

## □ 総 説 □

## 人工呼吸と新生児呼吸不全\*

(その生化学と病態生理)

本 山 悦 朗\*\*

アメリカで初めてICUができてから今年で25年くらいになります。最初にできたのはピッツバーグ、それからボストンのマサチューセッツネラルホスピタルですが、始めは人工呼吸を使える唯一の専門医であった麻酔科医のみが今から考えるとすこぶる原始的なBirdの呼吸器を使って呼吸管理を始めました。その後、critical careが分野として、いろいろなインストルメントの面からも非常に進歩しました。しかしながら adult respiratory distress syndrome (ARDS) に関してはいまだ原因の究明にも治療法にも問題点が多く、ARDS自体も減少するよりむしろ増加する傾向にあります。治療としてはもちろん陽圧呼吸(IPPV)を使うわけですが、IPPV自体によっても肺の破壊を来します。それで急性のARDSでは、例えば敗血症や非常にひどい外傷なども原因となります。ARDSになっても比較的早く治る患者もいるし死亡する患者もいる一方、subacuteからchronicなARDSに移行する患者もいます。問題はそうした肺のcomplianceが非常に下がっている患者で、かなり高い圧でIPPVを行わざるをえない場合、高い換気圧自体がどれだけARDSに関与しているかどうかわかりにくいことです。というのは成人の場合ですとARDSの原因となった病変があるし、往々にして呼吸器、循環器の異常が既にあるからです。例えばヘビースモーカーとか高血圧などという状態があるのでIPPV自体による損傷が見えにくいわけです。一方、新生児、特に未熟児の場合には未熟児肺という異常はありましても、始めは肺の病気そのものはないわけです。未熟児の場合 surfactantの欠損のために起こるhyaline mem-

brane disease (RDS)の患者に長期のIPPV療法を行った場合、あるいはRDSは全くなくても未熟児で中枢性の無呼吸の患者に長期のIPPVを行った場合にもRDSから移行した場合と同じような慢性の呼吸器疾患がよく起こります。これらをBPD(broncho-pulmonary dysplasia)と言いますが、それらはほとんどIPPVによる、あるいはIPPVの合併症による疾患だということが言えるわけです。ここ5~6年の間に私どもの研究室でどうして未熟児のRDSからBPDという慢性の呼吸不全に移行するのかということをしていろいろ調べてきましたので、それらのデータをもとにしてIPPVがどのようにして肺組織の破壊(病変)を作るかについてreviewしてみたいと思います。また、IPPVあるいはその改善以外にどのような方法で呼吸不全を治療できるかについても、最近の情報を混ぜてお話ししたいと思います。

スタンフォード大学の放射線科のNorthwayによって25年前に初めてBPDという言葉が使われました。またICUができていないところに、今から考えれば非常に原始的な方法でRDSの未熟児に高い酸素濃度と高い圧で人工呼吸を行った場合、数週間後に慢性の肺疾患が起こったというレポートです<sup>1)</sup>。ご存じのようにBPDは比較的多い未熟児の疾患です。約5年前にNIHで行った調査によりますとRDSで挿管人工呼吸を受けている患者の約15%から20%にBPDが起こるということです。また、1,000g以下の未熟児の20%くらいにBPDが起こります。毎年アメリカだけで8,000例くらいの新しいBPDがnewborn ICUから卒業していきます。こういう幼児は少なくとも1~2カ月あるいは1年以上にわたり人工呼吸や酸素の投与が必要です。こうした乳幼児

\* 1992年7月3日第14回日本人工呼吸学会における講演

\*\* ピッツバーグ大学医学部麻酔学科教授

は呼吸不全から回復して人工呼吸から一時離脱できても下気道の感染を契機に再び呼吸不全を起こして、何度も ICU 入院を繰り返し、死亡率も大変高いという結果が出ております。過去 3~4 年間の artificial surfactant の臨床使用により BPD は多少減っていますが、それによって更に未熟な患者、つまり 23~24 週、500~800 g というような超未熟児が生存するようになってきました。そういう症例には surfactant therapy はあまり効かないため、結局全体的には BPD の数はあまり減っていないようです。

BPD の定義は以前には 1) 陽圧人工呼吸を 3 日以上うけた患者で、2) 4 週間の時点で呼吸困難、あるいは 3) 酸素の補助が必要で、4) 特異なレントゲン像を示すというものでした。最近定義が拡大されて、呼吸療法を受けた未熟児で生後 4 週間の時点で慢性の肺疾患による呼吸不全がある、あるいはあった患者を総称して BPD または chronic lung disease of prematurity というようになってきました。

BPD の原因は酸素中毒、それから人工呼吸による未熟児肺の barotrauma で起きるものだと考えられています、BPD の発生機序自体はどう

か、特に inflammatory process がどのように関与しているのか、あるいは airway reactivity があるのかどうかということはおく最近までよく分かっていませんでした。胸部 X 線像をみますと RDS から chronic に移行する時点の早期の BPD 所見は、一見成人の subacute の ARDS の X 線像に似ています。更に 1 年以上経って慢性化すると hyperinflation の場部分と fibrosis を思わせる部分が込み入ったような X 線像がみられます。こういう患者は  $PO_2$  や  $SaO_2$  は比較的良く保たれているのですが、麻酔をかけたりすると途端に hypoxic pulmonary vasoconstriction が抑制され  $PO_2$  あるいは  $SaO_2$  が急に下がるというケースが往々にしてあります。こうした小さな患者の呼吸状態をどのようにして調べるかということで私どもが開発した Forced deflation 法を用いた maximum expiratory flow volume curve (MEFVC) を人工呼吸中の患者に使用しました (Fig. 1)。MEFVC というのは forced vital capacity (FVC) すなわち強制呼気中に flow (Y 軸) と volume (X 軸) を XY 軸にとったもので、FVC と FVC の RV から 25% のところの flow (MEF 25 または  $\dot{V}_{max} 25$ ) を計測します。この

