

# I. 新生児・未熟児の呼吸循環に関する研究

## 総 括 報 告 書

分担研究者

藤 原 哲 郎

### 研 究 目 的

新生児の呼吸循環適応障害は直接児の生命をおびやかすだけでなく、長期予後にも重大な影響をあたえるゆえ、その病態の解明・治療ならびに予防は最も重要な課題の1つである。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普及によって救命率の向上がみられているが、一方では人工換気療法に伴う肺の圧損傷(barotrauma)が増加傾向にあり、barotraumaに伴う合併症(頭蓋内出血、感染など)なども問題で、その対策が重要となっている。

循環系の問題では、極小未熟児の動脈管開存(patent ductus arteriosus, PDA)は呼吸循環適応障害のスペクトルムの1つを形成し、今日なお未解決な面も多く、治療法も外科的結紮以外は確立されていない。

RDSの出生前診断に関して多くの方法があるが、より正確な方法の確立とその利用が望まれている。一方、新生児の呼吸不全の原因として肺低形成が最近注目されるに至り、これら新生児呼吸循環適応障害について総合的見地からの研究が要求される。本研究班はこれら諸問題についての解明ならびに新しい治療法の確立を目標として研究を行った。

### 研究成果の概要

これまでの研究成果は次の如くである。

#### (1) RDSの人工換気療法は次の如くである。

未熟肺に陽圧人工換気を行うことにより、少なからずbarotraumaが生ずる。とくにRDSには高頻度に間質性肺気腫(pulmonary interstitial emphysema, PIE)が生じ、これはさらに気縦隔(pneumomediastinum, PNMD)や気胸(pneumothorax, PNTX)へと進行し、児の予後を不良にする。

2施設でPIEの詳細な調査をした結果、Hartの分類を用いた施設では人工換気療法(MV)を施行したRDSの68%にPIE発生をみ、死亡率は31%であった。一方、他のPIE分類を試みた施設では(Hartの分類のgradeⅡ以上をとった場合)10~15%にPIEをみ、死亡例の60%以上が頭蓋内出血を伴っていた。PIEの早期発見を予防対策が極めて重要であることが確認された。

#### (2) RDSのサーファクタント補充療法

RDSの病態の中心を占めるサーファクタント欠乏に対し、気道より外因性サーファクタントを補充することの理論性と効果はすでに1施設で確認しており、副作用もないことから今回、2施設でおの独自のプロトコールにもとづきパイロット検討を行った。

サーファクタントを早期(3.8時間)補充することにより平均気道内圧、FiO<sub>2</sub>は著明に減少し、PIEはほとんどみられなかった。生後5時間以後に補充を行った症例でgradeⅠ、ⅡのPIEがす

にある場合でも経過とともにP I Eは消失する例がみられた。これらの経験にもとづき59年度は controlled, randomized studyを計画している。

#### (3) サーファクタントアポタンパクによるRDSの診断

1施設でヒト肺サーファクタントアポタンパクの抗体を用いて、enzyme immunoassay法によって、羊水または気道分泌液の微量のサーファクタントの検出に成功した。本法は、技術的な改良におお基礎的研究が必要ではあるが、10 ng/mlのオーダーと極めて高感度であるばかりでなく、同時に多数の検体の測定が可能であり、将来、全国の各施設からの検体をまとめて測量し、多くのRDSについてサーファクタント欠乏の関与を明確にし、さらにRDSの管理に新たな進歩をもたらすものと思われる。この研究に対する各方面の支持が望まれる。

#### (4) PDAの診断と薬物学的治療法

##### 1) PDAの診断

とくに“Silent PDA with significant shunt”の診断が問題で、臨床所見とそのスコア (Cardiovascular dysfunction Score, CVD Score)のほか、心エコーやパルスドプラー法などの組み合わせにより、より適確な診断への進歩がみられている。59年度はさらに詳細な検討を計画している。また、RDSのスペクトルムの中でのPDAの関与の程度は、サーファクタント欠乏による呼吸不全のためマスクされて不明であったが、サーファクタント補充によりサーファクタント欠乏が浮きぼりにされた。PDAの関与の程度はサーファクタント欠乏のそれと比較し、小さいものと思われる。しかし、人工呼吸器よりの離脱の遅れの原因の1つとなっている場合には早期にPDAの閉鎖が望まれる。

##### 2) PDAの薬物療法

1施設において1976年以降に開発された50種類の非ステロイド抗炎症剤について、ラット胎仔を用い動脈管閉鎖作用を詳細に検討した結果、数種類が臨床的に効果を示すことが示唆された。とくに腎毒性を示さないと思われるスリンドタクはインドメタシンに代り用いてよい薬剤と考えられ、臨床治験にあたりその使用プロトコルを提示した。このプロトコルにもとづき1施設が2例のPDAに試み有効と思われる成績を提示した。一方、本研究の中で見出されたメフエナム酸については、1施設で確立された“Significant PDA”について使用し、有効な成績を得た。副作用についても検討中で現在まで重大な副作用は見い出されていない。その他、1施設で鶏胎を用いてドプラー血流計によりPDAの検出を行い今回はまずサルチル酸の効果を検討したが、このモデルはPDAの薬物学的作用をin situでみる上によいモデルと思われ、59年度の成果が期待される。

#### (5) 肺低形成

羊水過少症候群の1つであるPotter's diseaseの剖検例について詳細な検討を行い、肺のDNA含量が低いことから肺の発育遅延もしくは抑制が示唆された。羊水過少症候群の認識とその解明が肺低形成の予防に連がると思われ、59年度の研究成果が期待される。



## 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

新生児の呼吸循環適応障害は直接児の生命をおびやかすだけでなく、長期予後にも重大な影響をあたえるゆえ、その病態の解明・治療ならびに予防は最も重要な課題の1つである。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普及によって救命率の向上がみられているが、一方では人工換気療法に伴う肺の圧損傷(barotrauma)が増加傾向にあり、barotraumaに伴う合併症(頭蓋内出血、感染など)なども問題で、その対策が重要となっている。

循環系の問題では、極小未熟児の動脈管開存(patent ductus arteriosus,PDA)は呼吸循環適応障害のスペクトルムの1つを形成し、今日なお未解決な面も多く、治療法も外科的結紮以外は確立されていない。RDSの出生前診断に関して多くの方法があるが、より正確な方法の確立とその利用が望まれている。一方、新生児の呼吸不全の原因として肺低形成が最近注目されるに至り、これら新生児呼吸循環適応障害について総合的見地からの研究が要求される。本研究班はこれら諸問題についての解明ならびに新しい治療法の確立を目標として研究を行った。