過中の最高値・最低値)を加えた23因子を説明変数とし(表7), ROPの重症度を従属変数として重回帰分析を行い、主としてPaCO₂, pHの危険因子としての重要性を検討

した。表に示す23因子の中で、項目(12)(13)(14), (15)(17), (16)(18)の3群については、PaCO₂単独を検討した時と同様、PaO₂の範囲を規定しない群、PaO₂が60mmHg以上80mmHg未満の群、50mmHg以上100mmHg未満の群の各々に特異的な因子とし、その他の16因子についてはどの群にも共通とした(表8)。このようにして3通りの重回帰分析を行ったが、変数選択にあたっては、変数増減法による逐次変数選択法を使用した。

ROPの重症度については、ROP非発症例の8点からII型の168点までの間にわたって広く分布した。

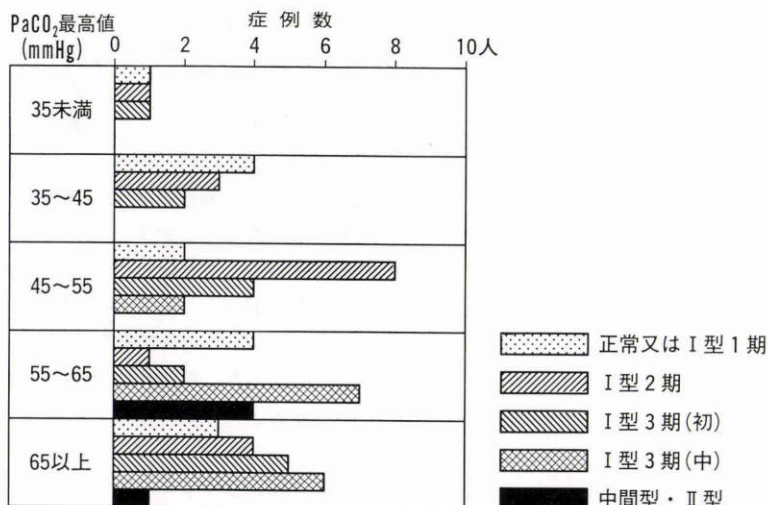
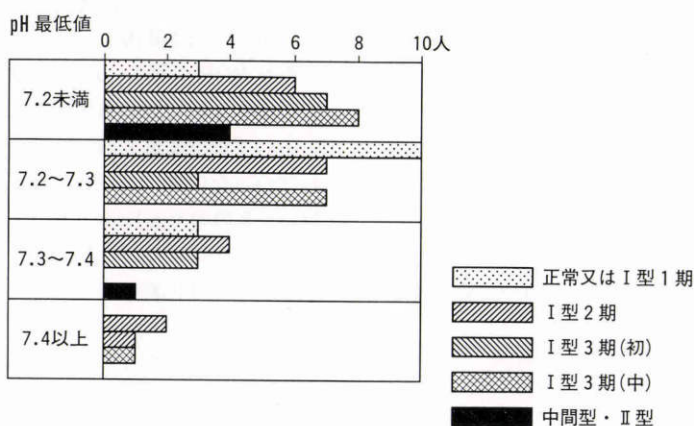
図3 PaCO₂の最高値と網膜症の発生・進行 (50mmHg ≤ PaO₂ < 100mmHg) (n=65)

図4 pHの最低値と網膜症の発生・進行 (n=70)

このようにして行った重回帰分析では、規定した PaO₂ の範囲にかかわらず、在胎週数 (偏 t 値: -5.8188), 呼吸窮迫症候群 (偏 t 値: -1.9946) が ROP 発生・進行に重要な危険因子として選択されたが、PaCO₂ をはじめとするガス分析値はどれも選択されなかった

IV 考 按

前回検討した46症例に加えて、今回はさらに2年間の症例もあわせて全75症例について検討したため、かなり正確な統計量が得られることとなった。PaO₂ の範囲を限定して、前回有意差を認めた PaCO₂ の最高値と ROP の発生・進行との関連を検討したところ、PaCO₂