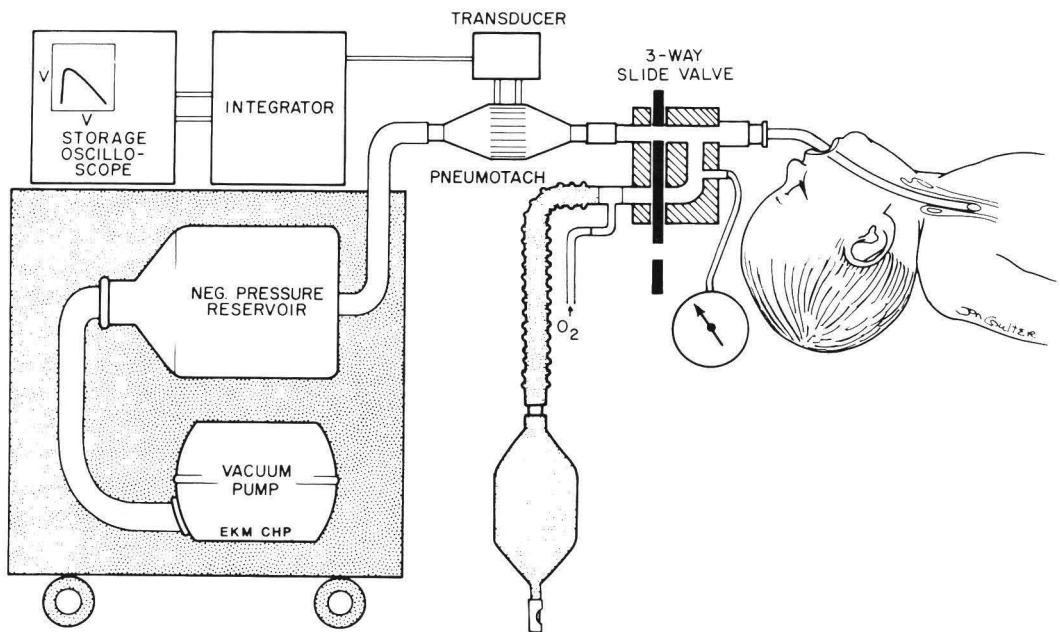
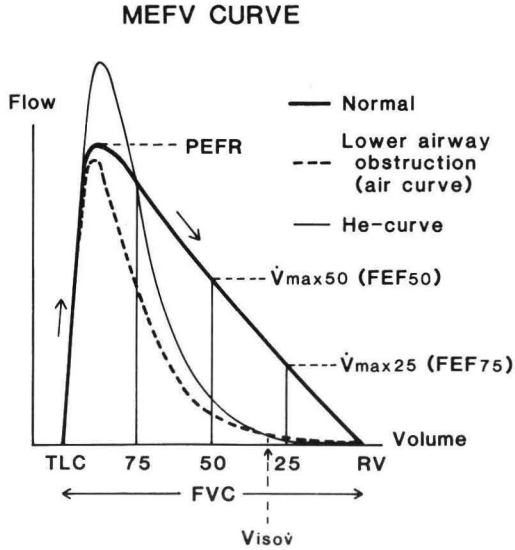


Figure 1 Schematic drawing of deflation flow-volume curve apparatus.



**Figure 2** Maximum expiratory flow-volume (MEFV) curve of a 13-year-old boy with cystic fibrosis (dotted line) as compared with predicted MEFV curve (bold solid line) breathing air. Note that peak expiratory flow rate (PEFR) is within normal limits, whereas maximum expiratory flow at 50% ( $\dot{V}_{\max 50}$ , or  $FEF_{50}$ ) and 25% ( $\dot{V}_{\max 25}$ , or  $FEF_{75}$ ) is markedly reduced, indicating lower airway obstruction.

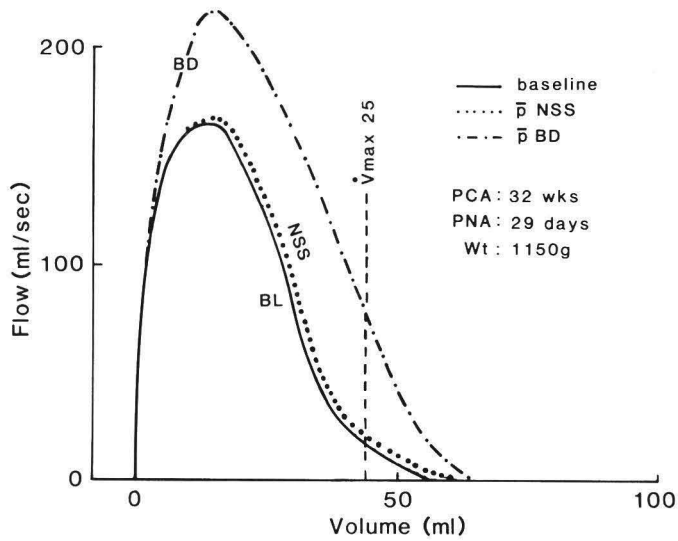
方法の特徴または利点は、この呼気の最後の方の flow が気道抵抗の高い気管チューブを含めた上気道と無関係に下気道、特に末梢気道の抵抗または病変を反映することです。**Figure 2** の点線は日本には少ない cystic fibrosis の呼出曲線です。この疾患は末梢気道は障害されますが上気道は正常です。その場合に flow volume curve をとってみますと peak flow は正常ですが、呼気の最後の residual volume (RV) に近い部分の flow が極端に下がっています。MEFVC による検査は BPD のような末梢気道の不全といえますか閉塞がある場合には非常に敏感なのでこの方法を使ったわけです。

