

□最近のトピックス□

## 肺サーファクタントと機械的人工換気

伊藤 裕 司

### ABSTRACT

Effects of mechanical ventilation on pulmonary surfactant system

Yushi ITO

*Department of Neonatology, National Children's Hospital, Tokyo*

Increasing ratio of superior functioning large surfactant aggregate subfraction to inferior functioning small aggregate subfraction is associated with surfactant dysfunction in acute lung injury. One of the mechanisms responsible for these alterations in surfactant subfractions is increased aggregate conversion from large aggregates to small aggregates resulting from mechanical ventilation. Our studies investigating effects of ventilation strategies on surfactant aggregate conversion has shown that increasing tidal volume utilized increased aggregate conversion but increasing respiratory rate and PEEP did not. We speculated that alterations in surfactant subfractions resulting from mechanical ventilation play an important role in pathophysiology of acute lung injury. The ventilation strategies utilizing lower tidal volume may prevent the deterioration of surfactant system and consequently prevent progression of lung injury.

### はじめに

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) は、依然としてその死亡率が 40~60% と高く、臨床医学上解決しなければならない大きな問題の一つである<sup>1)</sup>。近年、この ARDS の病態の中で、肺サーファクタントの変化が大きな役割を果たしているのではないかと注目されてきている<sup>2)~8)</sup>。一方、この ARDS における呼吸障害に対する唯一の確実な治療法は、保存的治療法としての機械的人工換気療法であるが、この機械的人工換気自体が、肺障害を悪化させる一因となっており、ARDS の病態においては、むしろ、この

機械的人工換気による肺障害が非常に大きな割合を占めているのではないかと推察されるようになってきている<sup>9)~17)</sup>。そこで、今回のこの論説においては、機械的人工換気が肺サーファクタントに及ぼす影響、および、機械的人工換気によって引き起こされた肺サーファクタントの変化の、ARDS の病態における意味について考察してみることとする。

### 肺胞内肺サーファクタントの代謝<sup>4)</sup>(図 1)

肺サーファクタントは、脂質-蛋白複合体(重量比約 10:1)である。脂質の主成分はリン脂質である、dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) であり、蛋白成分は、サーファクタント蛋白と呼ばれる成分であり、親水性の SP-A と

