

サーファクタントアポタンパクによる RDS 診断に関する研究

名古屋市立大学医学部小児科 小 川 雄之亮
聖隷浜松病院小児科 小 川 次 郎
愛知県コロニー中央病院新生児科 黒 柳 允 男

研究目的

呼吸窮迫症候群 (Respiratory Distress Syndrome; RDS) は肺サーファクタント (Pulmonary Surfactant) 欠如が病因であり、したがって人工サーファクタントの経気道投与が好成績を示し脚光を浴びている。

RDS の診断は羊水中の肺サーファクタントを定量することにより出生前に発症を予測することが可能である。しかしながら、出生後においては、肺サーファクタント欠如を客観的にとらえることは困難で、臨床症状と胸部X線写真の所見から臨床的に診断せざるを得ず、誤診の可能性も少ない。

一方、肺サーファクタントには分子量がおおよそ 32,000~34,000 の特異タンパク (アポタンパク) が存在し、肺サーファクタントの液体表面への吸着促進作用を有していることが明らかにされている。

われわれはこのアポタンパクに対する抗体を家兎に作成し、アポタンパクを指標として免疫学的に肺サーファクタントを定量する方法を開発しつつある。

本年度の研究においては、気管内挿管中の新生児の気道洗浄液中の肺サーファクタントアポタンパクを定量し、RDS の診断法の検討を行った。

研究対象及び方法

本研究担当の3名の研究協力者の所属する施設に入院し、気管内挿管を受けた男児25名、女児19の計44名の新生児を対象とした。出生体重は900gから3,680g、在胎は26週から39週であった。

これらの児について、約0.5mlの生理食塩液もしくは1/2稀釈の生理食塩液を気管内挿管チューブを介して気道内に注入し、直ちに数秒間bag-

gingを行った後、modified deLee suction catheterを用いて吸引し、気道洗浄液を回収した。この気道洗浄液10μlをsampleとし、われわれの作成した抗ヒト肺サーファクタントアポタンパク家兎血清を用い、Laurell Rocket Immuno-electrophoresisを行った。

対象児44例の臨床診断は、臨床症状、臨床経過および胸部X線写真の写真を総合して行った。

研究結果および考察

対象児44例の臨床診断は、RDS 29例、Wet lung, Early pulmonary edemaもしくはTransient tachypnea of the newborn (TTN)と称される、いわゆる一過性多呼吸 (以下Wet lungと表現) 9例、生後きわめて短い時間の呼吸障害の症状を示すも数時間後には呼吸系に異常を認めなかった例 (Minimal RD) 6例であった。

Wet lung 群9例とMinimal RD 群6例の計15例では初期より肺サーファクタントアポタンパクは検出され、生後15時間以内に採取したsampleでは平均22.5 μg/mlであった。RDSの29例中24例では初期に肺サーファクタントアポタンパクは検出されず、臨床症状の改善と共に検出可能となり増量を示した。しかし5例のRDSでは、明らかに重篤な呼吸窮迫症状を呈しながらも出生後10時間以内に採取したsampleですでに16.5±6.5 μg/ml (Mean±1 SD)と十分量の肺サーファクタントアポタンパクが検出された (表1)。

さらに肺サーファクタントアポタンパクの検出できなかったRDS群24例中20例は出生後約45時間頃まで全く肺サーファクタントアポタンパクは検出されなかったが、4例では出生後数時間は検出されるも臨床症状の悪化と共に検出されなくなり、病状改善と共に約45時間以降に検出可能とな

るパターンを示した。したがって対象児44例は臨床診断と気道洗浄液中の肺サーファクタントアポタンパクの動態との関係から表2の如く5群に分類された。

第Ⅰ群はMinimal RDの呼吸器疾患なしのグループで、平均体重は5群中もっとも小さかった。サーファクタントアポタンパクは出生直後からずっと検出されている。

第Ⅱ群はWet lungの9例で、第Ⅰ群に次いで平均体重が小さく、この群でも肺サーファクタントアポタンパクは出生直後よりずっと検出された。

第Ⅲ群は典型的なRDS群で、臨床症状を肺サーファクタントアポタンパクの消長が相関した20例である。これらの例では出生後約45時間までは肺サーファクタントは検出されず、以後臨床症状の改善と共に検出可能となり増量した。この群の例は出生体重、在胎共に他のRDSの2群に比し小さかった。

第Ⅳ群は肺サーファクタントが一度検出されながらも一時検出不能となり、経過と共に再び検出可能となったRDSの4例で、低出生体重児ではあるものの、比較的体重の大きい例であった。これらの例はTaeuschらのいわゆるlate onset RDSとも考えられ、出生時は多少存在した肺サーファクタントが、何らかの機転で異常に消費されて肺サーファクタント欠如をもたらしたものと想像される。

