

多施設による未熟児網膜症の研究

—第2報, 初回検査時期—

竹内 篤¹⁾, 永田 誠¹⁾, 寺内 博夫¹⁾, 江口甲一郎²⁾, 大島 崇³⁾
 馬嶋 昭生⁴⁾, 鶴岡 祥彦⁵⁾, 小林 誉典⁶⁾, 米本 寿史⁷⁾, 大本 達也⁸⁾
 山本 節⁹⁾, 田淵 昭雄¹⁰⁾, 内田 璞¹¹⁾, 大島 健司¹²⁾

共同研究者

多田 桂一²⁾, 藤岡 憲三²⁾, 加藤 寿江⁴⁾, 市川 琴子⁴⁾, 塚本 純子⁴⁾, 永田 啓⁵⁾
 大熊 紘⁶⁾, 上原 雅美⁶⁾, 浜田 陽⁷⁾, 齊藤 喜博⁸⁾, 渡辺 晶子⁸⁾, 趙 容子⁸⁾
 高山 昇三⁹⁾, 竹内 晴子⁹⁾, 谷 恵美子⁹⁾, 世良 佳子⁹⁾, 福井 聖架⁹⁾, 治村 隆文⁹⁾
 市橋 宏亮¹⁰⁾, 瀧島 宏美¹⁰⁾, 山口 玲¹¹⁾, 清沢 崇晃¹²⁾, 加藤 整¹²⁾

¹⁾天理よろづ相談所病院眼科, ²⁾江口眼科病院, ³⁾国立小児病院眼科, ⁴⁾名古屋市立大学医学部眼科学教室, ⁵⁾滋賀医科大学眼科学教室, ⁶⁾関西医科大学眼科学教室, ⁷⁾近畿大学医学部眼科学教室, ⁸⁾大阪大学医学部眼科学教室, ⁹⁾兵庫県立こども病院眼科, ¹⁰⁾川崎医科大学眼科学教室, ¹¹⁾倉敷中央病院眼科, ¹²⁾福岡大学医学部眼科学教室

要 約

国内の多施設で行われた未熟児網膜症の予見的研究360例の資料を分析し, 凝固治療時期を逸することなく安全に, かつ有意義な検査が行われる初回検査時期について検討した. 未熟児網膜症発症時期および初回治療時期の成績から見て, 生後週数では3週から, 修正在胎週数(在胎週数+生後週数)では29週から眼底検査を開始すれば, 凝固治療時期を逸することはまずないと思われる. また, 眼底の見え方も, 生後週数では3週以後, 修正在胎週数では29週以後良くなるので, この時期に検査

を開始すれば, 正確な診断を下せる有意義な検査が可能である. 以上から, 初回検査は生後3週から, ただし生後胎週数26週未満の未熟児では修正在胎週数の29週から検査を開始するのが安全かつ有意義である. (日眼会誌98: 679—683, 1994)

キーワード: 未熟児網膜症, 多施設, 初回検査時期, 未熟児網膜症発症時期, 眼症の見え方

Multicenter Prospective Study of Retinopathy of Prematurity —II. Optimum Timing of the First Examination—

Atsushi Takeuchi¹⁾, Makoto Nagata¹⁾, Hiroo Terauchi¹⁾,
 Koichiro Eguchi²⁾, Takashi Oshima³⁾, Akio Majima⁴⁾,
 Yoshihiko Tsuruoka⁵⁾, Takanori Kobayashi⁶⁾, Hisashi Yonemoto⁷⁾,
 Tatsuya Oomoto⁸⁾, Misao Yamamoto⁹⁾, Akio Tabuchi¹⁰⁾,
 Sunao Uchida¹¹⁾ and Kenji Oshima¹²⁾

¹⁾Eye Clinic, Tenri Hospital, ²⁾Eguchi Eye Hospital, ³⁾Eye Clinic, National Children's Hospital, ⁴⁾Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School, ⁵⁾Department of Ophthalmology, Shiga University of Medical Science, ⁶⁾Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, ⁷⁾Department of Ophthalmology, Kinki University School of Medicine, ⁸⁾Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School, ⁹⁾Eye Clinic, Hyogo Children's Hospital, ¹⁰⁾Department of Ophthalmology, Kawasaki Medical School, ¹¹⁾Eye Clinic, Kurashiki Central Hospital, ¹²⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Fukuoka University

別刷請求先: 606 京都府京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部眼科学教室 竹内 篤
 (平成5年5月20日受付, 平成6年2月28日改訂受理)

