

多施設による未熟児網膜症の研究

—第4報. マイアミ大学の症例との比較—

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

本邦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、重症例に対しては凝固治療を原則とする本邦多施設の資料を、当時重症例に対しても凝固治療せずに自然経過を見たマイアミ大学における未熟児網膜症の資料と比較、検討した。本邦多施設での資料と比較して、マイアミ大学では、初回検査時期、未熟児網膜症発症を確認した時期、未熟児網膜症最盛期、病勢の退縮期が遅くなっていた。本邦多施設では、初回検査は修正在胎週数の29週目

か生後3週目に行われていたが、マイアミ大学では、初回検査は修正在胎週数の32週目に行われていた。重症例に対して凝固治療を考慮するのであれば、より早期に初回検査を開始する必要があると思われる。(日眼会誌 98:689-694, 1994)

キーワード：未熟児網膜症，凝固治療，初回検査時期，未熟児網膜症の経過，重症度指数

Multicenter Prospective Study of Retinopathy of Prematurity

—IV. Comparison with the Data from University of Miami—

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 investigated the records of 360 cases of retinopathy of prematurity (ROP) in 12 institutions in Japan (we treated the severe progressive "plus" disease by coagulation therapy), and compared them with data from University of Miami (Ophthalmology 94: 620-629, 1987), as representative of the natural course of ROP without coagulation therapy in those days. The timing of the first examination and the first positive diagnosis were later at University of Miami than in Japan. The time of maximal severity of the disease and occurrence of regression were also later the University of Miami than in Japan. In Japan, the first examination was per-

med at 29 weeks of postconceptional age or at 3 weeks after birth. At the University of Miami, the first examination was performed at 32 weeks of postconceptional age. If the severe progressive "plus" disease is to be properly treated by photocoagulation or cryotherapy, it is essential to commence fundus examination earlier. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 689-694, 1994)

Key words: Retinopathy of prematurity (ROP), Coagulation therapy, Timing of first examination, Course of ROP, Severity index

I 緒 言

我々は、本邦における未熟児網膜症の現状と失明を含む重症癍痕期病変の発生の実態を把握するために、多施設による未熟児網膜症についての予見的研究を行った¹⁾。本邦では、本症の重症活動期病変に対して積極的に凝固療法（以下、治療と略記）を行ってきたが、アメリカにおいては、冷凍凝固治療の対照実験²⁾の結果がでるまでは、幾つかの施設で治療を試みてはいた^{3)~5)}ものの、他の大多数の施設では殆ど治療を考えていなかった。したがって、治療を念頭においた場合、どの時期に初回検査を開始すれば安全かつ有意義なのか、治療後の経過はどうか、などに関する資料の蓄積はまだない。しかし、未熟児網膜症を発症させない、また発症しても重症化させないようにするための研究⁶⁾が行われ、未熟児に対する看護も優れており、事実発症率はかなり低く、重症癍痕を残す頻度も低い、治療をしないで自然経過をみた資料として、マイアミ大学のFlynnらが行った予見的研究⁷⁾の資料がある。そこで今回、重症例には治療を原則とする本邦での多施設の資料をマイアミ大学の資料と比較し、治療を念頭においた場合の問題点について検討した。

II 対象症例

マイアミ大学における1982~1984年の出生体重1,300g以下の未熟児生存例214例についての報告⁷⁾と、日本の多施設(12施設14病院、以下、本邦または本邦多施設と略記)での1984~1985年の出生体重1,500g以下の未熟児生存例600例に対する予見的研究の資料を比較し、初回検査時期、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、重症度指数の最高値とその予後、未熟児網膜症の経過、重症癍痕例について検討した(表1)。

表1 対象症例

	本邦多施設 (出生体重1,500g以下)	マイアミ大学 ⁷⁾ (出生体重1,300g以下)
全症例	600	214
未熟児網膜症発症例	360	119
凝固治療例	65	0
重症癍痕例	6	6

重症癍痕: Reese分類癍痕期III度以上の癍痕(マイアミ大学)あるいは、厚生省癍痕期分類3度以上の癍痕(本邦多施設)