が55mmHgを越えると、有意に重症網膜症へ進行するという結果を得た。これは Bossi ら¹⁾, Bauer ら²⁾, Katzman ら³⁾, 津山⁴⁾が報告してきたように、PaCO₂ が高いほど ROP が進行するとの結果とも合致するものである。さらに今回の検討では、PaCO₂ が45mmHgを越えた時も、ROP は重症化するという結果が得られた。当院 NICU では、PaCO₂ の理想値を35mmHg 以上45mmHg 以下としながらも、その管理の困難さから実際には30mmHg 以上50mmHg 以下を管理目標としている。しかし上記の結果から、ROP の発生・進行については、PaCO₂ の安全域はかなり狭いことがわかり、呼吸ガス管理は非常に綿密にする必要があることを実感した。PaCO₂ がいかにして未熟な網膜の血管に作用

表7 ROP の危険因子として考慮した項目

(1) 入院時の低体温 (無: 0, 有: 1)
(2) チアノーゼ (無: 0, 末梢のみ: 1, 全身: 2)
(3) 当院 NICU へ入院するまでの時間 (分)
(4) 出生場所 (当院: 0, 他院: 1)
(5) Apgar スコア (1 分) (0~10点)
(6) 出生体重 (g)
(7) 在胎週数 (週)
(8) 交換輸血 (無: 0, 有: 1)
(9) PaO ₂ 最高値 (mmHg)
(10) PaO ₂ 最低値 (mmHg)
(11) (PaO ₂ 最高値/PaO ₂ 最低値) 比
(12) PaCO ₂ 最高値 (mmHg)
(13) PaCO ₂ 最低値 (mmHg)
(14) (PaCO ₂ 最高値/PaCO ₂ 最低値) 比
(15) PaCO ₂ 最高値 (60mmHg ≤ PaO ₂ < 80mmHg) (mmHg)
(16) PaCO ₂ 最高値 (50mmHg ≤ PaO ₂ < 100mmHg) (mmHg)
(17) PaCO ₂ 最低値 (60mmHg ≤ PaO ₂ < 80mmHg) (mmHg)
(18) PaCO ₂ 最低値 (50mmHg ≤ PaO ₂ < 100mmHg) (mmHg)
(19) (PaO ₂ /PaCO ₂) 比の最高値
(20) (PaO ₂ /PaCO ₂) 比の最低値
(21) Ht < 30% を示す日数 (日)
(22) 呼吸窮迫症候群 (無: 0, 有: 1)
(23) pH 最低値

表8 説明変数—()内の数字は表7の項目に一致

- 1) PaO₂ を規定しないとき
(1)~(11), (19)~(23)+(12)(13)(14)
- 2) 60mmHg ≤ PaO₂ < 80mmHg に規定したとき
(1)~(11), (19)~(23)+(15)(17)
- 3) 50mmHg ≤ PaO₂ < 100mmHg に規定したとき
(1)~(11), (19)~(23)+(16)(18)

するかについての推論は、前回の報告で述べたとおりである⁵⁾。

次に種々の危険因子を説明変数, ROP 重症度を従属変数とした重回帰分析について述べる。ROP の重症度として、前述のように独自に考案した重症度指数を使用した。それに対する Flynn の severity index は、国際分類等を基本として考慮されたわけではなく、別個の index として扱っているため、これまでの公式分類が生かされないことになる。そこで我々は、重症度指数の項目内に厚生省分類を組み入れ、さらに厚生省分類で異なる stage にあるものが、重症度指数では同じ点数ということが起こらないよう、十分配慮した。また原則として、点数を2の累乗形としたのは、程度が一段階異なるだけでも、ROP の活動期・瘢痕期をと

