

## □総 説□

## 肺サーファクタント：その異常が関与する病態

小林 勉\* 田代 勝己\* 李 文志\*

### 1. 肺サーファクタントの機能、組成、生成、および不活性化

肺胞表面は被覆層と呼ばれる液体の層で覆われており、そこに発生する表面張力は、肺胞を収縮させる力、および血漿やリンパ液を肺胞腔へ引き出そうとする力として働いている。仮に、肺胞が 70 mN/m の表面張力（37°C における生理食塩水の表面張力）を示す液体で覆われているとして理論的な計算をした場合、40 cmH<sub>2</sub>O 以上の肺胞内陰圧がなければ、肺胞は虚脱してしまうという結果が得られる。また、この 40 cmH<sub>2</sub>O という圧に拮抗し得るだけの浸透圧や肺胞と毛細管の間の圧較差がなければ、肺水腫が発生することになる。しかし、正常人の胸腔内陰圧はたかだか 5 cmH<sub>2</sub>O 前後であり、それで十分に肺胞内腔が保たれ、ガス交換が行われている。これは、肺胞被覆層中に表面張力を減少させる物質、すなわち肺サーファクタントが存在するからに他ならない。

肺サーファクタントは、肺胞II型細胞で合成されて肺胞表面へと分泌され、気液界面にフィルム状の形態をとって排列したとき、生理的作用を示すものと考えられている<sup>1)</sup>。また、その主成分はリン脂質とタンパク質であり、リン脂質には dipalmitoylphosphatidylcholine や phosphatidylglycerol などが、タンパク質には SP-A（親水性、分子量 26-38 kDa）、SP-B（疎水性、5-18 kDa）、SP-C（極めて疎水性、3-6 kDa）と呼ばれるものの存在することが確認されている<sup>2)</sup>。そのほか、肺サーファクタントは、肺水腫液中や血液由来のアルブミン、フィブリノーゲンなどによって活性が大きく阻害され、これらの物質が肺胞腔に出現すると、本来の機能を果たさない

くなることが知られている<sup>3)4)</sup>。したがって、生成や分泌機構の異常、阻害物質の出現などは、重篤な呼吸不全につながることになる。

肺サーファクタントの異常が病因ないしは病態に大きく関与している主なものとして、新生児呼吸窮迫症候群、成人呼吸窮迫症候群、および不適当なセッティングの人工呼吸により肺コンプライアンスが低下する現象の 3 者を挙げることができよう。そこで、次にこれらの病態につき、肺サーファクタントに焦点をあてた考察を加えることにする。

### 2. 新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) と肺サーファクタント

RDS は、在胎 32 週未満で出生した未熟児に発生することが多く、重篤な呼吸不全を來す疾患である。以前は原因が不明であったことから、特発性呼吸窮迫症候群 (idiopathic respiratory distress syndrome, IRDS) と呼ばれていた。しかし、まず 1959 年に、Avery ら<sup>5)</sup>が、IRDS で死亡した未熟児の肺にはサーファクタントが欠如していることを見出している。その後 1980 年には、IRDS の患児に対して経気道的にサーファクタントを補充すると、症状を著明に改善できることが Fujiwara ら<sup>6)</sup>により証明されている。このような研究を通じ、IRDS の病因は、肺胞II型細胞の未熟性に基づくサーファクタントの生成・分泌不良であることが確実視されるようになり、現在は単に RDS、または neonatal RDS と呼ばれるようになっている。

RDS に対するサーファクタント補充療法については、使用する人工サーファクタントの開発や、投与量、投与方法、同時に行う人工呼吸法などが決定されるまでに、数多くのドラマと試行錯誤があった。しかし、現在は確立されたものとし