III 結 果

1. 初回検査時期

生後週数(図1)と修正在胎週数(在胎週数+生後週数, 図2)で、初回検査時期を比較した。マイアミ大学では、修正在胎週数の32週以後で保育器内での管理が必要でなくなってから検査を開始するのを原則としていたので、生後3週以内に検査を開始したのは僅かに36%、6週以内でも69%であった。修正在胎週数では31週までに10%に検査を開始したにすぎなかった。それに比して本邦多施設では、生後3週以内に73%、6週以内では99%の症例に検査を開始しており、修正在胎週数でも31週までにすでに55%の症例に検査を開始していた。

2. 出生体重別初回検査時期

マイアミ大学における初回検査時期は、出生体重900g未満の症例では生後8.9週で、出生体重900g以上の症例の生後4.7週に比して初回検査時期が遅かった。また、未熟児網膜症発症例は非発症例に比して初回検査時期が遅かった。一方、本邦多施設における未熟児網膜症発症例での初回検査時期は、出生体重900g未満の症例では生後3.0週、出生体重900g以上、1,300g未満の症例では生後2.6週、出生体重1,300g以上1,500g以下の症例では生後2.5週で、出生体重に関わりなく生後3週前後であった。

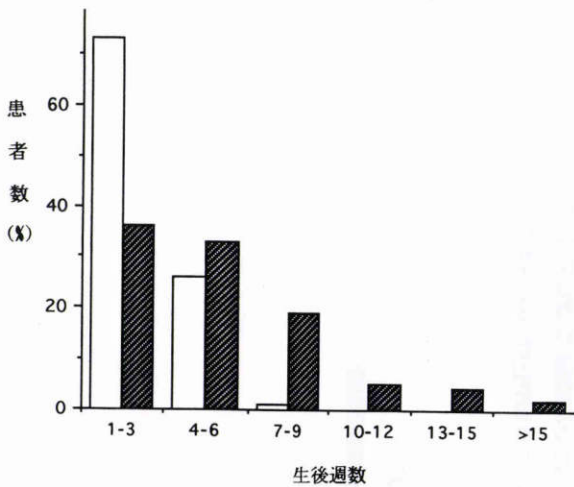


図 1 初回検査時期 (生後週数).

マイアミ大学⁷⁾では、原則として修正在胎週数の 32 週以後で保育器内での管理が必要でなくなってから検査を開始したので、生後 3 週以内に検査を開始したのは僅かに 36%、6 週以内でも 69%であった。本邦多施設では、生後 3 週以内に 73%、6 週以内では 99%の症例に検査を開始していた。

□：多施設， ■：マイアミ大学

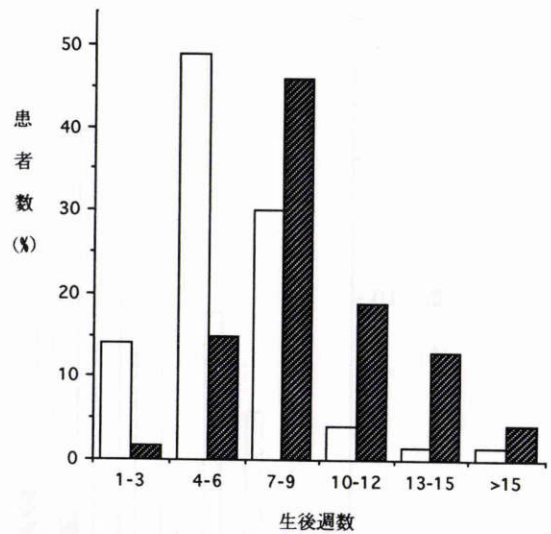


図 3 未熟児網膜症発症 (国際分類 stage 1) が確認された時期 (生後週数).