挿管された患者では肺活量の操作が自分でできないので、術者が anesthesia bag で一定の圧 (最高圧 40 cmH<sub>2</sub>O) で total lung capacity (TLC) まで肺を膨らませた後に slide valve を滑らせ上気道を陰圧 (-40 cmH<sub>2</sub>O) のタンクに

つなぎます。すると 3 秒間以内で強制呼気が起こります。この流量を積分して呼気量を求め MEFV 曲線が得られます。日本でも国立小児病院、慶応大学病院などで使われていますし、アメリカでも数箇所で行われるようになりました。

未熟児の肺機能が生後どう変わっていくかをこの方法を使って調べてみました<sup>2)</sup>。すると肺活量 (FVC) が正常と変わらず始めはかなり高い (50~60 ml/kg) のですが、これが時間とともに急激に下がっていきます。そして病変も非常に早く起こってきます。もし BPD が慢性の ARDS のように fibrosis によって起こるとすれば、肺機能の低下にもっと時間がかかるのではないかと思います。fibrosis による FVC の低下は 1, 2 週間では起こらないはずですが、未熟児ではこの間に既に起こっていることが分かります。MEFV 曲線の flow rate (MEF 25) をみた場合でも始めは非常に高いのですが、その後急激に下がるという結果がでています。流量が非常に高いというのは、surfactant が足りないために肺を膨らませた場合に肺胞は collapse しているのですが気道は異常に拡張しているからです。気道の直径と肺気量の割合が正常以上に大きくなるので flow resistance が下がり流速が正常値以上に高くなります。しかし流速は数週間以内に正常値以下に下がっていきます。これは fibrosis だけでは説明が付きません。

このような症例で陰圧をかけて FVC を測りますと **Figure 3** のようになります (MEF 25 が低下し、呼出曲線の最後の部分が下に凸)。同じ症例に生食水を placebo として吸入させてもコントロールとはほとんど差がありません。しかし気管支拡張薬を吸入させて測ると呼出曲線は点線のように大きく改善します。すなわちコントロールと比較して肺活量はあまり変わりませんが MEF 25 の flow は 5~6 倍になります。また、呼出曲線が RV に近づくと下に凸だったものが直線に近くなってほとんど正常に戻っています。4 週間の時点において肺機能の異常 (気道閉塞) が現われていますが、気管支拡張薬の吸入で正常値に戻ります<sup>2)</sup>。実際にこのような症例を follow up しますとだんだん悪くなっていきますが、こ



**Figure 3** Deflation flow-volume curves in a 29-day-old premature infant in respiratory failure with BPD at baseline (BL), after normal saline control (NSS), and after bronchodilator (BD). There was a minimal increase in FVC and  $\dot{V}_{max_{25}}$  from BL to NSS control. After BD there was a small increase in FVC and a six-fold increase in  $\dot{V}_{max_{25}}$  with changes in the shape of the DFV curve (less concave to volume axis) in response to a bronchodilator.

の時点において肺の不全はみな、ダイナミックな気管支、気管支梢閉塞によって起こることが分かりました。1980年代前半までの小児科の教科書をみますと、6カ月以下あるいは18カ月以下の乳幼児では気管支の平滑筋が未発達で気道の収縮 (bronchoconstriction) は起こりえないと書いてあるのですが、これは間違いだということが分かりました。28週以下の未熟児でさえ生後数週間後に既にこういう激しい bronchoconstriction が起こりうるわけです。

ここでちょっとデータから外れますが、陽圧呼吸によりどのような障害が肺に起こるかということ review してみたいと思います。

Surfactant および界面張力が正常な場合に肺胞が正常に膨らんでいます。末梢気道と alveolar duct の大きさは大体同じです。界面張力が上がって肺胞が収縮した場合には、陽圧を加えると alveolar duct が異常に拡張します。これが末梢気道の損傷の原因となります。肺の破壊は高い圧によって起こるか、あるいは過拡張によって起き

るのかという議論がありますが、圧自体ではなく気道、肺胞の過拡張によると考えられるようになりました。未熟児では肺胞が働き始めるのは大体36週すなわち成熟児出生前1カ月ころからで、生後1年半くらいまでに完成します。肺胞の数は成熟児でもせいぜい2千万から5千万個くらいですが、1年半経つと成人と同じ3億個程に増加します。30週以前の未熟児の場合肺胞のかわりにもっと primitive な saccule という肺胞形成以前の末梢気胞がありますが、これが surfactant 欠如のため収縮して陽圧呼吸による末梢気道の拡張に関与するわけです。肺に陽圧を加えた場合肺胞は陽圧になりますが、interstitium は陰圧になります。肺胞が広がった場合には interstitium も広がるから更に陰圧になります。そうすると血管内外のバランスが崩れて血管中の水分が外へ出ていくわけです。membrane の破壊は起こらなくても水分が出ていくこととなります。更に破壊が起こると今度は macromolecule も出ていくこととなります。

