〔シンポジウム：小児呼吸循環の最近の進歩〕

Surfactant の臨床応用

仁志田　博　司*

はじめに

新生児呼吸窮迫症候群（respiratory distress syndrome of newborn, RDS）は surfactant deficiency disease と名前を変えるべきであると言われているごとく，すでにその病因は肺の生化学的な未熟性に基づく肺 surfactant の不足によることが明らかとなっている。それゆえ，RDS に対する治療として不足しているものを補う，すなわち surfactant replacement therapy が考えられたのは当然の結果であろう。表1に示すごとく，このような思想に基づく RDS に対する surfactant replacement therapy はすでに1960年代より試みられていたが，初期のそれらの冒険はいずれもみじめな結果に終わっていた。その失敗の原因は後述するごとく，surfactant そのものの問題と投与法の問題の両点から検討されている。その後約20年を経て日本の藤原らが開発した surfactant TA を始め，RDS に対するいくつかの surfactant 投与法が再び脚光を浴びてきている。それらの中で surfactant TA はもっともドラマティックな効果をあげており，演者は surfactant TA の多施設による臨床試験のデーターの一部と演者の自験例を中心に，surfactant TA の臨床応用について解説する。

surfactant TA およびその投与法

今回使用した藤原らの開発した surfactant TA

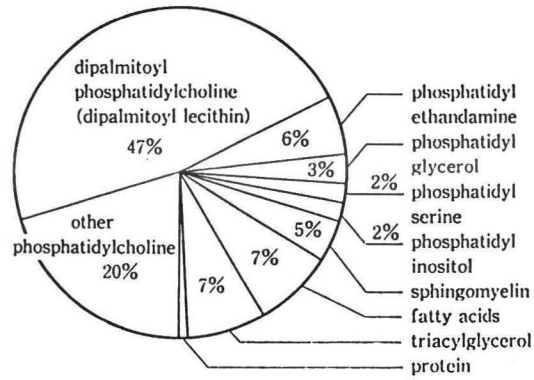


図 1　藤原らの肺サーファクタントの化学組成[1)]

表 1　History of Surfactant Replacement Treatment

Aerosol synthetic surfactant :
Robillard et al : Can Med Assoc J, 1964 (DPPC alone)
Chu et al : Pediatrics, 1967 (DPPC alone)
Shannon et at : Pediatr. Res., 1976 (DPPC)
Ivey et al : In Liposomes and Immunology, 1980 (DPPC & PG)

Dry (fine powder) synthetic surfactant :
Morley et al : Lancet, 1981 (DPPC & PG)

Liquid natural surfactant :
Fujiwara et al : Lancet, 1980 (bovine, reinforced with DPPC & PG)
Kobayashi et al : J Jap Med Soc Biol Interface, 1981 (porcine surfactant suspended with CaCl2)
Smyth, et al : Pediatrics, 1983 (bovine protein-free surfactant)
Hallman et al : Pediatrics, 1983 (human surfactant)

* 東京女子医科大学母子総合医療センター新生児部門長，助教授

は，牛のミンス肺より抽出した natural surfactant に dipalmitol phosphatidyl choline (DPPC) とパルミチン酸およびトリパルミトグリセロールなどを加えた半合成の人工 surfactant であり，その組成は **図1** に示すごとくである。in vitro においては **表2** に示す肺 surfactant としての criteria を満足しており，さらにウサギ未熟胎仔肺による RDS モデルを使用した in vivo の検討でも surfactant としての有効性が確認されている。

投与法は RDS と診断された新生児において (30 mg/cc) に溶解した surfactant TA 120 mg/kg を挿管 tube より **図2** に示すごとく 100% 酸素で tube & bag を行いながら5回に分けて各気道に注入する。注入後レスピレーターに接続し，20分間は気管内吸引を行わない。

surfactant TA 拡大臨床試験の結果

surfactant TA はすでに成人のボランティアにおける毒性検査 (phase 1) および RDS 症例を対象とした dose study (phase 2) が終了し，60 mg/kg と 120 mg/kg の検討では 120 mg/kg がより有効であることが確認された。本年，phase 3 である control study が行われているが，今回の発表においてはその間に行われた全国53施設の拡大臨床試験の結果の一部を引用し surfactant TA の効果について述べる。**表3** は対象とされた RDS 114症例の内訳である。**表4** は各症例の投与時間で，40% が生後5時間以内の早期投与群であり，85% 以上が生後12時間以内に投与されている。**図3** は surfactant TA 投与後の吸入酸素濃度 (FiO_2) の変化を示したもので，投与前の FiO_2 0.8 前後より投与後数時間で 0.4 前後まで著明な改善を認めている。**図4** は MAP (mean airway pressure, 平均気道内圧) の変化を示したものである。

