多施設によ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（図5，表6）

永田　誠・寺内　博夫・竹内　篤（天理よろづ相談所病院）
江口甲一郎・多田　桂一・藤岡　健三（江口眼科病院）
大島　崇（国立小児病院）
馬嶋　昭生・加藤　寿江・市川　琴子・塚本　純子（名古屋市立大学医学部）
鶴岡　祥彦・永田　啓（滋賀医科大学）
小林　誉典・大熊　紘・上原　雅美（関西医科大学）
米本　寿史・浜田　陽（近畿大学医学部）
大本　達也・斎藤　喜博・渡辺　晶子・趙　容子（大阪大学医学部）
高山　昇三・竹内　晴子・谷　恵美子・世良　桂子
福井　聖架・治村　隆文・山本　節（兵庫県立こども病院）
田淵　昭雄・市橋　宏亮・滝島　宏美（川崎医科大学）
内田　璞・山口　玲（倉敷中央病院）
大島　健司・清沢　崇晃・加藤　整（福岡大学医学部）

Multicenter Prospective Studies of Retinopathy of Prematurity

I. Incidence and Results of Treatment

Makoto Nagata, Hiroo Terauchi, Atsushi Takeuchi
Tenri Hospital
Koichiro Eguchi, Keiichi Tada, Kenzo Fujioka
Eguchi Eye Hospital
Takashi, Oshima
National Children's Hospital
Akio Majima, Toshie Kato, Kinko Ichikawa, Junko Tsukamoto
Nagoya City University Medical School
Yohihiko Tsuruoka, Satoru Nagata
Shiga University of Medical Science
Takanori Kobayashi, Hiroshi Ohkuma, Masami Uehara
Kansai Medical University
Hisashi Yonemoto, You, Hamada
Kinki University School of Medicine
Tatsuya Oomoto, Yoshihiro Saito, Akiko Watanabe, Yoko Cho
Osaka University Medical School
Shozo Takayama, Haruko Takeuchi, Emiko Tani, Yoshiko Sera, Kiyoka Fukui, Takafumi Jimura and Misao Yamamoto
Hyogo Children's Hospital

別刷請求先：632　奈良県天理市三島町200　天理よろづ相談所病院眼科　永田　誠　（昭和62年11月13日受付）
Reprint requests to: Makoto Nagata, M.D.　Department of Ophtholmology, Tenri Hospital Tenri 632, Japan
(Accepted November 13, 1987)

Akio Tabuchi, Hirosuke Ichihashi, Hiromi Takishima
Kawasaki Medical School
Sunao Uchida, Rei Yamaguchi
Kurashiki Central Hospital
Kenji Oshima, Takaaki Kiyosawa, Hitoshi Kato
School of Medicine, Fukuoka University

要　約

わが国における未熟児網膜症発症の現状の把握と，本症の重症活動期病変に対して積極的治療を行うという基本姿勢のもとで失明を含む重症瘢痕期病変の発生の実態を把握するための prospective study を計画し，実行した．12施設（14施設）の1984年，1985年における出生体重1,500g 以下の極小未熟児，超未熟児の連続症例を一定のプロトコルに従って観察し，必要と判定された症例には光凝固，又は冷凍凝固治療を行った．参加全施設の未熟児平均生存率は現在の世界の水準に達するものであった．未熟児網膜症発症率は60%と，かなり高いものであったが，全症例の10.8%に行われた治療の結果3度以上の重症瘢痕形成率は1.0%，両眼完全失明率は0.7%と無治療の欧米の報告のそれを下回るものであった．発症率および治療を必要とするような重症化に影響を及ぼす諸因子について多変量解析を行った．治療を必要とする未熟児網膜症の重症化には調査した15因子のうち在胎週数，呼吸窮迫症候群，酸素投与の有無，出生体重，交換輸血の順に影響していることが示された．（日眼　92：646—657，1988）

キーワード：未熟児網膜症，多施設，生存率，発症率，重症瘢痕形成率

Abstract

A Multicenter prospective study was carried out at 12 institutions (14 hospitals) in Japan to evaluate the incidence and prognosis of retinopathy of prematurity (ROP) with the basic policy that the severe progressive "plus" disease should be treated with the use of photocoagulation, cryotherapy, or combination of the two. From January 1984 to December 1985, six hundred infants with birthweights of 1500g or less were registered and the fundus findings were documented and followed-up in accordance with the protocol of the International Classification of Retinopathy of Prematurity with minor exceptions. Average survival rate of infants weighing less than 1,000g was 60.3% and 91.9% for the infants weighing 1,000g to 1,499g. This survival rate was considered to be comparable to current international levels. The incidence rate of ROP was 60.0% and 65 cases with progressive Stage 3 + ROP were treated. Grade III to V cicatricial RLF (Reese classification) ensued in 6 cases (1.0%) and bilateral blindness occurred in 4 cases (0.7%) In order to find out risk factors contributing to severe ROP, a multivariate analysis technique was employed. Gestational age, RDS, oxygen supplementation, birth weight and history of exanguino-transfusion were among the top five variables in the prediction of severe ROP. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92 : 646—657, 1988)

Key words: ROP, Multicenter prospective study, survival rate, incidence rate, cicatricial RLF

