

超未熟児における未熟児網膜症の発症進行因子の検索

—特に PaCO₂ と pH の変動—

前田 朝子*・朽久保哲男*・齋藤 伸行*
 矢野 哲男*・河本 道次*・宇賀 直樹**
 藤井 とし**

(*東邦大学医学部眼科学教室
 **東邦大学附属大森病院周産期センター)

要 約

1983年1月から1985年12月までに、東邦大学病院 NICU に入院した1,000g 未満の超未熟児で、生後2カ月以上生存した39例のうち、未熟児網膜症(以下 ROP と略)が発症した38例を対象とした。これらのうち血液ガス分析を定期的に施行した22例について、4群{手術群・非手術 A 群・非手術 B 群・broncho-pulmonary dysplasia (以下 BPD と略)群}に分け、血液ガス動態が超未熟児の未熟児網膜症に及ぼす影響について検討した。1) 1,000g 未満の超未熟児では、高頻度に ROP が発症した。2) 手術(冷凍凝固術)したほとんどの症例において、出生後1カ月の間に動脈血二酸化炭素分圧(以下 PaCO₂ と略)は低値を示し、水素イオン濃度(以下 pH と略)は同時期上昇の傾向にあった。3) 非手術例では PaCO₂ はほぼ正常、pH はアシドーシスの傾向にあった。4) 重篤な呼吸窮迫症候群に BPD を合併したものが4症例みられた。以上のことより、因子の中で特に PaCO₂、pH は ROP の発症、進行に重要な役割を担っていることが示唆された。(日眼会誌 93: 1140-1148, 1989)

キーワード: 超未熟児, 未熟児網膜症, 動脈血二酸化炭素分圧, 水素イオン濃度, 動脈血酸素分圧

Statistical Study of Factors Related to Occurrence and Progression of Retinopathy in Extremely Premature Infants: Especially Clinical Changes in PaCO₂ and pH.

Asako Maeda, Tetsuo Tochikubo, Nobuyuki Saito
 Tetsuo Yano and Michiji Komoto

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Toho University

Naoki Uga and Toshi Fujii

Perinatal Center, Toho University Hospital, School of Medicine, Toho University

Abstract

Out of 39 premature infants admitted to the NICU in Toho University Hospital from January 1983 to December 1985 and surviving for 2 months after birth, 22 extremely premature infants who were closely matched in terms of gestational age and body weight at birth were divided into 4 groups {operated group, non-operated A group, non-operated B group and broncho-pulmonary dysplasia (BPD) group} to assess the effect of respiratory management on retinopathy of prematurity (ROP). ROP occurred at a high frequency in extremely premature infants weighing less than 1,000g. In most

別刷請求先: 143 東京都大田区大森西6-11-1 東邦大学医学部眼科学教室 前田 朝子
 (平成元年1月6日受付, 平成元年8月8日改訂受理)

Reprint requests to: Asako Maeda, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Toho Univ.
 6-11-1 Omori-Nishi, Ōta-ku, Tokyo 143, Japan

(Received January 6, 1989 and accepted in revised form August 8, 1989)

of the infants who underwent operation (cryocauterization), PaCO₂ values were low for 1 month after birth, whereas pH tended to rise. In the non-operated B group, PaCO₂ was almost normal, and pH tended toward acidosis. BPD, which causes severe respiratory disturbance, was observed in 4 cases, 3 of whom showed a rise in PaCO₂ within 1 month after birth, but mild ROP. Thus, it was considered that PaCO₂ and pH exacerbated ROP. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 1140-1148, 1989)

Key words: Extremely premature infants, Retinopathy of prematurity, PaCO₂, pH, PaO₂

I 緒 言

未熟児網膜症(以下 ROP と略)の症例が報告されて以来, 40数年が経過した。本症の発症原因, 病態についても, Flower¹⁾²⁾, 植村³⁾, 馬嶋⁴⁾, 市川⁵⁾, 宇津見⁶⁾, 井上⁷⁾, 奥山⁸⁾をはじめ, 数多くの研究報告がなされているが, 未だ発症機序は明らかにされていない。

1976年馬嶋⁴⁾, 1977年 Majima⁹⁾, 1984年 Lucey^ら¹⁰⁾ は, ROP の病因について発表し, 本症の発生, 進行には網膜の未熟性という基盤の上に酸素とそれ以外にも多くの因子が関与していることを報告している。

1981年 Flower¹⁾, Bauer^ら¹¹⁾ は, 出生後の動脈血二酸化炭素分圧(以下 PaCO₂ と略)の高値と ROP 増悪の関連性を示唆した。一方, 1983年 Shohat^ら¹²⁾ は逆に PaCO₂ 低値とアルカローシスが ROP 増悪・進行因子となりうることを報告した。

