

人工サーファクタント補充療法の奏功した 重症呼吸窮迫症候群の超未熟児例

松岡 高史¹⁾ 田中 昌明¹⁾ 遠山 麻里¹⁾
依田 達也¹⁾ 甲藤 一男²⁾ 赤羽 太郎¹⁾

1) 信州大学医学部小児科学教室

2) 信州大学医学部産科婦人科学教室

Surfactant Replacement Therapy in Very Low Birth-Weight Infant with Severe Respiratory Distress Syndrome

Takafumi MATSUOKA¹⁾, Masaaki TANAKA¹⁾

Mari TOYAMA¹⁾, Tatsuya YODA¹⁾

Kazuo KATTO²⁾ and Taro AKABANE¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Obstetrics, Shinshu University School of Medicine*

A case is presented in which a 910-gm male infant with the classical manifestations of the respiratory distress syndrome (RDS) was treated with artificial pulmonary surfactant (PSF). His clinical course clearly demonstrates the effectiveness of PSF. As soon as 120 mg/kg of PSF was instilled via the trachea, oxygenation (a/APO_2) improved dramatically. However, CO_2 elimination only slowly improved, after 12 hours of PSF instillation.

Although patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia have appeared as complications, they have been treated with mefenamic acid and diuretics, respectively.

We describe an important quantitative difference in the efficacy of PSF treatment compared with only mechanical ventilation, and PSF will improve the prognosis of very low birth-weight infants suffering from severe RDS. *Shinshu Med. J.*, 36: 801-806, 1988

(Received for publication July 8, 1988)

Key words: very low birth-weight infant, respiratory distress syndrome, surfactant replacement therapy, mechanical ventilation

超未熟児, 呼吸窮迫症候群, 人工サーファクタント補充療法, 人工換気療法

I 緒 言

新生児医療の進歩に伴い未熟児死亡率は減少してきた。しかし、超未熟児の死亡率は依然として高く、特に肺の成熟度は児の予後を大きく左右する。最近、新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) に対し、人工サーファクタント (PSF) 補充療法が試みられその効果が期待さ

れている¹⁾²⁾。

今回われわれは超未熟児の1例に PSF を投与する機会を得たのでこの症例を中心に報告する。

II 症 例

在胎週数 22 週、出生体重 910g の男児、旅行先で突然陣痛開始し信大分娩部へ入院。アプガースコア 3

Table 1 Clinical data in premature infants

Name	Sex	GA	BW	Diag	Apgar score	Tx	Duration IMV**	Duration oxygen***
Y. B.	F	27	542	RDS, PDA	1/4	MV	9	34
Y. S.	M	31	820	PH	1/5	MV	15	36
S. O.	M	22(27)*	910	RDS, PDA, BPD	6/7	MV, PSF	46	77
A. N.	F	27	882	RDS, PDA, BPD	1/7	MV	69	85

All infants required mechanical ventilation soon after birth and all survived. GA : gestational age (weeks), BW : body weight (gm), RDS : respiratory distress syndrome, PDA : patent ductus arteriosus, BPD : bronchopulmonary dysplasia, PH : pulmonary hemorrhage, PSF : artificial pulmonary surfactant, MV : mechanical ventilation, *Calculated by Dubowitz score, **Duration of mechanical ventilation (days), ***Duration of oxygen therapy (days)

Table 2 Blood gas values before and after instillation of PSF

after PSF (hrs)	-24	-12	0	15 (min)	12	24	48	87
after birth (hrs)	2	14	26		38	50	84	123
PaO ₂ (mmHg)	120.0	47.5	66.2	160.0	71.3	59.2	68.9	83.2
PaCO ₂ (mmHg)	21.2	61.1	71.1	93.2	35.2	45.1	40.7	52.6
pH	7.283	7.227	7.170	7.078	7.393	7.290	7.329	7.199
F _I O ₂	0.95	0.75	0.85	0.85	0.35	0.35	0.35	0.35
MAP (cm H ₂ O)*	13.5	13.0	14.0	14.0	14.0	12.0	13.0	8.8
a/APO ₂ **	0.20	0.11	0.14	0.33	0.39	0.34	0.39	0.51
VI***	0.110	0.210	0.180	0.080	0.069	0.071	0.066	0.037

*MAP=Frequency × (PIP-PEEP)/60 × Inspiratory Time + PEEP **a/APO₂ = PaO₂/PAO₂, PAO₂=F_IO₂ × (barometric pressure minus water vapor pressure) - PaCO₂/0.8. Assumptions were made that barometric pressure was 700mmHg and water vapor pressure 47mmHg. ***VI (ventilatory index) = F_IO₂ × MAP/PAO₂.