I 緒　言

周産期医学の進歩と共にわが国では重症瘢痕期病変を残す未熟児網膜症の症例の数が昭和50年代に入ってから明らかに減じているという印象を受ける．しかし，一方では極小未熟児，超未熟児の生存率が向上し，これらの低出生体重児における未熟児網膜症の発症率は高く，特に重症瘢痕に至る可能性の多いII型網膜症の増加が警告されてきた[1]．

わが国では本症活動期病変の光凝固並びに冷凍凝固による治療が比較的早くから行われ，昭和50年には厚生省未熟児網膜症研究班による本症の診断治療基準が発表され[2]，その後はほぼこれに基づいた治療が行われてきた．

しかし，昭和40年代の後半より始まった未熟児網膜症訴訟の影響もあって，本症の活動期病変に対する積極的治療の意義について疑義を表明する意見も現れた．

一方欧米においては，極小未熟児，超未熟児の生存率の向上に伴って再び重症瘢痕期病変が増加してきたために[3]，かつては殆ど無視されていた本症の活動期病変に対する治療の追試が行われ始め，初期の無効報告から[4]，次第にその有効性を認める報告が相次ぎ[5)~10)]，現在米国では冷凍凝固治療に関するコントロールスタディが進行中である[11]．わが国においては活動期病変の治療についてこのような形でのコントロールスタディは，現在の社会情勢の下では行い難い事情があり，これに代わるものとして，活動期病変に対する積極的治療を行うという基本的姿勢の下でわが国における本症発症の現状，失明を含む重症瘢痕期病変の発生の実態を把握し，治療効果を評価する必要性が痛感されていた．この目的のためには，多施設における，一定のプロトコルに従った極小未熟児，超未熟児の観察治療により，一定期間に得られた多数症例の結果を評価する prospective study が必要である．

そこでわれわれは1983年独自にプロトコルの作製を始め，1984年よりこれに従って各施設の症例の診断治療を開始した．

1984年，1985年の参加施設における未熟児症例のうち，出生体重1,500g 以下の症例数が600例を越したのでこれで症例の登録は中止し，整理分析を開始した．今回は主にその活動期病変についての成績を報告する．

II　参加施設

参加施設は江口眼科病院（函館共愛会病院，函館協会病院，函館中央病院，函館五稜郭病院），国立小児病院，名古屋市立大学医学部，滋賀医科大学(甲賀病院)，関西医科大学，近畿大学医学部（近畿大学付属病院，阪和病院），大阪大学医学部(淀川キリスト病院，母子保健センター)，天理よろづ相談所病院，兵庫県立こども病院，川崎医科大学，倉敷中央病院，福岡大学医学部

以上12施設14病院である．(江口眼科病院の管理した

病歴

施設名：
病院所在地：
病院電話番号：

患者番号：
住所：
電話番号：
氏名：
性別：男，女
誕生日：昭和　　年　　月　　日
在胎週数：
出生体重：　　gm
早産の理由（母体）：
単胎，双胎，多胎
患児の全身状態：
　無呼吸発作の程度：頻回，軽度，無
　RDS：有，無
　交換輸血：有，無　　輸血回数：
　手術の有，無　　手術名：
　ビタミンE投与の有，無　　投与量：　　投与法：　　投与回数：
　その他の投薬：ステロイド，インダシン，ネオフィリン　　特に無し
　酸素投与：生後　　日より生後　　日まで合計　　日
　血中酸素分圧（PaO2）：最高　　mm 水銀柱，最低　　mm 水銀柱
　経皮酸素モニター使用の有，無　　PTcO2：最高　　mm 水銀柱，最低　　mm 水銀柱
　その他参考事項：

図1　症例記録シート1，病歴

4病院は1施設1病院として数え，近畿大学医学部の担当した2病院は1施設2病院として，また大阪大学医学部の担当した2病院は1施設2病院として計上した．）

III　記録方法

登録症例毎に病歴（図1），入院中患者記録（図2），治療記録（図3），退院後経過観察記録（図4）よりなる一定様式の記録シートに所見を記入し，診察毎に未熟児網膜症活動期病変国際病期分類に準拠した眼底図（図5）に記録した眼底スケッチを添付した．

活動期病変の記録は厚生省未熟児網膜症研究班分類の昭和58年改訂新分類を用いた[12]．眼底病変の位置と範囲は国際分類[13]の記録法に従い，視神経乳頭を中心とし，視神経乳頭と黄斑中心窩の距離の2倍の半径を持つ円周内をZone I，視神経乳頭と鼻側鋸状縁の距離を半径とする円でZone Iをのぞいた範囲をZone II，Zone IIの外側に残る鎌状周辺部をZone IIIとして記載し，病変の範囲は時計のclock hoursで示した．

