

# 肺洗浄ウサギに対するサーファクタント補充療法と終末呼気陽圧呼吸(PEEP)の効果

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9048">http://hdl.handle.net/2297/9048</a>

## 肺洗浄ウサギに対するサーファクタント補充療法と 終末呼気陽圧呼吸 (PEEP) の効果

金沢大学医学部麻酔学教室 (主任: 村上誠一教授)

片岡久範

(昭和58年1月17日受付)

肺洗浄法により、サーファクタント欠乏動物モデルをつくり、これを用いて間欠的陽圧呼吸 (intermittent positive pressure breathing, 以下 IPPB と略) 下にサーファクタント補充療法を行った場合と終末呼気陽圧 (positive end-expiratory pressure, 以下 PEEP と略) を加えた場合の呼吸機能改善効果を検討した。成熟ウサギ (2.3~3.5 kg) 34 羽をベントバルビタールで麻酔したのち気管切開孔より気管内挿管し、動・静脈路確保ののち、胸部 X 線撮影、コンプライアンスの測定、血液ガス分析などを実施した。肺洗浄には 37°C にあたためた生理食塩水を体重 1 kg あたり 25 ml ずつ気管内に注入したのち排除するという方法を用いた。1 回の洗浄操作には 40~60 秒間を要し、これを 10 分間隔で 5 回くりかえした。洗浄操作完了後ウサギをサーファクタント補充群と非補充群とに 2 分し、さらに両群を IPPB 下に 3 cm 水柱の PEEP を加えた群 (以下 PEEP 群と略) と、加えずに zero end-expiratory pressure (以下 ZEEP と略) とした群 (以下 ZEEP 群と略) とに 2 分した。すなわち第 1 群は ZEEP 群、第 2 群は PEEP 群、第 3 群はサーファクタント補充+ZEEP 群、第 4 群はサーファクタント補充+PEEP 群とした。なお、サーファクタントの補充には、ブタの肺胞洗浄液から抽出した天然のサーファクタントを電解質液 (0.45% NaCl+0.02% CaCl<sub>2</sub>) に懸濁して 13 mg/ml の濃度に調整し、その 10 ml を気管内に注入する方法を用いた。非補充群にはサーファクタントを含まない上記の電解質液 10 ml を同様に注入した。また呼吸条件は、吸気時気管内圧を 20 cm 水柱、呼吸回数を 1 分間 30 回、吸気/呼気時間比を 0.66 とし 100% 酸素を吸入させた。第 1 群は全例肺洗浄後 2 時間以内に死亡し、PaO<sub>2</sub> の低下、PaCO<sub>2</sub> の上昇、アシドーシス、コンプライアンスの低下、肺圧量曲線の平低化などがみられた。第 2 群と第 3 群ではいずれも PaO<sub>2</sub> の上昇、生存時間の延長が認められたが、回復生存に至ったものはなかった。第 4 群での PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、動脈血 pH、コンプライアンス、肺圧量曲線、胸部 X 線写真などは、すべて他の 3 群よりも良好な所見を示し、この群の動物は回復生存し得た。以上の結果から、肺サーファクタント欠乏状態に対しては、PEEP とサーファクタント補充療法を併用すると最も良い治療効果がもたらされるものと結論された。

---

**Key words** surfactant, supplement therapy PEEP, lung lavage

---

呼吸管理の進歩とともに、従来ならば不幸な転帰をとったと考えられる各種の重篤な疾患でも、治癒生存せしめ得たという報告が増えている。しかし、肺サーファクタントが欠乏したり、性能劣化がおこったような症例では、一般的な呼吸管理法だけで症状を好転させ得ない場合がある。サーファクタントは肺胞表面に存在し、表面張力を低下させ肺胞の虚脱を防止する物

質であり、その欠乏や性能劣化は広範な無気肺の発生をもたらし、重篤な呼吸不全を招く。

このような病態に対しては、従来から、呼気終末に陽圧をかける positive end-expiratory pressure (以下 PEEP と略) を併用した人工呼吸が有効であるといわれてきた<sup>1)~3)</sup>。しかし、PEEP を併用しても状態を改善できない場合があり、より有効な治療法の開発が望

---

Effects of Surfactant Supplement and Positive End-expiratory Pressure in Lung Lavaged Rabbits. Hisanori Kataoka, Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University.