点にて出生し、微弱呼吸のため気管内挿管され小児科未熟児室に入院した。

入院時の Dubowitz score では27週相当であり、肺への空気の流入は乏しく全身に浮腫を認めた。また、頸部、頭部には皮下出血があった。入院時検査では、白血球数16,800/mm³、赤血球数345×10⁴/mm³、Hb 12.9g/dl、Ht34.5%、血小板数28.5×10⁴/mm³、TP 2.9g/dl、BUN 12mg/dl、クレアチニン 0.9mg/dl、Na 136mEq/L、K 4.6mEq/L、Cl 108mEq/L、Ca 8.7mg/dl、血糖 146mg/dl、CRP (-)、IgG 567 mg/dl、IgM 20mg/dl。胸部レ線写真より、RDS (BomseI III型)と診断したが、Shake test は未施行であった。入院後直ちに、吸入酸素濃度 (F_IO₂) 0.75、最大吸気圧 (PIP) 20cmH₂O、終末呼吸陽圧 (PEEP)

7 cmH₂O、呼吸回数 (Freq) 40/min、吸気時間 (T_I) 0.75 sec、平均気道内圧 (MAP) 13.5cmH₂O の換気条件にて人工換気療法を開始した。

生後2時間の血液ガス所見は、動脈血酸素分圧 (PaO₂) 120mmHg、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) 21.2 mmHg、pH 7.283 であり、動脈血肺胞気素分圧比 (a/APO₂)³⁾ は0.20 と低値、Ventilatory Index (VI = F_IO₂ × MAP/PaO₂)⁴⁾ は0.11 と重症であった。陥没呼吸は消失せず、やがて PaCO₂ 60mmHg と上昇、a/APO₂ はさらに低下した。血圧は 33/14mmHg と低く、低蛋白血症も認めたため新鮮凍結血漿と濃厚赤血球を輸注し、ドーパミン (10μg/kg/min) を併用したが、血圧は上昇せず、PaO₂ 66.2mmHg、PaCO₂ 71.1mmHg、pH 7.190、a/APO₂ 0.14、VI 0.18 と

