

教育講演

RDS—その病態と管理—

岩手医科大学小児科教授 藤原哲郎

Newer Pathophysiologic Considerations and Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome (RDS)

Tetsuro FUJIWARA

Department of Pediatrics, Iwate Medical University, Morioka

新生児の呼吸循環適応障害は直接児の生命を脅かすだけでなく、長期予後にも重大な影響を与えるゆえその病態の解明、治療ならびに予防は重要な課題である。

新生児呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome, RDS) はその代表的疾患で、近年、機械的人工換気療法の進歩と NICU の普及によつて、RDS の救命率の向上がみられるが、一方では人工換気療法に伴う肺の圧損傷が増加傾向にあり、また低酸素症に伴う中枢神経障害や脳出血などが問題で、その予防が重要である。

最近わが国では、世界に先駆けて開発された人工 surfactant の経気道的補充療法の効果が証明され、その結果今まで surfactant 欠乏に隠されて不明であつた種々の病態が明確にとらえられるようになった。

本稿では RDS の病態生理についての新しい考察と、その治療について述べる。

I. RDS の病態生理

RDS は、肺の発達が未熟なため surfactant がまだ十分発達しないうちに早産することによつて発症する未熟児の代表的進行性呼吸不全である。surfactant は胎生25週頃より肺泡2型細胞でつくられ、週数が増すにつれて分泌されて、呼気の終りに肺泡が潰れないように肺泡の表面張力をコントロールしている。この surfactant が不足したまま生れると肺泡は虚脱し、ガス交換が十分できなくなり低酸素症に陥る。生命維持のためには人工換気療法と高濃度酸素吸入が必要となるが、重症例ではしばしばこれら治療に抵抗し、低酸素症が進行する。低酸素症は心筋障害、壊死性腸炎、低酸素性脳症、動脈管開存、脳出血などの原因となる。一方、人工換気療法には高い圧を必要とし肺泡からの空気漏出(気胸、間質性肺気腫)、酸素中毒などの重篤な合併症が起りやすい。図1はこれらの悪循環を示している。

(1) RDS の肺の形態学的生理学的特徴

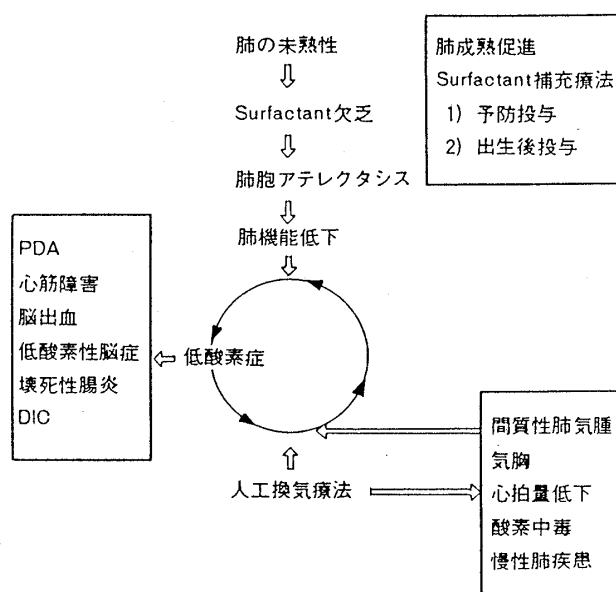


図1 新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) の病態生理

RDS の肺の病理学的特徴として肺泡の虚脱と肺胞管ならびに細気管支の異常な拡張がすでに1903年に Hochheim¹⁾によつて記載された。この観察は当時の知識では説明がつかなくなつたが、surfactant の概念と最近 Weibel 一派²⁾によつて提唱された新しい肺泡モデルで次のように説明できる。従来、肺泡の安定性の説明には図2のようなモデルがよく使われてきたが、このモデルは肺泡の水-空気の界面における表面張力と面積の関係を説明するものであるが、肺の構造とは掛け離れたものであり、RDS の肺病理所見のすべてを説明するものではない。これに対し、Weibel 一派²⁾の新しい肺泡モデル(図3A~C)は RDS の肺泡の instability のメカニズムを説明するのに適している。肺には相互に連結した三つの異なつた弾性繊維組織がある。胸膜由来の結合織に含まれている強力な弾性繊維は肺葉間に伸びてデリケートな肺泡を支持しており、肺泡の

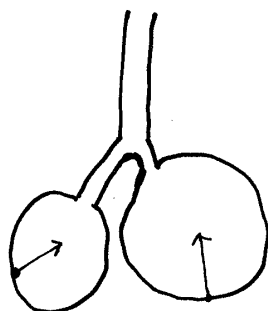
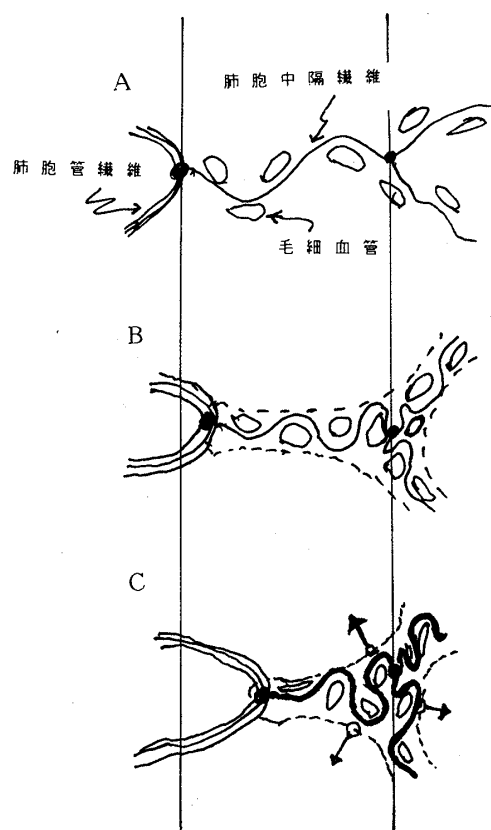