瘢痕期病変の評価は生後6ヵ月の時点での所見に基づいて記載した．

IV　参加施設毎の未熟児生存率

1984年及び1985年の参加各施設における未熟児生存率は表1の通りである．全病院の2年間の平均生存率は出生体重999g以下では325名中196名60.3%，

入院中患者記録
患者番号：
氏名：
検査日：　　年　　月　　日
生後日数：　　在胎週数＋生後週数＝
体重：
保育器の内，外
酸素投与中，停止後　　日
hazy media：右眼　有，無；　左眼　有，無
散瞳：右眼，良，不良；左眼，良，不良
虹彩充血：右眼，有，無；左眼，有，無
視神経乳頭：dragged disc　右眼，有，無；左眼，有，無
黄斑部耳側偏位：右眼，有，無；左眼，有，無
血管の拡張：
　後極部；右眼，　，＋，＋；左眼，　，＋，＋　周辺部；右眼，　，＋，＋；左眼，　，＋，＋
血管の蛇行：
　後極部；右眼，　，＋，＋；左眼，　，＋，＋　周辺部；右眼，　，＋，＋；左眼，　，＋，＋
網膜血管終末の位置，網膜血管終末の異常所見の有無，網膜出血の有無：図示
demarcation line：右眼，有，無；左眼，有，無
demarcation lineの巾：右眼，せまい，やや広い，広い；左眼，せまい，やや広い，広い
demarcation lineの範囲：図示
網膜外血管増殖：最も病変の強い部分について判定して下さい．
　島状のtuftが数個認められる：右眼，左眼
　tuft融合して帯状になっている：右眼，左眼
　帯状の増殖部の巾が広くなっている：右眼，左眼
　帯状の増殖部にfibrosisが加わり牽引が始まりかけている：右眼，左眼
硝子体出血：右眼，有，無；左眼，有，無　　部分的網膜剝離：右眼，有，無
二次的hazy media：右眼，有，無；左眼，有，無　　左眼，有，無
Stageの判定：右眼　　左眼　　全網膜剝離：　右眼，有，無
　　左眼，有，無
螢光眼底写真：有，無
眼底カラー写真：有，無
治療の適応の有，無
　右眼：有，無；左眼：有，無　　医師サイン
　右眼：有，無；左眼：有，無　　医師サイン
眼底図貼付：

図2　症例記録シート2，入院中患者記録

治療記録
患者番号：　　昭和　年　月　日
氏名：　　生後　日
在胎週数＋生後週数＝
右眼　回目
左眼　回目
光凝固　　冷凍凝固
器械名　　器械名
術者　　術者
データ　　データ
治療範囲：図示
観血的手術：

図3　症例記録シート3，治療記録

表1　1984，1985年における各施設収容全未熟児の死亡数，生存率

施設	999g以下	死亡数	生存率	1000~1499g	死亡数	生存率
A	18	12	33.3%	46	6	87.0%
B	2	2	0.0%	7	1	85.7%
C	44	31	29.5%	44	5	88.6%
D	30	5	83.3%	46	2	95.7%
E	4	2	50.0%	15	3	80.0%
F	8	3	62.5%	23	3	87.0%
G	14	6	57.1%	34	3	91.2%
H	2	0	100%	8	1	87.5%
I	30	11	63.3%	70	4	94.3%
J	25	9	64.0%	33	2	93.9%
K	35	11	68.6%	56	7	87.5%
L	91	27	70.3%	154	9	94.2%
M	19	10	47.4%	39	1	97.4%
N	3	0	100%	7	0	100%
Total	325	129	60.3%	582	47	91.9%

1,000～1,499gでは582名中535名91.0%，出生体重1,499g以下全症例での生存率は907名中731名80.6%であった．この数は参加施設の全収容児についての数であり，参加施設の未熟児保育レベルを示す為に引用したもので，今回の登録症例以外の未熟児も含まれている．なお他の統計データは出生体重1,000g以下，1,001～1,250g，1,251～1,500gの区分で処理したので生存率については出生体重別の区分が僅かに異なる．

表2　出生体重別症例数，発症率，治療率，重症瘢痕形成率，失明率

出生体重	症例数	発症率	治療率	重症瘢痕形成率	失明率
1000g以下	159	87.4%	27.0%	3.1%	1.9%
1001~1250g	202	63.9%	8.9%	0.5%	0.5%
1251~1500g	239	38.5%	1.7%	0.0%	0.0%
Total	600	60.0%	10.8%	1.0%	0.7%

重症瘢痕：3度以上瘢痕
失　明：両眼4度以上瘢痕

V　対象症例

対象症例は参加各施設において1984年1月から1985年12月までの間に出生，又は他施設で出生後24時間以内に参加施設の未熟児室に収容され，保育された出生時体重1,500g以下の未熟児で，全身的眼科的管理を受けたもののうち，死亡例を除外した全症例である．登録打ち切り時，症例数は601例であったが，発症しなかった1例のみ病歴データが紛失して除外したので今回の分析は600例1,199眼について行った．1眼のみ他疾患の為に失明したので除外した．

VI　結　果

1．未熟児網膜症の発症と進行

表2は出生体重群別症例数と発症率（I型2期以上に進行した症例数/各群の全症例数），治療率（治療を行った症例数/各群の全症例数），重症瘢痕形成率（片眼又は両眼に3度以上の瘢痕を残した症例数/各群の全症例数），失明率（両眼4度以上となった症例数/各群の全症例数）を示している．この際左右眼に差があるときは比較的重症眼の病期で分類した．

表3は在胎週数別の症例数，発症率，治療率，重症瘢痕形成率，失明率を示している．

表4は施設別の症例数，発症率，治療率，重症瘢痕形成率，失明率を示している．

表5はこれらの成績をまとめたものである．

退院後経過観察記録
眼所見は瘢痕期病変の程度，機能状態がわかるようできるだけ詳細に記載すること．
両眼視機能，行動，眼振の有無，屈折，PL 視力，　視力，　なども可能な場合はできるだけ記録しておくこと．
患者番号：
氏名：
生年月日：
検査日：昭和　　年　　月　　日　　検査の際の全麻の有無
生後：　　年　　ヵ月
全身症状：CP の有，無；Mental retardation の有，無