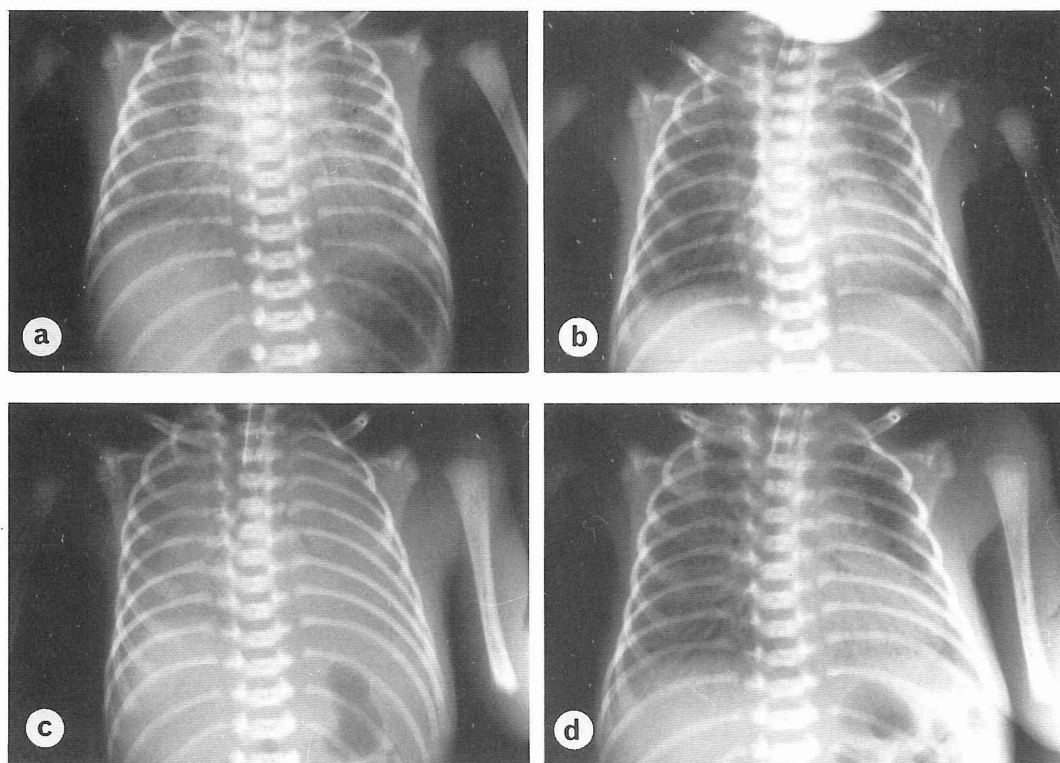


Fig. 1

- a A chest X-ray on admission demonstrates typical changes of hyaline membrane disease.
- b 6 hours after instillation of PSF, the changes have improved.
- c 24 hours after PSF, the film shows so-called "white-out", pulmonary edema, which is due to a shunting effect by PDA.
- d On the next day, the lungs become large and radiolucent.

なった。そこで生後26時間に PSF (120mg/kg) を挿管チューブより気管内注入した。

PSF 注入後の胸部レ線写真では網状顆粒状陰影の消失と気管支透亮像の軽減が認められた。また、PSF 投与後15分の a/APO_2 は0.33, VI は0.08 と改善し、 FI_{O_2} は0.35 まで徐々に前進できたが、 $PaCO_2$ は逆に高値を示した。生後38時間 (PSF 投与後12時間) には、 FI_{O_2} 0.35, PIP 22cmH₂O, PEEP 6cmH₂O, TI 0.5 sec, Freq 60/min, MAP 14.0cmH₂O の換気条件で、 PaO_2 71.3mmHg, $PaCO_2$ 35.9mmHg, pH 7.393, a/APO_2 0.39, VI 0.07 と改善し、陥没呼吸も消失した。

しかし、生後50時間 (PSF 投与後24時間) 過ぎから、脈圧の増大、 $PaCO_2$ の上昇、胸部レ線上の悪化が

みられ、心雑音は聴取されなかったが、動脈管開存症 (PDA) を疑いメフェナム酸 (MA) (2mg/kg) を生後52, 64, 76時間に投与した。MA 投与3回目より胸部レ線上の改善があり、胸郭の動きも良好となり、PIP, Freq, MAP とも低下できた。また、生後104時間にはドーパミンを中止した (Fig. 1, Table 2)。

急性期以後は、bronchopulmonary dysplasia (BPD) を認め、頻回の徐脈やいわゆる bronchospasm like attack⁵⁾ が続き、 $PaCO_2$ も再び高値を示した。日齢40よりテオフィリン、日齢42より利尿剤を併用しその後呼吸状態は安定した。日齢46に抜管に成功し、日齢77には酸素投与を中止した。