Reprint requests to: Atsushi Takeuchi, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto University, Faculty of Medicine, 54 Shogoin-Kawaramachi, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto-fu 606, Japan
 (Received May 20, 1993 and accepted in revised form February 28, 1994)

Abstract

We reviewed the records of 360 cases of retinopathy of prematurity (ROP) in 12 institutions in Japan, and investigated the optimum timing of the first examination. On the basis of the onset of ROP and the timing of the first treatment, the first ophthalmological examination should be performed 3 weeks after birth or 29 weeks of postconceptional age at the latest. Regarding the visibility of the fundus, there was little hazy media after 29 weeks of postconceptional age. Under the basic policy that the severe progressive "plus" disease should be pro-

perly treated, we concluded that the first ophthalmological examination should be performed 3 weeks after birth at the latest. When the gestational age at birth is less than 26 weeks, funduscopy at the post conceptional age of 29 weeks is advisable. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 679-683, 1994)

Key words: Retinopathy of prematurity (ROP), Multicenter prospective study, Optimum timing of the first examination, Onset of ROP, Visibility of the fundus

I 緒 言

未熟児網膜症の重症活動期病変に対して積極的に凝固治療（以下、治療と略記）を行う我が国において、その適切な治療時期を決定するためには、網膜症の正確な診断が重要である。網膜症の正確な診断には網膜症の進行状況を的確に把握することが必須であり、生後早期からの確実な眼底検査を連続的に行う必要がある。その意味では、眼底検査はより早期に開始する方がよい。しかし、未熟児、特に治療を要するような症例では、出生体重、在胎週数ともに小さくて全身状態の不良な例が多く、検査が全身に及ぼす影響を考慮すれば、検査は出来る限り遅らせた方が安全である。また、より未熟な症例ほど、生後しばらくは血管膜遺残を含む中間透光体の混濁のために眼底を詳細に検査出来ないことが多い。無理に検査を行って、結局眼底が全く透見出来ないような無駄な検査は避けるべきである。それでは、生後どのくらいの時期に検査を開始するのが最良であろうか。昭和49年に厚生省未熟児網膜症研究班は、出生体重1,800g以下、在胎週数34週以下の症例を検査の主体として、生後3週以降から定期的に週に1回程度検査するように勧告している¹⁾。過去の文献では、概ねその報告に基づいて生後3週前後に初回検査を開始しているが^{2)~12)}、各施設によりまちまちである。そこで今回、多施設による未熟児網膜症の資料を分析して、治療時期を逸することなく安全に、かつ有意義な検査が行える初回検査時期について検討したので報告する。また、検査間隔についても若干の考察を加えた。

II 対象症例

12施設14病院の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方式に従って観察し、必要と判断された症例には光凝固、または冷凍凝固治療を行った（詳細はその1¹³⁾参照）。その全症例600例のうち、今回は未熟児網膜症を発症した360例（国際分類¹⁴⁾ stage 1以上）について、初回検

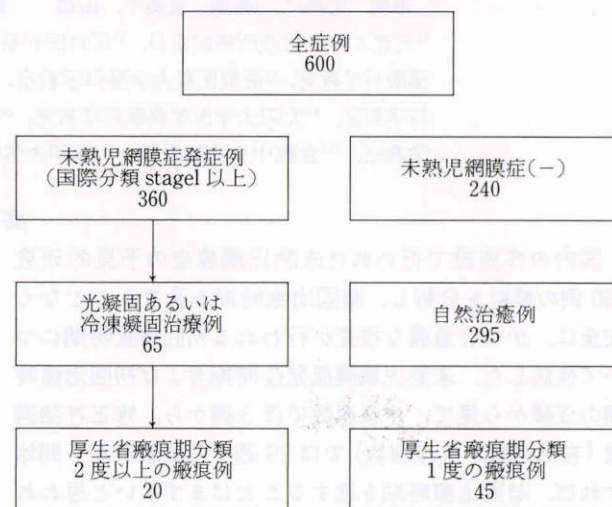


図1 対象症例

査時期、未熟児網膜症発症が確認された時期、初回治療時期、眼底の見え方、検査間隔を検討した。治療例は65例、厚生省瘢痕期分類¹⁵⁾、2度以上の瘢痕を残した症例は20例であった（図1）。

III 結 果

1. 初回検査時期

初回検査を行った時期を確認できたのは360例中293例であった。生後3週（21日目）までに、293例中214例73%が検査を開始していた。生後5週以後に検査を開始したのは27例9.2%であった（図2A）。