今回, 我々は hazy media のため, 眼底が透見不可な超未熟児の新生児期における血液が超未熟児の ROP 進行に及ぼす影響を知るため, 出生後 1 カ月間における血液ガス動態, 特に PaCO₂, 動脈血酸素分圧(以下 PaO₂ と略), 水素イオン濃度(以下 pH と略), Base excess の経時的測定を施行し, ROP 発症, 進行との関連性について, 統計学的に検討し, 興味ある知見を得たので報告する。

II 対象および方法

対象は, 1983年 1 月から 1985年 12 月までに, 当院 NICU に入院した 1,000g 未満の超未熟児 57 例中, 2 カ月以上生存した 39 例のうち, ROP を発症した 38 例を対象とした。そのうち血液ガス動態分析を生後 1 カ月間施行した 22 例について ROP 発症因子と進行の詳細な検討を行なった。残り 16 例は, 生後経過良好で, 血液ガス分析を必要としなかったため, 血液ガス動態分析から除外した。血液ガス動態分析の対象となった ROP の臨床経過から, 活動期 3 期まで進行し冷凍凝固術を施行した 7 例を手術群とし, ROP が活動期 3 期まで進

行したが, 手術まで至らず癒痕期 0 にとどまった 5 例を非手術 A 群とした。また ROP 発症後, 活動期 3 期で手術まで至らず癒痕期 1 度にとどまった 4 例を非手術 B 群に, また PaCO₂ がしばしば高値を示し, 重篤な呼吸窮迫症候群に, BPD を合併した 6 例を (+) BPD 群とした。

眼底検査は検査可能な時期(多くは生後 2 週間)に初診し, 異常があれば 1~2 週に 1 度の検査を行ない, 異常がなければ退院までに再診するようにした。検査方法は, 検査 1 時間前よりトロピカミド+塩酸フェニレフリン(ミドリン P[®])点眼を 15~30 分毎に行ない, 散瞳不十分の時には塩酸フェニレフリン(5%ネオシネジン[®])点眼を追加した。開眼器は Bangerter 式小児用開眼器を用い, ボンノスコープおよび +14D, +20D, 時に +33D 非球面集光レンズを使用し, 眼底検査を行なった。診断は厚生省未熟児網膜症研究班の診断基準に従い, 病期分類は網膜症に対して手術を要したものはその時期をもって, 要しないものは経過中最高の病期をもって行なった。また, ROP に左右差がある時には, 進行側の病期をもって各々の病期として採択した。全身の管理, 治療, 検査は NICU の基準によって行ない, 酸素投与は, PaO₂ 60~80mmHg になる様酸素投与を調整した。PaCO₂, PaO₂, pH, Base excess の測定は, 動脈血および経皮酸素分圧モニターで行なった。これらの方法により得られた項目, 在胎週数, 出生体重, 人口換気日数, PaCO₂, PaO₂, pH, Base excess, BPD について検討した。有意差検定は Student's t-test を用いた。

本症発症例に対し, 経過観察中増悪傾向を示し, 自然寛解の少ない, あるいは期待されても癒痕期で何らかの癒痕を残すと考えられる活動期 3 期以上に対し, 冷凍凝固術を施行した。装置は Keeler-Amoils Cryo Unit を用い, 殆どの症例に対し白内障用 Probe-tip ($\phi=1.5\text{mm}$)を使用, 結膜上より, 倒像鏡で部位を確認しながら行なった。冷凍条件は, $-50^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$, 6~7 秒で, 手術は受持医の全身管理下にトリクロフォ

ス (トリクロリール®) 1ml/kg, P.O. ジアゼパム (セルシン®) 1mg/kg I.V. で睡眠させ、塩酸オキシプロカイン (ペノキシール®) 点眼により局所麻酔にて行なった。術後1週まで消炎目的でリン酸ベタメタゾンナトリウム (リンデロン®) 点眼3回/日を使用した。

III 結 果

1. 未熟児網膜症分類と発症率

今回、2ヵ月以上生存した超未熟児39例中、ROPを発症したのは38例(76眼)(97.4%)であった。型分類

では、I型36例、II型1例、中間型と考えられる症例を1例経験した。活動期分類では、1期はなく、2期30例(78.9%)、3期5例(13.2%)であった。

2. 未熟児網膜症患者の出生体重別分布 (Table 1)
発症例38例中、出生体重とROP発症頻度に差はみられなかった。

3. 未熟児網膜症患者の在胎週数別分布 (Table 2)
発症例38例中、在胎週数とROP発症頻度に差はみられなかった。

4. 区分した4群における平均出生体重、平均在胎週数と人口換気日数 (Table 3)