現在、1歳であるが未熟児網膜症 (ROP) は治癒し成長神経運動発達とも良好である。

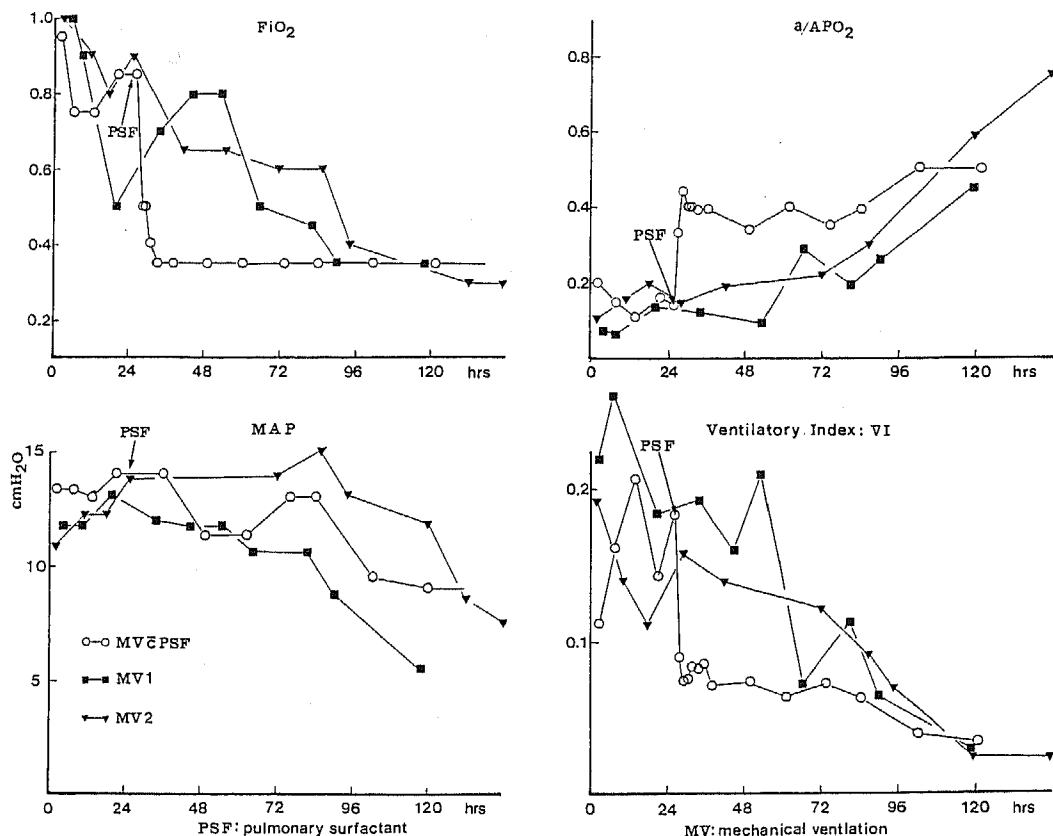


Fig. 2 Comparison of pulmonary functions under PSF treatment (MV and PSF) with those under non-PSF (only MV). PSF : artificial pulmonary surfactant, MV : mechanical ventilation, FiO_2 : inspired oxygen concentration, MAP : mean air pressure, a/APO_2 : arterial/alveolar oxygen tension ratio.

III 考 察

昭和61年6月1日から昭和62年12月31日までの約1年半の間に4例の超未熟児が信大小児科未熟児室に入院した (Table 1)。そのうちの重症 RDS 1例に対し PSF を投与する機会を得た。そこで、同時期に経験した PSF 非投与の自然経過例と比較し、効果について検討を試みた。なお、本例は長野県下における PSF 施行第1例であった。

PSF 投与後、胸部レ線写真では Bomsel III型から Bomsel I型へと改善した。また、 PaO_2 は著明に改善し、 FiO_2 は PSF 投与前には0.85であったが、投与後1時間には0.50となり、投与後4.5時間 (生後30.5時間) には0.35と低下し、再び上昇することはなかつ

た。PSF 非投与の2症例では生後72時間以後によりやく FiO_2 は、0.40以下となりこの間ずっと高濃度酸素にさらされていた。

一方、 $PaCO_2$ は PSF 投与直後から異常高値を示し $PaCO_2$ の改善の得られたのは PSF 投与12時間後であった (Fig. 2, Table 2)。PSF 投与後 $PaCO_2$ が高値であった理由としては、呼吸管理法に問題があったと考えた。今回の症例では、PSF は 110mg (120mg/kg)、約 4 ml を 5 回に分け、体位変換をしながら短時間で気管内に注入したが、この方法⁶⁾では、気道内に存在する PSF は胎便吸引症候群のメコニウムと同様の役割をすと考えられ、PSF 注入直後の気道抵抗は著明に上昇し、肺コンプライアンスの改善もみられるため、時定数は注入前に比べて大きな値を取ることになる⁷⁾⁸⁾。このため、PSF 注入後の換気条件を注

入前と同じにしていたことに問題があったのかもしれない⁹⁾。

a/APO₂ の値は生理的な右左シャント量を推測する指標となる³⁾。PSF 投与後15分より a/APO₂ の改善は著明であった。PSF 非投与例ではサーファクタントの自己産生される生後72時間以後によりやく正常化した。