\* 国立小児病院新生児科

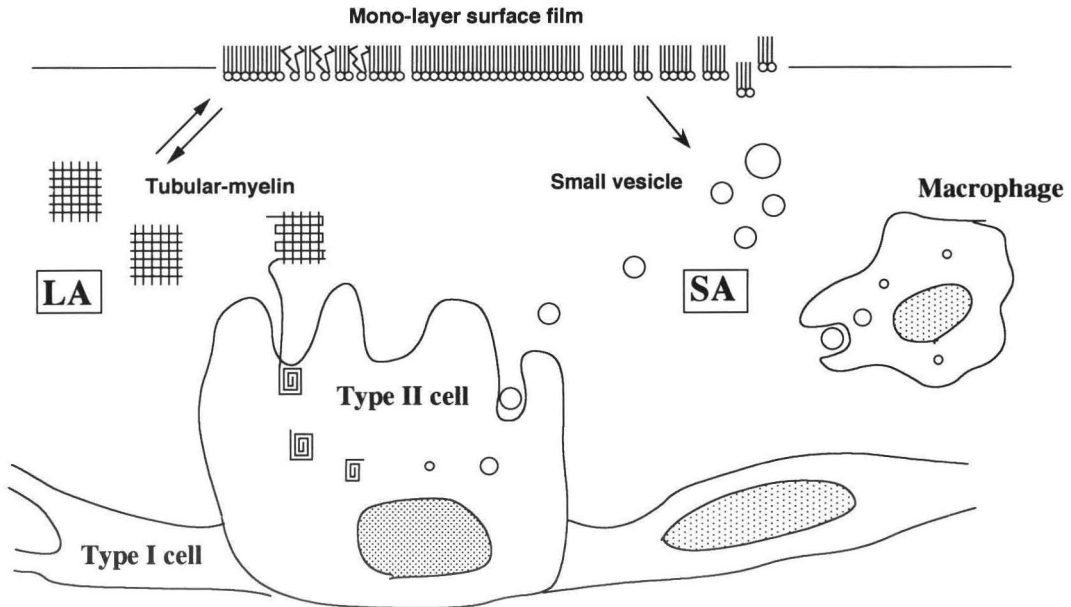


図1 肺サーファクタントの肺胞内での代謝

SP-D, および, 疎水性の SP-B と SP-C である。

肺サーファクタントの脂質は肺胞II型上皮細胞で生成され, サーマクタント蛋白もII型上皮細胞で作られる。脂質とサーファクタント蛋白 (SP-A, B, C) は, ラメラ封入体として貯蔵されたのち, 肺胞内へ分泌される。分泌されたサーファクタントは肺胞壁内面を薄く覆っている液層の中では, まず tubular myelin 構造をとり, これからほぐれた脂質が気層-液層界面で一層の界面膜 (monolayer) を形成する。呼吸運動による肺胞表面積の変化に伴い, サーマクタントは界面膜構造と tubular myelin 構造との間で相互変換を行っていくが, 一部のサーファクタントは, 界面膜から脱落し, 小さな vesicular form を形成し, この構造となったサーファクタントは界面膜を形成する能力に欠ける。この液層中に漂う small vesicle はII型肺胞上皮細胞に再吸収再利用されたり, マクロファージに貪食されて肺胞内から除去されていく。肺胞を生理食塩水などで気管支肺胞洗浄を行い, この洗浄液を高速遠心分離すると, サーマクタントは比較的比重の大きい large aggregates (LA) と呼ばれる分画と比較的比重の小さい small aggregates (SA) と呼ばれる分画に分けることができる<sup>18)</sup>。LA は tubu-

lar myelin 構造を多く含み, 界面膜を形成して表面張力を下げる活性が高く, 一方, SA は small vesicular form を多く含み, 表面張力を下げる活性は低い<sup>19)</sup>。すなわち, LA はいわば活性型のサーファクタントであり, SA は不活性型のサーファクタントであるといえよう。肺胞内では, LA と SA の比率はある一定の値に保たれ平衡状態となっている。

#### 肺障害における肺サーファクタントの変化<sup>2)~8)</sup>

肺サーファクタントは, 肺障害において変化することが臨床例の検討や動物実験モデルで確認されている。肺胞内のサーファクタントの総量を反映するとされる総リン脂質量については, その分離方法, 測定方法の関係で結果については, 一律に判定できないが肺障害によって減少するあるいは不変と意見がさまざまである。サーファクタントの総量 (活性型と不活性型を合わせた総量) はあまり大きく変化していないのではないかと思われる。量的変化よりもむしろ質的に変化しており, 含有する脂質の成分の変化, 含有するサーファクタント蛋白の変化, 活性型サーファクタントである LA と不活性型サーファクタントである SA の比率の変化などが起こっていることが報告

されている。

含有する脂質の成分の変化としては、dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) および phosphatidylglycerol (PG) の減少, sphingomyelin (SM) および lysophosphatidylcholine (LPC) の増加が報告されている。含有するサーファクタント蛋白の変化としては、SP-A, B, C の減少が報告されている。サーファクタント分画の変化としては、不活性型サーファクタントである SA の活性型サーファクタントである LA に対する相対的比率の増加が認められている。

このようなサーファクタント系の変化の結果として、サーファクタントの示す表面活性（表面張力を下げる機能）が全体として低下している。つまり、サーファクタントの総量としては変化は少ないがその機能の低下が認められており、サーファクタントの機能不全の状態といえよう。

以下、今回の論説では、肺障害におけるサーファクタント機能の低下の一因を担っていると考えられる、肺胞内での肺サーファクタント分画の変化、つまり、活性型である LA と不活性型である SA の比率の変化に注目して話を進めることにする。肺障害において、不活性型のサーファクタントの比率が増加する機序としては、肺胞内での LA から SA への変換の増加、あるいは SA の up-take の減少などが考えられる。これまでの動物実験の結果からは、肺胞内での LA から SA への変換速度が障害肺で増加していることが判明している。したがって、肺障害の患者さんを治療する場合、活性型の肺サーファクタントである LA を肺胞内にできるだけ多く保つような管理が重要となってくる。

