

多施設による未熟児網膜症の研究

—第3報. 凝固治療の必要な時期と治療後の経過—

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⁾, 斉藤 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

国内の多施設において未熟児網膜症について予見的研究を行い, 本症を発症した 360 例について資料を分析し, 未熟児網膜症に対する凝固治療の必要な時期と治療後の経過について検討した. 初回治療時期の平均は, 生後 9.6 週, 修正在胎週数 (在胎週数 + 生後週数) では 35.9 週であった. 重症度指数を用いて個々の症例での網膜症の経過を調査した結果, 修正在胎週数の 32~36 週に網膜症は悪化していた. 一方, その時期には, 中間透光体の混濁は軽快しており, 治療に必要な「眼底の見え方」は十分

に得られていた. 初回治療時期, 眼底の見え方, 個々の症例での網膜症の進行の結果から, 修正在胎週数の 32~36 週が, その後の網膜症の経過を占う重要な時期であり, この時期には特に慎重な眼底検査が必要である. (日眼会誌 98: 684-688, 1994)

キーワード: 未熟児網膜症, 多施設, 凝固治療時期, 凝固治療後の経過, 眼底の見え方

Multicenter Prospective Study of Retinopathy of Prematurity —III. Timing of the Coagulation Therapy and the Course of Retinopathy of Prematurity after Coagulation—

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 3 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 March 28, 1994)

Abstract

We reviewed the records of 360 cases of retinopathy of prematurity (ROP) in 12 institutions in Japan, and investigated the timing of the coagulation therapy and the course of ROP after coagulation. The first coagulation therapy was performed at 9.6 weeks after birth and 35.9 weeks of postconceptional age on the average. The severity index in individual infants also showed that the disease became worse during the period from 32 to 36 weeks of postconceptional age. However, the fundus was clearly visible and there was no primary hazy media during this period. On the basis of the results of the

timing of the first treatment, the visibility of the fundus, and the severity index in individual infants, we concluded that an ophthalmological examination with special care should be performed during the period from 32 to 36 weeks of postconceptional age. (J Jpn Ophthalmol Soc 98 : 684—688, 1994)

Key words: Retinopathy of prematurity (ROP), Multicenter prospective study, Timing of the coagulation therapy, Course of ROP after coagulation, 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、我が国では光凝固や冷凍凝固による治療を行ってきた¹⁾²⁾。冷凍凝固治療の有効性についてはアメリカで行われた対照実験³⁾で確認され、これまで凝固治療（以下、治療と略記）を考えなかった外国の施設においても、今後は治療を念頭において重症の未熟児網膜症例に接していくことになろう。未熟児網膜症例を診察し、必要時には光凝固や冷凍凝固治療にたずさわる眼科医にとっては、生後週数あるいは修正在胎週数（在胎週数+生後週数）のどの時期が要注意の時期なのか、治療時期の眼底の見え方はどうかなど、未熟児網膜症の経過を再確認しておくことは重要である。そこで今回、先年行った多施設における未熟児網膜症の資料を分析し、未熟児網膜症に対する治療の必要な時期と治療後の経過について検討した。

II 対 象

国内 12 施設 14 病院の 1984 年、1985 年における出生体重 1,500 g 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 1⁴⁾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⁵⁾stage 1 以上）について、初回治療時期、眼底の見え方、重症度指数、自然治癒例と治療例の経過を検討した。治療例は 65 例、厚生省瘢痕期分類⁶⁾ 2 度以上の瘢痕を残した症例は 20 例であった。

III 結 果

1. 初回治療時期

生後週数では 4～18 週で平均 9.6 週、修正在胎週数では 31～45 週で平均 35.9 週であった（図 1、2）。いわゆる II 型に限ると、修正在胎週数では 31～36 週で平均 33.5 週であった。在胎週数が大きくなるにつれて、生後週数では初回治療時期は早くなったが（図 3）、修正在胎

週数に換算すると、平均初回治療時期は在胎週数に関わりなくほぼ一定であった（図 4）。ただし、在胎週数が同じでも、治療時期は個々の症例により大きく異なった。

2. 眼底の見え方

眼底の見え方は、生後週数では 4 週で 86.5%、6 週では 95.9% で周辺部透見可（すなわち後極部、周辺部とも十分に観察出来、活動期病変の分類、治療が可能）となった（図 1）。修正在胎週数では 31 週で 81.9%、33 週で 95.8% で周辺部透見可となった（図 2）。

3. 重症度指数

マイアミ大学の Flynn らが考案した未熟児網膜症活動期病変の重症度を示す severity index⁷⁾を基にした重症度指数（表 1）を用いて、未熟児網膜症の経過を検討した。