図2 古い肺胞モデル

このモデルでは、各々の肺胞はお互いに独立した気泡で、肺胞隔壁を共有せず、それぞれの transpulmonary pressure を受けている。surfactant の作用は、呼吸時に表面張力を低下させることによって肺胞の安定化を図り、吸気時に表面張力を上昇させることによって呼吸仕事量を減らすと説明するものである。

図 3A～C 新しい肺胞モデル (Weibel and Bachofen²⁾より引用)

A=空気の無い状態で肺胞中隔壁弾性繊維は弛緩している。B=呼吸している肺で空気-水界面の表面張力が肺胞内腔に作用するので弾性繊維は収縮し肺胞管の弾性繊維は引つ張られて拡張する。C=表面張力の高まった肺胞 (surfactant 欠乏) 肺胞内腔に作用する強い表面張力で隔壁弾性繊維は折りたたまれ、肺胞管繊維は引つ張られ肺胞管は極度に拡張する。

入ロリングには軸弾性繊維が格子状配列をし、肺胞管の回りの結合織を形成している。一方、肺胞隔壁弾性繊維は毛細血管を包み、肺胞管軸繊維と連結している。これらの弾性繊維と肺胞腔内に作用する表面張力が肺胞の安定性に関与している。胎児の肺 (空気の無い状態、図 3A) では肺胞隔壁弾性繊維、軸弾性繊維組織ともに弛緩した状態にあるが、いつたん空気を吸つて、空気-水界面が生ずると、そこに表面張力が作用しそのために肺胞の隔壁弾性繊維は収縮し、肺胞壁はその力で図 3B のように折りたたまり、肺胞管の軸弾性繊維は引つ張られて肺胞管は拡張する。surfactant が正常に機能している限り表面張力と弾性繊維による張力はバランスをとって肺胞-肺胞管システムは安定性を保つ。surfactant が欠乏した肺では表面張力が異常に高まるため肺胞容積、表面積は減少し、肺胞壁はさらに折りたたまれ虚脱してしまう (図 3C)。

上に述べたモデルは成ウサギについての観察に基づいたものであるが、もしこのモデルをヒトの未熟児の RDS 肺にあてはめるとすれば次のようになる。すなわち、児の努力呼吸や、陽圧呼吸などで肺容量をある程度保とうとすると、肺胞の表面張力に抗して著しく張力を増した隔壁弾性繊維は肺胞管繊維を極度に引つ張るために肺胞管はさらに拡張し (図 3C) 圧損傷を受けやすくなる。

(2) 肺胞透過性亢進

RDS の経過中に肺胞上皮細胞の透過性亢進³⁾による血液成分の肺胞腔への漏出が起ることが知られている。surfactant の欠乏した未熟羊胎仔でも呼吸開始前にはアルブミンのような分子量の小さい蛋白でさえ肺胞壁は通過しないが⁴⁾、このような未熟動物を人工換気すると肺胞腔の蛋白量は人工呼吸前の10倍増える (20mg vs. 200mg/dl)⁵⁾。これは恐らく人工換気による細気管支、肺胞管と肺胞の結合部や肺胞の内皮細胞の過伸展が細胞接合部を開口させ血液蛋白の漏出を招来させるものと考えられる⁶⁾⁷⁾。血液成分が surfactant の機能に与える影響には次の二つがある。

① surfactant の喪失

肺胞上皮細胞の表面には thromboplastin が豊富で、上皮細胞の傷害により活性化され、肺胞腔に漏出したフィブリノーゲンをフィブリンに転換する。この際に surfactant の殆どがフィブリンの網に取り込まれる結果、surfactant の喪失が招来される⁸⁾。この反応の場合は恐らく血管に近接した肺胞壁の窪み (fold) であると想定される。この fold には surfactant が高濃度に含まれており、この反応がこの場で起ると surfactant の喪失は極めて大きいと思われる。

② 血液成分による surfactant の不活性化

1. 前硝子膜形成期

生後 2 時間

肺胞液の貯留

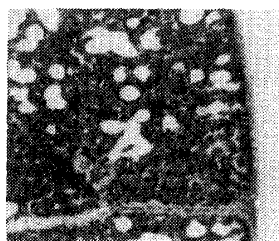
細気管支・肺胞上皮細胞
の剥離

肺胞虚脱

間質基底膜の浮腫

肺胞上皮・内皮細胞の
空泡形成

A



2. 硝子膜形成早期

生後 2~10 時間

肺胞・肺胞管上皮細胞の
約 1/3 に硝子膜形成

毛細血管充血・血栓形成

間質浮腫著明

肺胞管の拡張



B

3. 硝子膜形成完成期

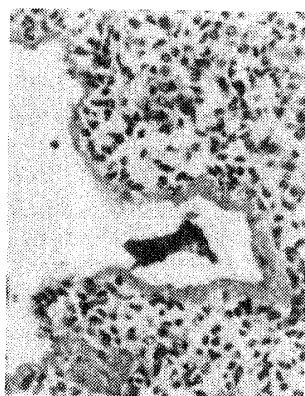
生後 10~24 時間

広汎な硝子膜形成

リンパ管の拡張

小動脈の収縮

間質浮腫著明



C

4. 修復期

生後 24~36 時間

間質の浮腫消退開始

硝子膜形成進行する

一方、修復像がみられる

立方上皮が増殖し、毛細
血管に接近、扁平化

生後 5~7 日

硝子膜消失開始



D

図 4 呼吸窮迫症候群の肺病変

この不活性化の強さのオーダーはフィブリノーゲン、血清、“specific inhibitor”，アルブミンの順であったが、これら不活性物質の濃度に比し surfactant の濃度が高いと不活性化は減弱する⁹⁾。①は②よりも児にとって不利であろう。しかし、①、②とも肺胞腔への血液成分の漏出の原因除去と surfactant の再補充により肺機能は改善しうる。“specific inhibitor”¹⁰⁾は量的にも少なく、同濃度で血清よりも阻止作用が弱いので、これを surfactant の特異的 inhibitor であると見做すことはできない⁹⁾。

