

氏 名（本籍） あい は さとる
饗 場 智

学位の種類 博 士（医 学）

学位記番号 医 第 3051 号

学位授与年月日 平 成 10 年 3 月 4 日

学位授与の条件 学位規則第4条第2項該当

最 終 学 歴 昭 和 62 年 3 月 20 日
新潟大学医学部医学科卒業

学位論文題目 呼吸窮迫症候群におけるサーファクタント補充療法施行後の、肺機能、機能的残気量と surfactant protein A を指標とした内因性サーファクタントの変化の関係

(主 査)

論文審査委員 教授 飯 沼 一 宇 教授 大 井 龍 司

教授 佐々木 英 忠

論文内容要旨

【研究目的】

本研究は呼吸窮迫症候群（RDS）児におけるサーファクタント補充療法後の内因性サーファクタントの分泌と、機能的残気量及び肺機能との関係を明らかにすることにより、肺機能の改善には内因性サーファクタントの分泌が深く関与していることを示し、サーファクタント補充療法後に存在する臨床的データの改善と肺機能の改善の時間的乖離に関しての原因を、明らかにしようとするものである。

【研究方法】

対象は1995年4月から、1997年2月までに東北大学医学部附属病院周産母子センターに入院しRDSと診断され、サーファクタント補充療法を受けた中から、慢性肺疾患に移行した症例、症候性動脈管開存症が認められた症例、その他の重症合併症が認められた症例、及び死亡例を除いた14例である。サーファクタント補充療法はSurfactant-TA（S-TA）の気管内投与にて行われた。投与前、及び投与後2時間、6時間、12時間、24時間以後120時間または抜管までの24時間ごとに血液ガス検査、機能的残気量（FRC）、全肺コンプライアンス（Cr_s）の測定を行った。同時に気管洗浄液を採取し、surfactant protein A（SP-A）とアルブミンの定量を行った。

【研究結果】

対象となった14例の平均在胎週数は29.8週、平均出生体重は1230g、また出生からサーファクタント補充療法施行までの平均時間は3.3時間であった。14例の平均換気時間は104時間であり、全例が出生後72時間以上人工換気されていた。このうち96時間までに3例、120時間までに5例が抜管されており、残り6例が120時間以上の人工換気を受けていた。

以下結果の数値は全て平均値である。平均気道内圧（MAP）は補充療法施行前で6 cmH₂Oで、S-TA投与後12時間より有意に低下し6.6 cmH₂Oであった。また48時間で5.6 cmH₂Oでさらに低下している。Oxygenation Index（OI）は補充療法施行前は6.89。投与後2時間は2.17で有意に改善した。一旦24時間で2.07と悪化傾向が認められたが、48時間では有意な改善が認められ2.04となった。動脈肺胞内酸素分圧比（a/APO₂）は補充療法施行前は0.233であったが、S-TA投与後2時間には0.619と有意に改善した。投与後24時間では0.501と悪化傾向が認められたが、48時間には再び改善が認められ0.584となった。全肺コンプライアンス（Cr_s）はS-TA投与前は0.45ml/cmH₂O/kgであった。投与後2時間では有意な改善は認められなかったが、

12時間値では0.61ml/cmH₂O/kgで改善した。その後24時間で0.58ml/cmH₂O/kgと悪化した。72時間で0.67ml/cmH₂O/kgと48時間と比較し有意に改善していた。機能的残気量(FRC)はS-TA投与前は4.4ml/kgで低値であった。投与後2時間から12.9ml/kgと劇的に改善した。その後改善は72時間まで認められなかったが投与後72時間で18.0ml/kgと48時間に比較し有意に改善した。SP-A/alb比は補充療法施行前は0.21μg/mg alb, 補充療法施行後2時間は1.03μg/mg albで有意に増加している。この後24時間で3.12μg/mg alb, 48時間で7.60μg/mg alb, 72時間で平均12.1μg/mg albと直線的に増加した。