まれている。近年、気道を介して外部からサーファクタントを注入するという、サーファクタント補充療法の有効性を示唆する報告がなされている<sup>6)</sup>。今回著者は、成熟ウサギに肺洗浄操作を施して作製した肺サーファクタント欠乏動物モデルを用い、サーファクタント補充療法と PEEP の効果、ならびに両者を併用した場合の効果を検討したので報告する

#### 対象および方法

成熟ウサギ(体重 2.3~3.5 kg) 34羽を使用し、ケタラル 30 mg/kg の筋注と硫酸アトロピン 0.1 mg の筋注で麻酔を導入したのち、ペントバルビタール 30 mg/kg の筋注による維持麻酔下に図 1 のような setup で実験を行った。すなわち背臥位で実験台上に固定後、気管切開孔より挿管したチューブを従圧式のレスピレーターに接続し、実験終了時まで 100% 酸素を用いて間欠的陽圧呼吸 (intermittent positive pressure breathing, 以下 IPPB と略) を行った。呼吸条件は吸気時気管内圧を 20 cm 水柱、呼吸回数を 1 分間 30 回、吸気/呼気時間比を 0.66 に設定した。なお、気管内圧を持続的に測定できるように気管内チューブには側孔をつけ、圧トランスデューサーに接続するとともに、呼吸側蛇管にはベネディクト型レスピロメーターを接続し定期的に換気量をチェックできるようにした。ついで、血圧のモニター用と採血用に大腿動脈にカニューレ挿入するとともに、輸液と薬剤注入用に耳静脈にもカニューレ挿入を行った。

実験中は 1 時間おきに 0.5 mg の臭化パクロニウムを筋注して動物を非動化するとともに、必要に応じて

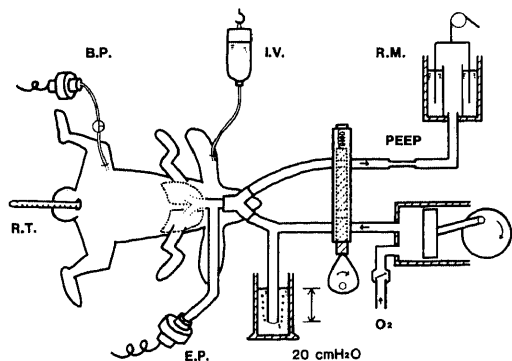


Fig. 1. Experimental setup.

B. P.: Blood pressure, I. V.: Intravenous line, R. T.: Rectal temperature, R. M.: Respirometer, E. P.: Endotracheal pressure, PEEP: Positive end-expiratory pressure.

ペントバルビタール 10~20 mg を追加筋注して麻酔深度を一定に保った。このほか、直腸温を測定しながら適宜電気毛布を用いて 37°C 前後に体温を保持した。なお洗浄直前に利尿薬(フロセמיד 10 mg)を筋注した。また、洗浄操作によりアシドーシスが発生するので、全被検動物に対し、2% 重炭酸ナトリウム液を 8 ml/h の速度で持続的に点滴静注した。さらに動脈血の base excess が、-6.0 mEq/l 以下の値を示したものには、7% 重炭酸ナトリウム液を 4~6 ml あて追加静注投与した。

実験準備が完了し、動物の全身状態が安定した時点で動脈血採血を行い、肺洗浄前の PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, base excess, ヘモグロビン濃度などを Rediometer 社製 ABL 2 型血液ガス自動分析器により測定した。また、同時に全コンプライアンスの測定を行った。これには、まず筋弛緩薬で非動化した動物の肺に、機能的残気量レベルから 50 ml の空気を注入していったん肺を拡張させた。その後注入空気の半量 (25 ml) を排除して 15 秒間換気を止めた際、残りの 25 ml が肺内に残存していると仮定し、その時の気管内圧から全コンプライアンスを以下の式で計算した<sup>6)</sup>。

$$\text{全コンプライアンス} = \frac{25 \text{ (ml)}}{\text{気管内圧 (cm 水柱)}}$$

つぎに、肺洗浄前の胸部正面腹背方向の X 線撮影を行った。X 線撮影装置は日立シリウス 100 型ポータブル X 線撮影機を使用し、撮影条件は 43 kV, 4 mA, 距離 100 cm とした。

肺洗浄操作には、25 ml/kg の 37°C にあたためた生理食塩水を気管内に注入したのち、すみやかに排除するという方法を用いた。1 回の肺洗浄操作には 40~60 秒間を要し、この間動物は無呼吸状態におかれたが、洗浄操作中に死亡した動物はなかった。このような肺洗浄操作は 10 分間隔で 5 回行った。

