

## — RDS 克服の歴史 —

新生児呼吸窮迫症候群(Respiratory distress syndrome, RDS)は、在胎32週未満の早産児に多く見られる呼吸障害です。肺は酸素を取り入れ二酸化炭素を排泄するためのガス交換器官で、そのため、肺の末端は、小さな(径200 $\mu$ m、1mmの1/5)、2~3億個もある肺胞が、風船のように膨らんで鈴なりに重なった構造になっています。RDSではこの肺胞を膨らんだままの状態に保てずにしぼんでしまい、結局ガス交換が出来なくなって、重症例では生後数日以内に呼吸不全で死亡してしまいます。

この疾患は1903年にHochheimによって、肺硝子膜症(Hyaline membrane disease、RDSの病理学的な名前です)として初めて記載報告されました。今では、肺サーファクタント欠乏が原因であることが明らかとなり、人工サーファクタント補充療法は新生児医療の分野では日常的な治療法の一つになっていますが、人類がここまでたどりつくには長い苦闘の歴史がありました。RDS研究の大きなbreak throughは、ハーバード大学のMary Ellen Avery先生によるRDSサーファクタント欠乏説の提唱(1959)と、岩手医大の藤原哲郎先生によるヒトでの人工サーファクタント補充療法の成功(1980)の2つだと思いますが、そこに至る道程は、半世紀以上にわたる無数の臨床研究者たちの試行錯誤と、呼吸生理学者たちの基礎研究の積み重ねによって支えられてきたのです。(以下敬称略)。

臨床研究の分野では、サーファクタント欠乏説に到達するまで、羊水吸引説、肺胞毛細血管充血説、肺炎説、左心不全説、肺胞透過性亢進説、酸素中毒説、自律神経調節障害説、フィブリン溶解酵素欠乏説、酸塩基平衡障害説など多くの説が提唱されました。いずれもRDSの本質を突いたものではなかったものでいずれの説も結局は行き詰ってしまうわけですが、ある意味ではその先が行き止まりであることを示すことによって、サーファクタント欠乏説に至る道筋を用意するのに貢献したとも言えます。また、既存の考えだけでは解決できない場合は、患者の病態観察に固執するのではなく、他分野に視野を広げることも大切です。実際にAveryがサーファクタント欠乏説に到達するには、呼吸生理学者とのcollaborationが必要でした。

肺胞の拡張-虚脱に表面張力が関わっていることを最初に示したのは、Kurt von Neergardというドイツ生まれのスイス人生理学者です<sup>1)</sup>。1929年のことです。彼は、液体で満たした動物の肺と、空気の入った肺に、圧力をかけて膨らみ方を比較し、液体で満たした場合の方が弱い力でもよく膨らむので、肺の弾性線維だけによる収縮(液体で充満した場合、表面張力は気体と液体の境目-界面-に働くので、液体で満たせば表面張力は消失する)より、表面張力が加わった場合の収縮(空気が入った場合)の方が強いことを見出しました。また肺組織の抽出液の表面張力が非常に低いことも発見し、正常肺では表面張力を下げる物質(肺表面活性物質、サーファクタント)が存在することを予測しました。さらに

は、新生児の第一呼吸では表面張力に打ち勝つために強い吸気陰圧が必要であり、新生児早期の呼吸障害に表面張力が関わっているのではないかと述べています。その後50年以上にわたるRDS研究の歴史をすでに予測するかのような鋭い洞察力にはまったく頭が下がります。しかしながら、あまりにも画期的で新しい概念はそう簡単には受け入れられないのが世の常です。彼も、なぜか呼吸生理の研究はこれでやめてしまい、先駆者としての悲哀を味わいながら1947年に亡くなっています。

ハーバードのRadfordらによって彼の研究の追試が行われ再評価を受けたのは、彼の死から7年後、1954年のことでした<sup>2)</sup>。その後、まず、イギリスのPattleが1955年に肺切片を生理食塩水中で揉んで生じたmicrobubbleが長時間安定に存在することから、肺胞表面には表面活性物質が存在する可能性を示唆しました<sup>3)</sup>。また、彼はすでに肺硝子膜は表面活性物質欠乏によって血中から浸出してきた成分によって生じるのではないかと述べています。しかし臨床家には、この考えは全く伝わりませんでした（Pattleは毒ガスによる肺浮腫の成因について研究していました。戦争が科学の進歩の後押しをすることは良くあることです）。続いて翌年(1956)には、アメリカのClementsが、Wilhelmy surface film balanceという装置の改良型を用い、肺組織の抽出液を使ってfilm状になった単分子膜を形成させて実際に表面張力を測定し、肺の表面張力は正常では低く、また表面積が小さいほど低くなることを示しました<sup>4)</sup>。（彼は回顧録で、この発見は非常に重要だと思いScienceに投稿したがrejectされてとてもがっかりした、と書いています<sup>5)</sup>）。Clementsはこの表面活性物質をサーファクタントと名付けました。また、それらと相前後して、電子顕微鏡の発達により肺胞表面の被覆層や、肺胞II型細胞中の封入体の存在が報告され、また、生化学的にも肺には、後にサーファクタントの主成分であることが明らかとなるdipalmitoyl-phosphatidylcholine (DPPC、リン脂質の一種です)が豊富に存在することも知られるようになりました。