今回対象となったROP発症例38例の臨床経過から、4群に分け比較検討した。出生体重、在胎週数、人工換気日数については各群の有意差はみられなかった。

Table 1 Distribution of ROP by Birth Weight

(under 1000g)	
Birth Weight (g)	No. of Cases (%ROP)
500-599	3 (7.9%)
600-699	7 (18.4%)
700-799	7 (18.4%)
800-899	12 (31.6%)
900-999	9 (23.7%)
Total	38 (100%)

Table 2 Distribution of ROP by Gestational Age

(under 1000g)	
Gestational Age (wks)	No. of Cases (%ROP)
22-23	2 (5%)
24-25	12 (32%)
26-27	14 (37%)
28-29	2 (5%)
30-	8 (21%)
Total	38 (100%)

Table 3 General Condition

	Gestational Age (wks)	Birth Weight (g)	Duration Of Respirator Use (days)
Operated Group	26.4±2.6 (n=7)	829.6±129.7 (n=7)	27.6±16.2 (n=5)
Non-Operated A Group	27.6±2.7 (n=5)	888.8±85.2 (n=5)	34.7±27.3 (n=3)
Non-Operated B Group	24.5±1.3 (n=4)	713.8±93.9 (n=4)	57.0±29.4 (n=3)
(+) BPD Group	25.0±1.7 (n=6)	710.7±64.2 (n=6)	64.7±31.5 (n=6)

Table 4 A Relationship Between Occurrence And Progression of ROP

	Normal	Retinopathy Of Prematurity						Total	
		Type I			Inter-mediate type	Type II	Cicatrical Phase		
		stage 1	stage 2	stage 3			Grade 0~1		Grade 2~
Operated Group				5	1	1	4	3	7
Non-Operated A Group	1		4				4	0	5
Non-Operated B Group			4				4		4
(+) BPD Group			6				6		6
Total	1		14	5	1	1	18	3	22

5. 未熟児網膜症の発症と進行について (Table 4)

今回検討した4群を各段階に区分し,ROPの発症と進行について検討した.手術群では活動期3期以上のROP重症例のみであった.

6. PaO₂動態の比較 (Fig. 1)

出生後1カ月間のPaO₂の変動は,ほぼPaO₂ 80 mmHg以下の範囲に調整され,各群に有意な差はみら

れなかった.

7. PaCO₂動態の比較 (Fig. 2)

出生後1カ月間におけるPaCO₂の変動をみると手術群では,非手術A群,非手術B群,(+)BPD群に比べて,5日目まで低値を示し,以後10日目まで増減しながら40mmHg前後の値をとった.非手術A群では他の3群に比べて,生後2日目から4日目まで高値