10年位前の Egan の研究<sup>3)</sup>によりますと resting-FRC の状態からだんだん陽圧を加えて 40 cmH<sub>2</sub>O まで加えると肺全体の含気量はまんべんなく増加します。正常肺の場合はせいぜい FRC の 2 倍から 3 倍というところですが、それが肺全体の約 70% が atelectasis になった場合はどうかといいますが、残っている部分の拡張が FRC の 7 倍くらいと異常な拡張を起こします。更に全体の 85% くらいが collapse した場合—これは ARDS の患者で往々にして起こるのですが—この場合には残っている部分が更にひどい過拡張 (11~12 倍) を起こします。過拡張が起きた場合、肺上皮細胞の破壊が起こることは容易に理解できます。Parker らの研究<sup>4)</sup>によりますと、気道陽圧が 35~40 cmH<sub>2</sub>O 以上になりますと急速に肺毛細血管の permeability が増えていきます。つまり membrane の破壊はこの辺で起こるのではないかとということが分かります。

Dreyfuss らの研究<sup>5)</sup>でネズミを使って 45 cmH<sub>2</sub>O の陽圧呼吸を 5, 10, 15, 20 分間加えた場合、5 分間の陽圧呼吸で既に permeability が高くなり、lung water が増加します。そして 20 分では更に増大して肺胞壁の破壊が証明されています。彼は肺胞壁の破壊には圧自体が重要なのか、それとも過拡張なのかという仕事をやっていますが、それによると拡張の方が重要であって圧自体はそれほど大事ではないという結果が出ています。肺胞上皮壁および毛細血管壁の破壊は morphological にも電子顕微鏡で証明されています。

まず陽圧呼吸の hyperinflation により interstitium に edema がおき、次に毛細血管の membrane の破壊が起こり、更に肺胞の破壊が起こる、といった順序で進行します。そうすると compliance が下がり、これを compensate するためにより高い圧を加える必要が出てきます。そして残っている肺胞が更に hyperinflation を起こすことになり、これが membrane の破壊につながります。また collapse が起こる状態になりますと、Type II cell にある surfactant がどんどん出ていくわけです。これは production よりも secretion が多くなって surfactant の消費とい

うか不足が起こります。そこで surfactant をつくる細胞の損傷あるいは hypoxia による機能停止がおけると surfactant が不足してきます。すると surface tension が上がり更に悪循環に陥るとことが考えられます。

先程の airway reactivity に戻りますが、われわれの計測によりますと、末梢気道閉塞に特に敏感な MEFV 曲線の MEF 25 は生後 1 週では正常値以上に高い、これは恐らく surfactant の欠如による肺 elastic recoil の上昇による下気道の過拡張によるものと思われま。2 週目、3 週目になるとそれが正常域に保たれています。ところが、airway reactivity (あるいは気管支拡張薬に対する反応) は、1 週目で既に反応がでていますが、2 週目になると気管支拡張薬投与後の MEF 25 は 2 倍以上になります。つまり reactivity が既に起こっているということです。すなわち bronchodilator に反応する気管支収縮があるにもかかわらず肺の機能はまだ正常です。ところが 4 週目になって初めて肺機能は下がって abnormal になります。そして reactivity はこの時点でピークになってそれが以後ずっと続きます。とにかく airway reactivity (気管支拡張薬によって改善される) が先に出てきて、しばらく経ってから固定した airway obstruction が起きるのです。従って、reactivity というのは恐らく BPD の発生機序として重要ではないかと考えられます。

要約しますと、陽圧人工呼吸を受けている未熟児で BPD を併発する患者は airway reactivity が出てきますが、BPD を起こさないで比較的早期に回復する未熟児には airway reactivity が起こってこないということです。BPD に移行する患者では airway reactivity が 1 週間前後で起こってきます。そして 2, 3 週間でピークに達します。その発現時期は出生時の maturation とは全く無関係です<sup>2)</sup>。

もしこれが成長と関係があるならば、例えば 28 週で生まれた患者は 24 週で生まれた子より肺がより成熟しているはずですから reactivity がでて、更に未熟な 24 週で生まれた子にはまだ reactivity は出てこないのではないかと考えられま

す。しかし実際には reactivity は maturation に関係なく出てきます。

では何に関係しているかという点、出生後の日数で、reactivity は大体 1 週間から 2 週間で出てきます。24 週で生まれた子は conception から 26 週位で reactivity が出てきますし、28 週で生まれれば子は 30 週位にならないと出てきません。これはなにか postnatal な現象であることが考えられます。先行する reactivity の度合いと後から起こる BPD の重症度（人工呼吸の必要な時間、日数）との間には非常に強い相関が見られます<sup>2)</sup>。

成熟度と関係ないという点、これは交感、副交感神経系の発達とは関係なく、なにか他のものではないかと思われまふ。恐らく何らかの inflammatory process が起こっているのではないかと考えられます。lung lavage をしてみますと、正常では 8~9 割あるいはほとんどがマクロファージであるのに、BPD を起こす未熟児で 6~8 割程が白血球でした。これは 1980 年あるいは 70 年代後半から分かってきたことですが、BPD にしても ARDS にしても、sepsis などの場合何かが起こって白血球が肺の毛細血管に出てきてそれが蛋白分解酵素を出します。それから superoxide などの oxygen free radical を産生します。更には細胞膜の破壊が起こって所謂 inflammatory mediator が出てくるということが分かりまして、こうした process が BPD においても起こっているのではないかと考えられます。また ARDS でも同じことが起こっているようで、ごく最近になってそういう仕事はかなり出てきました。BPD 早期の未熟児の気道の lavage 液の中に何か正常の白血球を attract する物質が増えています (chemotactic activity または chemoattractant)。