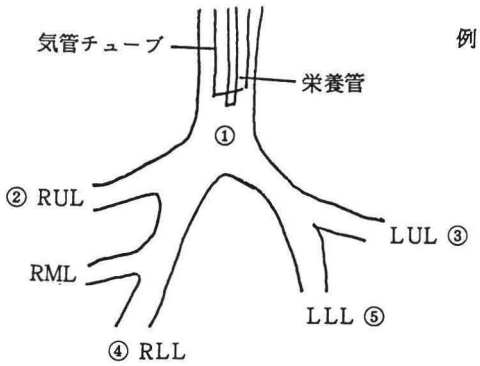
表 2　肺サーファクタントとしての criteria[1)]

1.	10 dynes/cm 以下の最小表面張力
2.	約 30 dynes/cm の最大表面張力
3.	60% 表面積で，13 dynes/cm 以下の表面張力
4.	圧縮された膜が低い表面張力を示し，その表面張力が安定していること
5.	自発的な拡散
6.	自発的な吸着

37°C

表 3　SUBJECTS

Birth weight	No. of cases
≤749 g	7
750 - 999 g	27
1000 - 1249 g	18
1250 - 1499 g	20
1500 - 1749 g	16
1750 - 1999 g	18
2000 g≤	8
Total	114



例えば図のように①～⑤と5回注入する。

① 仰臥位
② 右側臥位（殿部挙上）
③ 左側臥位（殿部挙上）
④ 右側臥位（上体挙上）
⑤ 左側臥位（上体挙上）

体位変換しながら1回 0.5～1.0 mℓずつ注入し bagging する。

（bagging 後 $tcPO_2$ 80 torr 以上になることを確認しながら次の注入を反復する。）

図 2　PSF 注入法

表 4　PERIOD FROM BIRTH TO PSF INSTILLATION

Period (hr)	Birth weight ≤999g	Birth weight 1000g≤	Total
< 5	19 (55.9)	26 (32.5)	45 (39.5)
<12	15 (44.1)	39 (48.8)	54 (47.4)
<24	0	10 (12.5)	10 (8.8)
<36	0	4 (5.0)	4 (3.5)
36≤	0	1 (1.3)	1 (0.9)
Mean±S.D.	5.4 ± 2.4	9.2 ± 9.9	8.0 ± 8.5