\* 金沢大学医学部麻酔蘇生学教室

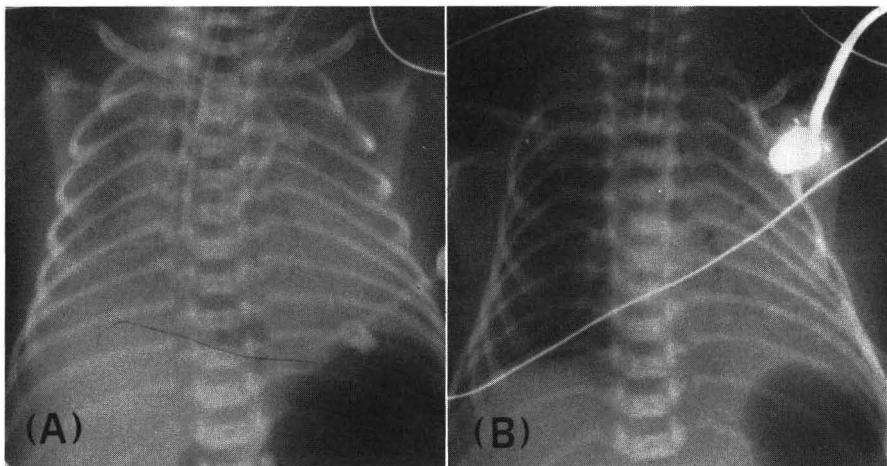


図 1 RDS と診断された未熟児（胎生 30 週，生下時体重 1,340 g）の胸部レントゲン像  
(A)=生後 11 時間目。

(B)=生後 15 時間目，サーファクタント補充療法後。

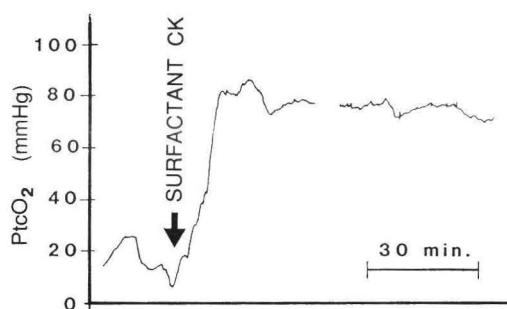


図 2 サーファクタント補充療法前後の経皮的酸素分圧（図 1 と同一症例）

て一般化しているので、実際の方法は他書<sup>7,8)</sup>に譲り、本稿では金沢大学で開発した補充療法用サーファクタント（Surfactant CK, ブタの肺から抽出した天然加工型サーファクタント）を用いて治療した例をまず提示する。

図 1 は、石川県立中央病院小児科で治療した症例の胸部レントゲン像である。胎生 30 週、生下時体重が 1,340 g の未熟女児で、生後 11 時間目には全肺野がスリガラス様陰影で覆われていた(A)。しかし、Surfactant CK を 60 mg (1.2 ml) あて経気道的に補充した後は、右肺の透光性が明らかに良くなった(B)。また、図 2 に示すように、経皮的酸素分圧 (PtCO<sub>2</sub>) も 20 mmHg 以下から 80 mmHg 内外へと急速に改善した。なお、本症

例では、その後に左側臥位をとらせて再度サーファクタント補充療法を行ったところ、左肺の透光性も好転した。

藤原<sup>9)</sup>は、RDS の患児 91 名をサーファクタント補充群 (n=50) と対照群 (n=41) に無作為に分け、両者の ventilatory index (VI=F<sub>IO<sub>2</sub></sub> × 平均気道内圧 × Pao<sub>2</sub><sup>-1</sup>) を比較した成績を 1987 年に報告している。それによれば、0.15 内外であった VI は、サーファクタント補充後 1 時間で 0.07, 6 時間で 0.04 に低下したが、対照群の値は 24 時間経過後も 0.12 前後にとどまっていたことが示されている。また、サーファクタント補充療法により、間質性肺気腫、気胸、脳出血などの重篤な合併症も有意に減少させることができたと報告されている。現在、サーファクタント補充療法は、RDS に対する非常に有力な治療法として全世界で実用化されはじめているが、その基礎研究や臨床応用については、日本の研究チームが、世界を終始リードして今日に至っていることを付け加えておきたい。

### 3. 成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) と肺サーファクタント

ARDS は、敗血症、ショック、感染、多発外傷、誤嚥などに引き続いて発生し、治療に難渋す

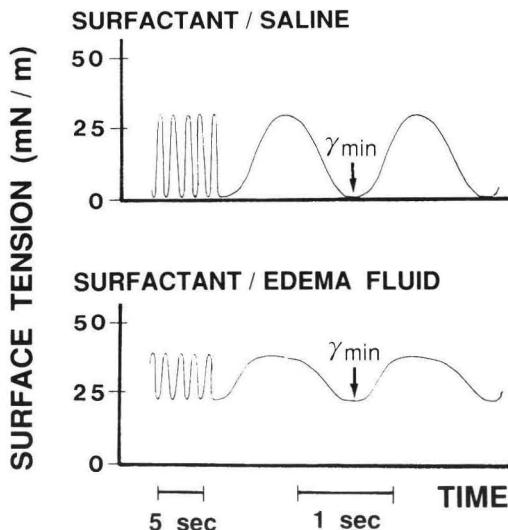


図3 気泡型表面張力計による測定記録  
 $\gamma_{\text{min}}$ =最小表面張力。

上段=生理食塩水にウサギの肺サーファクタントを分散したもの（濃度=10 mg/ml）。  
下段=酸素中毒でARDS様の症状を呈しているウサギから採取された肺水腫液に上段と同じサーファクタントと同じ濃度で分散したもの。