この物質が何かということは後述のようにごく最近になって分かってきました。ご存じのように細胞壁脂酸（主に phosphatidylcholine）にある長鎖の不飽和脂肪酸、特にアラキドン酸が phospholipase の作用によって遊離され、これが更に 2 つの pathway で分解されるわけですが、その 1 つは cyclooxygenase を介するもので、prostaglandin I<sub>2</sub> (vasodilator), thromboxane

A<sub>2</sub> (vaso-bronchoconstrictor), その他の prostaglandin が生成されます。もう一つの重要な pathway は 5-lipoxygenase を介するもので、leukotriene A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) から LTB<sub>4</sub> (白血球の chemoattractant), および LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> が形成されます。これらは非常に強力な bronchoconstrictor です。早期 BPD 患者の気道 lavage 液を HPLC-radioimmunoassay で調べてみますと、LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> が非常に高い、bronchoconstriction を起こしうる濃度で存在していました。ということは、少なくとも leukotriene が bronchoconstriction の原因の一つであることが考えられます。ここ 3~4 年の間に leukotriene が ARDS でも認められるという論文がかなりみられます。しかし、bronchoconstriction と ARDS の関係についてはあまり考えられておりません。

上記の知識を要約しますと、premature baby に BPD が起こる機序は次のように考えられます。これは数年前のもので、今の時点ではもう少し分かっておりますが、とにかくまず高い酸素濃度、それから肺泡あるいは airway の hyperinflation による肺の barotrauma、これが premature の肺に作用して membrane damage を起こします。そこに chemoattractant がでてきて白血球が集まり、oxygen free radical が増加して更に membrane の破壊を起こすといった悪循環が形成されます。更に蛋白分解酵素が出て protease/antiprotease の比率が増え数カ月後には fibrosis が起きます。最も大事なものはアラキドン酸が phospholipase によって遊離されると、それが更に分解されて prostaglandin, thromboxane, leukotriene あるいは platelet activating factor などが生成されることです。それが bronchoconstriction, pulmonary vasoconstriction 更には membrane permeability を変化させて BPD を引き起こします。つまり BPD は subacute の ARDS と非常に良く似ているということが考えられます。

ここ数年来 cytokine に対する理解が急速に進んでおります。以前はリンパ球から放出されるので lymphokine といわれていましたが、色々な細胞から出てくるので最近では cytokine という名前

になりました。特に所謂 proximal の cytokine, interleukin- I, tumor necrosis factor alfa (TNFa), transforming growth factor beta (TGFb) といった cytokine が肺に限らず細胞膜破壊とか mediator の放出, あるいは fibrosis などの原因になっていることがだんだん解明されてきております。これらは endotoxin とかあるいは tissue の崩壊によって出てくる lipopolysaccharide (LPS) などで alveolar macrophage または血中の monocyte が活性化されます。TNFa や IL- I には白血球を引きつける chemotaxis があり, これにより白血球や血小板が毛細血管内または肺胞内に出現するということが分かってきました。更には, これが直接毛細血管の endothelium に作用して, mediator の放出や白血球細胞膜の破壊からアラキドン酸カスケード, oxygen free radical の放出等の連鎖反応を引き起こします。

最近のヨーロッパでの調査によりますと ARDS の原因のほしい 75% は sepsis であるということです。Bacterial pneumonia, sepsis, aspiration pneumonia などが原因とされます。残り 16% は胸部, 脳などのひどい外傷です。外傷の場合も tissue の破壊によって tumor necrosis factor が出てきます。ほとんどの ARDS の原因は cytokine の放出を伴っているわけです。BPD の場合は陽圧呼吸, 酸素治療による副作用というか合併症で起こるわけですが, 原因, 結果も ARDS とよく似ているということが分かります。先程いいましたように ARDS の場合には初めに病変あるいは原因があるので高圧の IPPV 自体が肺組織に直接にどう作用するかということははっきり分離できないのですが, 始めからの病変のない未熟児の BPD でも subacute な ARDS に非常に似た病変が見られるということは, ARDS の中に陽圧呼吸による肺の破壊が重要な部分を占めていると考えられます。これは私自身の仮説で他にこんなことをいっている人はまだおりません。

今までの話を総合しますと, ARDS の etiology, mechanism はだんだんはっきり分かってきたようです。まず ARDS の原因となる病変が起

こってそれによってマクロファージが活性化されます。マクロファージから cytokine が放出され, 白血球, 血小板の chemotaxis を引き起こし, これらが特に肺毛細血管に集まり凝固や閉塞を起こします。更に oxygen free radical が増加するし, 先程の arachidonic acid metabolite, platelet activating factor (PAF) などを介する炎症が起きます。これが vasoconstriction, bronchoconstriction そして pulmonary interstitial edema を引き起こし, 結果的に compliance が低下し resistance を上昇させ, V/Q の悪化, shunt の増大を招きます。これらが悪循環を形成して ARDS が起こり, また継続すると考えられます。

#### 陽圧呼吸以外の呼吸不全療法：

ARDS のマネジメントとして IPPV を工夫し PEEP を上手に使うとか, intrinsic PEEP をうまくコントロールするとか, あるいはまた, inverse-ratio ventilation (IRV), pressure support ventilation (PSV) などと色々工夫されていますが, これは皆様の方がよくご存じだと思います。ここではそれ以外にどのような方法が使われているか簡単に述べてみたいと思います。