また、VI は、最重症群 (VI>0.15)、重症群 (VI>0.16)、中等症群 (VI>0.053) と RDS の重症度分類に利用されている¹⁰⁾。本例では、入院時 VI は0.11と重症であり、PSF 投与直前では0.18と最重症となった。投与後の経過では、PSF 投与後15分には0.08と改善したが、投与後48時間は中等症のままであった。PSF 非投与例では、やはり生後72時間以後に改善した (Fig. 2)。

PSF 投与後、一旦全身状態や検査所見の改善が見られたが、生後50時間 (PSF 投与後24時間) 過ぎから再び PaCO₂ の上昇がみられ、それに一致して胸部レ線上に white-out 像が出現した。心雑音は聴取されなかったが症候性 PDA と判断し、prostaglandin 合成阻害剤である MA を投与した。一方、PSF 非投与の2例も PDA を合併した。1例は本例同様心雑音は聴取されなかったが、生後48時間より MA の投与を開始し症状の消失を見、日齢9に抜管、日齢38に酸素投与を中止した。もう1例は心雑音を聴取し、生後66時間より MA を投与したが心雑音は持続し、日齢60に MA を再投与し、心雑音は消失し、日齢69に抜管した。動脈管は胎児期の遺残であり、RDS ではその回復期に左右シャントとなり肺うっ血、左心不全をおこす。本例のように PSF を投与するとそれまで存在していた肺高血圧が突然解消され PDA が顕性化すると考え

られるが、この PDA を早期に診断し治療¹¹⁾することが重要と思われる。

今回、a/APO₂ や VI の改善が従来¹⁾と比較して遅れた要因としては、児自身の未熟性に加え、新生児仮死による低血圧¹²⁾と、さらに PSF 投与前に約24時間の人工換気療法をうけたため、高濃度酸素や陽圧換気による二次的な肺障害¹³⁾が存在していたと考えられた。つまり、本来のサーファクタント欠乏による無気肺に加え、肺胞内への血液成分の漏出、すでに形成された硝子膜による PSF の不均等分布、さらに漏出液によるサーファクタントの不活化¹⁴⁾がおこった可能性である。また、PDA による肺浮腫¹⁵⁾も加わっていたと思われる。

超未熟児の自然経過例では、サーファクタントが自己産生される生後48時間から72時間まで管理できず死亡する例が多い。たとえ救命できたとしても air leak、BPD、頭蓋内出血等の合併症をおこし予後に多大な影響を与える可能性がある。本例では、無呼吸発作や bronchospasm like attack⁵⁾のために抜管が遅れ、酸素投与時間も他の RDS 例に比較して短縮されなかったが、PSF 投与後の酸素化効率は著明であり、特に急性期の呼吸管理が容易であった。

以上 PSF を投与した RDS の超未熟児例を非投与自験例と比較し、その補充療法の有用性が示唆された。しかし、今後は PSF の投与時期、投与方法、投与後の人工呼吸管理等にさらに検討する必要があると思われる。

最後に日頃昼夜の区別なく努力して下さった信大小児科、産科看護婦スタッフならびに PSF を快く提供して下さいました国立小児病院新生児科医長、河野寿夫先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 藤原哲朗, 小西峯生, 南部春生, 小川雄之亮, 新津直樹, 内藤達男, 赤松 洋, 多田 裕, 奥山和男, 仁志田博司, 井村総一, 竹内 豊, 後藤彰子, 志村浩二, 鬼頭秀行, 黒柳允男, 荻野高敏, 藤村正哲, 中村 肇, 竹峰久雄, 仲田永造, 橋本武夫: 新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) に対する Surfactant 補充療法—多施設共同比較対照試験の成績。小児科臨床, 40: 549-568, 1987
- 2) Enhorning, G., Shennen, A., Possmayer, F., Dunn, M., Chen, C.P. and Milligan, J.: Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: A randomized clinical trial. Pediatrics, 76: 145-153, 1985
- 3) Gilbert, R. and Keighley, J.F.: The arterial/alveolar oxygen tension ratio. An index of gas exchange applicable to varying inspired oxygen concentration. Am Rev Respir Dis, 109: 142-145, 1974
- 4) Hallman, M., Merritt, T.A., Jarvenpaa, A.L., Boynton, B., Mannino, F., Gluck, L., Moore, T. and Edwards, D.: Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory dist-