### Aggregate conversion に影響を与える因子

LA はただ単に静置された状態では、一部は気層-液層界面に monolayer を形成して広がり、残りは液層内に tubular myelin 構造で気層内にとどまっている。この単に静置された状態では LA から SA への変換は起こらない。ところが、これに、気層-液層界面の表面積、すなわち、monolayer の表面積が周期的に変化するという

機械的刺激が加わると、表面積が広がるときには tubular myelin 形態がほぐれてリン脂質が monolayer 中に取り込まれていき、逆に、表面積が狭くなるにつれて monolayer よりリン脂質が tubular myelin の形態にもどって液層中にふたたび漂うようになる。このような気層-液層界面の面積が周期的に変化するにつれて、monolayer から脱落したリン脂質の一部は、tubular myelin 形態ではなく、小さな胞状 (small vesicular form) の形態となり液層中に漂うようになる。この small vesicular form のリン脂質が、SA の中核をなす成分であり、これは、再び、tubular myelin form (LA) に戻ることはない。このような気層-液層界面の表面積の周期的な変化が、LA から SA への変換には必須である。これを surface area change と呼んでいる<sup>20)~23)</sup>。

LA から SA への変換については、*in vitro* および *in vivo* の研究により surface area change 以外に温度、SP-A, B, C の量、蛋白分解酵素などの因子が関与していることが判明している<sup>20)~23)</sup>。温度は摂氏 37 度前後が最も LA から SA への変換が速く、摂氏 4 度では変換の速度は極めて遅くなる。SP-A, B は LA に含まれており、tubular myelin form の形態をとるのを安定化させる作用があると考えられており、SP-A, B, C が多く含まれている場合が LA から SA への変換は遅くなる。また、この LA から SA への変換に関与する convertase と呼ばれる酵素の存在が推定されており、その本体は何らかの蛋白分解酵素であろうと推察されている。これまでに、serin protease, lipase, carboxylesterase などがその本体ではないかという報告がある<sup>24)</sup>。

さて、肺障害において SA の比率が増加している、あるいは、LA から SA への変換が増加している機序としては、次のようなものが推察されている。まず、肺障害では、すでに、SP-A, B, C の量が低下しており<sup>2)</sup>、そのために LA の安定性が損なわれており、LA から SA への変換が促進している可能性がある。また、肺障害の肺胞内には血管透過性の亢進および肺胞壁の透過性の亢進により、肺胞内へ血清成分や炎症細胞などが漏出

しており、これらから由来する肺胞腔内での蛋白分解酵素活性の増加が予想される。この蛋白分解酵素活性の増加により、LA から SA への変換が促進されると考えられる<sup>24)</sup>。さらに、肺障害の患者に対しては、治療としては換気を維持するために保存的治療として機械的人工換気が行われる。しかし、この機械的人工換気による肺胞表面積の周期的変化が surface area change を招き、LA から SA への変換に影響する大きな因子となっている。

### 機械的人工換気が及ぼす肺サーファクタントへの影響

呼吸運動による肺胞表面積の周期的変化が、LA から SA への変換に必須であることは、出生直後の肺胞内サーファクタント分画の変化についての研究でも明らかになっている。出生直後はII型肺胞上皮細胞から分泌された LA が肺胞内サーファクタントの大部分を占めているが、生後自発呼吸が出現して時間が経過するとともに LA が減少し、SA が増加していき、LA と SA の間で一定の比率のところで定常状態となることが示されている<sup>25)26)</sup>。

さて、人工換気を規定している因子としては、一回換気量 (tidal volume)、呼吸回数、positive end-expiratory pressure (PEEP) などであるが、どの因子が LA から SA への変換に最も関与しているかについて、動物実験で検討した<sup>27)28)</sup>。