#### High frequency oscillation：

国立小児病院の宮坂先生が最近, high frequency oscillation 療法の開発の功績で科学技術省から表彰されたとお聞きしましたが, その idea はトロントで宮坂先生らが始められたもので, 5~20 Hz の高頻度で小さい tidal oscillation を起こせばひどい肺不全の状態でも CO<sub>2</sub> elimination が起こるし, oxygenation もかなりうまくいくということが実験的に証明されました。ウサギの気道, 肺を洗浄して surfactant を流し出した後 IPPV を施行した場合, 陽圧呼吸の呼吸時に肺胞の collapse が起きます。これは先程述べましたように collapse が起きますと surfactant の消耗が大きくなり, interstitial edema から肺胞の破壊が起こります。HFO を用いますと, まず肺を膨らましておいてから行いますと全く肺胞の collapse が起きません。ところが, 肺を膨らませずに HFO を行うと, かなり atelectasis が起こるという結果が出ています<sup>9)</sup>。

アメリカで NIH が中心になって, 宮坂先生が

考案された HFO の器械 (Humming bird) で行った未熟児 RDS のいわゆる HIFI study<sup>7)</sup> は残念ながら失敗でした。その原因と考えられるのは、十分肺を膨らましておいてから HFO を施行したのは 2 カ所くらいで、あとの 8 カ所ほどではそれを行わなかったのです。このため結果として “The results suggest high frequency oscillation ventilation as used in this trial does not offer any advantage over conventinal ventilation” との結論が出てしまいました。これは始めの動物実験で明らかなように HFO をきちんと使わなければよい結果が得られないのは当然でして、私もこの実験のアドバイザーとしてそれを強調したのですが、民主主義というのは無駄が多くて多数決でそういうものは要らないということになってしまい、残念ながら失敗に終わりました。その後数年間 HFO はほとんど顧みられなくなりかかっていたのですが、最近 Delemos らのグループ (このグループは始めから肺を膨らまして行わなければならないという数少ないセンターの一つだったのですが) は始めに肺を拡張させてから HFO を使った場合は RDS/BPD の未熟児にかなり良い結果をもたらすことを発表しています<sup>8)</sup>。しかし既に遅しで、大勢は HFO を放棄するような形になってしまい非常に残念なのですが、これがまた近い将来再認識され、患者のためになるとよいと思っております。

### Surfactant replacement therapy :

これは以前ロサンゼルスにおられた藤原教授が、1980 年ごろにウシから採った surfactant を未熟児の肺に投与すると RDS に非常に効果があるという画期的な研究から始まったものです。実際には 750 g 以上の未熟児では pulmonary interstitial emphysema (PIE) および airleak がそれぞれ 26% から 2%、40% から 7% と非常に少なくなります。それから intracranial hemorrhage も半分以下に減少しています。ところが死亡率には変化がない、という結果がでています<sup>9)</sup>。最近になっていろいろ人工の surfactant がコマーシャルに手に入るようになり、さまざまな臨床試験が行われていまして、大体 700 g 以上の場合には効果があるようです。これを何回やるか、いろ

いろな方法があり盛んに論文が出されております。surfactant を投与した場合の生存率はかなり上昇しています。ただ、650 g 以下の未熟児では生存率にはほとんど影響しないことから、やはりある程度肺の発育がなければ surfactant も役に立たないのではないかと思われまます。最近では新生児だけでなく成人の ARDS にも surfactant を使った仕事も始まっています。

ご存じのように surfactant の主成分は disaturated phosphatidylcholine (DPPC)、phosphatidyl glycerol (PG) と surfactant 特有の protein があります。SP-A, B, C それから最近 SP-D が札幌の秋野教授が中心になられて研究されています。SP-A は水溶性で、これが一番重要なようです。Exosurf は合成 phospholipid だけで protein は全く入っていないのですが、それでも肺に投与後に SP-A が増加するというデータがでています。また、antiprotease が増えて protease/antiprotease の割合が低下するというデータもでています。最近小児の ARDS にも surfactant が効果あるのではないかという研究が始まっています。Exosurf を使った multicentral study が行われていますが、ピッツバーグ小児病院もこの臨床実験に加わっています。これを使いますと、ARDS の死亡率が 40% から 32% と多少減っているようです。これは統計的に有意差があります。ARDS でも surfactant を造る Type II cell が障害されています。Membrane permeability が上昇し血中の protein がでてきて surfactant inhibition を起こすので、surfactant 投与が効くと考えられます。これらの実験が最終的にどのような結果がでるか、あと 1 年くらい待たねばならないと思います。

### Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) :

1970 年代に membrane oxygenator ができて開心術の成績が著しく向上しました。これを ARDS に適用したところ、結果は芳しくなく死亡率が全く変わらなかったのです。それで ICU での ECMO 使用は 15~20 年近くほとんど顧みられなかったのですが、比較的最近になって小児、新生児に使われるようになりました。米国で

の新生児および幼児に対する ECMO 使用例は 1986 年には 400 例位だったのが、2 年前には 1,200 例に増えています。今は更に増えています。私どものところでも、ヘリコプターによってアメリカ北東部 1/4 位のところから小さな患者さんを運んできて ECMO 療法を行っています。同時に 4 台使用する能力があります。Veno-venous または veno-arterial の灌流をしてやるわけですが、結果はかなり良好です。meconium aspiration syndrome (これは新生児の ARDS といえます) で生存率 85% です。横隔膜ヘルニアでは 60%、hyalin membrane disease が 70%、新生児の肺高血圧 (PPHN) は 88% です。sepsis も ARDS に似た状態で生存率は低いのですが、それでも ECMO を使用すると平均 78% の生存率です。小児の場合には、ECMO による生存率は新生児ほど良くなく、半分くらいです。成人の場合も生存率は上がってはいるのですが、これほど良くはありません。

