

Surfactant 補充療法を受けた RDS 児の肺機能について

(分担研究： 新生児の呼吸管理に関する研究)

前多治雄* 藤原哲郎

要 約

Surfactant 補充療法 (S 補充) を受けた RDS 児の a/APO_2 は急速な改善を示すが肺胸郭 Compliance (CL) は遅れて改善した。従って、S 補充後の Respirator setting においては CL 値が改善するまで時間がかかることを考慮し、急速に PAP 圧を下げることは避けるべきである。

見出し語： Surfactant 補充療法, 肺胸郭 Compliance

目 的

Surfactant 補充療法を受けた児の人工換気条件を適切な値に設定するためには肺胸郭コンプライアンスの変化を経時的に知る事が重要な情報となる。今回我々は、昨年度の班総会で報告した方法を用い Surfactant 補充 (S 補充) 後の児の肺胸郭コンプライアンス (CL) を経時的に測定したので報告する。

対 象

昭和61年10月～昭和62年10月迄岩手医大 NICU に入院し S 補充 (Rescue) 療法を受けた Respiratory distress syndrome (RDS) 18例, Hemorrhagic lung edema (HLE) 6例について行なった。

方 法

PEDS (Medical Associate Co.) による CL 値測定法については昨年度の研究報告書で報告している¹⁾。要約すると、Tidal volume (Vt) Airway pressure (Δ Pa) を AC/DC converter を通じてコンピューターで統計処理することによ

て、CL 値を得た。測定時の人工換気条件は Airway pressure と Intrapulmonary pressure が等圧となるように Inspiratory duration を 0.5 sec. 以上にした。従って、図1のように Vt 曲線は compliance に近似のものになる²⁾。以上より求めた CL 及び動脈血ガス分析、人工換気条件を、S 補充後60時間測定し a/APO_2 , CL を経時的に検討した。また、RDS の重症度を S 補充前の Ventilatory index (VI) によって最重症群、重症群、中等症群、軽症群に分類した³⁾。Surfactant は Surfactant TA を用い投与量は RDS 群 100 mg/kg ~ 150 mg/kg, HLE 群は 50 mg/kg ~ 110 mg/kg を使用した。

結 果

RDS 18例, HLE 6例の平均体重、平均在胎週数、S 補充時間、補充量は表1に示した。RDS 群の方が HLE 群に比べ平均体重は軽く、平均在胎週数は短い。補充時間は疾患の性質より RDS 群では平均生後 5, 6 時間に注入し、HLE 群では平均生後 48.2 時間に注入している。補充量も RDS

* 岩手医大小児科
(Dep. of Pediatrics Iwate Medical Univ.)

群は平均124 mg/kg, HLE群は平均85 mg/kg (Surfactant lipids)と補充量に差が見られた。これはHLEの病態より考え大量の水を胎内に注入したくなかった事、及び自己のSurfactantを持っていると考えられた事からRDS群に比べ少なく投与した。RDSの重症度は、表2のごとく最重症例から軽症例まではほぼ均一に分布している。a/APO₂ 値の経時的変化は、RDS群では注入前0.178から注入3時間後に0.484となり以後注入60時間後まで注入前の値に比べ統計学的に有意の高値を示し、HLE群においても注入前0.17から注入3時間で0.35と統計学的有意の改善が見られ、以後時間と共に高値を示し生後60時間では0.73となった。これに比しCL値は、RDS群では注入前0.321 ml/cm H₂O/kgが注入3時間後で0.303 ml/cm H₂O/kg, HLE群においても注入前0.32 ml/cm H₂O/kgが注入3時間後0.28 ml/cm H₂O/kgとa/APO₂ 値が示したような注入3時間での急速な上昇は見られなかった。CL値が注入前値に比し統計学的有意差を示すのはRDS群で補充6時間以降で、HLE群では補充24時間以降であった(図2, 3)。