あらかじめ別の正常 adult rabbits の肺胞洗浄液から LA を分離しておき、この LA の DPPC を radioisotope でラベルしておく。正常の adult rabbits を気管切開後、ごく少量の放射線ラベルした LA を気管内投与しさまざまな呼吸条件で一時間人工換気し、肺洗浄を行った。肺洗浄液中のサーファクタント分画を分析し、投与した LA の何パーセントが SA に変換されたかを測定した。この実験によれば、15 回/min から 60 回/min の範囲では呼吸回数は LA の変換速度に影響を与えなかったが、一方、一回換気量と LA の変換速度との間には有意な正の相関を認めた。すなわち、一回換気量が大きい換気を行なうと LA から SA への変換が促進され、サーファクタントの活性低

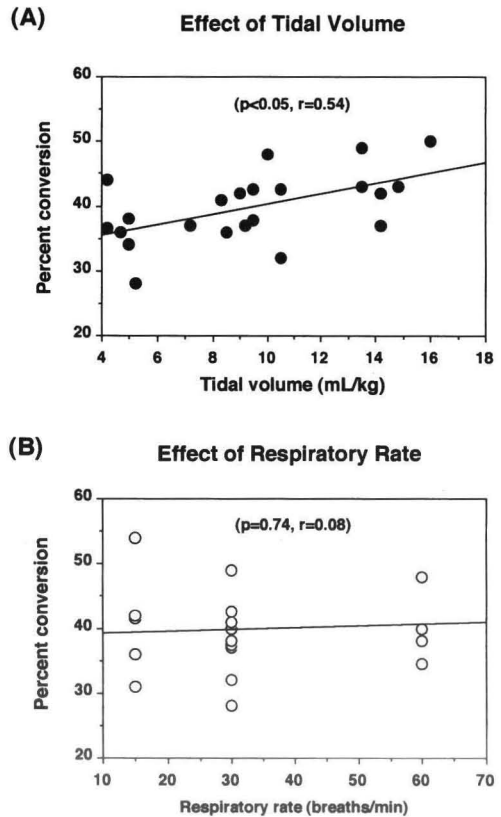


図 2 正常肺における一回換気量および呼吸回数のサーファクタント分画変換に対する影響<sup>28)</sup>

グラフの縦軸の percent conversion は内因性の肺サーファクタントの large aggregates が単位時間の中に small aggregates に何%変換されるかを表した指標である。(A) 一回換気量を 5 ml/kg から 15 ml/kg まで変化させたとき、percent conversion は一回換気量に有意に正に相関して変化した。(B) 呼吸回数を 15 回/分から 60 回/分まで変化させても percent conversion は有意に変化しなかった。

下を招くことになることが判明した (図 2)<sup>28)</sup>。

同様の実験を肺障害の rabbit model を用いて行った結果でも、一回換気量が大きいほど LA の変換速度が速く、かつ血液ガス分析の結果でも一回換気量が大きい換気法のほうが  $PaO_2$  の低下傾向が著しかった。また、PEEP 自体は、LA の変換速度には特に影響を与えなかった。したがっ