マイアミ大学⁷⁾では、本邦多施設よりも発症確認が遅かった。

□：多施設， ■：マイアミ大学

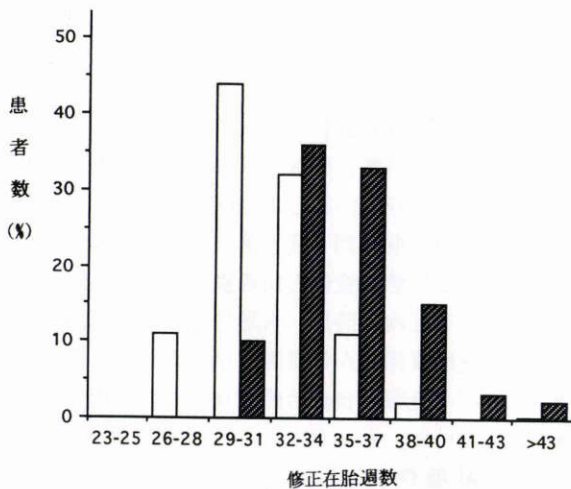


図 2 初回検査時期 (修正在胎週数).

マイアミ大学⁷⁾では、31 週までに 10%に検査を開始したにすぎない。本邦多施設では、31 週までにすでに 55%の症例に検査を開始していた。

□：多施設， ■：マイアミ大学

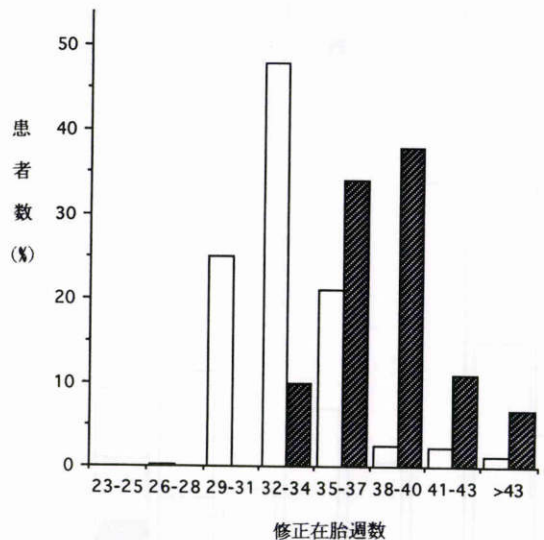


図 4 未熟児網膜症発症 (国際分類 stage 1) が確認された時期 (修正在胎週数).

マイアミ大学⁷⁾では、31 週までには 1 例も発症が確認されていなかった。

□：多施設， ■：マイアミ大学

3. 未熟児網膜症発症 (国際分類⁸⁾stage 1) が確認された時期

マイアミ大学では、生後週数 (図 3) でも修正在胎週数 (図 4) でも発症確認が遅かった。特に修正在胎週数の 31 週までには 1 例も発症が確認されていなかった。

4. 重症度指数が最高値を示した時期

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⁾) が最高値をとる時期を修正在胎週数で検討した (図 5)。本邦多施設では未熟児網膜症が最盛期となった

のは修正在胎週数の 35 週前後であったが、マイアミ大学では 39 週前後であり、本邦に比して最盛期に達する時期が遅くなっていた。

5. 重症度指数の最高値とその予後

マイアミ大学では、重症度指数の最高値が 21~24 の症例中 1 例で Reese 分類⁹⁾瘢痕期 I 度以上となった例が見られた。また、33~36 の症例では 3 例全例が Reese 分類瘢痕期 I 度以上になった。本邦多施設 (図 6) では、重症度指数の最高値が 24 以下の症例では厚生省瘢痕期分類¹⁰⁾ 2 度以上となった例はなく、また、33~36 の症例 3