重症仮死を伴った成熟児の肺浮腫 (postasphyxial syndrome) にみられる呼吸窮迫は pulmonary ischemia と surfactant の不活性化によつて起る。すなわち、血液環流の少ない部分 (hypoperfusion) で遮断された血液が近接部分の毛細血管に多量に流れる (hyperperfusion) ことによつて毛細血管圧が上昇し、肺胞腔への蛋白の漏出を招き、surfactant が不活性化され、肺コンプライアンスが低下する。未熟児では、症候性 PDA による左心不全が肺毛細血管上昇の原因となり肺浮腫が容易に起りやすく surfactant が不活

性化される。

(3) RDS の肺障害の経時的变化

RDS における肺障害は図 4A~D に示したように生後まもなくより現われる。生後 24~36 時間は RDS の極期で図 4C のように硝子膜形成の完成期である。

II. surfactant 補充療法

surfactant 補充療法は RDS の急性期に欠乏している surfactant を補う点で最も理論的なアプローチである。RDS に不足している surfactant を生後早期に (肺損傷が進行しないうちに) 肺内に注入することにより、肺機能が劇的に改善し、人工呼吸に要する圧を下げることができ、肺の空気漏出が防げ人工呼吸による圧損傷を予防もしくは最小限にできる。過去 20 年間に於いて 2, 3 の試みがあつたが、有効な人工 surfactant の開発に到らず不成功のままであつた。1979 年本邦で開発された Surfactant-TA (T=Tokyo, A=Akita) は天然 surfactant の脂質に合成脂質を添加し成分、活性を調整したユニークな人工 surfactant¹¹⁾¹²⁾で実験動物で効果を確認後 1980 年初めて重症 RDS に用い顕著な効果が示された¹³⁾。その後、100 例以上の RDS に用

い安全性にも問題のないことが確認され、さらに RDS の病態のスペクトラム¹⁴⁾¹⁵⁾も解明されつつある。Surfactant-TA はその後、薬剤としての改良が加えられ、PSF と呼称され、PSF 研究会が組織され、統一プロトコールによる用量検索試験¹⁶⁾、拡大臨床試験¹⁷⁾¹⁸⁾を通してその有効性と安全性が検討され、全国20センターによる共同比較対照試験¹⁹⁾によつてその効果が確認された。北米でも Surfactant-TA を大量生産し目下大規模な臨床試験が進行中であり、新生児の呼吸管理への導入が近い将来可能になると思われる。

1. surfactant 補充療法の実際¹⁵⁾

Surfactant-TA の投与方法は凍結乾燥した surfactant の入っているバイアル(脂質として120mg, リン脂質として100mg 含有)に滅菌生理食塩水4ml を加え溶解した後、室温で1～2分間 sonicate し、その溶解液を注射器にとり、図5のように肺内に注入する。通常体重1kgあたりリン脂質として100mg を0.5～1.0ml ずつ4～5回に分けて注入するが、そのつど100%酸素で bagging し、各葉均等に入るよう体位変換しながら行う。注入操作は5分以内で終了し、その後速やかにレスピレーターに接続する。図6に surfactant 注入時の tcPO₂ の変化を示すが、生食溶解液を気道注入することによる tc PO₂ の低下(低酸素血症)はみられず、tcPO₂ の上昇は劇的である。

2. 臨床効果

岩手医大に NICU が開設されて以来扱った重症 RDS のうち表1に示した基準を満足した96例についての成績²⁰⁾を述べる。

これらの症例は surfactant に対する反応パターンから次の category に分類した(図7)。

① Category A response (C-A)

速効性、持続性(酸素化効率として a/APO₂ の上昇が0.2以上あり72時間持続、MAP も下げられる)で79%にみられた。この群は純粋な surfactant 欠乏 RDS と考えられる。

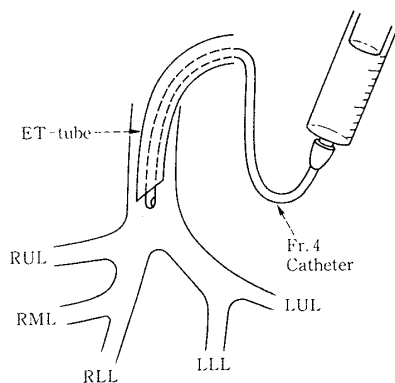


図5 Surfactant の経気道的補充方法¹⁵⁾

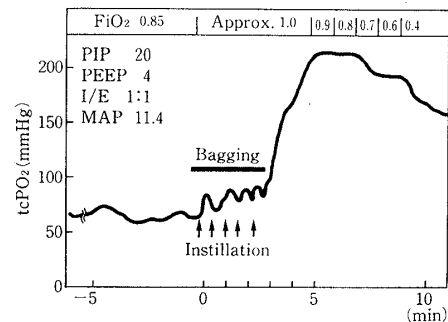


図6 Surfactant 補充時の経皮的酸素分圧(tcPO₂)の変化¹⁵⁾

表 1

Criteria for study
RDS : 500～2,500 g
No primary infection
After initial stabilization,
FiO ₂ > .4
MAP >7 cmH ₂ O
Surfactant Rx <10 ² h
Dose 120 mg/kg

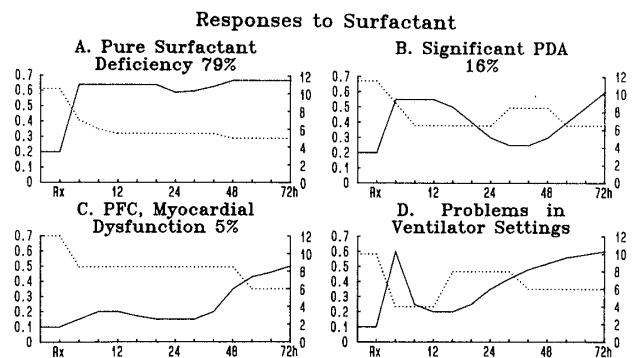


図7 RDS の surfactant 補充に対する反応パターン
Rx=surfactant 投与；縦軸左 a/APO₂；縦軸右 MAP (cm H₂O)²⁰⁾

② Category B response (C-B)

C-A と同様に即効性の反応を示すが、生後24時間頃から効果が減弱し換気条件が再び上昇し、そのあと回復する。いわゆる relapse type でこの群は16%にみられた。その原因は PDA によるもので PDA の薬物的、あるいは外科的結紮で殆どの症例が回復している。