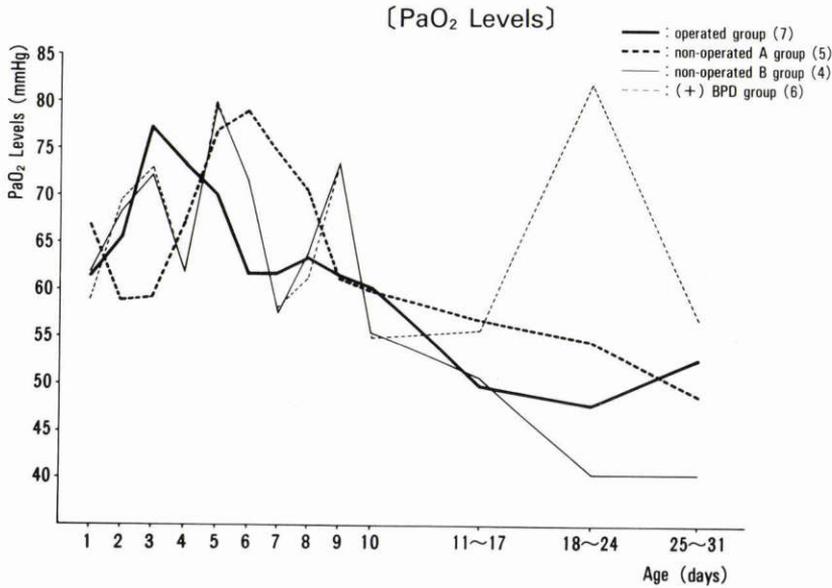


Fig. 1 PaO₂ Levels

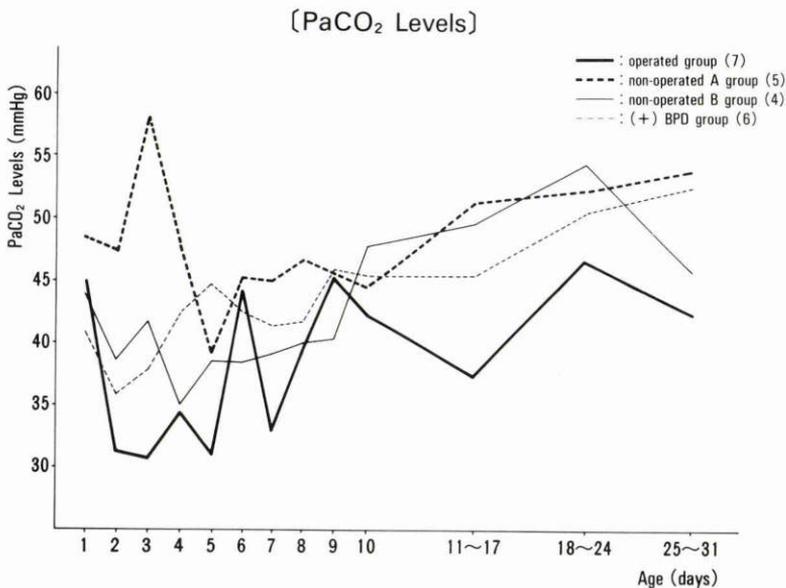


Fig. 2 PaCO₂ Levels

を示し、以後やや増加の傾向がみられたが50~55 mmHgの範囲内であった。

8. pH 動態の比較 (Fig. 3)

出生後1カ月間におけるpHの変動をみると、手術群では他の3群に比べて生後3日目より高値を示し、その後漸減しながら10日目でpH 7.35前後となった。非手術A群は生後3日目に他の3群に比べて低値を

示し、以後7.35前後におちついた。

9. Base excess 動態の比較 (Fig. 4)

手術群では他の3群に比べて、生後酸性からアルカリ性への変動が大きくみられた。

10. 手術群と非手術A群におけるPaCO₂及びpH動態の統計学的比較 (Fig. 5)