治療せず自然経過を見た症例を A 群とし、典型例（4 型）を図示した（図 5 A）。急激に網膜症が進行し、速や

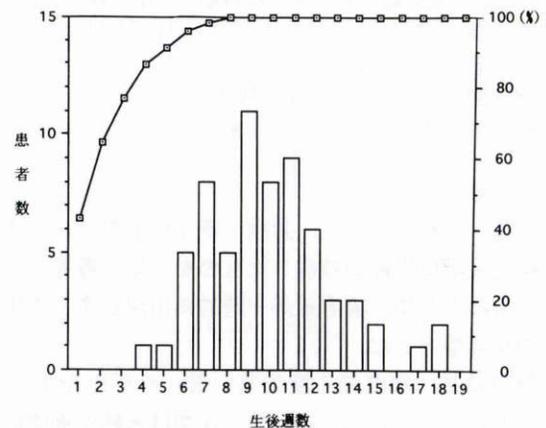


図 1 初回治療時期と眼底の見え方（生後週数）。

初回治療時期は、生後週数では 4 週から始まり、6 週以後が要注意。一方、眼底の見え方は、4 週で 86.5%、6 週では 95.9% で周辺部透見可（すなわち後極部、周辺部とも十分に観察出来、活動期病変の分類、治療が可能）であった。

—□—：周辺部透見可能（%），□：初回治療時期

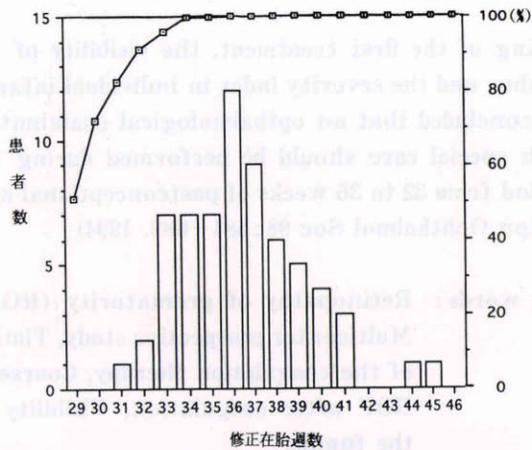


図2 初回治療時期と眼底の見え方(修正在胎週数).
初回治療時期は、修正在胎週数では31週から始まり、33週以後要注意。眼底の見え方は、31週で81.9%、33週では95.8%で周辺部透見可能となった。
—□—：周辺部透見可能(%)，□：初回治療時期

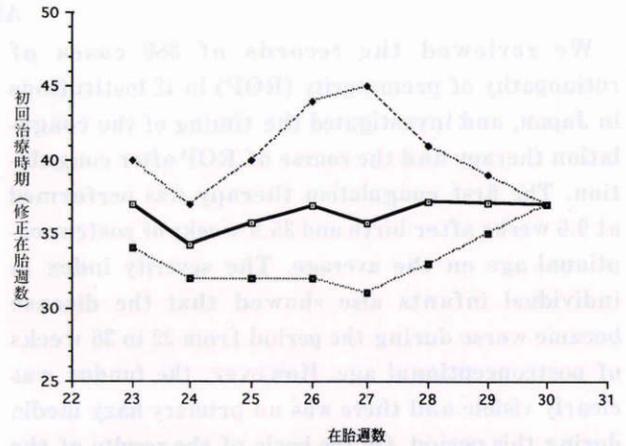


図4 在胎週数別初回治療時期(修正在胎週数).
在胎週数23週の症例では、修正在胎週数の34週から40週の間で初回治療が行われていた。修正在胎週数から見ると、平均初回治療時期は在胎週数に関わりなくほぼ一定であった。
---◆---：最長例，—□—：平均，---■---：最短例

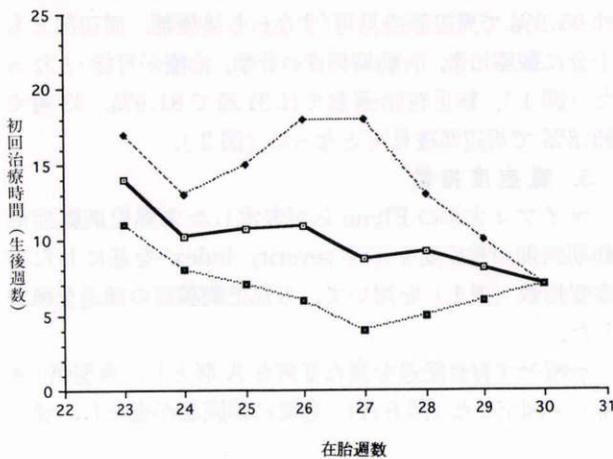


図3 在胎週数別初回治療時期(生後週数).