( ) : %

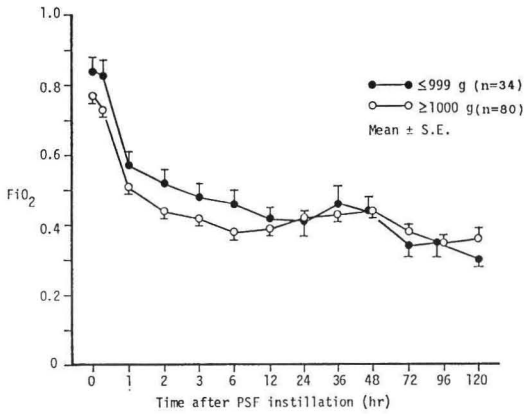


図 3　CHANGES IN FIO_2 AFTER PSF INSTILLATION

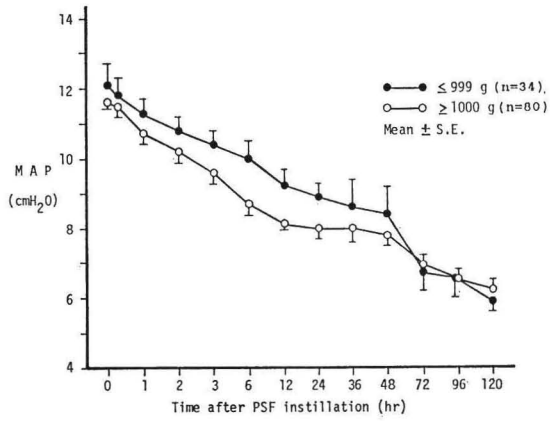


図 4　CHANGES IN MAP AFTER PSF INSTILLATION

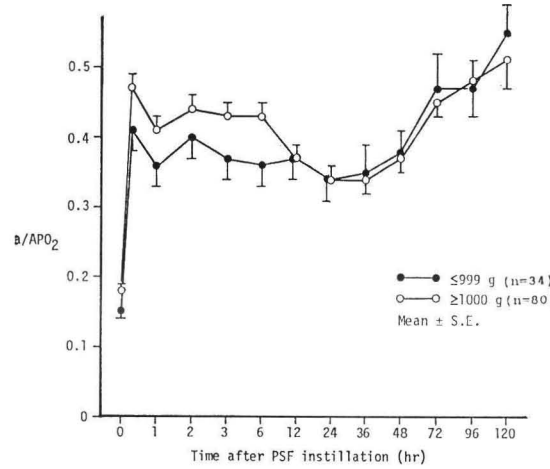


図 5　CHANGES IN a/APO_2 AFTER PSF INSTILLATION

投与前の 12 cmH_2O 前後より投与数時間で 9 cm H_2O 前後に改善をみている。このように surfactant 投与により急性期において吸入酸素濃度と respirator の setting を低くすることができることは，O_2 toxicity および barotrauma を減少させる意味からも BPD の発生および air leak の発生を減少させるのに大きく寄与するものと推測される。**図5**は a/APO_2（動脈血肺胞気酸素分圧比）の変化を示したものであり，著明なイニシャル・リスポンスが認められている。**表5**は胸部レントゲン所見の変化を示したものであり，90% の症例において Bomsel の分類による RDS の重症度が2ないし1段階改善している。**表5**は surfactant 投与後にみられる合併症の発生頻度であるが，PDA が 40% の症例に認められており，本治療法との因果関係が議論されているところである。その他の合併症は人工換気を必要とするほど重症な RDS の症例における発生頻度としては高

表 5 IMPROVEMENT OF CHEST X-RAY WITH BOMSEL GRADING AFTER PSF INSTILLATION

Birth weight	2 Grades≤	1 Grade	No change	Total	Effective-ness (%)
≤999g	20 (58.8)	11 (32.4)	3	34	91.2
1000g≤	38 (48.1)	32 (40.5)	9	79	88.6
Total	58 (51.3)	43 (38.1)	12	113*	89.4

( ) : %

* : One case was missing entry.

表 6 COMPLICATIONS AFTER PSF INSTILLATION

Complications	Birth weight ≤999g (n=34)	Birth weight 1000g≤ (n=80)	Total (n=114)
PDA	16 (47.1)	29 (37.2)	45 (40.2)
IVH	10 (30.3)	5 (6.5)	15 (13.6)
PIE	5 (14.7)	0	5 (4.4)
PTX	3 (8.8)	6 (7.5)	9 (7.9)
Pul.Hemorrhage	2 (5.9)	3 (3.8)	5 (4.4)
ROP	5 (14.7)	8 (10.0)	13 (11.4)
Sepsis	2 (5.9)	4 (5.0)	7 (6.1)
BPD	6 (17.6)	1 (1.3)	7 (6.1)

( ) : %

表 7 MORTALITY RATE

Birth weight	Early neonatal death		Neonatal death	
≤ 749 g	28.6	(2 / 7)	42.9	(3 / 7)
750 - 999 g	25.9	(7 / 27)	29.6	(8 / 27)
1000 - 1499 g	0	(0 / 38)	7.9	(3 / 38)
1500 g ≤	0	(0 / 42)	0	(0 / 42)
Total	7.9	(9 /114)	12.3	(14 /114)

( ) : No. of dead cases / Total no. of cases

いものではなく，むしろ比較的に低い合併率と考えられる。表7は死亡率であるが重症な RDS と考えられるグループであり，750 g 未満の 43%，1,000 g 未満の 32%，1,500 g 未満の 20% は従来の data に比較して低値であると評価されている。

