

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

新生児の呼吸循環障害は児の生命のみならず、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の1つである。新生児呼吸窮迫症候群(RDS)は呼吸循環適応障害の代表的疾患で、近年呼吸管理の進歩により救命率は向上したが、一方では人工換気療法に伴う種々の合併症(肺の圧損傷、頭蓋内出血、感染など)も目立ち、さらに研究を必要とする。

RDSの主要原因であるサーファクタント欠乏に対し人工サーファクタント補充療法、循環系の問題では動脈管開存(PDA)が、RDSのスペクトルムの1つを形成し、未だ不明な点も多い。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る。本研究班はこれらの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

(1) 未熟児動脈管開存症(PDA)

1) 基礎的研究

プロスタグランディン合成阻害剤による未熟児PDAの治療法には、まだ不明の点が多い。門間はラット胎子を用い全身急速凍結法と実体顕微鏡を用い胎子の動脈管を観察計測することによって、インドメサシンの血中濃度と動脈管の収縮の程度を詳細に調べた結果、収縮率はDose-dependentであることを見出した。臨床上用いられている血中濃度との関係についてみると、すべてラット胎子における最大効果以下の濃度が用いられていることになる。通常臨床常用量の10倍量を用いることにより強力な収縮が得られる可能性が示唆されたが、副作用も増加することが予想される。しかし、この動物実験の成績はインドメサシンの動脈管収縮効果がdose-dependentであることと明瞭に示した初めての報告である。またインドメサシンによる経胎盤性胎生期動脈管収縮作用の生後の経時的变化について興味深い所見が得られている。

これらの基礎的成績と臨床観察との対比はPDAの理解に大いに役立つものと思われる。

奥山らは前年度開発した孵卵モデルを用いて、PDAに対するアセチルサリチル酸とインドメサシンの効果を形態学的、生理学的に比較した結果、サリチル酸では、動脈管の近位近位部の早期閉鎖と完全欠損がそれぞれ28%と9%に認められたのに対し、インドメサシンでは、早期閉鎖が40%、完全欠損が16%に認められた。両群とも連続性ドプラー法でpeak velocityが著明に減少し、また% windowも低値を示した。このモデルから連続性ドプラー法はPDAの早期閉鎖の生理学的変化を観察するうえで極めて有用であることが示唆された。

2) 臨床的研究

嶋田らは前年に続いてサーファクタント補充療法を行ったRDSにメフェナム酸(MA)を投与し、経時的に心エコー図とパルスドプラー法にてPDAを観察した結果、生後早期からみられた動脈管を介する左右短絡が、MAにより消失、あるいは減少することを見いだした。この成績よりサーファクタント補充療法とあわせてPDAの薬物的閉鎖療法を行うことはRDSの管理をより有効にすることを示

唆する。

八代らは2次元パルスドップラー法を用い正常新生児60例について経時的に肺動脈血流を測定した結果、本法はPDAの左右短絡を検出するうえに極めて感度が高いことを示した。さらに肺動脈内のflow patternとその広がりからある程度左右短絡量の推定が可能であることを示唆している。

宮地はプロスタグランジン合成阻害剤のうち最も腎機能抑制作用が少ないとされているスリダクの効果についてさらに例数を増し9症例に用いてその効果を検討した結果、スリダクは全例に有効性が認められた。投与量は $2\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 、3日間を勧めている。副作用は認められていない。

米沢らはPDAについてMAの血中濃度と臨床効果の関係とMAの薬物動学的検討を加えた結果、出生体重、在胎週数、MA投与の生後時間のそれぞれの分布容量および T_{50} に有意な相関がなく、MAの動脈管収縮効果とその血中濃度には相関がなかった。またMAの吸収、代謝、排泄は個体差の大きいことを示した。

宇賀らは超音波頰動脈逆流波形によるPDAの早期診断の可能性を検討し、臨床的に有用であることを示唆する成績を得ている。

(2) RDSに対するサーファクタント補充療法

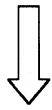
藤原らはサーファクタント補充量の検討についてpilot studyを行った結果、 $50\text{mg}/\text{kg}$ に対し $100\text{mg}/\text{kg}$ がより効果があることを示唆した。

(3) サーファクタントアポタン白によるRDS診断

小川らは前年度、開発した免疫学的定量法を用いて、44例のRDS、29例のwet lungからの気道吸引液について測定を行った結果、本報の診断率は極めて高いことを示した。RDS 29例中5例に陽性例がみられたが、これはサーファクタントの不活性化によるものか、サーファクタント自体の質的異常によるものか不明であるが、興味深い成績と思われる。

(4) 間質性肺気腫(PIE)の臨床的検討

多田らは昨年に引き続き、PIEの早期発見とその発生頻度を知るために、鼻CPAP(N-CPAP)および機械的人工換気療法(MV)を行った122例について検討した結果、MVを要したRDSでは68%にPIEを認めた。そのうち36%は入院時すでに認められており、バッグチューブ蘇生術施行例の51%にPIEが発症していた。



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

新生児の呼吸循環障害は児の生命のみならず、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の1つである。新生児呼吸窮迫症候群(RDS)は呼吸循環適応障害の代表的疾患で、近年呼吸管理の進歩により救命率は向上したが、一方では人工換気療法に伴う種々の合併症(肺の圧損傷、頭蓋内出血、感染など)も目立ち、さらに研究を必要とする。

RDSの主要原因であるサーファクタント欠乏に対し人工サーファクタント補充療法、循環系の問題では動脈管開存(PDA)が、RDSのスペクトルムの1つを形成し、未だ不明な点も多い。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る。本研究班はこれらの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。