修正在胎週数（在胎週数+生後週数）では、26週から初回検査が行われており、29~33週にかけて初回検査を行った症例が多かった（図2B）。

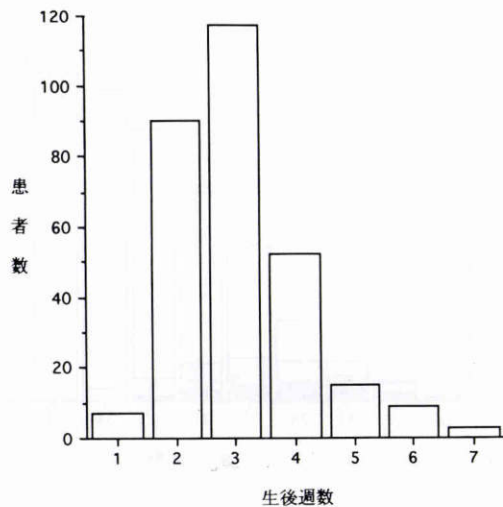
2. 未熟児網膜症発症が確認された時期

生後週数では1~57週、平均5.7週（図3）、修正在胎週数では27~86週、平均33.6週であった（図4）。

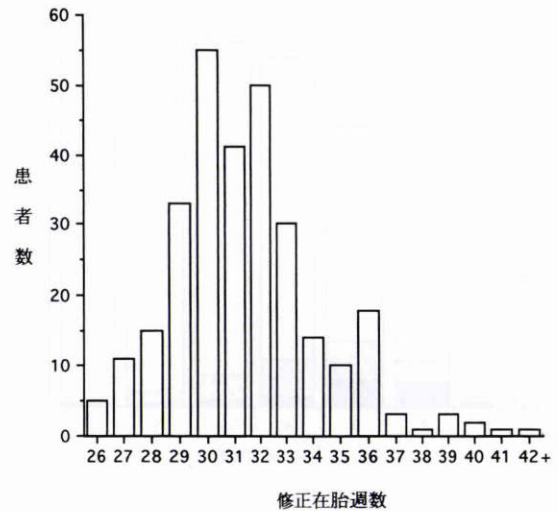
生後週数では4~7週、修正在胎週数では31~33週で、発症が多く確認された。

3. 初回治療時期

生後週数では4~18週、平均9.6週（図3）、修正在胎



A



B

図 2 A 初回検査時期 (生後週数). 図 2 B 初回検査時期 (修正在胎週数).

生後週数では、生後 3 週 (21 日目) までに 293 例中 214 例 73% が検査を開始していた。修正在胎週数では、26 週から初回検査が行われており、29~33 週にかけて初回検査を行った症例が多かった。

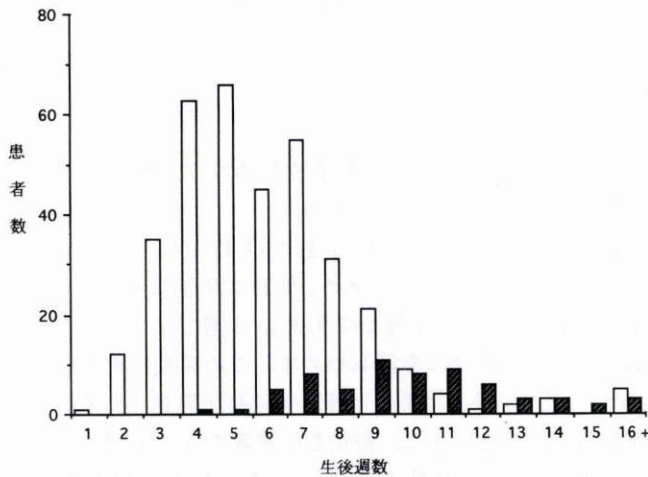


図 3 未熟児網膜症発症が確認された時期および初回治療時期 (生後週数).