【考 察】

サーファクタント補充療法施行直後、S-TAの直接的な効果により、一部の肺胞が虚脱から改善し臨床的改善が得られる。S-TA投与後、SP-A/alb比は増加し続けており、内因性サーファクタントは肺胞内に分泌され、量が増加し続けていると考えられる。従って内因性サーファクタントが虚脱肺胞に分泌されることにより、サーファクタント補充療法施行後48時間で虚脱した肺胞が拡張し、新たに換気にあずかる肺胞が増加する。これにより臨床症状がさらに改善する。一方で過拡張した肺胞の正常化が生じるため肺気量の増加は起こらず、FRC, Crsには改善が認められない。更にサーファクタント補充療法施行後72時間で充分量の内因性サーファクタントが分泌されることにより、ほとんどの肺胞の肺胞コンプライアンスが改善しFRCが増加、肺機能の正常化がもたらされると考えられた。

【結 論】

S-TA投与によるサーファクタント補充療法が施行された後、S-TAの直接的な作用により、一部の肺胞の改善による急激な臨床的改善が得られ、その後、内因性のサーファクタントが分泌され、虚脱肺胞、及び過拡張肺胞が改善し肺の均一化が進むことにより、さらに臨床的改善と肺機能の改善が得られると考えられる。

審査結果の要旨

呼吸窮迫症候群（RDS）は、肺の未熟性に起因し、肺胞内にサーファクタントが欠乏することにより生ずる。近年、このRDSに対する直接的な治療薬として人工サーファクタントの開発がなされ、人工サーファクタントの1種である Surfactant-TA（S-TA）を補充療法に用いることが可能となり、臨床的な改善効果が得られている。一方、補充療法施行前後に肺機能を測定した報告によると、補充療法施行直後から動脈肺胞内酸素分圧比（ a/APO_2 ）、機能的残気量（FRC）、静的肺コンプライアンスは改善するが、動的肺コンプライアンスは改善しない。またFRC、全肺コンプライアンス（Crs）も正常値まで回復するにはサーファクタント補充療法を施行後、数日を要している。

即ち、RDSの患児は、人工サーファクタントを投与された直後から、臨床的には劇的改善を得ることができるようになったが、肺機能の改善という面では、サーファクタント投与によっても、投与直後にはその効果が得られていない。この原因も不明確なままであり、サーファクタント補充療法後、何が肺機能の改善において必要であるのか明らかになっていない。

本研究はRDS児におけるサーファクタント補充療法後の内因性サーファクタントの分泌と、機能的残気量及び肺機能との関係を明らかにすることにより、サーファクタント補充療法後に存在する臨床的データの改善と、肺機能の改善の時間的乖離に関しての原因を明らかにしようとするものである。

対象は東北大学周産母子センターでサーファクタント補充療法を受けた14例である。投与前、及び投与後2時間、6時間、12時間、24時間以後120時間または抜管までの24時間ごとに血液ガス検査、機能的残気量（FRC）、全肺コンプライアンス（Crs）の測定を行った。同時に気管洗浄液を採取し、surfactant protein A（S-PA）とアルブミンの定量を行い以下の結果を得た。

S-TA投与直後に動脈肺胞内酸素分圧比（ a/APO_2 ）、酸素化指数（OI）、FRC、全肺コンプライアンス（Crs）は、一定の改善を示した。このとき内因性サーファクタントの変化の指標として用いたSP-Aとアルブミンの比（SP-A/alb比）は非常に低値であり、この改善はS-TAの直接の効果であると考えられた。この後 a/APO_2 、OIは投与後48時間より、またFRC、Crsは投与後72時間より、更なる改善が認められた。一方SP-A/alb比は投与直後から72時間まではほぼ直線的な増加を示し、S-TA投与直後より内因性サーファクタントが肺内で増加し続けていることが示唆された。

この研究により、S-TA投与後急速に呼吸状態が改善するが、FRCおよびCrsの回復に数日を要する背景に、内因性サーファクタントが重要な役割を果たしていることを明確にした。これは臨床 upstairs 重要な病態を明らかにしたものであり、価値が高く、力作である。従って医学博士の学位に相当すると考えられる。