上段の図のごとく、手術群のPaCO₂は、ほぼ全経過

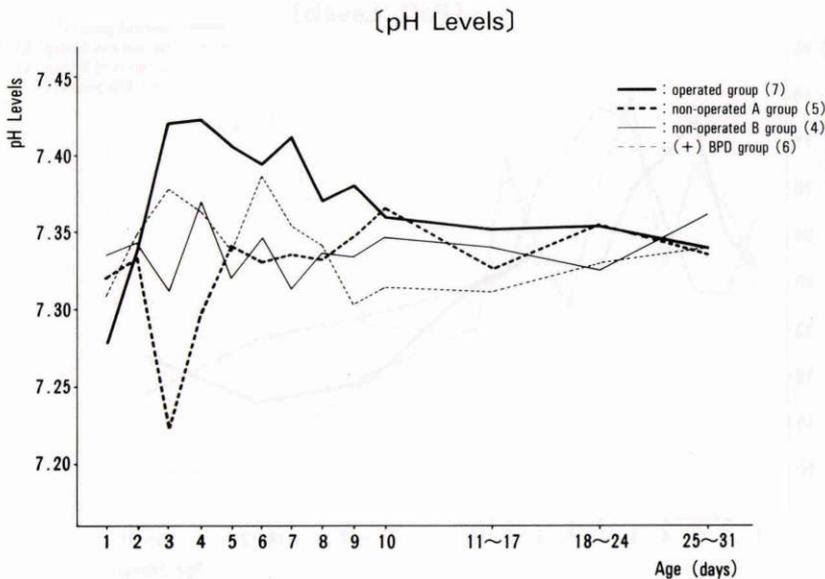


Fig. 3 pH Levels

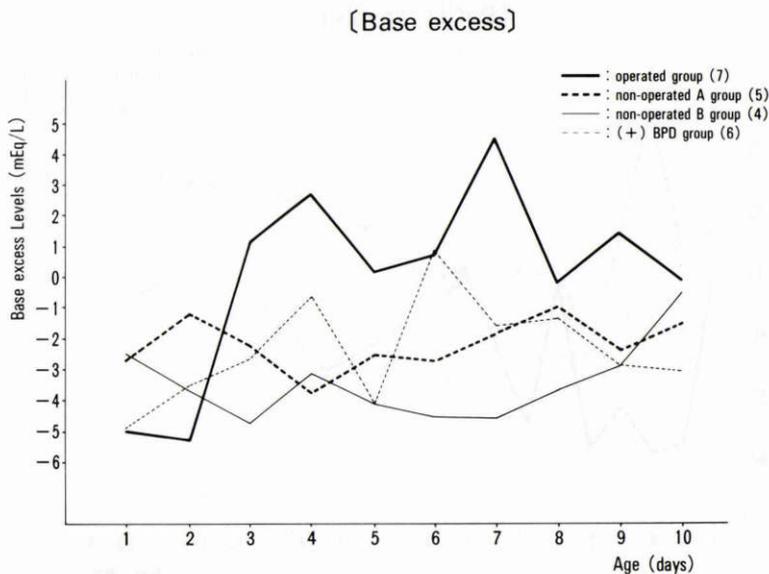


Fig. 4 Base excess

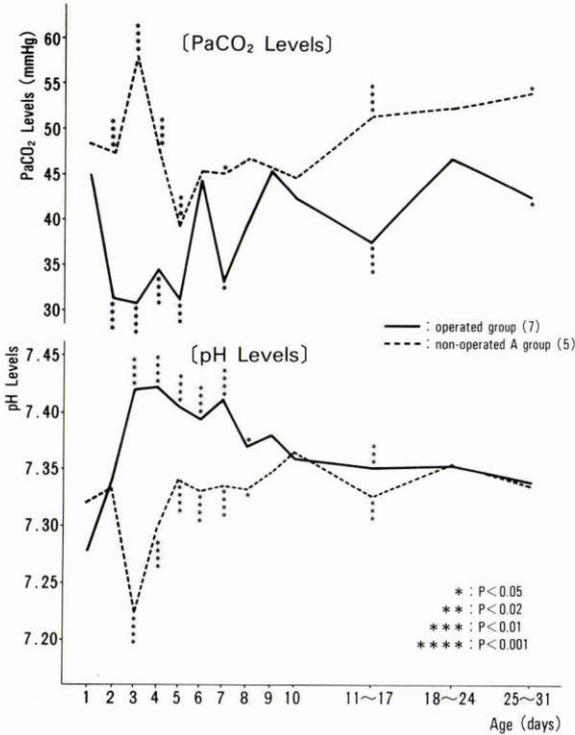


Fig. 5 Comparison Between Operated Group And Non-Operated A Group

を通して有意に低値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$). pH についても下段図のごとく、有意に高値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$).

11. 手術群と (+) BPD 群における PaCO₂、及び pH 動態の統計学的比較 (Fig. 6)

上段の図のごとく、ほぼ全経過を通して手術群の PaCO₂ は低値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$). pH についても下段図のごとく、有意に高値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$).

12. 手術群と非手術 B 群における PaCO₂ 及び pH 動態の統計学的比較 (Fig. 7)

上段の図のごとく、手術群の PaCO₂ は、生後 5 日目までと、11 日目以後に有意に低値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$). 一方 pH については、全経過を通して、有意に高値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$).

13. 非手術 A 群と非手術 B 群における PaCO₂ 及び pH 動態の統計学的比較 (Fig. 8)

非手術 B 群は PaCO₂ に関して、生後 8 日目迄は非手術 A 群に比べて、有意に低値を示した ($p < 0.001 \sim 0.02$). また pH については 4 日まで、有意に高

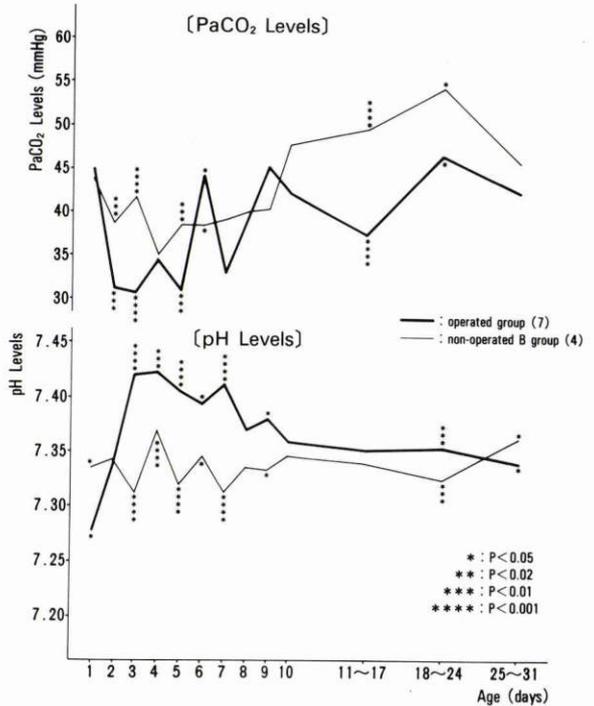


Fig. 6 Comparison Between Operated Group And Non-Operated B Group

値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$).