眼所見
　屈折　　視力：R.V.＝　　立体視：
　　L.V.＝
　　PL 視力：

　眼振：有，無
　眼位：
虹彩後癒着：右眼　有，無；左眼　有，無　硝子体変性：右眼　有，無；左眼　有，無
水晶体混濁：右眼　有，無；左眼　有，無

眼底：
　dragged disc：右眼　，＋，＃；左眼　，＋，＃　部分的網膜剝離：右眼有無；左眼有無
　黄斑耳側偏位：右眼　，＋，＃；左眼　，＋，＃　全網膜剝離　　：右眼有無；左眼有無
　束状網膜剝離：右眼有無；左眼有無
　PHC scar：図示
　CRC scar：図示

　周辺部網膜　：右眼　　左眼
　瘢痕期の判定：右眼　　度　　左眼　　度

眼底図貼付：

図4　症例記録シート4，退院後経過観察記録

VII　未熟児網膜症発症に及ぼす諸種要因に関する多変量解析

i．多変量解析の対象とした諸因子の選択

今回の prospective study では未熟児網膜症の発症及び治療に影響を及ぼす可能性のある諸因子を調査したが，調査表には性別，胎児数，在胎週数，出生体重，無呼吸発作の有無，呼吸窮迫症候群の有無，交換輸血の有無，全身的手術の有無，ビタミンE投与の有無，酸素投与の有無，酸素投与日数，人工換気の有無，人工換気日数，動脈血酸素分圧，経皮酸素分圧の15因子が記入された．

まず各因子について，発症及び治療の必要となった症例と他の症例との間に有意の差があるか否かを χ 二乗法によって検定し，今回は有意差のあった因子についてのみ多変量解析の対象とした．

その結果発症に関しては在胎週数，出生体重，無呼吸発作の有無，呼吸窮迫症候群の有無，ビタミンE投与の有無（ビタミンE投与例でむしろ発症が多い），酸素投与の有無の諸因子で有意差があり，発症例のうち治療が必要であった例と自然治癒した症例の間に有意差が認められたのは，在胎週数，出生体重，呼吸窮迫症候群の有無，交換輸血の有無，酸素投与の有無の諸因子であった．

ii．多変量解析の結果

a．発症に関して

未熟児網膜症の発症に影響を及ぼす要因に各因子についてロジスティック回帰分析の手法を用いて評価し

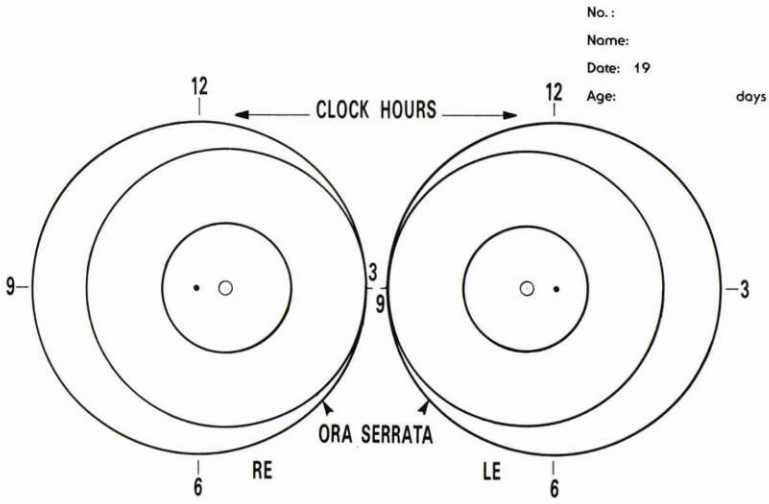

図5　症例記録シート5，眼底図

表3　在胎週数別症例数，発症率，治療率，重症瘢痕形成率，失明率

在胎週数	症例数	発症率	治療率	重症瘢痕形成率	失明率
28W未満	169	85.8%	29.6%	3.6%	2.4%
28～29W	175	67.4%	7.4%	0.0%	0.0%
30～31W	135	44.4%	1.5%	0.0%	0.0%
32～33W	65	38.5%	0.0%	0.0%	0.0%
34～35W	35	14.3%	0.0%	0.0%	0.0%
36～37W	16	31.3%	0.0%	0.0%	0.0%
38W以上	5	40.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Total	600	60.0%	10.8%	1.0%	0.7%

表4　施設別症例数，発症率，治療率，重症瘢痕形成率，失明率

施設	症例数	発症率	治療率	重症瘢痕形成率	失明率
A	35	54.3%	8.6%	0.0%	0.0%
B	8	75.0%	25.0%	12.5%	0.0%
C	41	95.1%	24.4%	2.4%	2.4%
D	64	79.7%	12.5%	1.6%	1.6%
E	14	71.4%	14.3%	0.0%	0.0%
F	25	52.0%	12.0%	0.0%	0.0%
G	30	53.3%	13.3%	0.0%	0.0%
H	10	60.0%	0.0%	0.0%	0.0%
I	47	55.3%	12.8%	0.0%	0.0%
J	40	55.0%	7.5%	2.5%	0.0%
K	67	64.2%	11.9%	1.5%	1.5%
L	185	51.4%	5.9%	0.5%	0.5%
M	31	38.7%	12.9%	0.0%	0.0%
N	3	66.7%	33.3%	0.0%	0.0%
Total	600	60.0%	10.8%	1.0%	0.7%