③ Category C response (C-C)

response が殆どみられない例で約5%がこの category に属した。これは胎児循環遺残症(PFC)、心原性ショックなどによる肺外シャントの増加のためで、心拍量を高めるドパミンなどの使用で回復した。

表 2 Factors affecting responses²⁰⁾

Responses	No.	BW(g)	Factors	Mortality
A. Immediate-sustained	76 (79%)	1,326 (640~2,400)	Mild-moderate PDA	0(0%)
B. Relapse-recovery	15 (16%)	1,351 (520~2,320)	Significant PDA	5(33%)
C. Poor or no response	5 (6%)	882 (540~1,580)	Cardiogenic shock Myocardial dysfunction PFC	2(40%)
Total	n=96		Total	n=7(7%)

④ Category D response(C-D)

これはレスピレーターの換気条件の下げ過ぎで起るパターンである。

表 2 はこれら96例の症例の死亡率を surfactant に対する反応タイプごとにまとめたものである。C-A は全例救命されている。C-B, C では死亡率が高くなるが、全体の死亡率はわずか7%に過ぎず従来の治療法の20%~50%と比較して極めて低い数字である。

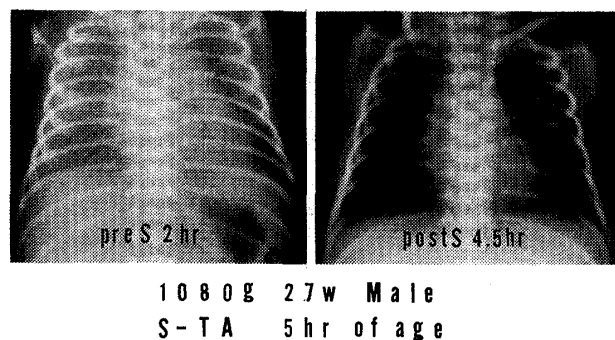
① C-A の代表例。27W1,080g 男児

常位胎盤早期剥離母体から出生、アプガールスコア 1 分 2 点、5 分 8 点。生直後に気管内挿管のうえ NICU に院内搬送された。

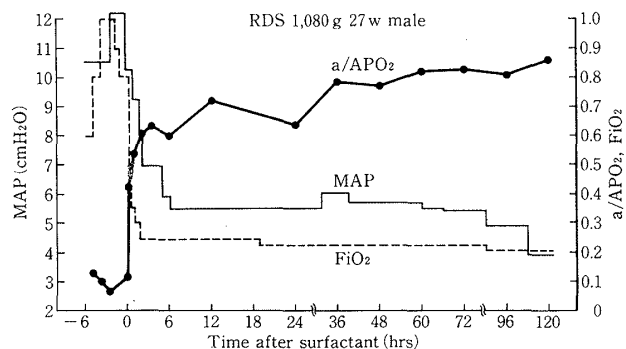
Hypovolemic shock の状態にあり plasma expander の使用とドパミン併用にて、安定化を図った。生後 3 時間の胸部 X 線上 Bomsel III 型の RDS で胃液での microbubble stability test は“very weak”であった。換気条件は80%O₂、MAP 12cmH₂O を要し、a/APO₂ は0.14であった。生後 5 時間 surfactant 補充を行い、図 8 に示すように4.5時間後には胸部 X 線上正常に近い含気状態である。a/APO₂ は著明に改善し、15分後には0.43、1時間後には0.55を示し、その後もその効果は持続した。3時間後には FiO₂ 0.25、MAP 7cmH₂O と劇的に下げられ、以後も低圧、低濃度酸素で管理できた(図 9)。気胸、頭蓋内出血、PDA の合併もなく順調に経過した。無呼吸のため抜管は21日であったが、生後40日には酸素を中止し、BPD の合併はなかった。

② C-B の代表例。24週770g 女児(図10, 11)

生後 2 時間気管内挿管のうえ搬送されたが、胸部 X 線上典型的な RDS で、生後3.5時間 surfactant 補充を受けた。胸部 X 線の著明な改善に伴い a/APO₂ も改善し換気条件を下げる事ができた。しかし生後 6 時間頃急激な血圧の低下とともに a/APO₂ の低下を認めた。頭蓋内出血、気胸の合併はなく、心エコーで動脈管を介する大量の左右短絡が確認され、silent-PDA による心不全と診断した。ドパミンにより心拍出量の増

図 8 極小未熟児 RDS の surfactant 補充後の胸部 X 線の変化¹⁵⁾

在胎27週、1,080g、男児。生後 5 時間 surfactant TA100mg phospholipid 補充

図 9 極小未熟児 RDS の臨床経過¹⁵⁾

生後 5 時間 surfactant 補充。補充前 FiO₂ 0.8、MAP 12.3cmH₂O、a/APO₂ 0.142

加を図った後、メフェナム酸投与で PDA の左右短絡を減少させ、さらに生後 5 日外科的結紮を行い、動脈管の閉鎖を確実にすることにより a/APO₂ は正常域に復した。

③ C-C の代表例。心原性ショック、胎児循環遺残症(図12~14)