東京女子医大母子センターにおける surfactant-TA（PSF）の使用経験

表8に示すごとく，9例の重症 RDS において surfactant TA を使用し全例に有効であった。2

表 8　PSF EXPERIENCE AT TOKYO WOMEN'S MEDICAL COLLEGE NICU

No.	Sex	Birth Wt.	G. Age	Apgar S.	Bomsel	Effective	Complication	Outcome
1	F	526 (g)	24 (ws)	1/1	Ⅳ	Very E.	PTX, ROP, BPD	L & W
2	M	535	25	3/7	Ⅲ	Very E.	PDA, BPD	L & W
3	F	671	26	2/2	Ⅲ	Effect.	PTX, ROP, BPD	L & W
4	F	679	26	1/2	Ⅲ	Effect.	BPD	L & W
5	F	825	26	5/6	Ⅳ	Effect.	IVH	Expired
6	M	859	26	4/5	Ⅲ	Effect.	PTX, IVH	Expired
7	M	1050	29	4/7	Ⅱ	Effect.	none	L & W
8	F	1270	30	9/10	Ⅳ	Effect.	PDA	L & W
9	M	1590	28	3/6	Ⅲ	Effect.	ROP, BPD	L & W

re-instillation : case 2 & 6
age at instillation : 5 ～ 7 hours (case 2, 5, 6, 7, 9)
22～23 hours (case 1, 3, 4, 8)

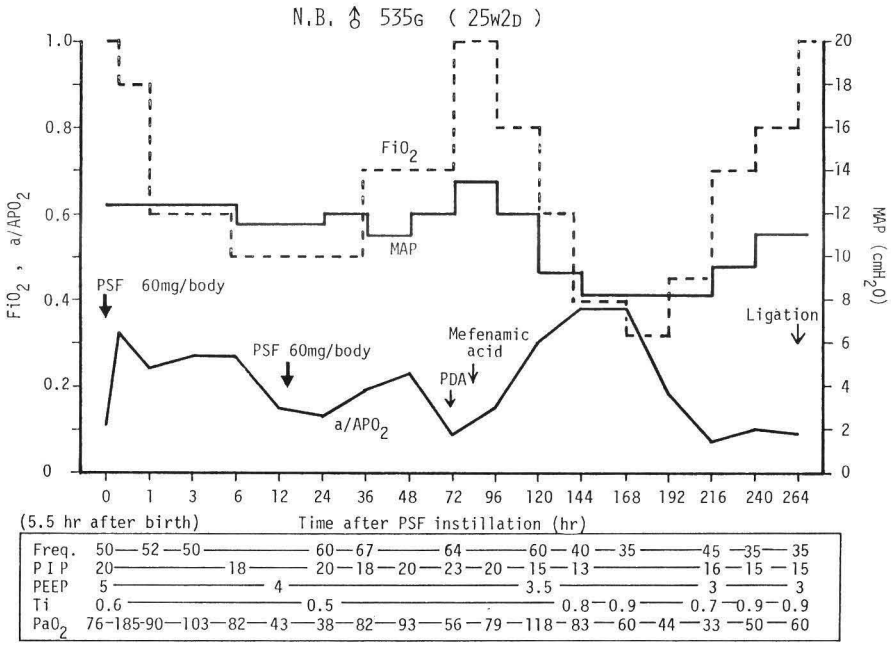


図 6　PSF 使用例

例の死亡はいずれも母体が重篤な合併症（外傷性と思われる脾破裂例および7年間におよぶ血液透析を行っている慢性腎不全例）であり，著明な胎児仮死が先行していたことが頭蓋内出血の誘因と考えられている。PDA の合併は2例に認められ，1例は surgical ligation を必要とした。3例に pneumothorax を認めているが，2例は PSF 投与前にすでに所見が認められていた。2例において再投与を必要とした。初期投与時間は5例が生後5～7時間，4例が22～23時間の間であった。次に PSF 投与後の典型的な経過をとった一例を示す（図6）。症例は25週と2日，出生体重535 g の男児。母体は24歳，経産婦で重症妊娠中毒症のため帝王切開となった。Apgar score は1分，5分おのおの3点，7点であり，出生直後ただちに挿管されている。図7に示すごとく Bomsel 4度の RDS であり，生後5.5時間目に PSF 60 mg/kg が投与された。胸部レントゲンは図8に示す