1~57 週, 平均 5.7 週で発症が確認された。また、初回治療時期は、4~18 週, 平均 9.6 週であった。
□: 未熟児網膜症発症が確認された時期, ■: 初回治療時期

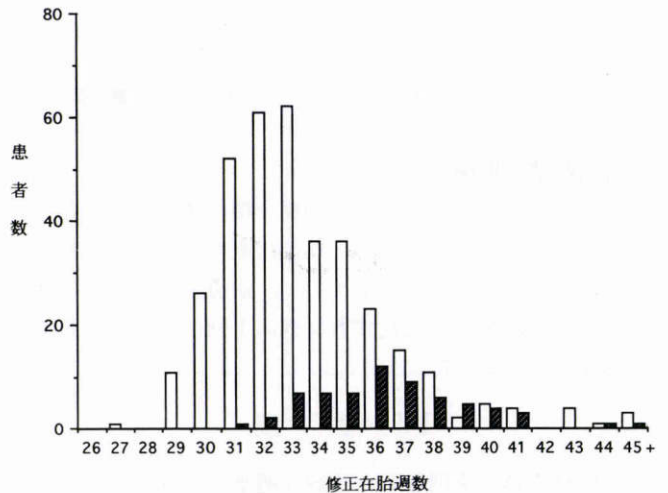


図 4 未熟児網膜症発症が確認された時期および初回治療時期 (修正在胎週数).

27~86 週, 平均 33.6 週で発症が確認された。また、初回治療時期は 31~45 週, 平均 35.9 週であった。
□: 未熟児網膜症発症が確認された時期, ■: 初回治療時期

週数では 31~45 週, 平均 35.9 週 (図 4), 生後週数では 6 週から、修正在胎週数では 33 週からが要注意時期であった。

最も早く治療した症例は、在胎週数 27 週の症例で、生後 4 週 (24 日目)、修正在胎週数の 31 週で治療した。

4. 眼底の見え方

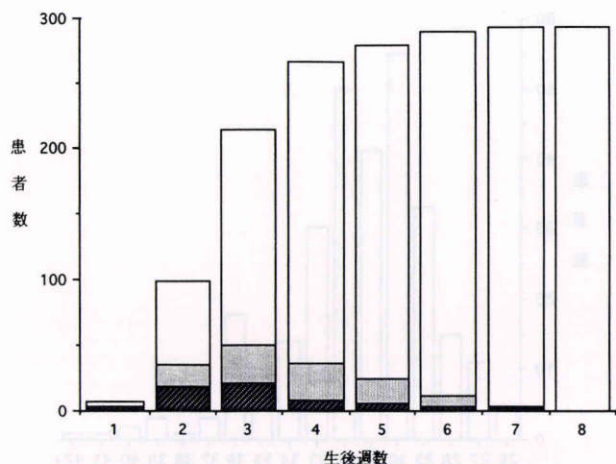
眼底の見え方を次の 3 段階に分けて検討した。

眼底透見不可: 後極部が見えない。

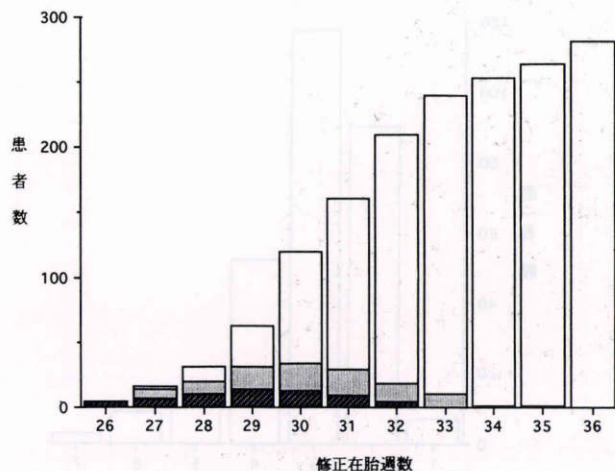
後極部透見可: かるうじて後極部のみ見える, すなわち後極部の血管の鬱血, 蛇行はわかる。

周辺部透見可: 周辺部まで透見可, したがって活動期病変の分類, 治療が可能。

生後週数, 修正在胎週数ともに, その週に実際に検査した場合の全症例の眼底の見え方を図示した。生後週数では, 1 週, 2 週, 3 週, 4 週でそれぞれ 42.9%, 19.4%, 9.8%, 3.0% が眼底透見不可であった。また, 4 週では, 86.5% は周辺部透見可であった (図 5 A)。修正在胎週数では, 26 週, 27 週, 28 週, 29 週, 30 週でそれぞれ 100%, 43.8%, 32.3%, 22.2%, 10.8% が眼底透見不可であった。また, 30 週では, 71.7% は周辺部透見可であった (図 5 B)。二次的な中間透光体の混濁を来した症例を除けば, 生後週数で 8 週以後, 修正在胎週数で 36 週以後は全例周辺部透見可となった。



A



B

図5A 眼底の見え方 (生後週数), 図5B 眼底の見え方 (修正在胎週数).