14. 非手術 A 群と (+) BPD 群における PaCO₂ 及び pH 動態の統計学的比較 (Fig. 9)

(+) BPD 群は PaCO₂ において生後 3 日目まで非手術 A 群に比べて、有意に低値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$). pH は 6 日迄、有意に高値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$).

15. 非手術 B 群と (+) BPD における PaCO₂ 及び pH 動態の統計学的比較 (Fig. 10)

PaCO₂, pH とも全経過を通して、有意差はみられなかった。

IV 考 按

ROP は網膜血管の未熟性に基づく血管性病変であることは、約 30 年前より Ashton ら¹³⁾により指摘され周知の事実となったが、未だ ROP の病態に関しては過去 40 年余にわたり、多くの研究報告がなされているが推論の域を越えない。ROP の初期の病因の一つとして hyperoxia が示唆されて以来、Ashton ら¹³⁾はいわゆる酸素誘導網膜症の基本的病態に関して、各種の実験モデルを用いて検討し、ある程度は明らかにされて

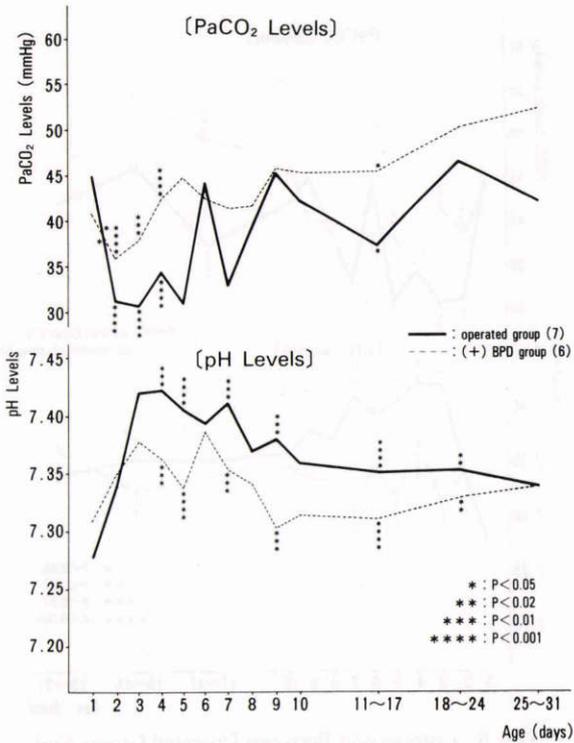


Fig. 7 Comparison Between Operated Group And (+) BPD Group

はきたが、未だ PaO₂がどの程度に上昇すれば網膜に障害を及ぼすかは明らかではない。

最近の周産期医学の進歩に伴ない血液ガス分析装置や経皮モニターの進歩もめざましく、臨床に頻用されるようになり、酸素療法中は PaO₂ に関しては十分モニターすることが可能になった。American Academy of Pediatrics の Committee on Fetus and Newborn では、1983年、PaO₂ の値は100mmHg 以下、50~90mmHg に保つことが望ましいと提唱している。しかしながら、PaO₂ や経皮酸素分圧をモニターし、過剰な血中酸素濃度にならないように厳重な注意が払われているにもかかわらず、ROP はどの未熟児施設にも発症しているのが現状である。

今回、我々は過剰血中酸素濃度を避けることに努力したにもかかわらず ROP が発生した1,000g 未満の超未熟児22例について、PaO₂ 以外の因子、特に PaCO₂、pH の出生直後から1カ月迄の変動に着目し、検討した。