た．

すなわち多数の説明変数（独立変数（P＝0～1））による1個の外的基準（従属変数（0≦P≦1））の予測を行った．

その結果各因子は，網膜症の発症に対して，出生体重，酸素投与，呼吸窮迫症候群，在胎週数，無呼吸発作，ビタミンE投与の順で関与していることが示された．（表6 P値，少数点以下3桁表示）

b．治療について

二重指数回帰分析の手法を用いて，未熟児網膜症の治療を必要とする程度の重症化に影響を及ぼす要因の評価を行った．

その結果各因子は，治療の有無に対して，在胎週数，呼吸窮迫症候群，酸素投与，出生体重，交換輸血，の順に関与していることが示された．（表6 P値，少数点

表5　成績のまとめ

全例　1500g以下：600例1199眼	
新生児生存率	1499g以下：100%(N施設)-59.1%(C施設) 平均 80.6%
病期	I-0：215　I-3初：44　I-4：2 I-1：25　I-3中：72　II：21 I-2：214　I-3後：3　中間型：4
発症率	I-2以上、II、中間型：360/600 (60.0%) I-3以上、II、中間型：146/600 (24.3%)
発症例	病期別 I-2：214/360 (59.4%) I-3、4：121/360 (33.6%) II：21/360 (5.8%) 中間型：4/360 (1.1%)
治療例	発症例との比率：65/360 (18.1%) 全症例との比率：65/600 (10.8%) I-3、4：40/121 (33.1%) II：21/21 (100%) 中間型：4/4 (100%)
	光凝固：41例 冷凍凝固：32例 併用：8例
重症瘢痕	6例12眼 ：6/360例 (1.7%) ：6/600例 (1.0%) ：12/719 眼 (1.7%) ：12/1199眼 (1.0%)

表6　多変量解析の結果

1．発症に関する因子

因子	P値
出生体重	0.000
酸素投与	0.005
呼吸窮迫症候群	0.021
在胎週数	0.028
無呼吸発作	0.036

2．治療に関する因子

因子	P値
在胎週数	0.000
呼吸窮迫症候群	0.024
酸素投与	0.043
出生体重	0.100
交換輸血	0.397

P値：小数点以下3桁表示

以下3桁表示)

VIII　考　按

1．本研究に参加した施設の未熟児生存率について

まず今回のprospective studyが従来のretrospective studyと異なる点は，この研究は未熟児網膜症の国際病期分類の発表前に発足したけれども，国際分類の決定に参画した委員がメンバーの一人であったので，委員会の経緯を充分意識しながらプロトコルを設定し，いつでも国際分類に変換可能な記録方法を採用し，全員がこれに忠実に従って診断治療を行ったため現在の時点では最も信頼性が高く，わが国の未熟児網膜症と治療の現状を反映した成績と考えられることである．

また諸外国の成績と異なる点は一定の治療基準で，厚生省未熟児網膜症研究班による診断および治療基準に基づき，治療適応があると考えられる症例に積極的に光凝固又は冷凍凝固を行った結果であるということである．

参加各施設の未熟児保育のレベルを推定する資料として調査した各施設収容全未熟児の生存率は現在の未熟児保育の世界的レベルから考えて先進国の平均的レベル以下ではないとみてよいであろう．ちなみにCampbellら[14]の1976年から4年間のIndiana大学の成績では出生体重1,000g以下の未熟児生存率は47.6%，1,001gから1,500gの未熟児生存率は78.6%であり，年毎に生存率は向上しているが，1979年で1,000g以下56.4%，1,001～1,500gで82.4%であり，その後もこの生存率が更に向上しているとしても，今回の生存率がかなり高いものであることが理解できる．

すなわち現在先進国で問題となっている超未熟児の生存率向上による重症未熟児網膜症の増加という点ではほぼ同じ条件のもとでの研究であったとみなされる．

2．未熟児網膜症の発症について

発症率を全体としてみるとI型2期以上，国際分類のStage 1以上に進行したものが600例中360例60.0%であり，発症率は出生体重が低い程高くなっている．光凝固，冷凍凝固を必要とする程の重症化率は体重群別で明らかな差があり，1,251g以上では著しく少なくなっている．

治療を行った65例中61例が出生体重1,250g以下であり，うち43例が出生体重1,000g以下の超未熟児で占められていることからもこの傾向は明らかである．

治療を行ったにもかかわらず3度以上の重症瘢痕を残したのは6例であったが，すべて出生体重1,250g以下であり，うち5例までが超未熟児に属していた．これら6例のうち両眼4度以上の瘢痕を残した完全失明

4例は全て出生体重1,250g以下で，うち3例は超未熟児である．治療したのはII型，又は中間型，或いはI型3期中期以上の症例であり，国際分類III期“Plus” diseaseの特徴を具えていた．治療例での境界線の位置はすべてZone 2又はZone 1とZone 2の境界にあった．I型3期以上の進行例とII型，中間型を含めて，発症例中比較的重症となったのは600例中146例24.3%であった．

発症例中II型は21例5.8%中間型4例1.1%であり，発症例のうち214例59.4%はI型2期で自然治癒している．I型の3期以上に進行したものは121例で発症例の33.6%であった．II型，中間型は出生体重1,250g以下と存胎週数29週以下に集中しており，I型3期に至る数もこの領域に圧倒的に多い．

表3に見られるように症例数が比較的多い在胎35週以下では発症率は在胎週数ときれいに平行して増減している．在胎32週以上で重症化したものは皆無で，28週未満で重症例が急増しており，治療にもかかわらず重症瘢痕を残したのも全て28週未満の未熟児であった．多変量解析の成績では発症に関しては調査した15因子のうち，P値0.05以下で発症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．