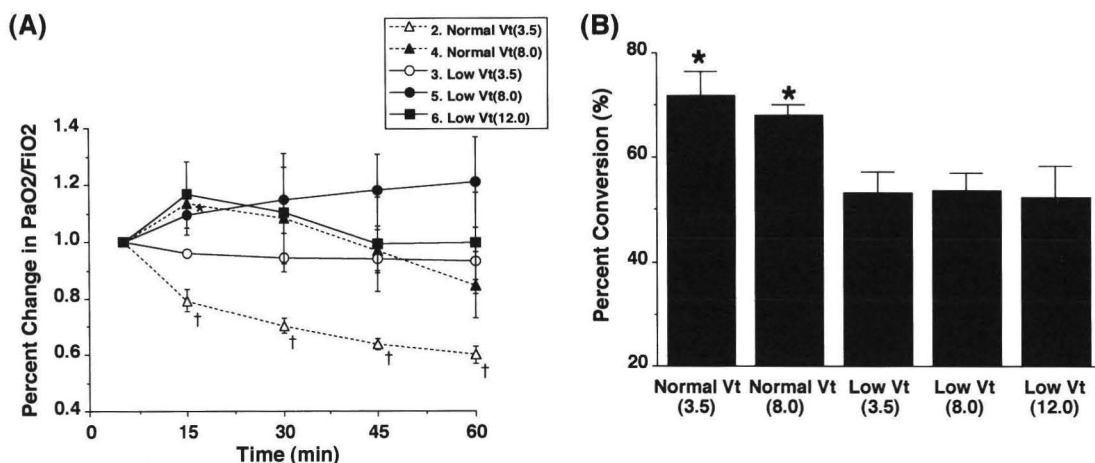


図 3 障害肺における一回換気量および PEEP のサーファクタント分画変換に対する影響<sup>27)</sup>

実験を行った各群の一回換気量および PEEP の値は、Normal Vt (3.5) 群は 10 ml/kg と 3.5 cmH<sub>2</sub>O、Normal Vt (8.0) は 10 ml/kg と 8.0 cmH<sub>2</sub>O、Low Vt (3.5) は 5 ml/kg と 3.5 cmH<sub>2</sub>O、Low Vt (8.0) は 5 ml/kg と 8.0 cmH<sub>2</sub>O、Low Vt (12.0) は 5 ml/kg と 12.0 cmH<sub>2</sub>O である。

(A) グラフは機械的人工換気を開始後、一時間の PaO<sub>2</sub> の変化を表している。一回換気量が 10 ml/kg である Normal Vt (3.5) の群は、PaO<sub>2</sub> の値は一時間の間に有意に低下していったが、一回換気量が 5 ml/kg の 3 群では、PaO<sub>2</sub> の値の低下は認められなかった。また、一回換気量が 10 ml/kg で PEEP を 8.0 cmH<sub>2</sub>O かけた Normal Vt (8.0) 群は当初 PaO<sub>2</sub> の上昇を認めたが、その後は、徐々に低下していった。

(B) グラフの縦軸の percent conversion は内因性の肺サーファクタントの large aggregates が単位時間の間に small aggregates に何%変換されるかを表した指標である。一回換気量が 10 ml/kg の Normal Vt (3.5)、Normal Vt (8.0) の両群の方が一回換気量が 5 ml/kg の Low Vt (3.5)、Low Vt (8.0)、Low Vt (12.0) の 3 群よりも percent conversion は有意に高値を示した。しかし、同じ一回換気量を用いた群間では、PEEP の値を変化させても percent conversion は差がなかった。

て、高めの PEEP を用いた場合にも大きい一回換気量で換気していると、やはり肺サーファクタントは失活していき、PEEP によっていったん改善した PaO<sub>2</sub> も、肺サーファクタントの失活に伴い、その後徐々に低下していった (図 3)<sup>27)</sup>。

以上の結果からは、肺胞腔内での肺サーファクタントの LA から SA への変換に影響を与えている最も重要な因子は、一回換気量、すなわち、周期的な肺胞表面積の dynamic な変化であり、PEEP に起因する static な肺胞の拡張は機械的人工換気によるサーファクタントの不活性化には、ほとんど影響を与えていないといえる。

### 肺サーファクタントの不活性化の見地からの人工呼吸管理のあり方

肺サーファクタントの不活性化という見地か

ら、肺障害の患者にとっての理想的な機械的人工換気法を考えると以下のように結論されると思われる。肺サーファクタントをなるべく失活させずに、活性型の LA の形態に長く保つために、小さな一回換気量を用いて、さらに、高い PaO<sub>2</sub> を維持するために、適度な PEEP を用いるという換気法が、推奨されると思われる。このような換気法は、これまで、permissive hypercapnea<sup>29)30)</sup>、open lung approach<sup>31)</sup>、lung protective strategy と呼ばれている換気法の概念と一致するものであり、現在、いくつかの比較臨床試験が行われており、その有効性のいかに検討されつつある。

### 参考文献

1) Bernard GR, Artigas A, Bringham KL, et al :