骨盤位分娩で出生した生胎30週1,450g の男児。アプ

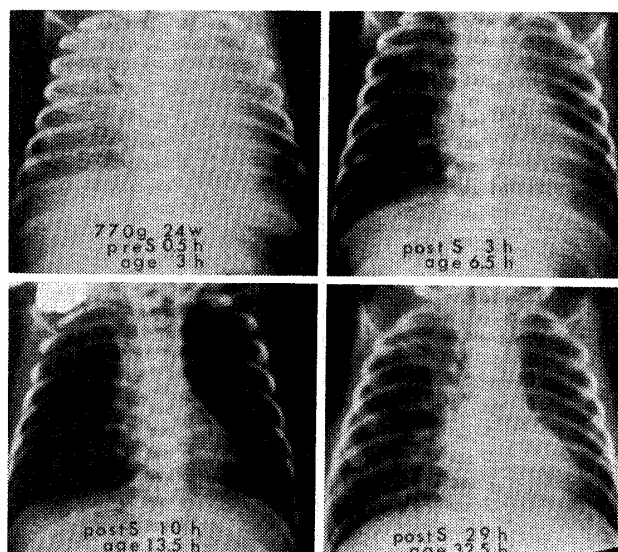


図10 超未熟児 RDS の surfactant 補充後の胸部 X 線の変化¹⁵⁾

early-PDA の合併。在胎24週、770g、女児、生後3.5時間 S 補充

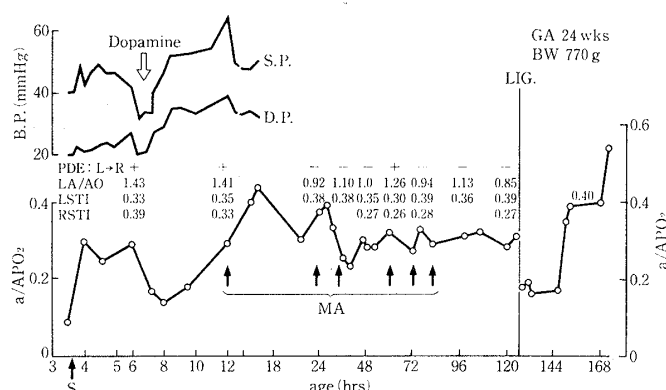


図11 超未熟児 RDS の surfactant 補充後の循環動態の変化¹⁵⁾

early-PDA による心不全を合併した超未熟児 RDS
PDE: L → R=動脈管を介する左右短絡, MA=メフェナム酸, LIG=PDA-ligation

ガールスコア 1 分 0 点, 5 分 1 点の重症仮死で, 直ちに人工換気された。胸部 X 線上 Bomsel III 型の RDS 像を呈し, 胃液の microbubble stability test は “weak” であった。生後 4 時間 100% 酸素, MAP 10 cmH₂O の換気を要し, RDS の診断のもとに surfactant 補充を受けた。しかしこれまで経験した RDS とは異なり, surfactant 補充により PaO₂ の改善が認められなかった。ところが胸部 X 線上は著明な改善がみられ, 肺外右左短絡の存在が考えられた。Volume expander, ドパミンに反応しない低血圧, 心エコー・パルスドブラ法での pulmonary hypoperfusion 像, 心

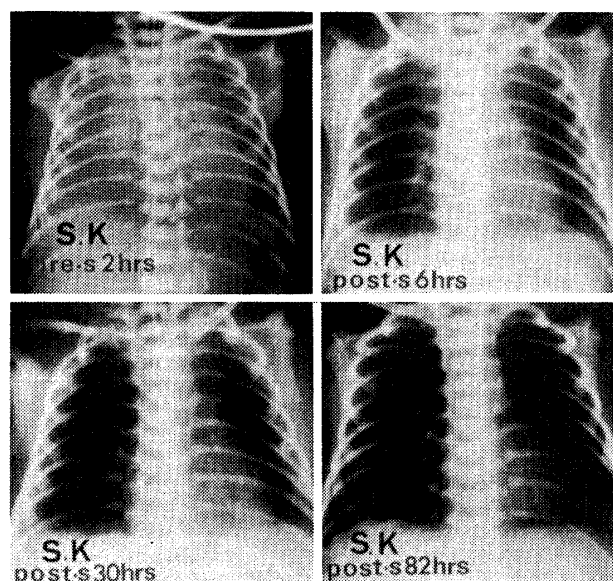


図12 Surfactant 補充後の胸部 X 線の変化¹⁵⁾

在胎30週、1,450g、男児。生後4時間 S 補充を受け、胸部 X 線上著明な改善をみるが、PaO₂ 上昇が認められなかった。胎児循環遺残症を合併した RDS

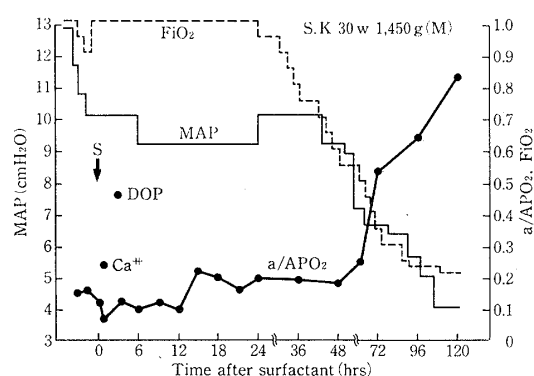


図13 PFC を合併した RDS の臨床経過¹⁵⁾

S: Surfactant 補充 (生後 4 時間)

Ca: カルシウム剤静注時の一時的な a/APO₂ の改善

DOP: ドパミン静注時の一時的な a/APO₂ の改善

房レベルでの大量の右左短絡の存在, さらにカルシウム, ドパミンの注入による一時的な血圧上昇に伴う PaO₂ の改善から, 著明な心機能低下を伴った胎児循環遺残症 (PFC) と診断した。その後はドパミンの併用と pH を 7.4 前後に維持することで血圧が保たれ, 徐々に回復した。RDS は二次的な PFC との認識があるが, 本症のように肺機能が改善しても是正されない肺高血圧症が含まれている可能性がある。

III. RDS のスペクトラムの解明 (表 3)

RDS はその名のごとく一つの症候群で, すでに述べたような循環系, 腎の未熟性を背景に未熟肺 (sur-

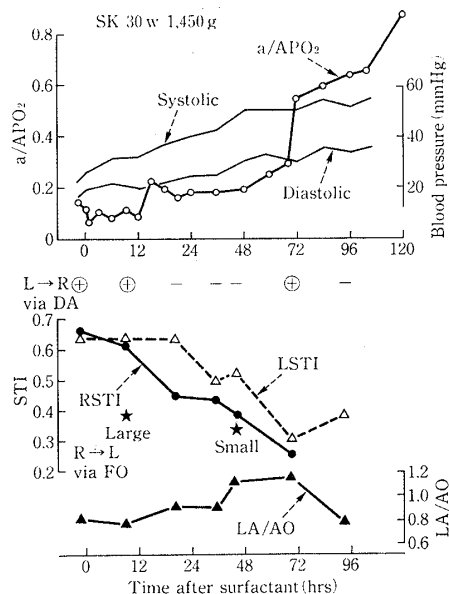


図14 PFCを合併したRDSの循環動態
R → L via FO: 卵円孔を介する右左短絡

factant 欠乏, 肺胞上皮細胞の透過性亢進)が病像の中心を占めている。

これらの病態は surfactant 欠乏による呼吸窮迫に隠されて RDS のスペクトラムにおけるその相対的関与の程度がわからなかつたが, surfactant 補充療法の結果, surfactant 欠乏因子が除かれることによつて明らかになりつつある。表3は surfactant 補充の効果からみた RDS の病態とその対処をまとめたものである¹⁵⁾。