そのころAveryはRDSの研究で行き詰っていました。そしてついに、彼女はClementsの研究室を訪れます。1957年12月のクリスマス休暇中のことでした。ここから彼らのcollaborationが始まります。1959年、彼女はAmerican Medical Association Journal of Diseases of Childrenという雑誌に歴史的な論文、「無気肺と肺硝子膜症に関連した肺表面張力について」を発表します<sup>6)</sup>。この論文の共著者であるJere Meadもやはり肺生理学者で、1954年にNeergardを'再発見'したRadfordと同じ研究室のメンバーでした。彼女はClementsの装置を用い、肺硝子膜症で死亡した9名の新生児とそれ以外の原因で死亡した新生児の肺組織抽出液の表面張力を測定し、肺硝子膜症では全員最小表面張力が25 dynes/cm以上なのに対し、それ以外の原因で死亡した新生児ではほぼ例外なく25 dynes/cm以下であったことから、肺硝子膜症では肺胞表面張力が高いと結論付けました。これだけきれいなデータが揃えば説得力十分なはずですが、彼女は謙虚にもこの論文

をこう締めくくっています。「サーファクタントが欠乏していることが肺硝子膜症の原因の一つであるという仮説は、今までに提唱された他の要因の重要性を減じるものではなく、いくつかの要因が組み合わさって RDS の病態が形成されるのであろう」。実際この時点では、このサーファクタント欠乏説は多くの学説の一つに過ぎなかったわけです。

その後 Avery のサーファクタント欠乏説は、Clements らによって NIH 主導のもとで 1965-67 年に行われたサーファクタント補充療法の試みへと発展していくのですが、この時にはサーファクタントの主成分である DPPC のみをエアロゾールとして吸入させる方法をとったために満足すべき効果は得られませんでした。しかしながら、このような直接的なヒトでの trial の失敗の影響は大きく、おかげでサーファクタント欠乏説は RDS の表舞台からしばらく姿を消すことになります。

それでも基礎的な研究は黙々と続けられました。まず 1972 年にスウェーデンの Enhörning らが、成熟ウサギの肺から得られた天然型サーファクタントを未熟ウサギの RDS モデルに補充することで肺胞拡張効果が得られることを報告し<sup>7)</sup>、そしてついに 1980 年、Fujiwara らによってヒトの RDS に対するサーファクタント補充の有効性が確認されました<sup>8)</sup>。彼は天然型サーファクタントの有機溶媒抽出物（脂溶性の物質）を DPPC に加えると天然サーファクタントに劣らない表面活性が得られることを見出し、これを臨床応用したために大成功を収めるのですが、後になってこの有機溶媒抽出物には、脂溶性のサーファクタントタンパクである SP-B と SP-C が含まれ、この成分は気管内に注入したサーファクタントが肺胞表面に広がっていくのに不可欠であることが判明します。

この成功によって、サーファクタント欠乏説は完全に息を吹き返し、ついに 1987 年人工肺サーファクタント製剤が発売され一般にも使用できるようになりました。僕が医者になったころにはなすすべもなかった重症 RDS も一瞬で救命できるようになり、まさに夢のようでした。今では人工サーファクタントなしでは新生児医療は成り立たないでしょうが、実は一般の臨床で使われるようになってからまだ 20 年ほどしか経っていないのです。そして今日も人工サーファクタントはたくさんの未熟児たちの命を救っていることでしょう。

#### [参考文献]

- 1) 小林勉. Prof. Kurt von Neergaart の業績 — 肺胞界面現象研究の誕生 50 年を記念して —. 日本界面医学会雑誌 9:62-4, 1978.
- 2) Radford EP. Method for estimating respiratory surface area of mammalian lungs from their physical characteristics. Proc Soc Exp Biol Med. 87:58-61, 1954.
- 3) Pattle RE. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. Nature.

175:1125-6, 1955.

4) Clements JA. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med.* 95:170-2, 1957.

5) Clements JA. Lung surfactant: a personal perspective. *Annu Rev Physiol.* 59:1-21, 1997.

6) Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child.* 97:517-23, 1959.

7) Enhorning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics.* 50:58-66, 1972.

8) Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* Jan 12;1:55-9, 1980.

9) Avery ME. Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: the story of discovery. *Am J Respir Crit Care Med.* 161:1074-5, 2000.

10) 藤原哲郎. 肺のバブル物語 –人工サーファクタントへの道程–. *ミクروسコピア.* 12:76-85, 1995.

11) 吉田清一. 肺の界面現象の変遷. *日本界面医学会雑誌* 10:1-5, 1979.