考 察

RDS群、HLE群共にS補充後a/APO₂は統計学的有意差をもって急速に上昇するのに比しCL値は改善が遅れた。S補充後のa/APO₂の急速な上昇はS補充により虚脱していた肺胞が開きFRCが増加する事により肺内Shuntが減少し換気血流比が改善するためと考えられた。これに比し、CL値の改善の遅れは①肺へ漏出したPlasma proteinによりSurfactantがinhibitされるため、②Surfactantと共に注入された水の影響による、2つの可能性がある。未熟児のpermeability propertiesが成熟児と比較して亢進しており、またRDSの肺胞内の表面張力が高いため肺胞内へPlasma proteinは漏出する⁴⁾。さらに人工換気療法によるBarotraumaと高濃度酸素の影響は、このproteinの漏出を促進する⁵⁾。漏出したpro-

teinは補充したsurfactantのsurface activityをinhibitする⁶⁾ため補充3時間後のCL値に改善が見られないと考えられる。補充6時間以降のCL値の改善は、S補充により肺内のsurface tensionが低下し、漏出したproteinが肺胞から間質内、血管内に移行、inhibitされていたsurfactantのsurface activityは徐々に回復したものと思われる。前多らは未熟Baboon HMDモデルを用い、生後10分以内注入群(early群)と生後2時間注入群(late群)で比較を行った⁷⁾。両群共にa/APO₂値はS補充後急速に改善を示し、その効果は持続した。CL値はearly群では注入30分後より高値を示すが、late群ではearly群に比し改善を示さない。この事はearly群においてはproteinの漏出がないため補充したSurfactantがinhibitされずCL値が急速に改善し、late群においては補充前2時間の人工換気療法中にproteinが漏出しそれによってSurfactantがinhibitされた事を示したと考えられる。今回のStudyはrescue treatmentでBaboon studyのlate群に相当すると考えるとCL値の改善が遅れた原因はproteinにあることをBaboon studyは示唆している。CL値の改善が遅れるにもかかわらずa/APO₂の上昇が補充直後に見られる事はSurfactantがinhibitされても、補充したSurfactantの全てがinhibitされるわけではなく、また人工換気療法によって圧を加える事ができるため肺胞の虚脱は防止され換気血流比が良い状態に保たれる事を示している。前記Baboon studyにおいてもMAPを十分に加えられたlate群のa/APO₂はearly群と同様に急速な改善を示している事はこの事を示唆している。Surfactant補充時の水の影響に関してはS補充時に肺内に入る水の量は3 ml/kgであるためWet lung syndromeと同様の状態となりCL値が低下する可能性。急速に間質内に移行した水により間質の浮腫を来したこのため末梢気道が圧迫されcheck valveを作り、肺がhyperinflationとなりCL値が低下する可能性がある。しかし

Baboon studyにおいて3 ml/kgの水の注入された early 群で補充30分後より late 群と比較し有意の CL 値の改善を示している事から補充時の水の影響は考えにくい。HLE 群で CL 値の改善が RDS 群よりさらに遅れた事は HLE の病態が左室不全による lung edema であるため、抗心不全療法の効果が出てくるまで肺胞内への Protein 漏出が続き CL 値の改善が RDS 群よりさらに遅れると考えられる。S 補充後の CL 値の測定結果は Abstract であるが Mannino^ら⁸⁾, Bhat^ら⁹⁾, 田村^ら¹⁰⁾ が報告している。Mannino^らは6人の RDS の患児に human surfactant を使用し、補充前適切な oxygenation を保つのに必要な FiO₂ が 0.89 であったものが補充後36分には0.46まで統計学的有意差をもって下げる事ができた。しかし CL 値は $0.26 \pm 0.16 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ から $0.17 \pm 0.16 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ に下降した事を報告した。Bhat^らは5人の RDS の患児に Surfactant TA を使用し、a/APO₂ 値は補充前 0.20 ± 0.02 が補充2時間後 0.39 ± 0.06 , 24時間後 0.31 ± 0.05 , 96時間後 0.57 ± 0.11 と急速な上昇が見られるのに比し CL 値は補充前 $0.50 \pm 0.11 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ が補充2時間後 $0.47 \pm 0.05 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$, 24時間後 $0.62 \pm 0.17 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$, 96時間後 $0.67 \pm 0.18 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ と CL 値の改善が a/APO₂ 値の改善よりも遅れる事を報告した。田村^らは、S 補充を受けた RDS 児では、血液ガスの改善に遅れて CL 値が増大したことを報告している。これら3組の報告は我々の測定結果を裏付けるものと思われる。

以上より、Rescue treatment でサーファクタント補充した時の人工換気においては漏出した protein によって inhibit されるため CL 値が改善するまで時間がかかる事を考慮し、補充後急速に PAP 圧を下げる事は避けるべきであるかと思われる。