IV. 多施設共同比較対照試験の成績¹⁹⁾

RDS (750~1,750g) に対する PSF 補充療法の効果をより科学的に評価するために, 統一プロトコールに基づき多施設共同による比較対照試験が行われた。1985年9月から1986年6月までの間に選択基準を満たし, 試験開始前, 標準化した人工換気条件設定で安定

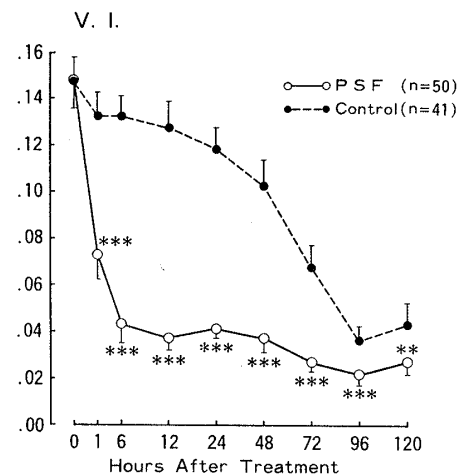


図15 Ventilatory index ($V.I. = FiO_2 \times MAP \times PaO_2^{-1}$) の経時的変化¹⁹⁾ ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

化したものについて封筒法による randomization を行い, PSF 群と対照群の2時間比較とした。試験に入つた102例のうち, RDSは91例 (PSF 群50例, 対照群41例) について解析を行つた。体重, 週数, 性差, outborn/inborn, 重症度, その他2群間に有意差はなかつた。PSFは120mg/kgを生後平均6時間に経気道的に投与した。PSFの効果は顕著で, すべての計量値 (血液ガス, FiO_2 , 換気条件, MAP, a/APO_2 , ventilatory index (V.I., 図15)), 胸部X線改善度において対照群との間に有意差がみられた。PSF 群では対照群に比較しすべての重篤な合併症の有意の減少がみられる (表4)。特に, 間質性肺気腫 (PIE), 気胸 (PNTX) の頻度が著しく減少し, 脳出血, 慢性肺疾患も減っている。死亡率は対照群ですでに“base-line incidence”に達しており PSF 群との間には統計学的差を見出せなかつた。しかし, surfactant 補充療法の予後に対する最も重要な効果は表5に示すように, 750~1,250g未満で脳出血の頻度が対照群の67%に対し PSF 群では8.7%

表3 Surfactant 補充の効果からみた RDS の病態¹⁵⁾

	Pure RDS	Complicated RDS	
胸部X線像	good	good	poor
a/APO_2	↑	→	↑ or →
MAP	↓	↓	↓ or →
考えられる病態	surfactant 欠乏	胎児循環遺残 肺高血圧 低血圧	PDA 一過性心筋障害, 敗血症, 肺炎
原因治療	surfactant 補充	ドパミン 輸血・補液	プロスタグランディン合成阻害剤, 外科的結紮, ドパミン, ジギタリス, 抗生物質, 交換輸血, surfactant 再投与

a/APO_2 = arterial-alveolar PO_2 ratio, MAP = mean airway pressure

表4 合併症¹⁹⁾

	Surfactant n=50	Placebo n=41	p*
間質性肺気腫	2%	29%	0.0002
気胸	6%	44%	0.00002
脳出血	14%	32%	0.036
慢性肺疾患	10%	24%	0.045
死亡	12%	20%	NS

*Fisher exact test (脳出血はGrade 1も含む)。

表5 体重別脳出血の頻度

体 重	Surfactant	Placebo	p
750~1,250g	2/23(8.7%)	12/18(66.7%)	0.0002
1,000~1,500g	4/29(14%)	14/24(58%)	0.001

表6 Log linear model

Variables	Relative Risk of PVH
PIE/PNTX	5.5
NO Rx-PIE/PNTX	16.7
NO Rx	8.3

Rx=surfactant treatment, PIE/PNTX=pulmonary interstitial emphysema/pneumothorax, PVH=perianal intraventricular hemorrhage

(p=0.0002)であつた。この体重群の後年の神経学的予後の観点から脳出血の減少は極めて意義が大きい。

RDSと脳出血の関係については、多くの研究がある

が、その原因は複雑で多くの交絡因子があるので多変量解析で検討した。

表6に示すように多くのリスク因子のうちlog linear modelによく合致する因子は、surfactant 補充療法の有無、PIE/PNTXの有無のみであつた。Odds ratioから求めた脳出血の相対的リスクはPIE/PNTXが生ずると5.5倍、surfactant 補充を受けないと、PIE/PNTXの頻度は16.7倍、脳出血は8.3倍に増加することがこのlog linear modelから予知されることになる。

以上の成績より surfactant 補充療法はRDSの急性期の重篤な合併症を減少させる画期的な治療法であることが確認された。

V. surfactant 補充療法の展望

1. 予防投与

本稿で述べた surfactant 補充療法はRDSが発症してから治療つまりrescue treatmentである。surfactant が投与されるまでにすでに肺がある程度の圧損傷を受け、在胎週数が少ないほど早期に、しかもその程度も強いことが動物モデルで確かめられている⁶⁾⁷⁾。したがって、すべてのハイリスク児(29週以前)に、初回呼吸前に surfactant を投与する prophylactic treatment がある。予防投与は理論的にはより効果的であるが、当然のことながら予防投与が不必要であつたろうと思われる児も含まれることになる。その頻度は施設における周産期管理の程度によつて異なる。29週以前のRDSの頻度は、北米の約70%に対して本邦では30~40%と推定される。