一方、今回説明変数として使用した種々の項目は、一般には ROP の発生・進行の危険因子として認識されているが、それぞれ単独に ROP との関連を χ^2 検定で検討すると、すべてに重症網膜症との関係が得られるわけではない。その点、我々も参加した日本の多施設における共同研究の結果を検討した永田ら⁷⁾の方法とやや異なる。我々の解析では、在胎週数、呼吸窮迫症候群の二者が選択されたが、ガス分析値は PaO₂, PaCO₂, pH のいずれも選択されなかった。永田ら⁷⁾は、p 値0.05以下で発生に影響を及ぼしているのは出生体重、酸素投与、呼吸窮迫症候群、在胎週数、無呼吸発作の5因子であり、治療を必要とする重症化に関するものは、p 値0.05以下をとると在胎週数、呼吸窮迫症候群、酸素投与の3因子であったと述べている。検討した項目も多変量解析の方法も我々とはすべて異なるため、対等には比較できないが、我々の検討で選択された2項目に関しては、多施設の報告でも挙げられており、明らかな危険因子と言える。

また ROP の発生・進行について在胎週数が関与していることは周知の事実であるが、同様に重視されているのが出生体重である。今回の検討でそれが選択されなかったのは、1,500g 以下という極小未熟児だけを扱い、その中でも1,000g 前後の比率が多く、体重差があまり無かったことと関連しているのではないと思う。一方、呼吸窮迫症候群は低酸素血症と呼吸障害を有するために、人工換気が必要とするが、圧設定や濃度設定が適切であっても、定期的な気管内吸引操作中に起こる酸素濃度の変化、離脱(weaning)中に起こる動脈血ガス分圧の変化等、管理上困難な問題が多く、そのために ROP が発生・進行するであろうことは容易に想像できる。

一方今回の解析では、PaO₂, PaCO₂, pH 等についての項目は、すべて選択されなかった。この原因として次の3つが考えられる。第1は、今回使用した重症度指数は、特に中間型・II型のような重症網膜症では高い点数となるため、それらの症例のもつデータは全体の結果に対して大きな影響を与える。そのデータの中で偏りはなかったか否かという問題がある。第2に、重症度指数に対して単寄与率の高い項目が選択され、その項目と共有情報を多く持つ他の項目は、たとえ重症度指数との単寄与率がかなり高くても選択されてこないという、全く統計学上の問題が根源にある可能性も考えられる。さらに第3としては、確かにガス分析値が重症度指数と関連のない場合である。ただしこれ

は考えにくいことであると思う。

未熟な網膜で出生してくることにについては致し方がないとしても、その後の管理次第でROPをせめて軽症化することが可能ならば、管理法の基準が徹底し管理器械の進展がみられる現在において、新生児管理医と眼科医とが緊密に連絡を取りあっていくことは、当然の義務である。今回 PaCO_2 、pH 等の危険因子としての重要性の程度を同定することはできなかったが、前述の観点につき再検討を加える予定である。

本研究は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) 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.
- 2) Bauer CR, Widmayer SM: A relationship

between PaCO_2 and retrolental fibroplasia, abstracted. *Pediatr Res* 15: 649, 1981.

- 3) Katzman G, Satish M, Krishnan V, et al: Comparative analysis of lower and higher stage retrolental fibroplasia (RLF), abstracted. *Pediatr Res* 16: 249A, 1982.
- 4) 津山嘉一郎, 津山弥生, 土屋清一: 未熟児網膜症と血液ガス分析 (2). *臨眼* 41: 818—819, 1987.
- 5) 市川琴子, 馬嶋昭生, 加藤寿江他: 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_2) に関する研究 (I). *日眼* 91: 390—396, 1987.
- 6) Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN, et al: Retinopathy of prematurity—Diagnosis, severity, and natural history. *Ophthalmology* 94: 620—629, 1987.
- 7) 永田 誠, 寺内博夫, 竹内 篤他: 多施設における未熟児網膜症の研究—その1. 極小未熟児における未熟児網膜症の発症と治療成績. *日眼* 92: 646—657, 1988.