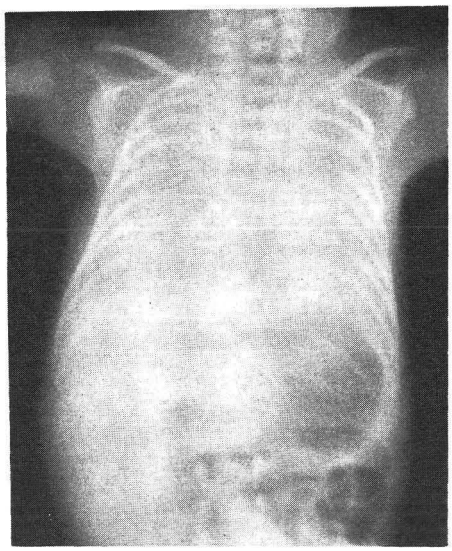


図 7　PSF 投与前の胸部レントゲン
(Bomsel 4度)

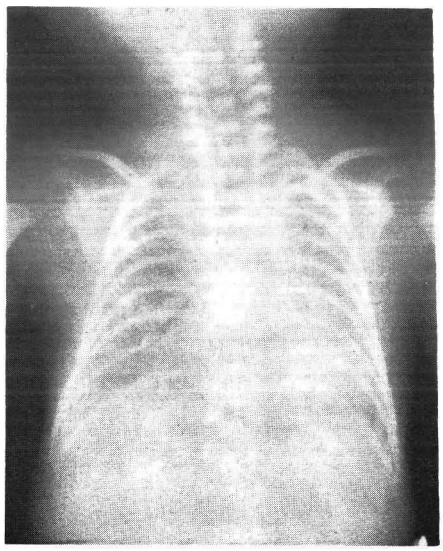


図 8　PSF 投与後の胸部レントゲン
(Bomsel 2度)

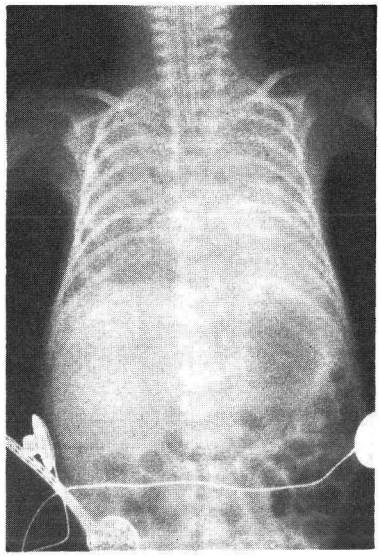


図 9　RDS 回復部 PDA による
心不全の胸部レントゲン

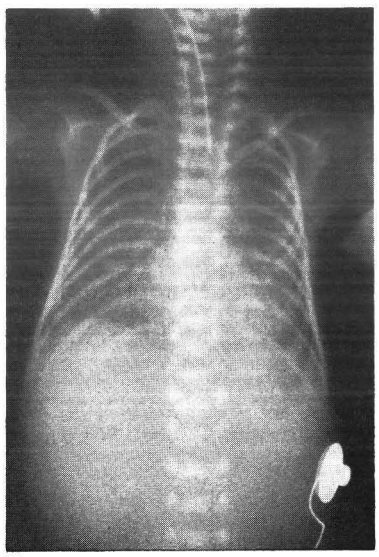


図 10　PDA ligation による著明
な心不全の回善

ごとく著明な改善をみ，a/APO_2 も改善して Fi_{O_2} も減少させることができた。しかし投与後12時間頃より再び状態の悪化が認められたため再度 PSF の投与を行い再び状態の改善をみた。生後48時間目頃より PDA による心不全の所見がしだいに明らかとなり，メフェナム酸，ドーパミン・水制限などの抗心不全療法を開始し一時的な状態の改善をみたが，再び PDA による心不全症状が著明となったため生後11日目に PDA の surgical ligation を行い胸部レントゲン所見は **図9** から **図10** のごとく著明に改善した。以後順調な経過を経て生後90日目に抜管に成功している。**表9** は東京女子医大母子センター開設後20ヵ月間に入院となった在胎24週以上の超未熟児24名を含む極小未熟児54例の生存率である。極小未熟児全体の生存率は91％であるが，超未熟児の生存