ビタミンE投与は発症に0.056のP値で正の相関を示した．有意ではなかったが，今回はビタミンE投与に関しては各施設の自由に任せ，ビタミンEを用いた施設でたまたま未熟児網膜症の発症率が高かったことがこのような結果を生んだと考えられる．

3. 未熟児網膜症の治療について

治療は通常2人の医師がその必要性を認めたとき行った．II型，中間型は全例治療を行ったが，I型では3期以上に進行した121例中40例33.1%に治療を行った．発症例360例中65例18.1%，全症例600例中10.8%で治療を行ったことになる．

治療は41例が光凝固，32例が冷凍凝固で治療されており，8例では両者を併用している．

4. 治療成績

治療した65例中3度以上の重症瘢痕を残したものは6例12眼あった．発症例360例中1.7%，全症例の1.0%，眼数にして発症眼719眼中1.7%，全対象眼1,199眼中1.0%が3度以上の重症瘢痕期病変を残したことになる．

両眼失明（4度以上の瘢痕）は4例で全症例の0.7%，発症例の1.1%に相当する．

5. 従来の報告との比較

米国では従来殆どの施設で活動期未熟児網膜症の積極的治療は行っていなかった．このように自然経過を見た米国での代表的な施設における未熟児網膜症の発生率，重症瘢痕形成率を示す報告として，Campbellら[14]のIndiana大学における1976年1月から4年間の成績をみると，出生体重1500g以下の626例のうち，434例（69.3%）が生存し，その60例（13.8%）で未熟児網膜症が発症（Helveston & Ellisの分類）し，3度以上の瘢痕を19例（生存例全例の4.3%，発症例の31.7%）に残し，うち8例（全例の1.8%，発症例の13.3%）が両眼失明している．Campbellらは未熟児網膜症が発症すると出生体重にかかわらず約32%が重症化しその約半数が失明すると述べている．今回の成績の発症眼中の治療率即ち治療必要と判定された程の重症化率が18.1%であり，治療例65例中重症瘢痕を残したものが治療例の9.2%であった成績と対比すると興味がある．

生存率は今回の研究ではCampbellらの報告よりかなり高い．従って本研究の対象にhigh riskの未熟児が占める割合は米国の代表的施設に比較して決して少ないとは言い難い．Merrittら[15]はNorth Carolina大学における1978年4月より5年間の出生体重1,750g以下の未熟児565例の成績を報告している．このうち自家保育例の1,501g以下の322例中1.24%で両眼5度の失明があったとしている．また他院よりの紹介例を含めた場合1,001g以下の116例中5.17%が両眼5度の失明となった．今回の研究では1,000g以下の159例における失明率は1.9%であった．

米国における最新の成績としてFlynnら[16]がMiami大学眼科で行った出生体重1,300g以下の未熟児生存例214例についての報告を見ると発症率は119例55.6%と今回の研究における出生体重1,300g以下の400例中285例71.2%よりも低いが，重症瘢痕は6例で例数では発症例の5.0%に相当する．眼数ではReeseの分類でIII度以上が11眼4.6%となっている．Miami大学の重症瘢痕形成率を今回のわれわれの基準で計算すると214例中6例2.8%となり，眼数では428眼中11眼2.5%，両眼失明率は0.9%である．

今回の症例中1,300g以下は400例であるが重症瘢痕は6例1.5%，眼数にして12眼1.5%となる．

われわれの成績は未熟児保育レベルにばらつきがある多施設の成績であり，以上引用したMiami大学の

数字は単独施設の成績で直接の比較はできないとしても，共にprospective studyであり，一方は治療を行い，一方は自然経過を観察した結果であるので比較すると興味深い．

わが国の成績では発症率がかなり高く，保育レベルにやや問題がある可能性はあるが，重症瘢痕形成率はむしろ低い．但しχ^2検定では1,300g以下の発症率，重症瘢痕形成率については両者の間に有意差はない．出生体重1,000g以下の超未熟児の生存率は施設の未熟児保育レベルを示す一つの指標と考えられるので，生存率が30%以下の施設，BCを除外すると出生体重1,300g以下の数は369例となり，255例69.1%が発症し，4例1.0%，眼数にして8眼1.0%で重症瘢痕を形成している．この数字で比較しても発症率はわが国で高く，重症瘢痕形成率では低い傾向があるが，やはり両者の間に有意差は認めない．しかし，発症例中の重症瘢痕形成率を眼数で比較するとMiami大学では119例発症して，11眼で3度以上の瘢痕を残し，B, C施設を除外した今回の発症例225例中8眼で3度以上の瘢痕を形成しており，$p<0.05$で有意にMiami大学の発症例中の重症瘢痕形成率は高い．眼数について計算しても同様に有意の差がある．

Phelps[3]は1979年の時点での米国における未熟児網膜症による失明数を推定した論文のなかでそれまでの個々の施設からの報告を総合して失明数の推定には失明率を1,000g以下（生存率35%）では8%とし，1,000～1,500g（生存率81%）では0.5%として計算している．今回の成績は1,000g以下の生存率60.3%で失明率1.9%，1,000～1,500gでは生存率91.9%，失明率0.2%であり，米国における推定失明率を特に1,000g以下で大幅に下回る結果であった．

