

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である。新生児呼吸障害のスペクトルを構成する因子は多岐にわたる。出生時の肺胞の拡張と肺循環の確立ならびにその適応過程が直接あるいは間接的に種々の因子の影響を受け易い時期であり、鑑別診断や治療に緊急性が求められる。

新生児呼吸窮迫症候群(RDS)は肺未熟性にもとずいたサーファクタントの欠乏に起因する呼吸不全によって今日までマスクされていた多くの病態が、サーファクタント補充療法の結果明らかにされてきた。これらの知見は58年度、59年度の本研究班の報告からも明らかである。60年度はこれらの報告にさらに新しい知見を加えた。

研 究 成 果 の 概 要

1. 超未熟児における Surfactant TA の効果

(1) 臨床効果

1,000 g 未満の RDS では肺サーファクタント欠乏以外に未熟性に由来する種々の因子が RDS の急性期の病態のスペクトルを形成している。

超未熟児 RDS に対しての Surfactant TA 補充療法は、肺機能面で著しい改善をもたらす予後改善に明らかに有用である。しかし PDA の顕性化は早期に出現するので PDA の閉鎖ならびに循環動態の変化への早期の対応が極めて重要である。

(2) 肺病理所見

RDS で死亡した超未熟児の肺には典型的な硝子膜形成がみられるが、生後 8 時間以内に Surfactant TA を投与し生後 14 日以内に死亡したものには硝子膜形成がほとんどみられていない。また、Surfactant TA を投与した群には肺の構造的発育が促進されることを示唆する所見が得られていることは興味深い。

2. 未熟児動脈管開存症の薬物療法

(1) 基礎的研究

未熟児動脈管開存症の動物モデルとして、妊娠 19 日(妊娠期間 21 日)のラット胎仔動脈管を用いステロイドホルモンとインドメサシンの併用効果を検討した結果、ステロイドホルモンはインドメサシンによる動脈管収縮率を有意に高めることが判った。これは初めて明らかにされた成績であり動脈管収縮のメカニズムの解明ならびに臨床応用へのステップとなる重要な研究である。

(2) 臨床的研究

1) メフェナム酸による早期・晚期 PDA 閉鎖の血行動態への影響

Surfactant TA 補充療法を受けた超未熟児 RDS ではメフェナム酸の早期投与は(生後 24 時間以内、平均 14 時間)、PDA を介する左右シャントの増大を防止する所見が得られた。メフェナム酸の早期投与では Significant PDA の頻度は減少し、外科的結紮例が有意に少なかった。

この pilot study にもとづき、将来 randomized control study は有意義と思われる。

2) メフェナム酸の効果と血漿濃度

メフェナム酸の PDA 閉鎖効果には血漿濃度 $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ が必要で、3 回投与と生後早期 (5 日以内) に使用するのが望ましいようである。副作用として一過性の尿量減少を伴うが臨床的に問題にならずインドメサシンより安全と思われる。

3) スリンダクの効果

スリンダクは腎への影響が少ないため用いられやすい薬物と考えられていたが今年度の研究でも PDA の閉鎖に有効であることが示された。しかし血小板機能を抑制する可能性があり使用にあたり厳重な注意が必要である。

3. 超音波のドップラー法による動脈管短絡の半定量的解析検出

Pulsed doppler echocardiography は PDA を介した左右シャントの検出の非観血的方法としての有用性が認められつつあるが、シャント量の解析には未だ基礎的研究が少なく本研究では半定量的解析に工夫がみられ、今後さらに検討を加えることによって精度と信頼性が高まることと思われる。

4. 鶏胎の PDA の閉鎖部位における連続波ドップラー所見と血管造影所見との比較

鶏胎の動脈管の解剖学的特異性に注目し、上記の関係を検討した結果、今年度は連続波ドップラー法と Spectrum analyzer の併用により PDA の狭窄部位における異常乱流を定量化できることが形態学的所見からも裏づけられ、臨床応用への可能性が一步前進したと思われる。

5. 肺サーファクタントアポ蛋白

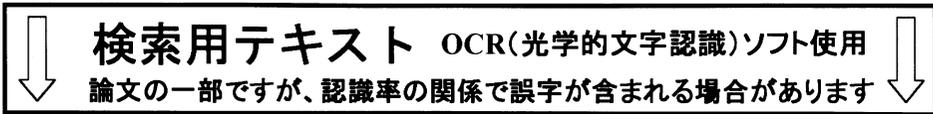
肺サーファクタントのアポ蛋白のうち 30.KDa に対する抗体を用いて ELISA 法により $10 \text{ ng}/\text{ml}$ の高感度で測定が可能である。この方法を用いて RDS の気管吸引液におけるサーファクタントアポ蛋白の動態を調べた結果アポ蛋白/アルブミンは典型的 RDS では絶対的欠乏を、PDA などによる肺うっ血合併例では相対的欠乏 (機能的欠乏) をよく表現していることが判った。この方法により各種疾患時あるいは人工肺サーファクタント補充療法後の経過のモニターにも有用と思われる。一方、Harvard 大で行なわれた Surfactant TA 補充療法 randomizd study の RDS 患児の気道吸引液について内因性 35~60KPa 蛋白の消長をみると surfactant TA は内因性サーファクタント産生を促進している可能性が示唆された。また、出生時気道吸引液中に多量のサーファクタントアポ蛋白が存在していたにもかかわらず RDS が発症した症例がみつかったが、阻害物質による肺胞レベルでのサーファクタントの機能低下が示唆された。RDS のスペクトルを考察する上に重要である。

6. 低出生体重児の間質性肺気腫 (PIE)

PIE の早期発見、予防の観点からその発症因子について調査した。従来報告と一致した結果が得られたが肺の未熟性と PIE 発生率が最も高い相関を示し、とくに分娩室での蘇生術施行時にすでに PIE を発生していることが多く注意が必要であることが示された。また、PIE 群では有意に BPD 合併例が高いことが示された。

7. 羊水過少と肺低形成

最近、極小未熟児の肺形成が注目されており重症呼吸不全の原因として重要である。羊水過少一肺低形成のモデルとして Potter's syndrome と 3 週間以上にわたる長期破水例について臨床的検討ならびに肺質量、DNA 量 radial alveolar count (RAC) の関係を詳細に検討した結果、すべて肺の発育遅延もしくは抑制の所見がみられ、これは肺低形成の発生メカニズム解明への 1 つの重要な示唆をあたえるものである。



研究目的

新生児の呼吸循環適応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である。新生児呼吸障害のスペクトルムを構成する因子は多岐にわたる。出生時の肺胞の拡張と肺循環の確立ならびにその適応過程が直接あるいは間接的に種々の因子の影響を受け易い時期であり、鑑別診断や治療に緊急性が求められる。

新生児呼吸窮迫症候群(RDS)は肺未熟性にもとずいたサーファクタントの欠乏に起因する呼吸不全によって今日までマスクされていた多くの病態が、サーファクタント補充療法の結果明らかにされてきた。これらの知見は58年度、59年度の本研究班の報告からも明らかである。60年度はこれらの報告にさらに新しい知見を加えた。