在胎週数23週の症例では、生後11~17週の間で初回治療が行われていた。在胎週数が大きくなるにつれて、生後週数から見た初回治療時期は早くなった。
---◆---：最長例，—□—：平均，---■---：最短例

かに軽快したものを1型、急激に網膜症が進行し、速やかに軽快後も境界線が持続したものを2型、境界線が持続したものを3型、境界線が一時的に出現しすぐ消失したものを4型とした。

治療の結果、瘢痕期1度で落ち着いた症例をB群とし、典型例を図示した(図5B)。1型は未熟児網膜症が発症と同時に急激に進行し、修正在胎週数の33週前後で治療を要した症例。2型は未熟児網膜症発症後暫く経過観察しているうちに次第に進行し治療を要した症例。3型と4型は同一症例の右眼と左眼で、未熟児網膜症進行時期に左右差を認めた。いずれの症例も適切な治療により未熟児網膜症は速やかに軽快した。

表1 重症度指数(文献7から引用)

		点数
病変の位置	後極部(国際分類のZone I)	18
	後極部から赤道部(Zone II)	10
	赤道部から周辺(Zone III)	2
病変の範囲	全周	12
	180度以上	8
血管の怒張、蛇行	180度未満	2
	後極部(血管の第一分岐まで)	2
新生血管膜	周辺部の動静脈吻合領域のみ	1
	広範囲(動静脈吻合領域、硝子体、網膜外)	3
	1乳頭径以上	2
	1乳頭径未満	1

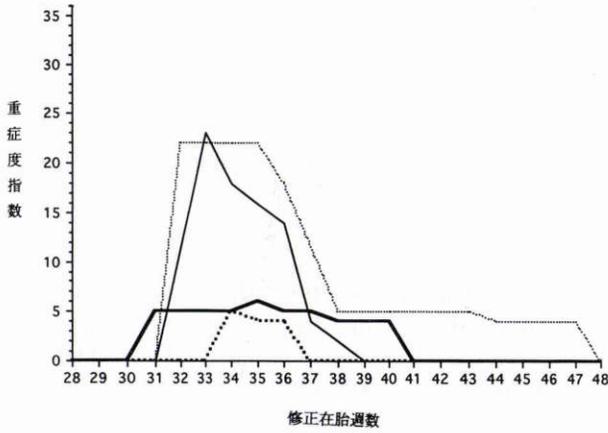
複数回の治療にもかかわらず、瘢痕期3度以上に進行した症例をC群とし、代表例を図示した(図5C)。

4. 自然治癒例と治療例の経過

I型3期中期まで進行した症例のうち、その後自然治癒した症例22例(瘢痕期1度)と、治療を行い瘢痕期1度で治癒した症例22例の経過について検討した(表2)。治療例の方が、自然治癒症例よりも、未熟児網膜症発症が確認された時期、重症度指数が最高値を示した時期、Flynnら⁷⁾の定義による病勢の退縮期は遅く、また、重症度指数最高値も大きかった。しかし、重症度指数が最高となる、すなわち病勢の最盛期から、病勢の退縮期、すなわち病勢が衰え、治癒に向かう時期までの期間(4)~(3)は治療例の方が自然治癒例より短かった。

IV 考 按

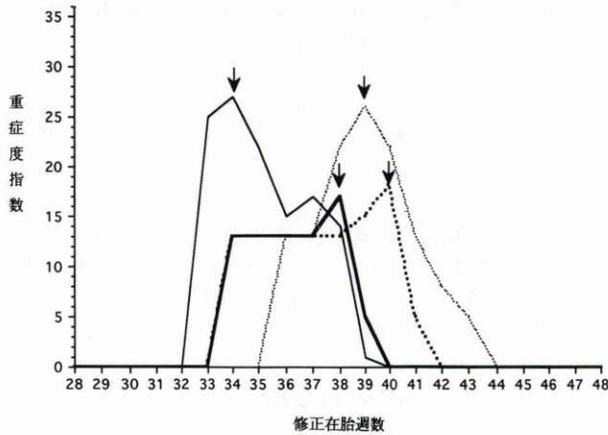
本邦での過去の報告における初回治療時期は、II型をまとめた報告^{8)~10)}では修正在胎週数の35週より早くな