文 献

- 1) 前多治雄, 藤原哲郎, 三田光男: 肺機能から見た慢性肺疾患 1. 肺機能測定方法について。

新生児管理における諸問題の総合的研究 研究報告書 昭和61年度

- 2) Bancalari E: Pulmonary function testing and other diagnostic laboratory procedures. In Thibeault D. W. (ed): Neonatal pulmonary care. Nowalk Connecticut: Appleton Century Crofts, p. 209, 1986.
- 3) Hallman M., Merritt T. A., Jarvenpaa A. L. et. al.: Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: A randomized prospective clinical trial, J. Prdiatr. **106**: 963, 1985.
- 4) Guyton A. C., Moffatt D. S. and Adair T. H.: Role of alveolar surface tension in transepithelial movement of fluid. In Robertson B., Golde L. and Batenburg J. J. (ed): Palmorary surfactant. Amsterdam: Elsevier, p. 171-185, 1984.
- 5) Jobe A., Ikegami M., Jacobs H.: Permeability of premature lamb lungs to protein and the effect of surfactant on that permeability. J. Appl. Physiol. **55**: 169-176, 1983.
- 6) Fuchimukai T., Fujiwara T., Takahashi A., Enhorning G.: Artifial pulmonary surfactant inhibited by proteins. J. Appl. Physiol. **62**: 429-437, 1987.
- 7) Matsuda H., Viclyasagar O., Raju T., Bhat R., Matsuda H.: Early and late surfactant treatments in baboon model of hyaline membrane disease. Pediatr. **88**: 277-283, 1988.
- 8) Mannino F., Merritt T. A., Hallman M. and Schneider H.: Surfactant treatment in neonates with severe RDS: Improves oxygenation without improving dynamic lung compliance. Pediatr Res. **19**: 409A, 1985.

- 9) Bhat R., Dziedzic K., Vdyasagar D. and Belmonte-Sy D.: Do pulmonary mechanics change following surfactant therapy?. *Pediatr Res.* 21:443 A, 1987.
- 10) 田村正徳, 河野寿夫, 森田優治, 熊谷忠志,

石橋涼子, 小野真砂子, 満尾玲子, 宮坂勝之, Bryan A.C., 細川裕平, 阪井裕一: Occlusion valve法による受動的呼吸メカニックスの測定. *日本小児科学会雑誌* 91:566, 1987.

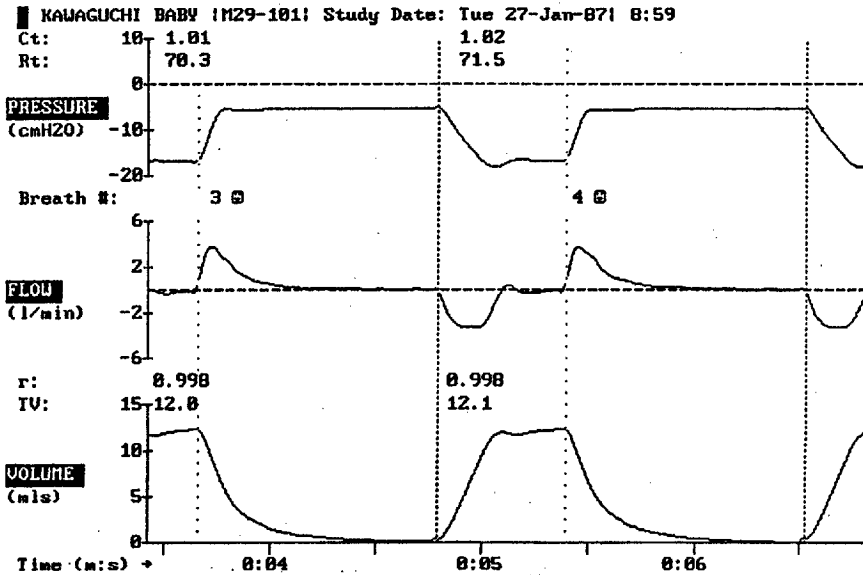


図1.

表1.

CLINICAL PARAMETERS

	N	B. W. (g)	G. A. (wks)	Sex
RDS	18	1208±329	28.3±2.8	M=11 F=7
HLE	6	1658±709	31.5±4.6	M=5 F=1

SURFACTANT TREATMENT

	Age (hr)	Dose (mg/kg)
RDS	5.6±1.3 (3-8)	124±18 (98-154)
HLE	48.2±43.8 (27-132)	85±23 (50-116)

表2.