眼底の見え方を次の3段階に分けて検討した. 眼底透見不可: 後極部が見えない. 後極部透見可: ちょうど後極部が見える, すなわち後極部の血管の鬱血, 蛇行はわかる. 周辺部透見可: 周辺部まで透見可, したがって活動期病変の分類, 治療が可能.

生後週数では, 1週, 2週, 3週, 4週でそれぞれ42.9%, 19.4%, 9.8%, 3.0%が眼底透見不可であった. また, 4週では, 86.5%は周辺部透見可であった. 修正在胎週数では, 26週, 27週, 28週, 29週, 30週それぞれ100%, 43.8%, 32.3%, 22.2%, 10.8%が眼底透見不可であった. また, 30週では, 71.7%は周辺部透見可であった.

□: 周辺部透見可, ■: 後極部透見可, ■: 眼底透見不可

5. 検査間隔

殆どの施設では, 厚生省活動期分類のI型3期になるまでは週に1回検査を行い, 以後治療を検討する時期には週に2~3回検査を行っていた. 治療後は2~4日後に検査し, 網膜症が安定すれば週に1回の検査に戻している施設が多かった.

IV 考 按

初回検査は, 原則として生後3週までに開始するとしている施設が多く, 73%は生後3週までに検査を開始していた. しかし, 全身状態が不良な症例では初回検査時期は遅くなっていた. 生後5週以後に初回検査を受けた27例中10例37.0%では全身状態の不良が確認されており, また6例29.6%は治療を要し, そのうち3例11.1%は厚生省瘢痕期分類3度以上の重症瘢痕を形成した. 全身状態が不良で初回検査時期が遅れるような症例は, 当然重症化因子を多く抱えており, その予後は不良となる場合も多く, 特に注意が必要である.

未熟児網膜症の発症は, 生後1週で確認された例もあるが, 96.3%は生後3週以後に確認された. また, 初回治療時期を検討して見ると, 生後週数では4週, 5週に1例ずつ治療例があり, 6週以後治療例は増えた. したがって, 治療を考えるならば, 生後3週から眼底検査を開始すれば安全と考えられる. 修正在胎週数では, 27週で確認された1例を除けば29週以後に未熟児網膜症の発症が確認された. また, 治療時期は31週以後で, 33~37週にかけて治療した症例が多かった. したがって, 修正

在胎週数の29週から眼底検査を始めれば治療時期を失うことはまずないと考えられる.

眼底の見え方は, 生後1週では42.9%, 2週では19.4%が眼底透見不可であり, 早期に無理に検査する意義は少ない. 一方, 3週では9.8%, 4週では3.0%と眼底透見不可の症例は激減したので, この時期に検査を開始すれば, 正確な診断を下せ, 有意義な検査が出来る可能性は高くなる. また, 修正在胎週数では, 28週でもまだ3例に1例は眼底透見不可であったが, 29週では22.2%, 30週では10.8%と眼底透見不可の症例は減少したので, この時期の検査であれば十分意義があると思われる.

したがって以上をまとめると, 治療を考えるならば, 初回検査は生後3週に入ってから, ただし在胎週数26週未満の未熟児では修正在胎週数の29週に入ってから検査を開始するのが安全かつ有意義であると思われる.

ただ, この時期には全身状態の不良な未熟児はまだ保育器の中にいることが多く, 補助呼吸を行っていることもまれではない. その場合は保育器に入ったままで, また挿管している場合は挿管したままで眼底検査を開始する必要がある. 特にII型など重症型では, このような状況で治療の必要が起こってくることもしばしばであり, 未熟児が保育器を出るのを待っていては治療時期を失う恐れが大きい.

次に検査間隔について検討する. 永田¹⁶⁾は, 眼底検査に際しては, 無血管帯の広さ, 後極部網膜血管の拡張蛇行がその後の網膜症の進行を占う大事な所見とし, 無血管

帯の境界が国際分類の zone 1 内か, zone 1 の境界, あるいは zone 1 との境界に近い zone 2 にある時は必ず週 2 回の眼底検査を行い, 警戒を怠らないようにする。また, 後極部網膜血管の拡張蛇行を認めた時も, 同様に週 2 回の眼底検査が必要であるとしている。一方, 眼底の周辺に血管異常が見られた場合も, 在胎週数 28 週未満の未熟児では必ず週 2 回, 在胎週数 28 週以上の未熟児でも最低週 1 回の眼底検査を続ける必要があるとし, 超未熟児では網膜症が発症してから週 1 回の眼底検査では治療の適期を失うことがあると指摘している。また, 治療が有効な時は, 通常術後 4 日目に後極部の網膜血管の鬱血が明らかに軽快するので, 治療後は術後 4 日目に検査して治療の効果を判定すれば良いとし, 凝固斑が瘢痕化するまでの 1~2 週間は週に 2 回程度検査し, 網膜血管が網膜周辺部に向かって伸び始めれば, 週に 1 回の検査に戻すとしている。