- ress syndrome: A randomized prospective clinical trial. *J Pediatr*, 106: 963-969, 1985
- 5) 内藤達男: RDS の人工換気療法の合併症—PIE と BPD に関連した話題提供 2 つ—。小児科臨床, 37: 1497-1504, 1984
 - 6) 小西峯生, 藤原哲朗, 嶋田泉司, 南部春生, 沢田博行, 新津直樹, 大野 勉, 竹内 豊, 小林道生, 市川秀樹, 赤松 洋, 川上 義, 常井幹雄, 奥山和男, 鈴鹿隆久, 川口 茂, 内藤達男, 秋山和範, 多田 裕, 三科 潤, 渡辺とよ子, 藤井とし, 宇賀直樹, 後藤彰子, 宮本泰行, 松本憲則, 柴田隆, 大場 悟, 志村浩二, 西村拓也, 鬼頭秀行, 犬飼和久, 外園芳美, 小川雄之亮, 戸刈 創, 黒柳允男, 今西雅彦, 竹内 徹, 藤村正哲, 中村 肇, 松尾雅文, 竹峰久雄, 会田道夫, 橋本武夫, 福田清一, 村上直樹, 久米浩太: RDS のサーファクタント補充療法—補充量検討のための Multicenter Randomized study. *小児科臨床*, 39: 161-174, 1986
 - 7) 杉浦正俊, 河野寿夫, 片山正夫, 宮坂勝之: 肺洗浄兔における呼吸コンプライアンスの計時的変化. 第31回未熟児新生児研究会 (1986・香川) 口演
 - 8) 杉浦正俊, 河野寿夫, 片山正夫, 宮坂勝之: 高頻度振動呼吸により換気した成熟兔洗浄肺における surfactant 補充療法の検討: 第23回日本新生児学会 (1987・松江) 口演
 - 9) 満尾玲子, 熊谷忠志, 田中あけみ, 松岡高史, 森田優治, 田村正徳, 河野寿夫: PSF 補充療法—air leak の認められた症例の検討—. *小児科臨床*, 41: 911-915, 1988
 - 10) 竹内 豊, 安次嶺馨, 小堂欣也, 村上直樹, 近藤裕一, 橋本武夫, 近藤 乾, 大西鍾寿, 古川正強, 山崎武美, 仲田永造, 金沢克彦, 竹峰久雄, 中村 肇, 竹内 徹, 岩瀬帥子, 根岸宏邦, 鶴原常雄, 船戸正久, 黒柳允男, 小川雄之亮, 荻野高敏, 鬼頭秀行, 志村浩二, 柴田 隆, 後藤彰子, 小口弘毅, 堀内 勲, 中村敬, 藤井とし, 奥山和男, 赤松 洋, 内藤達男, 井村総一, 白井徳満, 仁志田博司, 多田 裕, 岸本圭司, 新津直樹, 小泉武宣, 小田良彦, 五十嵐 裕, 藤原哲朗, 稲川 昭, 本名 尚, 服部 司: 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
 - 11) 小山耕太郎, 藤原哲朗: 人工サーファクタント補充療法を受けた重症 RDS における PDA の検討. *日本新生児学会雑誌*, 20: 572-582, 1984
 - 12) 小山耕太郎, 葛西健郎, 藤井 裕, 福盛田修, 古賀康嗣, 中村光次, 小西峯生, 千田勝一, 嶋田泉司, 藤原哲朗: Shock in RDS. *周産期医学*, 16: 711-716, 1986
 - 13) Kawano, T., Mori, S., Cybulsky, M., Burger, R., Ballin, A., Cutz, E. and Bryan, A.C.: Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol*, 62: 27-33, 1987
 - 14) Jobe, A., Ikegami, M., Glotz, T., Yoshida, Y., Dikonamolis, E. and Phedbury, J.: Duration and characteristics of treatment of premature lambs with natural surfactant. *J Clin Invest*, 67: 370-375, 1981

(63. 7. 8 受稿)