表7 Surfactant studies up to 1987

	n	Outcome				
		PIE	PNTX	BPD	IVH	Death
1. Rescue type studies (SRX) Investigators surfactant						
JAPAN MULTI S-TA	91	D	D	D	D	S=12%, C=19%
Hallman et al. Human NS	45	D	D	D	N	S=13%, C=27%
Raju et al. S-TA	30	D	D	D	N	S=17%, C=54%*
Gitlin et al. S-TA	40	N	D	N	N	S=17%, C=26%
2. Prophylactic studies (SPX)						
BRITISCH MULTI DPPC/PG	328	N	N	N	N	S=14%, C=27%*
Wilkinson et al. DPPC/PG	32	N	N	N	N	S=6%, C=6%
Enhoring et al. CLL	72	D	N	N	D	S=3%, C=21%*
Kwong et al. CLL	27	N	N	N	N	S=7%, C=15%
Shapiro et al. CLL	32	N	N	N	N	No difference
Halliday et al. DPPC/HDL	30	N	N	N	N	S=25%, C=43%
Merritt et al. Human NS	60	D	D	D	N	S=16%, C=52%*

D=significant decrease, N=no change or not significant, Multi=multicenter randomized trial,

*=significant

表 7 に surfactant 療法のうち現在までに報告されている比較対照試験の成績を掲げた。用いた surfactant の種類、対象の背景などの違いにより直接比較することは妥当ではないが、Surfactant-TA を用いたイリノイ²¹⁾、ハーバード大学の成績²²⁾はいずれも効果を確認している。英国グループ²³⁾は以前は DSPC:PG の粉末を用いていた。彼らは液状 surfactant の使用を批判していたが、最近では DPPC:PG の生理食塩水懸濁液 (1 回 100mg/ml, 4 回 400mg, 4ml) を予防投与に用い、死亡率の減少がみられたとしているが、合併症には差がみられていない。一方、羊水から抽出した surfactant を用いた予防投与の成績²⁴⁾では死亡率は有意に減少しているが、脳出血は減少していない。脳出血が有意に減っているのは Enhorning et al.²⁵⁾ の予防投与とわれわれの rescue treatment¹⁹⁾のみで、予防投与に匹敵する好成績を収めている。

2. surfactant 補充療法の限界と問題点

Surfactant-TA の臨床効果については、すでに述べたように、主として生下時体重 750g 以上についての比較対照試験によつてその効果が確立されたが、750g 以下の超未熟児については未だ同一プロトコールによる比較対照試験がなされていないので、特にこれら超未熟児の予後を大きく改善するかどうかは将来検討されなければならない。

超未熟児には、すでに述べたように surfactant の問題以外にも多臓器の未熟性があり、多くの未解決の問題が残されている。

surfactant 補充療法は肺胞に欠乏している surfactant を単に補うに過ぎないことを銘記すべきで、当然のことながら万能ではない。

3. 胎児肺成熟促進と surfactant 補充療法の併用

種々の胎児肺成熟促進剤の RDS 予防に対する効果が研究されている。これらのうち、グルココルチコイドの効果について多くの報告があるが、最近 Ikegami et al.²⁶⁾は、グルココルチコイド処理ウサギ胎仔は内因性 surfactant 量に変化を与えなかつたが、surfactant 補充に対し、グルココルチコイド非処理群よりも surfactant 補充によりよい反応を示すことを見出した。さらに、グルココルチコイドに thyrotropin-releasing hormone を併用するとより効果が増強した²⁷⁾。これらホルモン療法は内因性 surfactant に影響を与えなくとも、肺構造の成熟促進に効果があるものと考えられる。将来、臨床への応用が期待される。

4. surfactant apoproteins

肺 surfactant には分子量 5 キロダルトン (5kDa)²⁸⁾ と 35 キロダルトン (35kDa)²⁹⁾ の蛋白が含まれているが、Surfactant-TA には約 1% の 5kDa の蛋白しか含ま

れていないにもかかわらず天然 surfactant の活性をすべて備えている。したがって、35kDa-protein の機能的意義は再検討されなければならない。

5kDa-protein は一種の proteolipid で膜特有の疎水性蛋白で、血清のリポ蛋白とは生化学的にはまったく異なつたものである。われわれはこの 5kDa-proteolipid 成分が surfactant の機能に不可欠であることを見出した²⁸⁾。また、この蛋白の肺内局在は酵素免疫電子顕微鏡学的手法で調べた結果、surfactant の産生、分泌される肺泡 2 型細胞の層状封入体と、肺泡 alveolar lining layer に強い反応を示して存在するのがみられた³⁰⁾。

この蛋白は抗原性が低く、ヤギに 6 カ月以上にわたつて hyperimmunization を試みたが抗体を作らなかつた (ウシアルブミンでは一回の免疫で抗体を作つた)。また重要なことはヒトの surfactant proteolipid-5kDa apoprotein と交差性があり異種蛋白として認識しないことである。204 例の患者血清 (検体数 600) に抗体が証明されなかつた³¹⁾。

Surfactant-TA 補充 RDS の気道液中 (800 検体) の 5kDa と 35kDa の動態を酵素免疫法 (ELISA) で測定することによつて、RDS の経過中の surfactant の動態を調べることができる^{32)~34)}。この surfactant のマーカーを経時的に測定すると、surfactant は生後 2 日ごろから分泌され始まり、次第に増量する。surfactant 補充後 5kDa は高値を維持し内因性 5kDa が分泌されるまでの間、十分肺泡プールサイズを維持している。

surfactant proteolipid-5kDa-apoprotein は極めて扱いにくい膜蛋白の一種であり、その構造決定は膜化学の当面の重要な研究課題であり、遺伝子工学的手法による大量生産には未だ至っていない。

謝 辞

この講演の機会を与えてくださいました第 40 回日産婦学会会長須川教授、座長の労をとつていただいた武田教授に感謝致します。

文 献

1. Hochheim, K.: Ueber einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehung derselben zur Aspiration von Fruchtwasser. Zentralbl. Pathol., 14: 537, 1903.
2. Weibel, E.R. and Bachofen, H.: How to stabilize the pulmonary alveoli: Surfactant or fibers? N.I.P.S., 2: 72, 1987.
3. Jefferies, A.L., et al.: Pulmonary epithelial permeability in hyaline-membrane disease. N. Engl. J. Med., 311: 1075, 1984.
4. Boyd, R.D.H., et al.: Permeability of lung capillaries to macromolecules in foetal and newborn lambs and sheep. J. Physiol., 201: 567,