欧米においても，わが国とほぼ同じ治療適応基準で活動期病変の治療を行っている施設としてイスラエルのTelAviv大学があるが，Reisnerら[7]の報告のうち出生体重1,500g以下の成績を抜粋すると，1977年1月より1983年12月までの7年間に出生体重1,500g以下の464例の生存未熟児（生存率69.5%）に162例34.9%で未熟児網膜症の発症（国際分類）を見たが，冷凍凝固による治療率は9.0%で重症瘢痕0%，2度の瘢痕を2.5%のみに残したという優れた成績を発表し，特に未熟児管理に他の施設と差を認めないことから，このような長期にわたって重症瘢痕の発生と失明を完全に防ぎえたのは冷凍凝固による治療の効果としか考えられないと述べている．

わが国においてはprospective studyとして，天理病院における1966年から15年間の未熟児網膜症の報告[17]があり，出生体重1,500g以下の生存未熟児73例中42例57.5%で発症し，適応と見なされた症例には光凝固又は冷凍凝固による治療を行い，その結果重症瘢痕を残したものは1例1.4%，眼数にして0.7%，両眼失明率0%と今回の成績と大差ない数字である．

倉敷中央病院の山口ら[18]の1974年より10年間の報告をみると出生体重1,500g以下では166例中88例53.0%で発症し，うち32例で光凝固又は冷凍凝固で治療し，重症瘢痕形成率0%であった．馬嶋ら[1]は名古屋市大未熟児病棟で管理された出生体重2,500g以下の未熟児について，未熟児網膜症の発生，進行についての統計を発表し，1970年1月から1975年6月までのA群と1977年1月から1979年12月までのB群にわけて検討しているが，この報告例中出生体重1,500g以下のもののみについてみると，A群101例中I型2期以上，II型，混合型を含めた発症率は49.5%であり，重症瘢痕形成0%，B群では77例中発症率74%重症瘢痕形成率2.6%（眼数では1.3%）両眼失明率0%の成績である．馬嶋らはII型，混合型は全例，I型網膜症では3期中期に入り，さらに進行の傾向あるときはまず片眼治療を行う方針で光凝固，冷凍凝固で治療している．

杤久保ら[19]は1981年2月より1982年12月までに東邦大学新生児集中治療室における極小未熟児，特に超未熟児における未熟児網膜症について報告しているが，この中の出生体重別発症の表から引用すると，出生体重1,500g未満54例中24例44.4%がI型2期以上に進行し19例で治療（治療率35%）を行っているが，1例1.9%で4度瘢痕を残している．

斉藤ら[20]は1981年11月から1982年12月までに大阪府立母子保健総合医療センターにおいて管理した1,500g未満の極小未熟児生存例83例での成績を報告し，発症率71%で治療は11例13.3%，重症瘢痕形成率0%であった．

これらの報告を見るといずれも重症活動期病変には光凝固又は冷凍凝固を行っており，発症率，治療率，重症瘢痕形成率ともに今回の各施設の成績の範囲内に入り，特に重症瘢痕形成率，失明率は低い．

しかし，特異な存在として国立岡山病院未熟児センターがあり，五十嵐ら[21]は1981年1月から1985年12月までの5年間の成績を報告しているが，そのうち出生体重1,500g以下のデータを抜粋すると，生存例187例中未熟児網膜症の発症は53例（国際分類）28.3%とこ

の出生体重群としては著しく低く，冷凍凝固による治療率も6例3.2%と極めて低く，重症瘢痕形成率0%という優秀な成績で，発症そのものが今回の研究参加施設のいずれよりも，又諸外国の報告のいずれよりも著しく少ないことが注目され，未熟児管理レベルの高さが伺われる．

今回の共同研究では未熟児保育に関しては特に規制を設けることなく，各施設の現状に任せた．従って未熟児網膜症の発症に関しては参加施設間の保育条件の違いが影響を及ぼしている可能性は否定できない．現状では施設別の未熟児保育水準に多少の差は避けられず，これは1,000g未満の未熟児生存率にも現れており，また未熟児網膜症の発症率，重症瘢痕の発生率が他の施設の平均と比較して有意に高い施設がいくつかあった．しかし，出生体重1,000g以上の未熟児生存率には殆ど差を認めないことから，特に未熟児保育に問題のある施設が多数あったとは考えられない．

眼科的診断，治療に関しては各施設ともプロトコルに忠実に従って行ったため，かなり均質化されたと考えられるが，参加したすべての眼科医が全く同じ基準で眼底所見の判定ができたかという点に多少問題は残る．しかし，これらの医師はそれまで未熟児網膜症の診断と治療に携わってきた経験を持ち，厚生省分類による病期の判定にも習熟しているので，施設による判定基準に著しいずれはなかったと考えられる．

発症率，治療率，重症瘢痕形成率，失明率などの数字はその判定基準が明確であるので，極めて正確なものとみなして差支えない．

従って，保育水準に多少の差はあるとしてもこれら全体を総合した成績が，現在のわが国における未熟児網膜症の発生及び治療，その予後の現状を比較的正直に表現していると考えてよいであろう．

その最終予後の成績を先に掲げた米国を代表する施設で活動期における未熟児網膜症の積極的治療を行っていない施設の成績と比較したとき，いずれをとっても劣らないか，むしろ優れていることが明らかであり，これを一つの事実として提示したい．