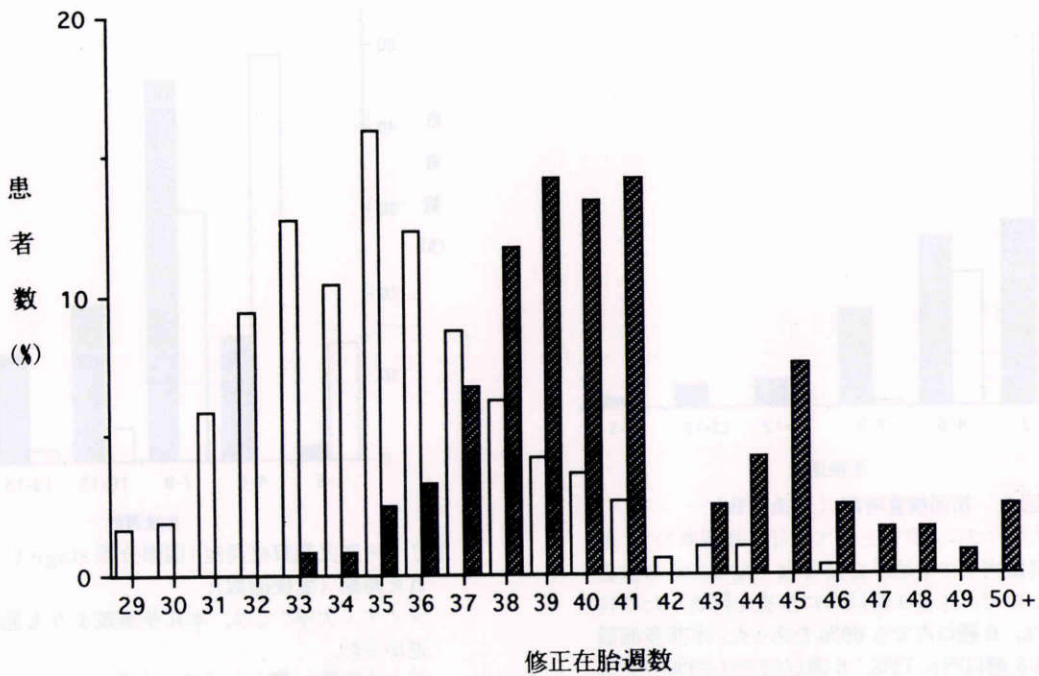


図5 重症度指数が最高値を示した時期(修正在胎週数).

本邦多施設では未熟児網膜症が最盛期となったのは修正在胎週数の35週前後であった。マイアミ大学⁷⁾では39週前後であり、本邦に比して最盛期に達する時期は遅かった。

□：多施設，■：マイアミ大学

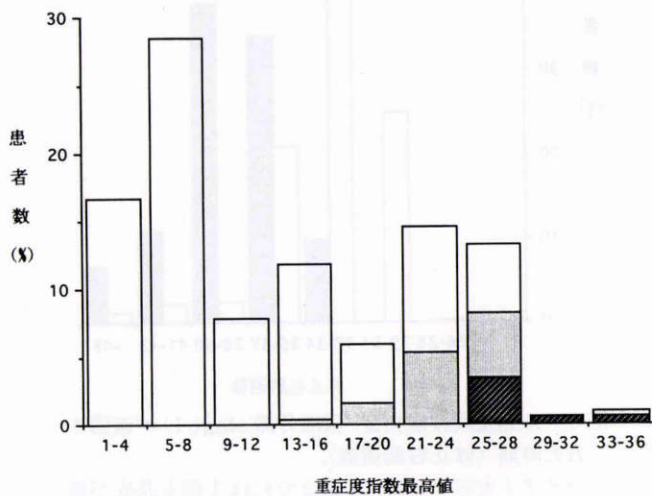


図6 重症度指数の最高値とその予後(本邦多施設).

重症度指数の最高値が24以下では厚生省癍痕期分類2度以上となった例はなく、また、33~36の症例3例中1例は凝固治療により厚生省癍痕期分類2度以上となるのを免れていた。

□：自然治癒，■：治療で治癒，■：厚生省分類癍痕期2度以上

例中1例は治療により厚生省癍痕期分類2度以上となるのを免れていた。Reese分類の癍痕期1度は厳密には厚生省癍痕期分類2度とは対応しないが、明らかに網膜症の影響が眼底に認められる症例と判断した。

6. 未熟児網膜症の経過

本邦多施設での自然治癒例(厚生省分類のI型3期中期まで進行した後自然治癒した症例)と、治療例(治療により厚生省癍痕期分類1度で落ち着いた症例)を、マイアミ大学での自然治癒例と比較検討した(表2)。マイアミ大学では初回検査時期、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、病勢の退縮期が、本邦多施設の自然治癒例ならびに治療例に比して遅くなっていた。