对 象

RDS	18例
最重症例 (VI ≥ 0.15)	5例
重症例 (VI ≥ 0.10)	5例
中等症例 (VI ≥ 0.053)	5例
轻症例 (VI ≤ 0.053)	3例
HLE	6例

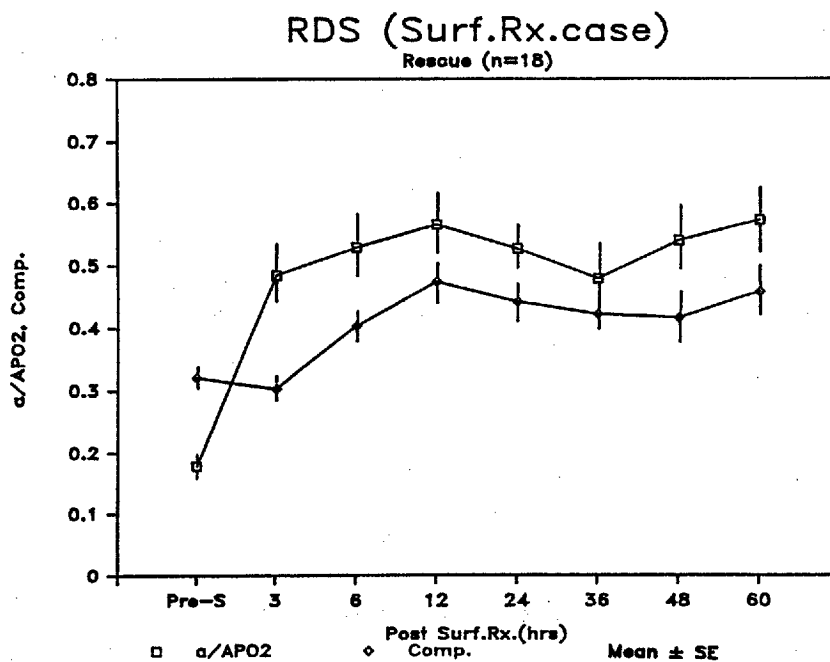


图2.

HLE (Surf.Rx. case)

n=6

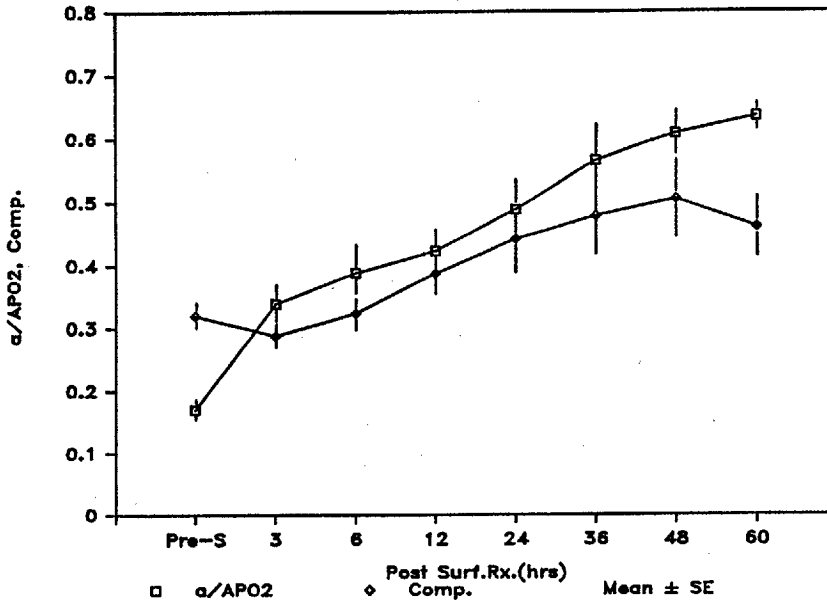


图 3.



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



要約

Surfactant 補充療法(S 補充)を受けた RDS 児の a/AP02 は急速な改善を示すが肺胸郭 Compliance(CL)は遅れて改善した。従って,S 補充後の Respirator setting においては CL 値が改善するまで時間がかかることを考慮し,急速に PAP 圧を下げることは避けるべきである。