洗浄操作完了後ウサギを、呼吸終末時に 3 cm 水柱の陽圧を気管内に加えた positive end-expiratory pressure 群 (PEEP 群) と、呼吸終末時の気管内圧を 0 cm 水柱にした zero end-expiratory pressure 群 (以下 ZEEP 群と略) とに 2 分した。さらに両群をサーファクタント補充群と非補充群に 2 分した。すなわち第 1 群はサーファクタント非補充+ZEEP 群 8 例、第 2 群はサーファクタント非補充+PEEP 群 7 例、第 3 群はサーファクタント補充+ZEEP 群 11 例、第 4 群はサーファクタント補充+PEEP 群 8 例とした。

補充用サーファクタントは、新鮮なブタの摘出肺から洗浄法によって採取した。すなわち、ブタの 1 側肺を約 800 ml の生理食塩水で洗浄し、約 500 ml の洗浄液を回収した。回収液を 100×g, 4°C で 10 分間遠心し細胞成分を取り除いたのち、上清を 2,000×g, 4°C で 60

分間冷却遠心し、白色無構造の沈渣を採取した。この沈渣はいわゆる white layer と呼ばれるものであり、強い表面活性を示すことから天然の肺サーファクタントを多量に含んだ分画であると考えられている<sup>7)</sup>(図 2)。したがって今回はこの white layer を補充用サーファクタントとして実験に使用した。

第 3 群、第 4 群に対しては、補充用サーファクタントを 0.45% NaCl と 0.02% CaCl<sub>2</sub> を含んだ電解質液に懸濁して約 13 mg/ml (乾燥重量) の濃度に調整し、その 10 ml を肺洗浄完了の 5 分後に気管内に注入するというサーファクタント補充療法を行った。一方、非補充群 (第 1 群、第 2 群) に対しては、同時点でサーファクタントを含まない上記の電解質液 10 ml を気管内に注入した。注入に際しては、サーファクタントあるいは電解質液が肺全体にいきわたるように、注入直後からアンブバッグ (AMBU bag) による強制呼吸を約 30 秒間おこなうとともに、体位変換をくりかえした。注入操作終了とともに PEEP 群 (第 2 群、第 4 群) に対してはレスピレーター呼吸側に狭窄部をつくり、終末呼吸時の気管内圧が 3 cm 水柱になるようにした (図 1)。

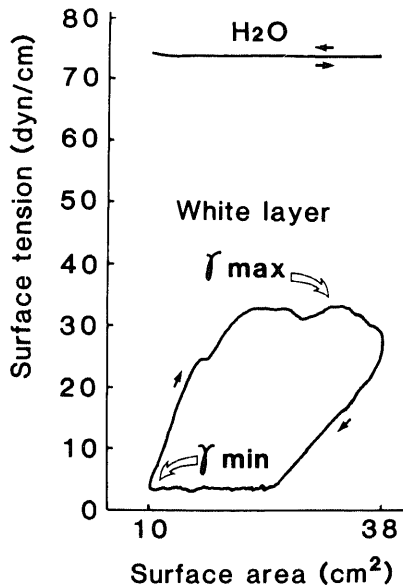


Fig. 2. Surface area - surface tension diagram of water and crude lung surfactant (white layer) which was supplemented into the rabbits. Subphase=0.9 % NaCl と 0.02 % CaCl<sub>2</sub>, Surfactant concentration=130 mg/dl, Subphase temperature=37°C, Cycling speed=0.3 cycle/min,  $\gamma_{\min}$ =minimum surface tension,  $\gamma_{\max}$ =maximum surface tension.

注入操作終了時を起点とし、その 30 分後の時点で血液ガスと全コンプライアンスを測定し、それ以降は 60 分ごとに測定をくりかえした。なお、肺洗浄操作完了直後と、サーファクタントあるいは電解質液注入の 30 分後とに洗浄前と同一条件で胸部 X 線撮影を実施した。

サーファクタント補充後 12 時間以上生存した動物は、その時点で致死量のペントバルビタールを静注して屠殺した。途中で死亡した場合には死亡時点で実験を終了した。死亡後肺を摘出し、肉眼的観察ののち気管内圧と肺気量との関係、つまり圧量曲線を測定した。圧量曲線は気管内圧を 30 cm 水柱まであげて肺泡を十分ふくらませたのち徐々に脱気してゆき気管内圧が 10, 5, および 0 cm 水柱になった時点でのおおの肺気量を求めて作製した。なお、0 cm 水柱時の肺内残気量は、肺標本を生理食塩水中に沈めた時の浮力から求めた。