る疾患であり、肺内シャントの増加と低酸素血症、機能的残気量の減少、肺コンプライアンスの低下、胸部レントゲン像におけるびまん性陰影の出現、および肺水腫などを主要症状とする<sup>10)</sup>。近年、上記の症状や病態には肺サーファクタントの不活性化が関与していると考えられはじめているので<sup>11)12)</sup>、次にわれわれの実験結果を紹介しながら、ARDSにおける肺サーファクタントの関与を説明する。

ARDSでは、各種の有害刺激により白血球やマクロファージが活性化される。その結果生産された活性酸素やタンパク質分解酵素、アラキドン酸分解産物などが肺胞上皮や血管内皮細胞の透過性を亢進させ、肺水腫を発生させると考えられている<sup>13)</sup>。図3は、ウサギの肺サーファクタントを生理食塩水に分散したもの（上段）、および酸素中毒によりARDS様の症状を呈したウサギから採取された肺水腫液に分散したもの（下段）の表面張力を測定した記録である。なお、この測定に

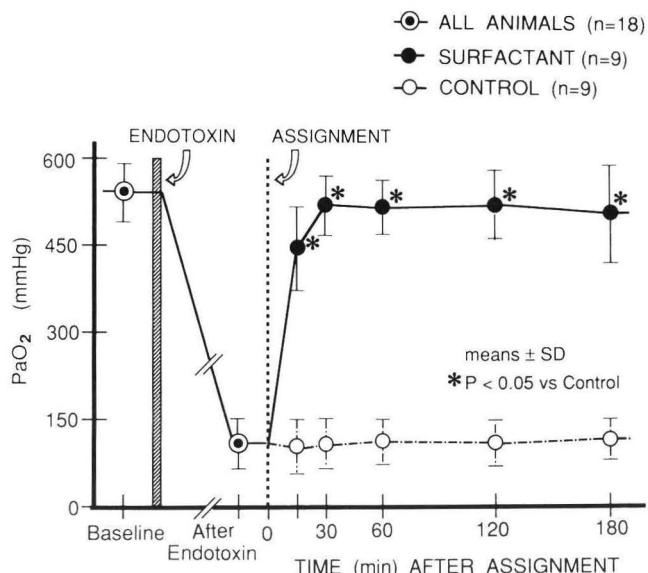


図4 経気道的にエンドトキシンを投与しARDS様の症状を発症させたラットの動脈血酸素分圧

純酸素を用いて人工呼吸を行い、“ASSIGNMENT”の時点で動物をサーファクタント補充療法群（SURFACTANT）と無治療の対照群（CONTROL）に無作為に分けた。

は、被検液の中に肺胞に見立てた小さな気泡を作り、呼吸運動に似た収縮・拡張を繰り返しながら、気泡内外の圧差から表面張力を測定する気泡拍動法<sup>14)</sup>を用いている。生理食塩水にサーファクタントを分散した場合の最小表面張力（ $\gamma_{\text{min}}$ 、気泡の直径が最小時の表面張力）は2 mN/m以下であるが、肺水腫液中では20 mN/m前後に上昇している。

上記の所見は、肺水腫液に強力なサーファクタント阻害作用があることを示している。サーファクタントの不活性化は、更に肺水腫を助長するという悪循環の形成を想定させる。われわれは、この想定を裏付ける実験として、ARDSの症状を呈しているラットに対し、サーファクタント補充療法を行ってみた。図4は、体重310-360 gの成熟ラットに対し、大腸菌のエンドトキシンを30 mg/kgあて気管内に注入したうえ、サーファクタント補充療法を行った際のPaO<sub>2</sub>の推移を示したものである。換気条件としては、純酸素を用い、最大吸気圧を25 cmH<sub>2</sub>O、終末呼気陽圧（PEEP）を7.5 cmH<sub>2</sub>Oに設定している。エンド