A) 自然経過観察例。

1 型：急激に網膜症が進行し、速やかに軽快したもの。
 2 型：急激に網膜症が進行し、速やかに軽快後も境界線が持続したもの。3 型：境界線が持続したもの。4 型：境界線が一時的に出現しすぐ消失したもの。
 修正在胎週数の 32~36 週で重症度指数が最高値を示しており、自然経過観察例においてはその時期が病勢の最盛期と思われる。

——：1 型，-----：2 型，———：3 型，.....：4 型

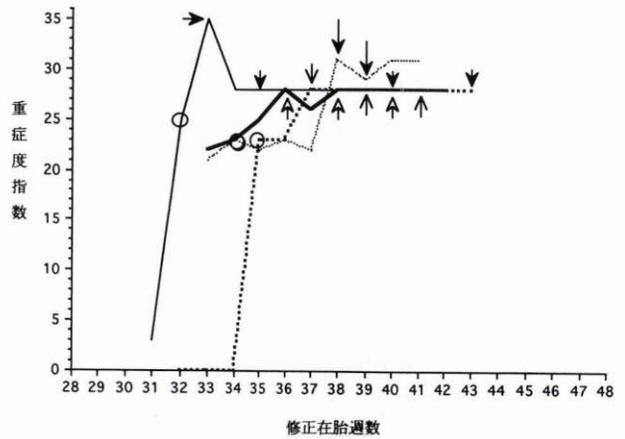


B) 治療の結果：瘢痕期 1 度光凝固あるいは 1 度冷凍凝固で落ち着いた症例。

1 型：未熟児網膜症が発症と同時に急激に進行し、修正在胎週数の 33 週前後で治療を要した症例。2 型：未熟児網膜症発症後暫く経過観察しているうちに次第に進行し治療を要した症例。3, 4 型：同一症例の右眼と左眼。未熟児網膜症進行時期に左右差を認めた。いずれの症例も適切な治療により未熟児網膜症は速やかに軽快した。

——：1 型，-----：2 型，———：3 型，.....：4 型，↓：治療

り、治療したすべての症例をまとめた報告^{11)~15)}では 35 週より遅くなっていた。本研究での初回治療時期は、II 型に限ると、修正在胎週数の 31~36 週で平均 33.5 週であり、全治療例では、修正在胎週数の 31~45 週、平均 35.9 週で、過去の報告とはほぼ同様の結果を得た。また、アメリカでの冷凍凝固の対照実験¹⁶⁾では、初回治療時期は生後 6.6~23.9 週、平均 11.3 週、修正在胎週数では



C) 複数回の治療にもかかわらず、瘢痕期 3 度以上に進行した症例。

各症例とも、全身状態が許せば○印の時点(32~36 週)で治療をするのが最適であったと考えられる。

——：患者 1 ←，-----：患者 2 ← 治療，

———：患者 3 ←，.....：患者 4 ←

図 5 個々の症例における重症度指数の変動。

表 2 I 型 3 期中期まで進行した症例のうち、その後自然治癒(瘢痕期 1 度)した症例と、凝固治療を施行し瘢痕期 1 度で治癒した症例の経過

	自然治癒症例 (22 例) (平均値±標準偏差)	治療例 (22 例) (平均値±標準偏差)
在胎週数	28.8±2.5	26.8±1.8
生後週数		
1) 初回検査時期	2.7±1.2	2.9±1.3
2) 未熟児網膜症発症が確認された時期	4.0±1.4	5.9±1.9
3) 重症度指数が最高値を示した時期	6.7±2.1	8.5±2.4
4) 病勢の退縮期	12.8±4.1	13.1±3.9
期間(週)		
4)-2)	8.8±3.6	7.3±3.7
3)-2)	2.7±1.7	2.6±2.0
4)-3)	6.1±4.0*	4.7±3.4*
重症度指数最高値	18.5±7.0	24.6±3.8

*p<0.01

31.9~50.4 週、平均 37.7 週で治療しており、本研究の結果よりは少し遅かった。これは、アメリカでの対照実験では、網膜剝離などの重症瘢痕を抑えることを目的として治療を行ったのに対して、治療経験が豊富で治療の有効性を熟知している本邦では、重症瘢痕を抑えることに加えて、瘢痕性変化を最小限に抑えて良い視機能予後を得ることを目的としたために、より早期に治療を行ったことが一つの原因と考えられる。また、アメリカの対照実験は、1986~1987 年にかけて行われており、未熟児に対して最新の優れた看護が行われたため、網膜症自体の発症、進行の時期が遅れた可能性もある。