なお、ウサギの肺洗浄液は総注入量に対する回収量の割合を求めるとともに、各洗浄回ごとの回収液について面積-表面張力ダイヤグラムを測定した。測定は、modified Wilhelmy balance (アコマ医科工業株式会社) を用い、高田ら<sup>7)</sup>の方法に従って実施した。すなわち、肺洗浄液を 37°C に保ったテフロン槽内に 10 分間静置したのち、10 cm<sup>2</sup> から 38 cm<sup>2</sup> の間に設定した測定面積を 0.3 cycle/min の速度で連続 cycling させながら、X-Y レコーダーを用いて面積-表面張力ダイヤグラムを記録した。また同時に、紙送り型レコーダーにより表面張力の経時変化も記録した。10~12 cycle めの面積-表面張力ダイヤグラムから最小表面張力 ( $\gamma_{\min}$ ) および最大表面張力 ( $\gamma_{\max}$ ) を求めた。また Clements ら<sup>8)</sup> に従い、以下の式から肺洗浄液の stability index (以下 S.I. と略) を計算した。

$$S.I. = \frac{2 (\gamma_{\max} - \gamma_{\min})}{\gamma_{\max} + \gamma_{\min}}$$

さらに、面積-表面張力ダイヤグラムで囲まれた部分の面積から、表面活性の一つの指標である hysteresis を求めた。

White layer (補充用サーファクタント) についても、その in vitro での活性をみるための面積-表面張力ダイヤグラムを測定した (図 2)。測定は modified Wilhelmy balance を用い、ウサギの肺洗浄液の場合と同様の方法で行った。すなわち 0.9% NaCl と 0.02% CaCl<sub>2</sub> を含む電解質液 100 ml に white layer 130 mg (乾燥重量) を懸濁させ、テフロン槽内に入れて 37°C に保ちつつ測定面積を cycling させながら測定した。White layer の  $\gamma_{\min}$  は  $8.4 \pm 4.7$  dyn/cm,  $\gamma_{\max}$  は  $30.8 \pm 1.7$  dyn/cm, S.I. は  $1.12 \pm 0.33$ , hysteresis は

11.3±1.8 erg/cm<sup>2</sup>であり、肺サーファクタントとして十分な活性を有するものと判定された<sup>7)</sup>。

各時点における血液ガス分析値、コンプライアンス値、および圧量曲線については、スミルノフ棄却限界1%以下のものを棄却したのち、2群間の比較はStudentのt分布検定を行い、3群間以上の比較は分散分析を行った。いずれも危険率5%以下を有意差とした。

## 成 績

### I. 生存時間

ZEEPのみの第1群では肺洗浄後2時間以内に全例が死亡した。PEEPを加えた第2群およびサーファクタント補充を行ったのちZEEPのままとした第3群では、半数が死亡するまでの時間はそれぞれ5時間15分および4時間22分であった。一方、サーファクタント補充

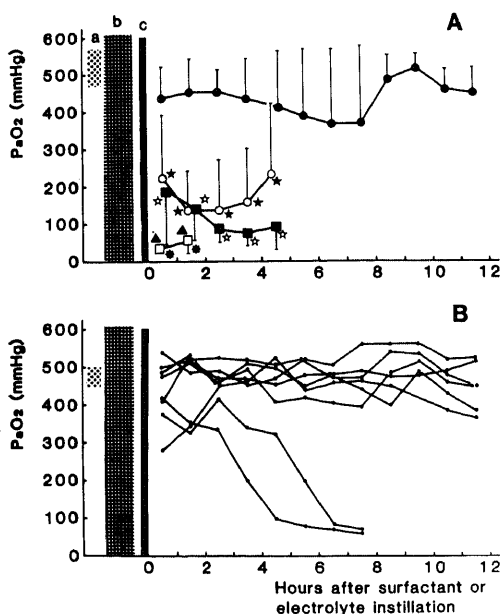


Fig. 3. A. Sequential changes of PaO<sub>2</sub> (mean±S. D.)

□=group 1 (electrolyte+ZEEP) (n=8), ■=group 2 (electrolyte+PEEP) (n=7), ○=group 3 (surfactant+ZEEP) (n=11), ●=group 4 (surfactant+PEEP) (n=8), a=PaO<sub>2</sub> before lung lavage (mean±S. D.), b=lung lavage, c=surfactant or electrolyte instillation,

Presentations of the mean and S. D. values of each group except group 4 were terminated when half of the rabbits died.