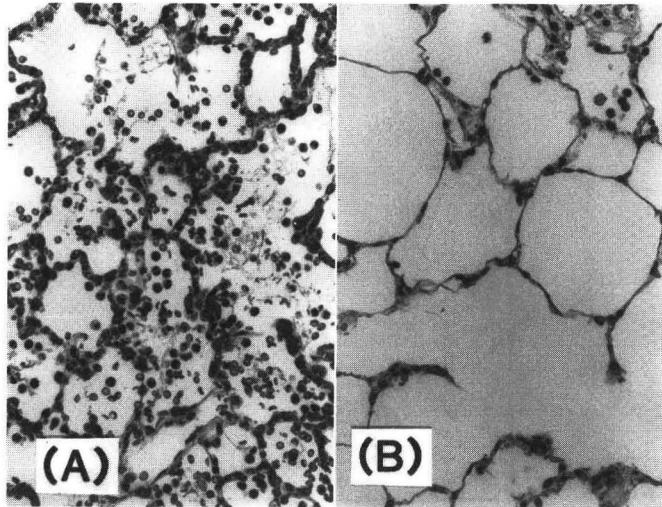


図 5 経気道的にエンドトキシンを投与し ARDS 様の症状を発症させたラットの肺組織像（ヘマトキシリン・エオジン染色,  $\times 400$ ）。

(A)=人工呼吸のみの対照ラット。  
(B)=エンドトキシン投与後 5 時間にサーファクタント補充療法を行ったラット。

トキシン注入後 4~5 時間で  $Pao_2$  は 540 mmHg から 110 mmHg 前後への低下し、その後 3 時間はそのまま推移する（対照群）。一方、Surfactant CK (1.5 ml/kg, 50 mg/ml) を経気道的に補充した群では、 $Pao_2$  が急速に改善し、500 mmHg 前後の値が 3 時間以上保持された。

図 5 は、ラットの肺組織像で、10 cmH<sub>2</sub>O の気管内圧を加えながら、肺動脈よりホルマリンを還流して固定したものである。経気道的にエンドトキシンを投与後、人工呼吸のみで、そのまま経過をみた対照動物 (A) では、肺胞腔が小さく、腔内には硝子膜と思われる物質が出現している。また、各所に白血球が遊走して來ており、肺毛細管うっ血や出血などが認められる。一方、サーファクタントを補充した動物 (B) では、白血球の遊走を認めるものの、肺胞腔は対照群に比べて明らかに大きく、硝子膜や出血はほとんど認められない。

以上の  $Paco_2$  や肺組織所見から、エンドトキシンを経気道的に投与して発症させた ARDS 様の変化には、肺サーファクタントの異常が関与していると結論し得よう。上記のわれわれの実験は、治療を直接の目的にしたものではない。しかし、単純な肺サーファクタント欠損状態でも、放置すれば、血管系を含めた肺全体の荒廃に発展する<sup>15)</sup>。したがって、ARDS の治療や予防にサーファクタント補充療法を併用すれば、治療成績が

向上するものと期待されており、現在は精力的に基礎研究が進められている段階である。

#### 4. 人工呼吸と肺サーファクタント

摘出した動物の肺に対して、PEEP を用いずに人工換気を行うとコンプライアンスが急速に低下して無気肺が発生するが、PEEP を併用して呼気時に一定の残気量を保った場合はコンプライアンスが比較的良く保たれる<sup>16)</sup>。現在この現象は、呼気時に肺胞容量が機能的残気量レベル以下になったとき、サーファクタントのフィルム状構造が過度に圧縮され、分子の排列が変化して活性が劣化することによるものであると説明されている。

同様に、サーファクタントの分子排列に異常が発生するものとして、一定の換気量で長時間の人工呼吸を行うとコンプライアンスが低下する現象があり、人工呼吸が実用化されはじめた当初はかなり問題視された。しかし、間歇的に深呼吸を行って肺胞を拡張すればサーファクタントの正常な分子排列を保てることが判明し、現在用いられている大方の人工呼吸器には間歇的に深呼吸を行わせる装置が付置されている。

呼吸不全患者の管理にしばしば使用される PEEP も、肺サーファクタントに対して種々の影響を及ぼす。まず、PEEP を用いれば、肺胞の過度の収縮が防がれるので、サーファクタント

分子のフィルム状排列構造が保たれ、長期に人工呼吸を行っても活性の劣化が起こりにくい。また、RDSに対してサーファクタント補充療法を行なう際にはPEEPを併用することが一般化しており、PEEPを用いない場合には不十分な効果しか得られないことが実験的にも証明されている<sup>17)</sup>。更に、肺サーファクタントの生成や分泌はアセチールコリン<sup>18)</sup>やピロカルピン<sup>19)</sup>などのコリン作動性薬剤で促進するが、PEEPも副交感神経系を刺激して肺サーファクタントの生成・分泌を促進させると言われている<sup>20)21)</sup>。したがって、肺サーファクタントの分子排列および生成・分泌の面からみても、PEEPは呼吸不全を解消させる方向に働くと言い得よう。