表 9　SURVIVAL RATE OF VERY PREMATURE INFANT (Tokyo Women's Medical College, 1985, Oct.～1986, May)

Birth weight (gram)	No. of Alive/ No. of Infant	Gestational Age (weeks)	No. of Alive/ No. of Infant
400 - 499	1/ 1 (100%)	24	2/ 2 (100%)
500 - 599	2/ 2 (100%)	25	3/ 3 (100%)
600 - 699	3/ 3 (100%)	26	8/10 (80%)
700 - 799	4/ 4 (100%)	27	3/ 3 (100%)
800 - 899	5/ 7 (71%)	28	5/ 6 (83%)
900 - 999	6/ 7 (86%)		
400 - 999	21/24 (88%)	24 - 28	21/24 (88%)
1000 -1249	10/12 (83%)	29 - 32	19/20 (95%)
1250 -1499	18/18 (100%)	〉32	9/10 (90%)
1000 -1499	28/30 (93%)	〉29	28/30 (93%)
400 -1499	49/54 (91%)	total	49/54 (91%)

率も88%とほぼ変わらず，逆に 800 g 未満のより小さいグループ10例は全例生存している。PSF投与によって生存した4例は700 g 未満の重症のRDS症例であり，従来のわれわれの経験からは，その生存はあまり期待できないものと考えられていた。すなわち PSF を使用しなければ超未熟児の生存率は70%，700 g 未満の生存率は30%であったろうと考えられる。これらのことより PSF が超未熟児，特により小さい700 g 未満の児の生存率に大きく寄与していることが明らかである。

考案およびまとめ

surfactant replacement therapy の問題点の一つは，in vitro や動物実験で効果があったとしてもその surfactant が実際の臨床でも効果があるかどうかである。surfactant TA に関してはそれまでの同様な surfactant replacement therapy の試みに比べ，そのドラマティックな効果は際立ったものでありその有効性に関する疑問の余地は少ない。surfactant TA は natural surfactant にさらに改良を加え，単に物理的に表面張力を低下させる作用のみならず，吸着 (adsorption)，拡散 (spreading) およびその作用の持続において優れた surfactant であることが示されている。apoprotein や DPPG などを含んだその化学組成そのものがそれに大きく関与しているが，さらにエアロゾールやパウダーではなく，液体の型で投与することも肺胞表面に均一に surfactant が行きわたるという点でその効果に大きく寄与していると考えられる。一方，生体から抽出した物質を含むところから virus などの感染の問題，および1%とはいえ異種蛋白を含むための抗原刺激などの問題が考慮されているが，これまでのすでに数百例にわたる臨床経験からはそれらに関する問題は起こっておらず，抗体価測定の結果もこれまでのところ蛋白に対する抗体産生の事実は認められていない。投与法に関しては短期間とはいえ，数 cc の液体を気道に注入する際の hopoxic insult および偏側に surfactant が注入されることによるコンプライアンスの不均衡から続発する気胸などの合併症も起こりうる問題とされている。しかしこれらも適切な手技を行うことにより最小限にとどめうることが確認されている。PDA が surfactant 投与群に多く認められることも問題とされているが，surfactant TA そのものが動脈管に薬理学的作用をおよぼす事実は認められておらず，むしろ急激な肺所見の改善が肺血管抵抗の低下をもたらし，動脈管を介する左→右シャントを増長すると考えられる。これらは生理学的な血行動態であり，むしろ PaO_2 の上昇は動脈管を閉じる方向に作用するものである。surfactant TA 治療に PDA が高頻度で合併することは，もともと未

表 10 Causes of no initial response to PSF

Problems of PSF
1) inadequate dose (120 mg/kg or more)
2) inadequate preparation (solution etc)
3) inadequate material (badge difference, storage)

Problems on instillation
1) inadequate dose instillation
2) too quick suctioning
3) uneven instillation

Problems on medical conditions
1) too sever RDS
2) too late administration (hyaline menbrane)
3) RDS with complication (infection, shock, PFC, air leak etc)
4) not RDS but pneumonia/CHD etc