- The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 818-824, 1994
- 2) Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, et al : Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 88 : 1976-1981, 1991
  - 3) Hallman M, Maasilta P, Sipila I, et al : Composition and function of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl* 3 : 104 s-108 s, 1989
  - 4) Lewis JF, Jobe AH : Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 147 : 218-233, 1993
  - 5) Pison U, Gono E, Joka T, et al : Phospholipid lung profile in adult respiratory distress syndrome—evidence for surfactant abnormality. *Prog Clin Biol Res* 236 A : 517-523, 1987
  - 6) Pison U, Obertacke U, Brand M, et al : Altered pulmonary surfactant in uncomplicated and septicemia-complicated courses of acute respiratory failure. *J Trauma* 30 : 19-26, 1990
  - 7) Seeger W, Pison U, Buchhorn R, et al : Surfactant abnormalities and adult respiratory failure. *Lung* 891-902, 1990
  - 8) Veldhuizen RAW, McCaig LA, Akino T, et al : Pulmonary surfactant subfractions in patients with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1867-1871, 1995
  - 9) Bowton DL, Kong DL : High tidal volume ventilation produces increased lung water in oleic acid-injured rabbit lungs. *Crit Care Med* 17 : 908-911, 1989
  - 10) Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al : High inflation pressure pulmonary edema : respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137 : 1159-1164, 1988
  - 11) Dreyfuss D, Saumon G : Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 148 : 1194-1203, 1993
  - 12) Dreyfuss D, Saumon G : Should the lungs be rested or recruited? : The Charybdis and Scylla of ventilator management. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 1066-1068, 1994
  - 13) Dreyfuss D, Soler P, Saumon G : Mechanical ventilation-induced pulmonary edema : interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 1568-1575, 1995
  - 14) Hickling KG : Ventilatory management of ARDS : can it affect the outcome? *Intensive Care Med* 16 : 219-226, 1990
  - 15) Lachmann : Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 18 : 319-321, 1992
  - 16) Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ : Mechanisms of ventilator-induced injury. *Crit Care Med* 21 : 131-143, 1993
  - 17) Webb HH, Tierney DF : Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures : protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 110 : 556-565, 1974
  - 18) Magoon MW, Wright JR, Baritussio A, et al : Subfractionation of lung surfactant : implications for metabolism and surface activity. *Biochem Biophys Acta* 750 : 18-31, 1983
  - 19) Yamada T, Ikegami M, Jobe AH : Effects of surfactant subfractions on preterm rabbit lung function. *Pediatr Res* 27 : 592-598, 1990
  - 20) Gross NJ, Narine KR : Surfactant subtypes in mice : characterization and quantitation. *J Appl Physiol* 66 : 342-349, 1989
  - 21) Gross NJ, Narine KR : Surfactant subtypes in mice : metabolic relationships and conversion *in vitro*. *J Appl Physiol* 67 : 414-421, 1989
  - 22) Veldhuizen RAW, Inchley K, Hearn SA, et al : Degradation of surfactant-associated protein B (SP-B) during *in vitro* conversion of large to small surfactant aggregates. *Biochem J* 295 : 141-147, 1993

- 23) Veldhuizen RAW, Hearn SA, Lewis JF, et al : Surface-area cycling of different surfactant preparations : SP-A and SP-B are essential for large aggregate integrity. *Biochem J* 300 : 519-524, 1994
  - 24) Gross NJ, Schultz RM : Serine protease requirement for the extracellular metabolism of pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta* 1044 : 220-230, 1990
  - 25) Spain CL, Silbajoris R, Young SL : Alterations of surfactant pools in fetal and newborn rat lungs. *Pediatr Res* 21 : 5-9, 1987
  - 26) Stevens PA, Wright JR, Clement JA. Changes in quantity, composition, and surface activity of alveolar surfactant at birth. *J Appl Physiol* 63 : 1049-1057, 1987
  - 27) Ito Y, Veldhuizen RAW, Yao L, et al : Ventilation strategies affect surfactant aggregate conversion in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 493-499, 1997
  - 28) Veldhuizen RAW, Macou J, Yao L, et al : Alveolar surfactant aggregate conversion in ventilated normal and injured rabbits. *Am J Physiol* 270(Lung Cell Mol Physiol 14) : L 152-L 158, 1996
  - 29) Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R : Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16 : 372-377, 1990
  - 30) Hickling KG : Ventilatory management of ARDS : can it affect the outcome? *Intensive Care Med* 16 : 219-226, 1990
  - 31) Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM : Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome : a prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1835-1846, 1995
-