7. 重症癍痕例

マイアミ大学でのReese分類癍痕期III度以上の重症癍痕期と、本邦多施設での厚生省癍痕期分類3度以上の重症癍痕例について比較検討した(表3)。Reese分類と厚生省癍痕期分類とは類似しており、Reese分類のIII度以上は厚生省癍痕期分類の3度以上とほぼ対応し、後極部に束状網膜剥離を認めた例や後部水晶体線維増殖を認めた例が含まれる。マイアミ大学および本邦多施設ともに、重症癍痕を残したのは全例在胎週数27週以下の症例であり、また1例を除いて1,000g以下の超未熟児であった。

IV 考 按

1987年、マイアミ大学のFlynnら¹¹⁾は、未熟児に対する持続的経皮酸素モニターの予見的研究により、未熟児網膜症発症率は持続的経皮酸素モニターの有無とは関連しないことを発表した。同時に未熟児網膜症の診断、重

表 2 多施設で 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、およびマイアミ大学⁷⁾での自然治癒例の経過

	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)	マイアミ大学(30 例) (平均値±標準偏差)
在胎週数	28.8±2.5	26.8±1.8	28.8±2.0
生後週数			
1) 初回検査時期	2.7±1.2	2.9±1.3	6.4±3.3
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	9.5±3.1
3) 重症度指数が最高値を示した時期	6.7±2.1	8.5±2.4	11.5±4.1
4) 病勢の退縮期間(週)	12.8±4.1	13.1±3.9	26.6±8.7
4)-2)	8.8±3.6	7.3±3.7	17.1±8.6
3)-2)	2.7±1.7	2.6±2.0	2.0
4)-3)	6.1±4.0	4.7±3.4	15.1
重症度指数最高値	18.5±7.0	24.6±3.8	15.8±5.8

表 3 重症瘢痕例

患 者	本邦多施設						マイアミ大学 ⁷⁾					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
出生体重(g)	840	970	985	1,150	644	671	700	730	750	760	800	950
在胎週数	25	27	27	27	25	24	26	26	27	27	26	26
網膜症発症時期												
生後週数	8	5	8	7	8	8	13	12	12	11	6	3
修正在胎週数	33	32	35	34	33	32	39	38	38	38	32	29
瘢痕期分類*												
右眼	3	5	5	5	4	4	V	V	V	V	V	III
左眼	3	5	3	5	5	4	V	II	III	V	III	V

*瘢痕期分類は、本邦多施設では厚生省分類、マイアミ大学では Reese 分類による

症度、自然経過についても検討している⁷⁾。このマイアミ大学の資料は単独施設のものであり、未熟児保育水準にばらつきがある本邦多施設の資料とは直接の比較はできないとしても、ともに予見的研究であり、一方は自然経過を観察し、一方は治療を行った結果であるので比較すると興味深い。

マイアミ大学と本邦多施設との最大の相違点は光凝固、冷凍凝固治療の有無である。ただ、アメリカでの対照実験²⁾により治療の有効性が確認されてからは、マイアミ大学においても治療を念頭に置きながら検査が行われていると思われ、今回の資料は必ずしも現状を反映していない可能性がある。

マイアミ大学では、原則として修正在胎週数の 32 週以後で、保育器内での管理が必要でなくなってから初回検査を行っていた。32 週以後であれば、大部分の症例で中間透光体の混濁は消失しており、また保育装置をはずして保育器の外で眼底検査をすれば、より正確な検査が可能なので、治療を考えないマイアミ大学では、このような初回検査時期でも良かった。しかし、マイアミ大学では、未熟児網膜症の発症が初めて確認された時すでに網膜症が最盛期であった症例が 56% もあり、その中には初

回検査時にすでに最盛期であった例が多く含まれていた⁷⁾。Flynn らは、未熟児の全身状態不良による検査開始の遅れがその原因と分析しており、出生体重の小さな未熟な症例ほど初回検査時期は遅くなっていた。しかし、本邦では全身状態の良くない修正在胎週数 32 週未満の未熟児でも、保育器内で保育装置をつけたまま検査をしており、初回検査時期は出生体重には影響されていなかった。マイアミ大学でも初回検査時期を早めれば、多数例でより早期に未熟児網膜症の発症を確認できたと思われる。図 3、4 で、マイアミ大学では本邦多施設に比して未熟児網膜症発症の確認時期が遅くなっていた。マイアミ大学では未熟児に対する管理が優れているため、網膜症自体が例え発症しても軽症な例が多く、未熟児網膜症の発症が遅れた可能性があるが、初回検査時期が遅かったこともその原因の 1 つと考えられる。アメリカで行われた冷凍凝固治療の対照実験²⁾では、初回検査時期は生後 4～6 週から開始するとしている。治療を考慮するのであればより早期の検査開始が望まれる。