▲=group 1 vs group 2, 3 (p<0.05), \* =group 1 vs group 4 (p<0.05), ☆=group 2 vs group 4 (p<0.05), ★=group 3 vs group 4 (p<0.05), B. Each sequential change of PaO<sub>2</sub> in group 4.

と PEEP を併用した第4群では8例中6例が12時間以上生存した(図3~図6)。

### II. 血液ガス所見

#### 1) 動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>)

4つの群でのPaO<sub>2</sub>の平均値と標準偏差を図3-Aに示した。なお、第4群のみ個々のウサギのPaO<sub>2</sub>の推移を図3-Bに示した。洗浄前のPaO<sub>2</sub>は全例450~600 mmHgの間にあった。肺洗浄と気管内注入操作ののち、第1群のPaO<sub>2</sub>は他の3つの群と比較して有意に(p<0.05)低く、100 mmHg以下となり、全例2時間以内に死亡した。第2群のPaO<sub>2</sub>は時間とともに低下する傾向を示し、純酸素で人工呼吸をしているにもかかわらず2時間30分目以降はすべて200 mmHg以下を示した。第3群ではPaO<sub>2</sub>の値にばらつきがめだつたものの平均値で150~200 mmHgの値を示した。第4群ではサーファクタント補充後2時間30分間は全例が300 mmHg以上のPaO<sub>2</sub>を保持しており、8例中6例は12時間後でも400 mmHg以上のPaO<sub>2</sub>を保持した。しかし、3時間後と5時間後にPaO<sub>2</sub>の低下しはじめたものが1例ずつみられた。第1群と第2ないし第3群との比較では、全経過を通じて有意(p<0.05)の差がみられ、第2ないし第3群と第4群間にも有意差(p<0.05)がみられた。したがって、サーファクタントの補充はPaO<sub>2</sub>の上昇をもたらしたといえる。さらに、PEEPを併用することにより、確実に高いPaO<sub>2</sub>を保持できるとい

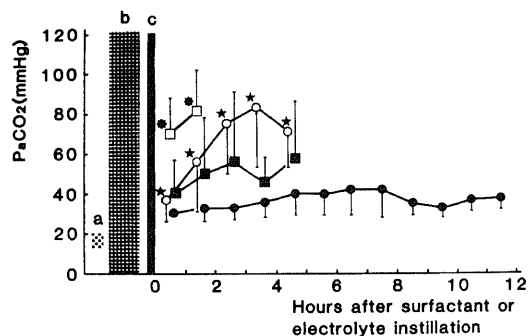


Fig. 4. Sequential changes of PaCO<sub>2</sub> (mean±S. D.)

□=group 1 (electrolyte+ZEEP) (n=8), ■=group 2 (electrolyte+PEEP) (n=7), ○=group 3 (surfactant+ZEEP) (n=11), ●=group 4 (surfactant+PEEP) (n=8), a=PaCO<sub>2</sub> before lung lavage (mean±S. D.), b=lung lavage, c=surfactant or electrolyte instillation,

Presentations of the mean and S. D. values of each group except group 4 were terminated when half of the rabbits died.

\* =group 1 vs group 4 (p<0.05), ★=group 3 vs group 4 (p<0.05)

う結果を得た。

2) 動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO<sub>2</sub>)

4つの群での PaCO<sub>2</sub>の変化を図4に示した。PaCO<sub>2</sub>に関しては、PaO<sub>2</sub>ほど明らかな差はみとめられなかった。すなわち、第1群と第3群では時間とともに上昇する傾向がみられた。第2群では個々のデータにばらつきはあったものの上昇傾向は軽度であった。一方、第4群では、40 mmHg 前後に PaCO<sub>2</sub>が保たれていた。第1群と第4群間および第3群と第4群間の比較ではそれぞれ有意差 (p<0.05) が認められた。しかし、第2群と第4群との間には統計学的有意差はみられなかった。

3) 動脈血 pH

図5に4つの群での pHの変化を示す。実験中、重炭酸ナトリウムの投与により pH および base excess の補正がおこなわれているので各群間の比較は困難である。しかし、第1, 2, 3群では、全例に対し重炭酸ナトリウム持続点滴以外に single shot (7%重炭酸ナトリウム液で4~6 ml)による追加補正を余儀なくされた。一方、第4群の8例中6例には追加投与を必要としなかった。第4群では重炭酸ナトリウムの投与量が少いにもかかわらず、動脈血 pH は 7.40 前後を保持し、base excess の平均値は -4 mEq/l 以下を示さず他の3つの群より有意 (p<0.05) に高い値を示した。