また, 玉井ら⁹⁾は, 光凝固, 冷凍凝固が必要であった症例はすべて, 出生体重は 1,250 g 以下, 在胎週数は 32 週以下であり, それ以上の症例は例え発症しても自然寛解していることから, 在胎週数が 32 週+1 日~35 週の症例では, 生後 3 週間目の初回検査に次いで, 3 週間に一度検査を行い, 生後 3 か月まで計 4 回の検査を行えば良いとしている。在胎週数が 35 週+1 日以上以上の症例については, 初回検査に次いで, 生後 3 か月の最終検査 (計 2 回) のみで良いとしている。ただし, 発症を見た場合は, その経過は様でないので, 適宜検査回数を増やし, 長期にわたって観察する必要があると報告している。今回の予見的研究においても, 在胎週数 32 週以上の症例の治療率は 0% であり¹³⁾, これらの症例に対しては, 玉井らが報告した検査間隔で問題ないと思われる。

網膜症の経過を見るには, 毎日検査をするのが理想であるが, 検査が全身に及ぼす影響を考慮するなら, 検査回数は必要最少限にしなければならない。今回の予見的研究では, 検査間隔は各施設に任されていたが, 患児の全身状態や各施設の検査体制などにより多少の差はあれ, 概ね上記の永田¹⁶⁾, 玉井ら⁹⁾の報告と同様の方針, 検査間隔で検査されていた。そして, 検査間隔に問題があって治療に支障を来した例はないことから, 原則的には上記の検査間隔は妥当と思われる。ただ, 今回の資料だけでは客観的な評価はできない。

文 献

- 1) 植村恭夫, 塚原 勇, 永田 誠, 馬嶋昭生, 松尾信彦, 大島健司, 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, 1975.
- 2) 永田 誠: 未熟児網膜症, 臨眼 24: 1327—1333, 1970.
- 3) 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.
- 4) 朽久保哲男, 細澤敬子, 宇賀直樹, 藤井とし: 極小未熟児, とくに超未熟児における未熟児網膜症について, 日眼会誌 88: 540—548, 1984.
- 5) 斉藤喜博, 内堀恭孝, 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, 眼紀 35: 2115—2119, 1984.
- 6) 玉井嗣彦, 上野脩幸, 野田幸作, 岸 茂, 伊与田加寿, 和田秀文, 他: 未熟児初診患者の検査群別分類による新しい眼底検査方法について, 眼臨 79: 383—386, 1985.
- 7) 木村幸子, 臼杵祥江: 極小未熟児の眼の管理, 第 1 報, 極小未熟児に認められる瞳孔膜血管に関する臨床的考察, 日眼会誌 89: 457—464, 1986.
- 8) 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.
- 9) 中泉裕子, 佐々木一之, 館 慶三: 金沢医科大学病院 NICU で最近 10 年間に管理された未熟児網膜症症例の検討, 眼紀 39: 788—794, 1988.
- 10) 外園千恵, 柄谷里美, 青木繁明, 宮本嘉久, 田坂 宏, 小玉裕司, 他: 未熟児網膜症の統計的考察, あたらしい眼科 5: 1089—1095, 1988.
- 11) 田中謙剛, 野村代志子, 熊谷和久: 熊本市市民病院における未熟児網膜症の現況, 眼臨 82: 1834—1839, 1988.
- 12) 石黒真美, 田淵昭雄, 河野祥二, 片岡直樹: 未熟児網膜症活動期病変の発症時期について, 眼臨 83: 277—280, 1989.
- 13) 永田 誠, 寺内博夫, 竹内 篤, 江口甲一郎, 多田桂一, 藤岡健三, 他: 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, 日眼会誌 92: 646—657, 1988.
- 14) Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: The international classification of retinopathy of prematurity, Arch Ophthalmol 102: 1130—1134, 1984.
- 15) 植村恭夫, 馬嶋昭生, 永田 誠, 大島健司, 原田政美: 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.
- 16) 永田 誠: 未熟児網膜症, 新臨床眼科全書 A5 小児眼科学 1, 271—281, 金原出版, 東京, 1990.