図 5 で重症度指数が最高値を示した時期が、本邦多施設ではマイアミ大学に比して早くなっていた。マイアミ大学では、網膜症自体が軽症なため、その経過が長引い

ている可能性があるが、本邦多施設の適切な治療が網膜症のそれ以上の進行を防いだ結果とも考えられる。表2においても、本邦多施設では、マイアミ大学に比して病勢の退縮期が早くなっており、また、重症度指数が最高値を示す時期から病勢の退縮期までの期間(4)~(3)も短くなっているが、これも、治療の有無が影響したと考えられる。もし本邦多施設で治療を行わなければ、重症度指数が最高値を示す時期が遅くなると同時に、その病勢の退縮期はもっと遅くなると考えられ、マイアミ大学での結果に近づくとと思われる。ただ、マイアミ大学では検査の時点で病勢の退縮期を判断しているが、本邦多施設では、検査毎に記入された所見を基に後に判断したので、判断基準が多少違ったかもしれない。しかし、Flynnらの病勢の退縮期の基準⁷⁾に従い、確実に病勢の退縮期を判断できた症例のみを比較検討の対象としたので十分に評価可能と思われる。

マイアミ大学では、重症度指数の最高値が21~24の症例でReese分類癍痕期I度以上となった例があるのに対し、多施設では、治療例はあるが厚生省癍痕期分類2度以上となった例はなかった(図6)。治療例は、もし治療しなければ厚生省癍痕期分類2度以上となった可能性があると思われる。また、マイアミ大学の重症度指数の最高値が33~36の症例では3例全例Reese分類癍痕期I度以上となり、多施設でも3例中2例は厚生省癍痕期分類2度以上となった。したがって、このような重症例の子後は不良と考えざるを得ないが、本邦多施設で治療により1例が癍痕期1度でおさまったことは、このような重症例に対しても治療が有効である可能性を示唆している。

表3に重症癍痕例の資料をまとめたが、多施設およびマイアミ大学ともに、重症癍痕を残したのは全例在胎週数27週以下の症例であり、また1例を除いて1,000g以下の超未熟児であった。これらの例の多くは全身状態も不良であったと思われる。マイアミ大学では治療なしでも重症癍痕形成率はかなり低く、小児科的管理の良さを反映していた。また、治療を行った本邦多施設においても重症癍痕を残した症例があることは治療の限界を物語っている。したがって、未熟児網膜症に対してはまずその発症を抑え、さらに重症化を防ぐ努力をすべきであ

るが、不幸にして発症した症例には治療を検討すべきであり、マイアミ大学では、重症例に治療を導入すれば、さらに重症癍痕例を少なくできる可能性があると思われる。

文 献

- 1) 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.
- 2) **Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group**: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 106: 471-479, 1988.
- 3) **Kingham JDP**: Acute retrolental fibroplasia II. Treatment by cryosurgery. Arch Ophthalmol 96: 2049-2053, 1978.
- 4) **Mousel DK, Hoyt CS**: Cryotherapy for retinopathy of prematurity. Ophthalmology 87: 1121-1127, 1980.
- 5) **Tasman W, Brown GC, Schaffer DB**: Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. Ophthalmology 93: 580-585, 1986.
- 6) **Johnson L, Schaffer D, Boggs TR**: The premature infant, vitamin E deficiency and retrolental fibroplasia. Am J Clin Nutr 27: 1158-1173, 1974.
- 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) **Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity**: The international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 102: 1130-1134, 1984.
- 9) **Reese AB, King MJ, Owens WC**: A classification of retrolental fibroplasia. Am J Ophthalmol 36: 1333-1335, 1953.
- 10) 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.
- 11) **Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, Goldberg R, Cassady J, Schiffman J, et al**: Retinopathy of prematurity: A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. Ophthalmology 94: 630-638, 1987.