III. 全コンプライアンス

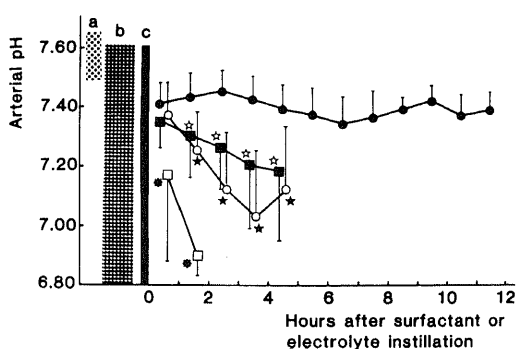


Fig. 5. Sequential changes of arterial pH (mean ± S. D.)

□=group 1 (electrolyte+ZEEP) (n=8), ■=group 2 (electrolyte+PEEP) (n=7), ○=group 3 (surfactant+ZEEP) (n=11), ●=group 4 (surfactant+PEEP) (n=8), a=arterial pH before lung lavage (mean ± S. D.), b=lung lavage, c=surfactant or electrolyte instillation

Presentations of the mean and S. D. values of each group except group 4 were terminated when half of the rabbits died.

\* =group 1 vs group 4 (p<0.05), ☆ =group 2 vs group 4 (p<0.05), ★ =group 3 vs group 4 (p<0.05)

図6にコンプライアンスの経時的变化を示す。第1, 2, 3の3つの群のコンプライアンスはいずれも洗浄前の値の約1/2に低下したまま改善傾向を示さなかった。一方、第4群のコンプライアンスは他の3つの群より有意に (p<0.05) 良い値を示し、洗浄前の値を若干下まわる程度に保たれた。

IV. 胸部 X 線所見

写真1は第4群において肺洗浄前、洗浄完了後、およびサーファクタント補充30分後に撮影した胸部 X 線像である。(A)の洗浄前の写真に比べ、(B)の洗浄後ではびまん性の陰影が全肺野をおおい、心肺境界は不明瞭になっている。(C)では肺野のびまん性陰影が減少し、心肺境界も明瞭になっている。サーファクタントを補充しなかった第1, 2群では、肺野のびまん性陰影は減少しなかった。また第3群でのびまん性陰影は、サーファクタント補充後若干減少したが PEEP を併用した第4群ほど明瞭な変化ではなかった。

V. 摘出肺の肉眼的所見

実験終了と同時に肺を摘出した。写真2は第2群と第4群の肺をともに5 cm 水柱の気管内圧をかけた状態で示したものである。左側に示す第2群の肺は全体が肝様を呈しており、含気はほとんど認められない。右側は第4群のものでサーファクタント補充後 PEEP を併用した肺である。後葉部は白っぽくふくらんでおり、含気が認められる。なお、一部には肝様のところも存

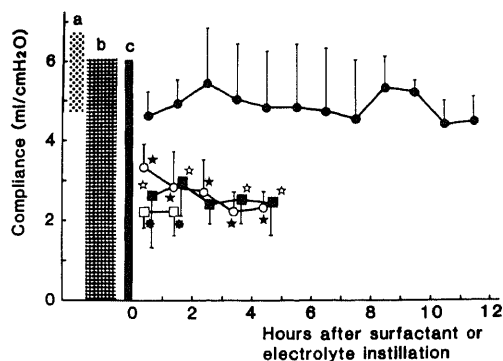


Fig. 6. Sequential changes of compliance (mean ± S. D.)

□=group 1 (electrolyte+ZEEP) (n=8), ■=group 2 (electrolyte+PEEP) (n=7), ○=group 3 (surfactant+ZEEP) (n=11), ●=group 4 (surfactant+PEEP) (n=8), a=values of compliance before lung lavage (mean ± S. D.), b=lung lavage, c=surfactant or electrolyte instillation

Presentations of the mean and S. D. values of each group except group 4 were terminated when half of the rabbits died.