まず PaO₂ 変動について検討してみると、本症の病態が未熟な網膜血管の hyperoxia による血管収縮、閉

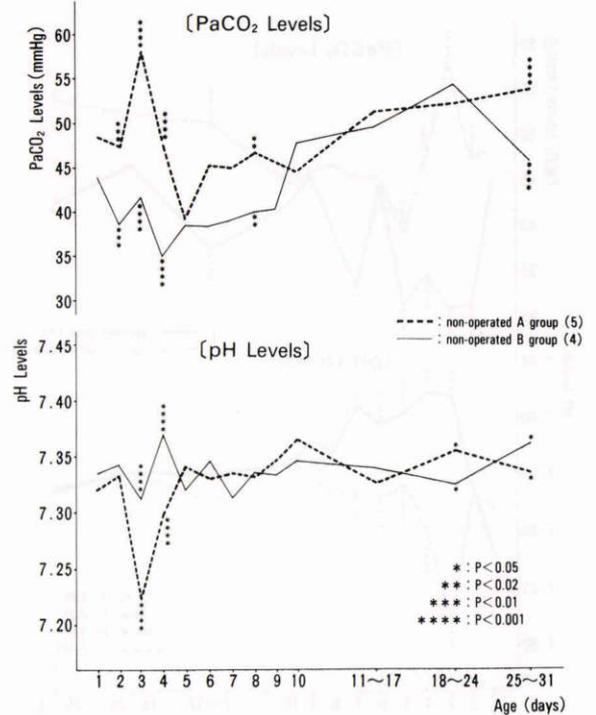


Fig. 8 Comparison Between Non-Operated A Group And Non-Operated B Group

塞、これに続く変化としての血管増殖という基本的病態が明らかにされて以来、各臓器に低酸素状態を起こさず、しかも網膜に障害を与えないように PaO₂ を維持することが必要とされた。今回、我々は PaO₂ をほぼ 60~80mmHg 維持されるよう、吸気酸素濃度を調整したにもかかわらず、ROP は発症した。また ROP 重症度によって分類した4群において、PaO₂ 動態を検討したが、推測通り有意な差は認められなかった (Fig. 1)。

次に PaCO₂ 動態について検討してみると、手術群と非手術 A 群において PaCO₂ では生後 2~5 日目、11~17 日目に手術群の方が有意に PaCO₂ が低値を示した (p<0.001~0.01) (Fig. 5)。手術群では、2~5 日目まで PaCO₂ が 32mmHg 前後の低値をとっているが、これは生直後、肺の未熟度が強く、サーファクタントとレスピレーターを使用し、換気が良くなったことと、また意識的に頭蓋内出血等を防止する目的で、hyperventilation にしたためと思われる。生後10日目までは、PaCO₂ は 30~45mmHg の間を変動したが、まもなく一定値をとった。非手術 A 群では生後3日目に PaCO₂ が 58mmHg 前後の値をとったが、これは肺の

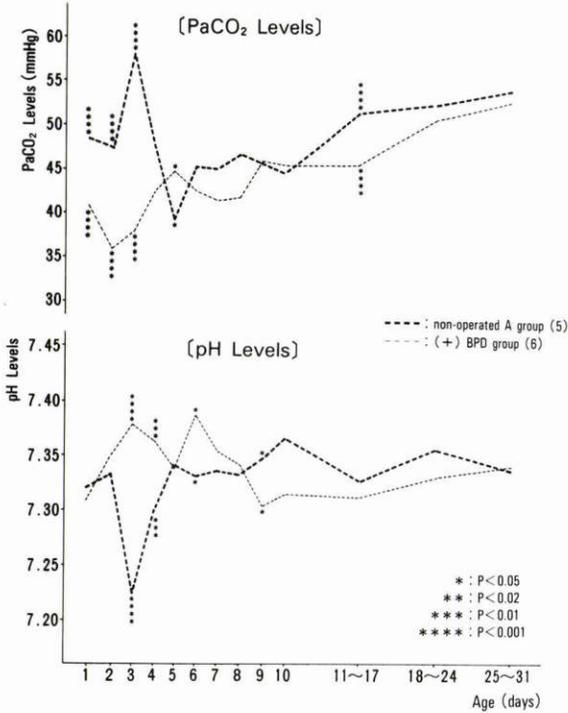


Fig. 9 Comparison Between Non-Operated A Group And (+) BPD Group

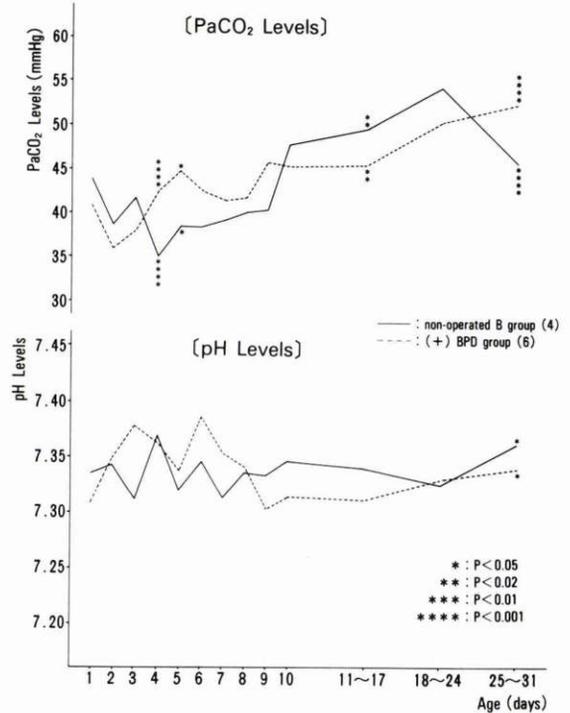


Fig. 10 Comparison Between Non-Operated B Group And (+) BPD Group

未熟度からみると比較的軽症例で、レスピレーターを使用しない例が多かったためであろうと思われた。

pH変動について検討してみると、手術群と非手術A群において、生後3日目から8日目、また11~17日目まで手術群の方が非手術群に比べて有意に高値を示した ($p < 0.001 \sim 0.05$) (Fig. 5)。