生後週数では、初回治療時期は 4 週から始まり、6 週以後が要注意となった。一方、眼底の見え方は、生後週

数では4週で86.5%，6週では95.9%で周辺部透見可となった(図1)。また，修正在胎週数では，初回治療時期は31週から始まり，33週以後要注意となったが，眼底の見え方は，31週で81.9%，33週では95.8%で周辺部透見可となった(図2)。したがって，治療が必要な時期，特に生後6週以後，修正在胎週数33週以後では，中間透光体の混濁は改善されており，治療の妨げにはならないことが確認された。

未熟児網膜症の活動期の評価方法として今回利用した重症度指数は，数値を図表化できる利点がある。図5Aでは，32～36週で重症度指数が高値を示しており，自然経過観察例においてはその時期が病勢の最盛期と思われる。また1型，2型では，そのまま網膜症が進行すれば治療が必要になったと考えられる。図5Bでは，治療により速やかに重症度指数が低くなっており，適切な治療により未熟児網膜症が速やかに軽快したことがわかった。図5Cは，全身状態不良などの諸事情のため適切な時期に治療ができなかった症例であり，各症例とも，全身状態が許せば丸印の時点(32～36週)で治療するのが最適であったと考えられる。重症度指数を用いた図5A，Cから修正在胎週数の32～36週は治療適応が検討されるべき時期であり，またその時期は本症の今後の経過を占う重要な時期であると考えられる。

表2では，I型3期中期まで進行した症例のうち，その後自然治癒した症例群と，その後さらに網膜症が悪化したため治療を行い，瘢痕期1度で治癒した症例群の網膜症の経過について比較した。厳密には，この2群はもともと網膜症の程度が異なっている可能性があり，治療の効果を比較するには治療が必要と判断された症例群に対して対照実験が必要である。しかし，重症活動期病変に対し原則的に治療を行う我が国では対照実験は不可能である。そこで，より近似な症例群として，厚生省活動期分類3期中期まで進行し，その後自然治癒した症例を対照として比較した。治療例は，自然治癒症例よりも重症度指数最高値は大きく，未熟児網膜症は重症であったと考えられ，治療しなければその後の網膜症の経過はより長くなったと思われるが，今回のデータでは病勢の最盛期から退縮期までの期間(4～3)は治療例の方が自然治癒例よりも短かった。これは，治療が網膜症を速やかに軽快させたことを意味すると思われる。

図5Bの同一症例の左右眼である3型，4型では，未熟児網膜症進行時期は異なったが，両眼とも網膜症は治療により速やかに軽快した。特に，先に治療を行った右眼では，左眼が最盛期の修正在胎週数の40週ですでに重症度指数が0，すなわち網膜症は完全に鎮静していたことは興味深い。網膜症の程度，進行過程に左右差があったとしても自然の経過としては考えにくく，やはり治療が網膜症の経過を短縮させたと考えらるべきであろう。

以上の成績から，適切な時期に行われた治療はその後の未熟児網膜症の経過を短縮し，また確実に本症を軽快に向かわせていると思われる。

文 献

- 1) 永田 誠, 小林 裕, 福田 潤, 末包慶太: 未熟児網膜症の光凝固による治療. 臨眼 22: 419-427, 1968.
- 2) 山下由起子: 未熟児網膜症の検索(III). 未熟児網膜症の冷凍療法について. 臨眼 26: 385-393, 1972.
- 3) **Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group**: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 106: 471-479, 1988.
- 4) 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.
- 5) **Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity**: The international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 102: 1130-1134, 1984.
- 6) 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.
- 7) **Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN, Buckley EB, Bawol R, Goldberg R, et al**: Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity, and natural history. Ophthalmology 94: 620-629, 1987.
- 8) 副島直子, 高木郁江, 高島幸雄: 未熟児網膜症のII型, いわゆる進行の速い網膜症の臨床. 眼紀 27: 155-161, 1976.
- 9) 大島健司, 西村宜倫, 荒川陽子, 近沢健一, 三根 茂, 橋本芳昭, 他: II型未熟児網膜症の治療と予後について. 眼紀 30: 1371-1378, 1979.
- 10) 山本 節: II型網膜症の病態と治療. 眼科 28: 227-232, 1986.
- 11) 永田 誠, 鶴岡祥彦, 山本美夫: 未熟児網膜症の光凝固による治療(III)-特に光凝固実施後の網膜血管の発育について. 臨眼 26: 271-280, 1972.
- 12) 朽久保哲男, 細澤敬子, 宇賀直樹, 藤井とし: 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. 日眼会誌 88: 540-549, 1984.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 河合佳江, 三木大二郎, 伊地知洋, 矢野啓子, 樋田哲夫, 松田博雄: 当院NICUにおける未熟児網膜症の検討. 眼臨 84: 143-146, 1990.
- 16) **Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group**: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Arch Ophthalmol 108: 195-204, 1990.