#### Inflammatory mediator の antagonist :

ARDS の原因は cytokine による mediator release にあるということで、それが出るのを防げば良くなるのではないかとということが考えられます。特にステロイドは、phospholipase をブロックして membrane からのアラキドン酸の遊離を抑制するので効果があるのではないかと考えられます。動物実験によるとまずステロイドの前処置の後、E. coli endotoxin を投与するとかなり効果があるのです。multicentral study の結果が 3, 4 つ報告されていますが、実際に臨床で使ってみると ARDS に移行してしまっただけでは全く効果がないようです<sup>10)11)</sup>。

最近喘息の場合アラキドン酸 5-lipoxygenase 代謝物の leukotriene が非常に重要な役割を占めていることが分かってきました。そこで leukotriene の receptor antagonist か inhibitor (特に LTD<sub>4</sub> の) を使った場合に cold air challenge (低温の乾燥した空気を吸って気管支収縮起こす) がどうなるかという仕事が出ています<sup>12)</sup>。それによると control では FEV<sub>1</sub> が気管支収縮のため有意に下がったのですが、inhibitor を投与した後ではほとんど下がっていません。そこでこれは

かなり喘息に効果があるのではないかと考えられたのです。これはまだ実際に臨床では使われていませんが、毒性も比較的低いようですし、まもなく使えるようになると思います。これが ARDS に効くのではないかと考えられますが、まだそういう報告はありません。

#### Pulmonary vasodilators :

先天性の横隔膜ヘルニアは pulmonary hypertension が起こり死亡率が高い (40—60%) ためいろいろな dilator が使われました。例えば、prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) とか prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) が使われたのですが、ほとんど効果がないようです<sup>13)</sup>。ごく最近になって nitric oxide (NO) が endothelium-derived relaxing factor (EDRF) の成分だということが分かって、非常に注目されています。

EDRF は約 10 年ほど前に Furchgott らによって発見されました<sup>14)</sup>。血管 (肺動脈) を輪切りにして tissue bath に入れノルエピネフリンを使って収縮させておいてアセチルコリン処理すると endothelium が intact な場合には relaxation が起きる。ところが endothelium をていねいにはがしてからノルエピネフリンで収縮させてアセチルコリンを加えてやると全く血管壁の弛緩が起こらないのです。ですから endothelium から出てくる relaxing factor があるだろうということで、それを endothelium-derived relaxing factor (EDRF) と名付けたわけです。endothelium intact の状態でオキシヘモグロビンあるいはメチレンブルーを加えてやると再び収縮を起こします。relaxing factor がオキシヘモグロビンやメチレンブルーに吸収されてしまうことが分かります。

もっと最近になって EDRF が NO あるいはそれに似た compound であろうということがわかりました<sup>15)16)</sup>。NO というのはご存じのようにいわゆる air pollutant です。溶解焔やいろいろな工場の煙突からもくもく出てくるあの煙の中には NO がかなり入っています。それからタバコを吸いますと非常に高い濃度の NO を吸い込むことになります。これに酸素が加わるとたちまちにして nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) に変わります。これ

が煙突から出てくる黄色い大気汚染の悪玉です。この反応は速く酸素がある状態だとすぐに NO<sub>2</sub> になり、更に水が加わると nitric acid (硝酸) となります。これはいわゆる酸性雨の原因で、例の山の木を枯らすものです。このような公害の原因となる NO が生体内で一種のホルモン (paracrine) として産生され、正常な生態の機能の一部であることがここ 1, 2 年でわかってきました。これは NO synthetase による L アルギニンの分解によってできるのですが、NO は guanylate cyclase の activity を増し cyclic GMP が増加し endothelium のとなりの smooth muscle の弛緩を起し、その結果 vasodilation が起こることが分かかってきました<sup>16)</sup>。また、ごく最近になって L-arginine から NO を産生する NO synthetase には大体 3 つの違う isoform があるということが分かりました。Isoform 1 というのは中枢神経特に小脳に多く存在し、neurotransmitter であろうと考えられるのですが、実際にどのような働きをしているかは、いろいろ報告が出てきていますが、まだ良く分かりません。Isoform 3 は脈管壁にあるもので vasodilation を引き起こします。Isoform 1 (中枢神経系由来) も Isoform 3 (血管内皮細胞由来) も非常に良くコントロールされていて、極く少量が局所にしか出てこないのですが、Isoform 2 は主にマクロファージにより産生されるもので他の生理的 isoform とかなり異なり、異常な状態例えば septic shock の場合には大量に血中に出てきます。そしてこれが endotoxin shock または septic shock の原因になっているのではないかと考えられるようになりました。

一方、pulmonary hypertension の治療に NO の吸入を使用することがここ 1 年くらい行われてきています<sup>17)</sup>。特にボストンの Massachusetts General Hospital の Zapol らのグループが最初で、その後われわれも含めて各地で実験が盛んに行われています。NO は先程述べましたように、酸素と非常に速く反応するため、呼吸器に加えてやる場合窒素で薄め気管内チューブのすぐ手前でレスピレータからの吸気の主流に流し込みます。NO 吸入の特徴、利点は、NO ガスが正常の (閉

塞していない) 肺胞だけに到達し、閉塞している肺胞には届かないため、開いている肺胞に接触している毛細血管だけを拡張することです。ですから V/Q matching が非常に良いわけです。実際に行ってみると shunt も減るようで非常に効果があるようです。