\* =group 1 vs group 4 (p<0.05), ☆ =group 2 vs group 4 (p<0.05), ★ =group 3 vs group 4 (p<0.05)

在しており、この部にはサーファクタントが到達しなかったものと考えられる。第1群の肺は提示していないが、第2群と同様に肝様を呈していた。また、第3群の肺も含気性が乏しく、肝様といってよいものであった。すなわち、第4群での肺だけが十分な含気性を保っていた。

摘出肺の重量は、第1, 2, 3, 4群間で有意な差を認めなかった。しかし、別の実験において肺洗浄を

おこなわずに屠殺したウサギの摘出肺（非洗浄肺）の重量にくらべて、いずれの群の肺も重量が有意に( $p < 0.05$ )増加していた(表1)。

#### VI. 摘出肺の圧-量曲線

図7は気管内圧と肺気量の関係を減圧時に測定したものである。すなわち、30 cm 水柱まで加圧して肺をふくらませたのち、徐々に減圧して気管内圧が10, 5, 0 cm 水柱になった時点での肺気量を示したものである。

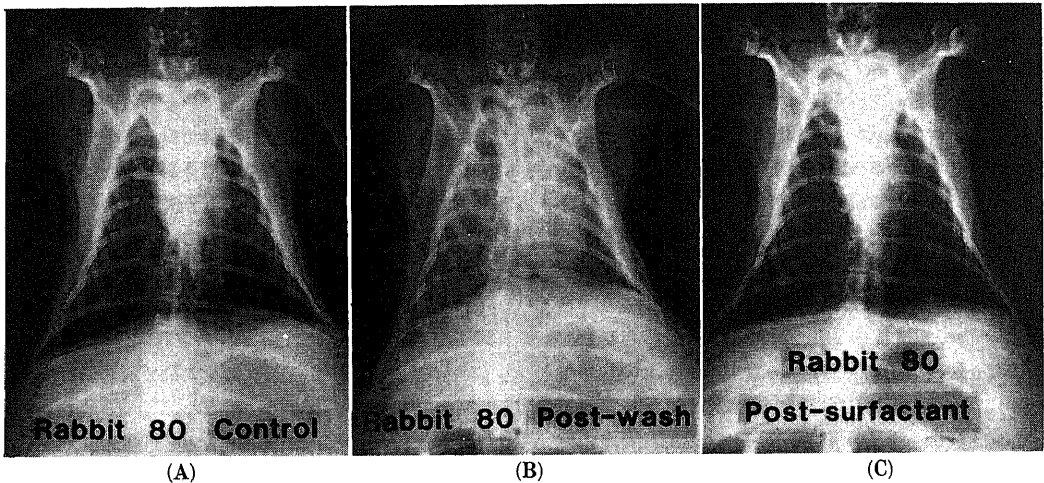


Photo. 1 The chest roentgenogram of a rabbit in group 4.

(A)=before the lung lavage, (B)=just after the lung lavage, (C)=Thirty minutes after the instillation of the lung surfactant and PEEP application.

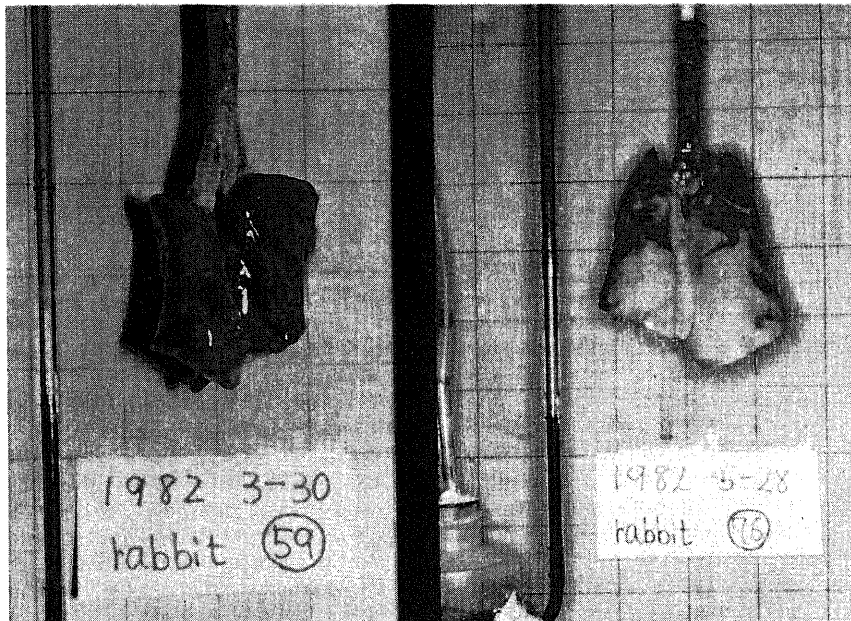


Photo. 2 Excised rabbit lungs at 5 cmH<sub>2</sub>O of transpulmonary pressure.

left=the lung of rabbit in group 2, right=the lung of rabbit in group 4.