このことは、手術群において生直後の代謝性アルカローシスが出現し、全身状態、呼吸管理が落ちつく時期と一致してpHも7.35前後に落ちついたことが考えられる。非手術A群においては生後3日目よりPaCO₂の上昇に伴う呼吸性アシドーシスが出現しているが、レスピレーター使用により5日目からpH 7.35前後に落ちついたと思われた。

Flynnら¹⁴⁾は、発達期の網膜血管に酸素投与した場合、毛細血管網は消失し、間葉細胞(周辺)と成熟網膜血管(後極部)のみが残ることを述べ、またFlowerら¹²⁾は、Ashtonら¹³⁾の血管内皮細胞に対する酸素の直接の細胞毒性硬化による網膜血管障害説をもとにして、正常の網膜血管の緊張(vasotonia)が不完全な場合にROPが発症するという仮説をたてている。我々はCO₂の脳血管に対する作用機序から考え、PaCO₂低

値においては過剰酸素投与と同様のことがおこり脳血管と同様に網膜血管は収縮し、局所のanoxiaがもたらされると推測した。

今回の結果から、Shohatら¹²⁾の報告と同じように、未熟性の強い超未熟児においてはPaCO₂が低下した場合、網膜血管は収縮し、網膜循環血液量を低下させ、組織障害を起し、ROPを発生増悪させることは、十分推論可能である。

一般に生体内の好氣的代謝を円滑に保つことが示される指標の一つとしてpHは重要であるが、今回我々が経験したROP増悪例はアルカローシス傾向にあった。このことが全身的因子としてどのように影響を及ぼすかは、未だ結論を得ないが、我々の結果からみてもおそらく網膜血管に対して悪影響を与えていることは否めないと考えられる。眼科的にhazy mediaのため眼底透視が不可能な時期についても、血液ガス動態分析によりPaO₂はもちろんのことPaCO₂、pH値についてもモニタリングしていくことは、経過観察中のROPの進展を客観的に推し測る上で重要であろう。

文 献

- 1) Flower RW: A new perspective on the path-

- ogenesis of retrolental fibroplasia: The influence of elevated arterial $p\text{CO}_2$, proceeding of the ross conference on retrolental fibroplasia. Columbus Ross Laboratories 1: 20-45, 1981.
- 2) Flower RW, Blake DA, Wajer SD, et al: Retrolental fibroplasia: Evidence for a role of the prostaglandin cascade in the pathogenesis of oxygen-induced retinopathy in the newborn beagle. *Pediatr Res* 15: 1293-1302, 1981.
 - 3) 植村恭夫: 未熟児網膜症. *小児科診療* 46: 1958-1965, 1983.
 - 4) 馬嶋昭生: 未熟児網膜症の諸問題, 発生, 進行因子の解析と未熟児成長後の眼底所見, 視機能等について. *日眼会誌* 80: 1372-1419, 1976.
 - 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 (1). *日眼会誌* 91: 390-396, 1987.
 - 6) 宇津見義一: 幼若ラット網膜血管に及ぼす二酸化炭素の影響. *眼紀* 37: 163-169, 1986.
 - 7) 井上孝夫, 岸本圭司: 超未熟児, 主な呼吸循環障害と人工換気療法, 井村総一編: *小児科 Mook* 44 新生児の呼吸管理・東京, 金原出版, 57-68, 1986.
 - 8) 奥山和男: 未熟児網膜症の成因についての最近の趨勢. *小児科診療* 48: 851-855, 1985.
 - 9) Majima A: Studies on retinopathy of prematurity I. statistical analysis of factors related to occurrence and progression in active phase. *Jpn J Ophthalmol* 21: 404-420, 1977.
 - 10) Lucey JF, Dangman B: A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatr* 73: 82-96, 1984.
 - 11) Bauer CR, Widmayer SM: A relationship between PaCO_2 and retrolental fibroplasia, abstracted. *Pediatr Res* 15: 649, 1981.
 - 12) Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al: Retinopathy of prematurity: Incidence and risk factors. *Pediatr* 72: 159-163, 1983.
 - 13) Ashton N, Ward B, Serpell G: Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Brit. J Ophthalmol* 38: 397-432, 1954.
 - 14) Flynn TJ: Notes on a model of acute proliferative fibroplasia (ROP) as a guide to its classification. *Calgary*: 9-11, 1982.