一方、肺胞を過伸展させる過換気を長時間続けても、肺サーファクタントの活性が劣化し、肺コンプライアンスが悪化すると言われている<sup>22)</sup>。この原因に関しては不明な点が多いが、過換気により肺胞上皮や血管内皮細胞に浮腫の生ずることが知られており<sup>23)</sup>、前述した肺水腫液によるサーファクタントの不活性化が関与していると考えられている。

人工呼吸によって肺サーファクタントに異常が生ずる問題は、間歇的に深呼吸を行ったりPEEPを併用することなどによって、あまり心配する必要がなくなり、以前ほど重要視されなくなってきた。しかし、その機序については不明な点が多く、今後の検討はなおざりにできないものと考える。

## 5. おわりに

日本の研究チームによるサーファクタント補充療法の実用化が刺激になって、肺サーファクタントに関する研究は、ここ10年内外の間にめざましく進歩した。しかし、肺サーファクタントの組成を一つとてみても、まだ完全に解明されたとは言えない段階にある。臨床面から種々の問題提起がなされれば、それに呼応して基礎研究も進展するであろう。少なくとも肺サーファクタントの問題に関するかぎり、日本では臨床と基礎をつないで研究を進めていこうとする気運が高まっている。

## 文 献

- 1) Van Golde LG, Batenburg JJ, Robertson B : The pulmonary surfactant system : biochemical aspect and functional significance. *Physiol Rev* 68 : 374-455, 1988
- 2) Possmayer F : A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Respir Dis* 138 : 990-998, 1988
- 3) Kobayashi T, Nitta K, Ganzuka M, et al : Inactivation of exogenous surfactant by pulmonary edema fluid. *Pediatr Res* 29 : 353-356, 1991
- 4) Fuchimukai T, Fujiwara T, Takahashi A, et al : Artificial surfactant inhibited by proteins. *J Appl Physiol* 62 : 429-437, 1987
- 5) Avery ME, Mead J : Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97 : 517-523, 1959
- 6) Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al : Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1 : 55-59, 1980
- 7) 竹内 豊, 安次嶺馨, 小堂欣弥ほか : RDSのサーファクタント補充療法についての多施設共同研究 : II. PSF投与前後の管理についての検討. *周産期医学* 16 : 1541-1548, 1986
- 8) Collaborative European Multicenter Study Group : Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome : an international randomized clinical trial. *Pediatrics* 82 : 683-691, 1988
- 9) 藤原哲郎 : サーファクタント補充療法. *小児内科* 19 : 1723-1727, 1987
- 10) Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al : An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138 : 720-723, 1988
- 11) Holm BA, Matalon S : Role of pulmonary surfactant in the development and treatment of adult respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 69 : 805-818, 1989
- 12) Robertson B : Surfactant inactivation and surfactant replacement in experimental models of ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 35 (Suppl 95) : 22-28, 1991
- 13) Neuhof H : Action and interactions of media-

- tor system and mediators in the pathogenesis of ARDS and multiorgan failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 35 (Suppl 95) : 7-14, 1991
- 14) Enhornung G : Pulsating bubble technique for evaluating pulmonary surfactant. *J Appl Physiol* 43 : 198-203, 1977
- 15) Lachmann B, Robertson B, Vogel J : In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 24 : 231-236, 1980
- 16) Faridy EE, Permutt S, Riley RL : Effect of ventilation on surface forces in excised dog's lungs. *J Appl Physiol* 21 : 1453-1462, 1966
- 17) Kobayashi T, Kataoka H, Ueda T, et al : Effects of surfactant supplement and end-expiratory pressure in lung-lavaged rabbits. *J Appl Physiol* 57 : 995-1001, 1984
- 18) Oyarzun MJ, Clements JA : Ventilatory and cholinergic control of pulmonary surfactant in the rabbit. *J Appl Physiol* 43 : 39-45, 1977
- 19) Brown LAS, Longmore WJ : Adrenergic and cholinergic regulation of lung surfactant secretion in the alveolar type II cell in culture. *J Biol Chem* 256 : 66-72, 1981
- 20) Wyszogrodski I, Kyei-Aboagye K, Taeusch HW Jr, et al : Surfactant inactivation by hyperventilation : conservation by end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 38 : 461-466, 1975
- 21) 盛直久 : 人工換気による肺表面活性物質の動態 : 迷走神経を介した持続陽圧呼吸の効果. 麻酔 30 : 788-795, 1981
- 22) Greenfield LJ, Ebert PA, Benson DW : Effect of positive pressure ventilation on surface tension properties of lung extracts. *Anesthesiology* 25 : 312-316, 1964
- 23) Webb HH, Tierney DF : Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressure. *Am Rev Respir Dis* 110 : 556-565, 1974