表 11 QUESTIONS ON PSF REPLACEMENT THERAPY

1. what is the best combination?
   synthetic / natural
   protein free / with protein
   reinforced with PG
2. what is the best form?
   powder
   aerosol
   liquid
3. what is the timing of instillation?
   at birth
   at the time of diagnosis
4. How often it should be given?
   once / re-instillation

熟かつ重症なRDSの症例であるからであり，surfactant TA との直接の因果関係は少ないと考えられる。surfactant TA 投与例で initial response が認められない症例がいくつか報告されているが，その原因は **表10** に示すごとく，surfactant そのものに問題があるか，投与法に問題があるか，あるいは児の有する病態そのものに問題があるかに分けられよう。保存や溶解法に問題がなければ，surfactant TA そのものには問題がないことが示されており，また適切な手技によれば現在の投与法でも有効なことが示されている。すでに hyaline membrane が出現した症例や RDS であっても感染や循環不全などの重篤な合併症を伴っている症例がもっとも問題となろう。PSF 投与の initial response のある症例でもその効果が投与後12時間頃にしだいに落ちてくる症例が比較的多くみられるが，surfactant TA の bioactivity からは，より長期に作用するはずであり，いくつかの問題点が考えられている。その1つは surfactant の量が足りない可能性があるが，しかし 120 mg/kg の量は肺胞表面に5〜7層のマルチラメラ層を surfactant が形成する量（1〜2 μg/cm^2）から計算される数倍以上であり，量が不足していることは考えにくい。2番目は PSF の biological half-life は生体内では異なる可能性がある。3番目は inhibitor蛋白などの阻害物質が浸出してくる。4番目は PDA や肺浮腫などが出現してくる，などが考えられている。PSF はいずれにしろもっとも急性期に FiO_2 や MAP を下げることができるばかりでなく，PaO_2 の上昇をもたらし胎外環境への児の適応を促すものであり，そのもっとも critical な時期を乗り切るチャンスを与えてくれる。その後 FiO_2 やレスピレーター setting が再び上昇しなければならなくなったとしても，児自身の type II cell の surfactant 産生までの時間をかせぐことができる。外因性の surfactant が児本来の surfactant production を抑制する可能性が述べられているが，その事実は知られていない。

surfactant replacement therapy の今後の展望と問題点は **表11** に示すごとくである。すなわち，

PSF replacement therapy が重症 RDS, 特に超未熟児において画期的な新しい時代を開いたことは事実であり，また多くの surfactant の中で藤原らの surfactant TA がもっとも秀でた効果を示していることも明らかである。しかし，より良い surfactant の改良，特に蛋白などの問題，より良い投与法の検討，例えば挿管をしないで投与する方法の開発など，さらにその高い安全性と経済性が確立された後には，RDS の発生予防として極小未熟児などのハイリスク児に出生時に全員に surfactant を投与することも将来の1つの方向とも考えられる。

最後に吉矢生人会長および宮坂勝之座長に感謝します。また本発表の際に PSF 拡大臨床試験の data の引用を始め，多大な助言と御助力をいただいた東京田辺製薬開発部，金子恭庸，および池田秀子両氏に深謝いたします。

文　献

1) 田中勇次：肺サーファクタント．Tokyo Tanabe Quarterly 34：166, 1983

2) 藤原哲郎ほか：新生児呼吸窮迫症候群（RDS）に対する人工 surfactant liposomes の経気道補充療法．第一報，人工 surfactant の試調製と未熟ウサギ胎仔 pulmonary mechanics に対する効果．小児科臨床 32：1335, 1979

3) Fujiwara T, et al：Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. Lancet 1：55, 1980

4) Notter RH and Shapiro DL：Lung Surfactant in an Era of Replacement therapy. Pediatrics 68：781, 1981

5) Morley CL, et al：Dry artificial lung surfactant and its effect on very premature babies. Lancet 1：64, 1981

6) Halliday HL et al：Controlled trial of artificial surfactant of prevent respiratory distress syndrome. Lancet 1：476, 1984

7) Hallman M, et al：Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress：A randomized prospective clinical trial. J Pediatrics 106：963, 1985