われわれの子ブタを hypoxic な状態にして pulmonary vasoconstriction を起こした実験では、NO を 10, 20, 40 ppm (parts per million) と非常に少ない量で肺動脈圧が急激に下降し、hypoxia で収縮した肺動脈壁の弛緩が起こることが分かります。米国の法律 (日本でも同じだと思います) によると普通の工場などの空気中の NO の許容量は 25 ppm です。時々 exposure なら 100 ppm までです。こうした安全レベルにおいて pulmonary hypertension に非常に効果があるわけです。ところが pulmonary hypertension は NO によって完全に baseline までには改善されません。つまり、NO 以外にも hypoxic pulmonary vasoconstriction のファクターがあるようですが、大部分の血管収縮は NO によって reverse されます。ICU で NO を使用する場合 air pollution の問題がありますが、われわれの実験ではレスピレータのスカベンジをきちんとしているかぎり ICU 内の空気汚染は起きないようです。吸収された NO は一酸化炭素よりもっとヘモグロビンと結合するので、nitrosylhemoglobin および endproduct の methohemoglobin が増えるのではないかという恐れがあったのですが、実際に測ってみますとほとんど増えていないのです。つまり、この濃度で投与した場合には、肺胞にぶつかった時点で肺胞あるいは肺毛細血管の endothelial cell に吸収されてしまって、血中にはほとんど現われません。ですから臨床で使うのに比較的安全であろうということになります。この療法はあちこちで使われ始めていますし、今年 (1992 年) の春の学会で幾つか報告がありました。ここ 1, 2 年の間にいろいろ解かってくると思います。NO (10~30 ppm) を ARDS の患者に吸入させて pulmonary hypertension が多少改善され、吸入酸素濃度を下げられたという症例報告もでています。

最後に先程述べたマクロファージの NO synthetase Isoform 2 に少しふれてみたいと思います。これによって NO が大量に産生された場合それが systemic な血管過拡張を起こして、septic shock のひとつの原因になることが考えられています。Septic shock は cardiac output が非常に増えていて、血管抵抗が非常に低い状態ですから、NO の過産生を防げば血圧の上昇が期待できるのではないかとということで仕事がいくつか始めています。動物実験で、endotoxin の投与で systemic の低血圧をおこした場合、L-arginine の competitive inhibitor である N-L monomethyl arginine (L-NMMA) を投与すると血圧が急上昇します。L-arginine を投与すると拮抗性がありますから、再び血管拡張が起こって血圧低下が起こります。臨床例の case report も出ていますが、これが実際臨床的に使えるかどうかいままのところ良くわかりません。しかし、NO を吸入する方はかなり効果があるのではないかと思います。

さて時間になりましたので要約致しますと、陽圧人工呼吸は呼吸不全の治療に広く用いられ、種々の改善によりかなりの成功を収めています。しかし人工呼吸自体による肺組織の破壊も起こっていることが考えられますが、成人または小児の ARDS の場合病原となる色々な臓器の病変と陽圧呼吸自体による合併症の分離は難しい。一方未熟以外に病変のない未熟児の呼吸不全と、人工呼吸に伴う合併症である BPD をよく観察すると、ARDS における人工呼吸による肺の障害のメカニズムが良く解かって来るのではないかと言うことを私ども自身の研究データに基づいてお話し致しました。

## 文 献

- 1) Northway WH Jr, Rosan RC, Poter DY : Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease : bronchopulmonary dysplasia. *N Eng J Med* 267 : 357—368, 1967
- 2) Motoyama EK, Fort MD, Klesh KW, et al : Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 136 : 50—57, 1987
- 3) Egan EA : Lung inflation, lung solute permeability, and alveolar edema. *J Appl Physiol* 53 : 121—125, 1982
- 4) Parker JC, Townsley MI, Rippe D, et al : Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 57 : 1809—1816, 1984
- 5) Dreyfuss D, Sasumon G : Lung overinflation. Physiologic and anatomic alterations leading to pulmonary edema. In : Zapol WM, Lemaire F (editors) : *Adult respiratory syndrome (Lung biology in health and disease Vol 50)*, 1991, Marcel Dekker, Inc., New York pp 433—449
- 6) Kolton M, Cattran CB, Kent G, et al : Oxygenation during high-frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. *Anes Analg* 61 : 323—332, 1982
- 7) The HIFI Study Group : High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Eng J Med* 320 : 88—93, 1989
- 8) Clark RH, Gerstman DR, Null DM, et al : Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 89 : 5—12, 1992
- 9) Fujiwara T, Konishi M, Chida S, et al : Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome : final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. *Pediatrics* 86 : 753—764
- 10) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al : High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 317 : 1565—1570, 1987
- 11) Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al : Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung

- injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 138 : 62—68, 1988
- 12) Manning PJ, Watson RM, Margolskee DJ, et al : Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D<sub>4</sub>-receptor antagonist. *N eng J Med* 323 : 1736-1739, 1990
  - 13) Russel JA, Ronco JJ, Dodek PM : Physiologic effects and side effects of prostaglandin E<sub>1</sub> in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 97 : 684—692, 1990
  - 14) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 373—376, 1980
  - 15) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S : Nitric oxide accounts for the biological activity of EDRF. *Nature* 327 : 524—526, 1987
  - 16) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA : Nitric oxide : physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Reviews* 43 : 109—134, 1991
  - 17) Frostell C, Fratacci M-D, Wain JC, et al : Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 83 : 2038—2047, 1991
-