第Ⅴ群は出生後間もなくより肺サーファクタントが十分存在し、全経過中欠如は認めないにもかかわらず典型的なRDSの症状を呈した5例である。多少のばらつきはあるものの、在胎も長くまた出生時体重も大きいのが特徴である。肺サーファクタントの消長と臨床症状が一致した典型的なRDSのⅠ群と比較すると、Ⅴ群では出生体重が有意に大きかった($P < 0.05$)。

肺サーファクタントが存在したにもかかわらずRDSと診断せざるを得なかったⅤ群の5例については肺サーファクタントの質的な変化が想定される。すなわち肺サーファクタントの量的欠如ではなく質的欠如があったと考えるべきであろう。池上らは肺サーファクタントのInhibitor protein

の存在を報告しており、血液中から肺胞表面に漏出する可能性があるが、この場合は未熟なほど危険が大となるはずである。しかしながら今回のⅤ群に属する5例はいずれも出生体重が2,000g以上の未熟児もしくは成熟児であり、池上らの報告の例とは同一の機序によるものとは考え難い。

本研究においては、気道洗浄液中の肺サーファクタントアポタンパク定量によりRDSの客観的な診断が可能であることが示されたが、肺サーファクタントの質的異常を思わせる症例群については、その発症機序について更に症例をふやし詳細に検討する必要がある。

ま と め

気管内挿管を出生後早期に行った44例の新生児を対象に、経時的に気道洗浄を行い、回収した気道洗浄液中の肺サーファクタントを、われわれが作成した抗ヒト肺サーファクタントアポタンパク家兎血清を用いてLaurell Rocket Immunoelectrophoresisにより定量した。

6例のMinimal RD群(Ⅰ群)および9例のWet lung群(Ⅱ群)ではいずれも出生後早期より肺サーファクタントアポタンパクは十分量が検出された。

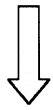
一方、臨床的にRDSと診断された29例中20例は、出生後約45時間頃まで肺サーファクタントが検出されず、臨床症状の改善と共に検出されるようになり、また徐々に増量して臨床経過とよく相関した(Ⅲ群)。また他の4例のRDSでは、出生後10時間以内に一度検出されたものの、臨床症状の悪化と共に検出されなくなり、40時間以降に症状改善と一致して再び検出可能となった(Ⅳ群)。これはLate onset RDSと考えられ、肺サーファクタントの異常消費による欠如が想定された。残りの5例は全経過を通して肺サーファクタントの量的欠如は認められないRDS群(Ⅴ群)で、Ⅲ群に比して出生時体重は有意に大きかった。肺サーファクタントの質的欠如が想定されたが、肺サーファクタントの質的变化を検知する方法の開発が必要と考えられた。

表1. 臨床診断と気道洗浄液中の肺サーファクタントアポタンパク

Clinical Diagnosis	Tracheal Surfactant Apoprotein	
	Absent	Present
RDS	24	5
Wet lung	0	9
Minimal RD	0	6
Total	24	20

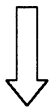
表2. 気道洗浄液中の肺サーファクタントアポタンパクの消長からみた
臨床診断群の出生体重, 在胎

Group	F/M	Birth Weight (g)	Gestation (wks)	Clinical Dx	Surfactant
I	2/4	1312±294	31.5±0.7	-	+ → +
II	3/6	1628±519	31.2±3.0	Wet lung	+ → +
III	8/12	1706±472	31.0±0.7	RDS	- → +
IV	2/2	2334±414	34.5±1.0	RDS	++ → ++
v	4/1	2629±592	34.2±2.7	RDS	+ → +



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

呼吸窮迫症候群(Respiratory Distress Syndrome; RDS)は肺サーファクタント(Pulmonary Surfactant)欠如が病因であり,したがって人工サーファクタントの経気道投与が好成績を示し脚光を浴びている。

RDS の診断は羊水中の肺サーファクタントを定量することにより出生前に発症を予測することが可能である。しかしながら,出生後においては,肺サーファクタント欠如を客観的にとらえることは困難で,臨床症状と胸部 X 線写真の所見から臨床的に診断せざるを得ず,誤診の可能性も少くない。

一方,肺サーファクタントには分子量がおよそ 32,000 ~ 34,000 の特異タンパク(アポタンパク)が存在し,肺サーファクタントの液体表面への吸着促進作用を有していることが明らかにされている。われわれはこのアポタンパクに対する抗体を家兔に作成し,アポタンパクを指標として免疫学的に肺サーファクタントを定量する方法を開発しつつある。

本年度の研究においては,気管内挿管中の新生児の気道洗浄液中の肺サーファクタントアポタンパクを定量し,RDS の診断法の検討を行った。