この事実が治療を積極的に行ったか，行わなかったかの差によるものか，或いは他の要因によるのかという点については，今後の検討をまつ他はない．しかし，参加14病院のうち重症瘢痕形成が2年間を通じて皆無であったのが8病院と過半数を占めたこと，両眼完全失明例がなかったのが10病院に及んだことは特筆に値する．

しかし，単独施設の成績ではあるが，Miami大学[16]における重症瘢痕期病変の発生率は治療を行うことなく今回の治療を行った多施設の成績と有意差のない程度に抑えられており，また国立岡山病院[21]の如く，発症率も著しく低く，治療率の低さに示されるように重症化する症例が極めて少ない施設が実在することから，未熟児網膜症の診療の本命は保育条件の向上によって極小未熟児，超未熟児における発症そのものを最低限に抑えることにあることはいうまでもない．しかし，Flynnら[22]は別の報告で経皮酸素モニターの常時使用は極小未熟児における未熟児網膜症の発症や重症化を少なくするようには働かないと述べており，呼吸管理のみでは本症の発生を完全に抑えることは困難と考えられ，その限界が存在する限り眼科的治療の重要性は今後も続くものと予想される．

今回の報告ではわが国で初めて本格的に行われた未熟児網膜症に関する多施設によるprospective studyについてその結果を述べた．今後未熟児網膜症発症，進行の時期的分析を行い，更に今回調査した15因子の各々についても統計的解析をすすめる予定である．

文　献

1) **馬嶋昭生，田中純子，加藤寿江**他：極小未熟児の増加と網膜症の発生，進行に関する統計的研究．臨眼 35：1253—1264, 1981.
2) **植村恭夫**他：「未熟児網膜症の診断および治療基準に関する研究」厚生省特別研究費補助金による．昭和49年度研究報告書．
3) **Phelps DL：** Retinopathy of prematurity：An estimation of vision loss in the United States 1979. Pediatrics 67：924—926, 1981.
4) **Kingham JDP：** Acute retrolental fibroplasia. II. Treatment by cryosurgery. Arch Ophthalmol 96：2049—2053, 1978.
5) **Mousel DK, Hoyt CS：** Cryotherapy for retinopathy of prematurity. Ophthalmology 87：1121—1127, 1980.
6) **Hindle MW：** Cryotherapy for retinopathy of prematurity to prevent retrolental fibroplasia. Can J Ophthalmol 17：202—212, 1982.
7) **Reisner SH, Amir J, Shohat M,** et al：Retinopathy of prematurity：Incidence and treatment. Arch Dis Child 60：698—701, 1985.
8) **Topilow HW, Achermar AL, Wang FM：** The treatment of advanced retinopathy of prematurity by cryotherapy and scleral buchling surgery. Ophthalmology 92：379—387, 1985.
9) **McPherson AR, Hittner HM, Kretzer FL：** Treatment of acute retinopathy of prematurity

with cryotherapy. In: McPherson AR, Hilton HL, Kretzer FL, eds, Retinopathy of Prematurity. Current Concepts and Controversies, 161—178, BC Decker Inc, Tronto, 1986.

10) **Tasman W, Brown GC, Schaffer DB,** et al: Cryotherapy of acute retinopathy of prematurity. Ophthalmology 93: 580—585, 1986.

11) **Silberman W, Flynn JT:** Retinopathy of prematurity, 207—228, Contemporary Issues in Fetal and Neonatal Medicine, 2, Blackwell Scientific Publications, Boston, 1985.

12) **植村恭夫, 馬嶋昭生, 永田　誠, 大島健司**他：未熟児網膜症の分類(厚生省未熟児網膜症診断基準, 昭和49年度報告)の再検討について. 眼紀　34: 1940—1944, 1983.

13) The Committee for the Classification of Retinopathy of P ematurity: An International classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 102: 1130—1134, 1984.

14) **Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD,** et al: Incidence of retinopathy of prematurity in a tertiary newborn intesnive care unit. Arch Ophthalmol 101: 1686—1688, 1983.

15) **Merritt JC, Kraybill EN:** Retrolental fibroplasia: A five-year experience in a tertiary perinatal center. Ann Ophthalmol 18: 65—67, 1986.

16) **Flynn, J.T., Bancalari, E., Bachyski BN,** et al: Retinopathy of prematurity, diagnosis, severity, and natural history. Ophthalmology 94: 620—629, 1987.

17) **永田　誠, 山岸直矢, 池田定嗣**：天理病院における過去15年間の未熟児網膜症治療成績の総括. 日眼 86: 1236—1244, 1982.

18) **山口　玲, 内田　璞, 脇川恵美子**他：倉敷中央病院における過去10年間の未熟児網膜症の推移と治療成績. 眼紀　36: 1868—1875, 1985.

19) **栃久保哲男, 細澤敬子, 宇賀直樹**他：極小未熟児, 特に超未熟児における未熟児網膜症について. 日眼　88: 540—549, 1984.

20) **斉藤喜博, 内藤恭孝, 大本達也**：極小未熟児における網膜症の発生と全身的合併症との関連. 大阪府立母子保健総合医療センター. 眼紀　35P: 2115—2119, 1984.

21) **五十嵐郁子, 大内円太郎, 山内逸郎**：未熟児網膜症の頻度. 酸素療法と人工換気との関連において. 周産期医学　16: 1195—1200, 1986.

22) **Flynn JT, Bancalari E, Bawol R,** et al: Retinopathy of prematurity, A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. Ophthalmology 94: 630—638, 1987.