- 1968.
5. *Adams, F.H., et al.* : Alveolar and whole lung phospholipid of premature lambs: Correlation with surface tension, respiratory distress and pathology. *Biol. Neonate*, 17: 198, 1971.
6. *Nilsson, R., et al.* : Pathogenesis of neonatal lung lesions induced by artificial ventilation: Evidence against the role of barotrauma. *Respiration*, 40: 218, 1980.
7. *Jobe, A., et al.* : Lung protein leaks in ventilated lambs: Effect of gestational age. *J. Appl. Physiol.*, 55: 169, 1983.
8. 古賀康嗣, 他: Fibrin 形成の alveolar surfactant reservoir に及ぼす影響: in vitro model を用いた検討. *日児誌*, 91: 458, 1987.
9. *Fuchimukai, T., et al.* : Artificial pulmonary surfactant inhibited by proteins. *J. Appl. Physiol.*, 62: 429, 1987.
10. *Ikegami, M., et al.* : Surfactant function in the respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.*, 102: 443, 1983.
11. *Fujiwara, T., et al.* : Surface properties of artificial surfactant in comparison with natural and synthetic surfactant lipids. *I.R.C.S. Med. Sci.*, 7: 11, 1979.
12. *Tanaka, Y., et al.* : Development of synthetic lung surfactant. *J. Lipid. Res.*, 27: 475, 1986.
13. *Fujiwara, T., et al.* : Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet*, i: 55, 1980.
14. *Fujiwara, T.* : Surfactant replacement in neonatal RDS. *Pulmonary surfactant* (ed. B. Robertson), 479. Elsevier Sci. Publ., 1984.
15. 小西峯生, 藤原哲郎: サーファクタント補充療法. *小児科 Mook*, No. 44 新生児呼吸管理, 200, 金原出版社, 東京, 1986.
16. *Konishi, M., et al.* : Surfactant replacement therapy in RDS: A multicenter randomized clinical trial: Comparison of high-vs low dose of surfactant-TA. *Eur. J. Pediatr.*, 147: 20, 1988.
17. 中村 肇, 他: RDS の surfactant 補充療法についての多施設共同研究1. 体重別重症度別にみた臨床効果と合併症の検討. *周産期医学*, 16: 1531, 1986.
18. 竹内 豊, 他: RDS の surfactant 補充療法についての多施設共同研究2. PSF 投与前後の管理についての検討. *周産期医学*, 16: 1541, 1986.
19. 藤原哲郎, 他: 新生児吸窮迫症候群に対する surfactant 補充療法—多施設共同比較対照試験の成績. *小児科臨床*, 40: 549, 1986.
20. *Fujiwara, T., et al.* : Factors affecting response to a neonatal single dose of exogenous surfactant. Report of the 96th Ross Conference on Pediatric Research, 128, 1987.
21. *Raju, T.N.K., et al.* : Double-blind controlled trial of single dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. *Lancet*, i: 651, 1987.
22. *Gitlin, J.D., et al.* : Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics*, 79: 31, 1987.
23. *Morley, C., et al.* : Ten center trial of artificial surfactant (ALEC) in very premature babies. *Brit. Med. J.*, 294: 991, 1987.
24. *Merritt, T.A., et al.* : Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N. Engl. J. Med.*, 315: 785, 1986.
25. *Enhoring, G., et al.* : Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: A randomized trial. *Pediatrics*, 76: 145, 1985.
26. *Ikegami, M., et al.* : Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. *J. Clin. Invest.*, 79: 1371, 1987.
27. *Ikegami, M., et al.* : Effects of maternal treatment with corticosteroids, T₃, TRH and their combinations on lung function of ventilated preterm rabbits with and without surfactant treatments. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 136: 892, 1987.
28. *Takahashi, A. and Fujiwara, T.* : Proteolipid in bovine lung surfactants: Its role in surfactant function. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 135: 527, 1986.
29. *Possmayer, F.* : Perspective: A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am. Rev. Resp. Dis.*, (in press)
30. 福盛田修: 肺サーファクタントプロテオリピド 5kDa アポ蛋白の牛肺組織における局在一免疫組織化学的研究. *岩手医誌*, 40: 37, 1988.
31. 川島敏男, 千田勝一, 藤原哲郎: 人工 surfactant 製剤(PSF)補充 RDS 児における抗 PSF 抗体の測定. *周産期医学*, 17: 473, 1987.
32. 小川雄之亮, 他: サーファクタントアポタンパクによる RDS の診断に関する研究. 新生児管理における総合的研究報告書, 21, 1982.
33. *Chida, S., et al.* : Surfactant-associated proteins in tracheal aspirates of infants with respiratory distress syndrome after surfactant therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137: 943, 1988.
34. 千田勝一: 人工 surfactant 補充 RDS 児の気道液中 5kDa, 35kDa surfactant 蛋白の動態. *日児誌*, 91: 457, 1987.

Synopsis

RDS is the major cause of morbidity and mortality in preterm infants. Hochheim first noted the pathologic appearance of the lungs with RDS in 1903, which included alveolar collapse associated with dilatation of the alveolar ducts and terminal bronchioles. This important finding now can be best explained by the newer model of pulmonary micromechanics proposed by Weibel and Bachofen. In this model, alveoli are not individual structures, but subunits of the alveolar duct system. The alveolar stability requires particular properties of both the fibrous skeleton and the alveolar surfactant film. With increasing surface forces resulting from surfactant deficiency, the alveolar volumes and surface areas decrease, more septal segments are folded up between the adjacent ducts, thereby widening the duct system and terminal bronchioles. In this situation, the shear forces triggered by mechanical ventilation cause damage of the terminal airways with increased permeability of plasma proteins into the airspaces, which tends to aggravate alveolar instability further.

Exogenous surfactant replacement produced excellent results which decreased the pulmonary complications of RDS significantly with no adverse effects. In the not too distant future this therapy will be regularly practiced in NICU.