Table 1. Weight of excised lungs

	Weight (g)	
group 1	22.8±3.0	(n = 8)
group 2	23.8±3.9	(n = 6)
group 3	24.7±3.7	(n = 11)
group 4	23.8±3.2	(n = 7)
non lavaged lung	11.8±2.0#	(n = 9)

(mean±S.D.)

#=non lavaged lung vs group 1, 2, 3, 4 (p<0.05). Significant difference was not found among the group 1, 2, 3, 4.

第1, 第2, および第3群の3つの群の間には統計的有意差はみとめられなかった。一方, 第4群では他の3つの群に比して有意に (p<0.05) 多い含気量が認められた。

VII. 肺洗浄時の循環状態

生理食塩水の肺内注入により一過性に血圧が低下し, 頻脈となる傾向がみられ, 排液時には血圧や脈拍がもとに復する場合が多かった。しかし, 洗浄操作を重ねるにつれて, このような血圧, 脈拍の変動は少なくなった。

考 察

今回の実験で, 肺洗浄後 ZEEP で換気したウサギは PaO<sub>2</sub> が低下して短時間に死亡した。それに対し, PEEP を加えた人工呼吸を行うとともにサーファクタント補充も行うと, 生存時間が延長し肺機能が著明に改善した。

肺洗浄を行うと, 肺胞内に液体が貯留するため呼吸面積の減少がおこる。また, 洗浄液が吸収されるために循環血液量の増大もおこり得る。しかし, 肺サーファクタントの減少が呼吸不全の発生により重大な影響をおよぼすものと考えられる。

吉田ら<sup>9)</sup>はウサギに肺洗浄をくり返し, 洗浄液中の肺サーファクタントの量を測定している。その結果, 4~5回の洗浄で70~80%, 10回の洗浄では90%以上のサーファクタントが洗い出されることを認めている。Huber ら<sup>10)</sup>はイヌの左肺を生理食塩水で5回洗浄したところ, 肺サーファクタントが洗い出されるため, 肺胞の安定性や肺コンプライアンスが24時間にわたって低下したと報告している。小田ら<sup>11)</sup>はイヌに肺洗浄を行うとサーファクタントが洗い出されるため, 肺の圧量曲線が平低下したことを認めている。その際のサーフ

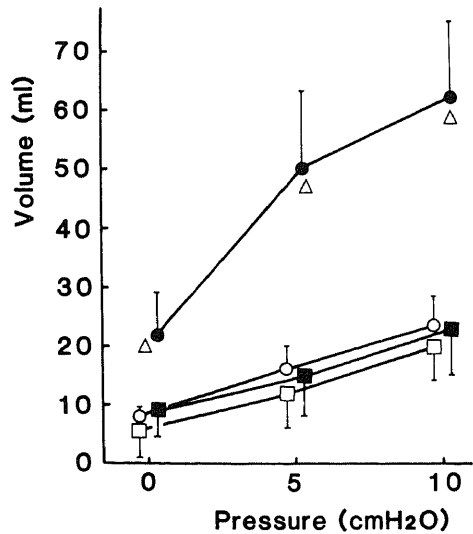


Fig. 7. Deflation pressure - volume relationships for excised lungs of rabbits (mean±S. D.)

□=group 1 (electrolyte+ZEEP) (n=8), ■=group 2 (electrolyte+PEEP) (n=7), ○=group 3 (surfactant+ZEEP) (n=11), ●=group 4 (surfactant+PEEP) (n=8), △=group 4 vs group 1, 2, 3 (p<0.05)

Significant difference was not found among the group 1, 2, 3.

ァクタント洗い出し率は, はじめの1ないし2回目の洗浄操作時に大きく, 3回目以降の洗い出し率は減少したと報告している。Fujiwara ら<sup>12)</sup>は, 成熟ヒツジの場合5~6回の肺洗浄で大部分のサーファクタントが洗い出されると述べており, 10回目以降は洗浄液中にサーファクタントが証明できなかったと報告している。Lachmann ら<sup>13)</sup>は成熟モルモットに肺洗浄を行い, 機能的残気量の減少, PaO<sub>2</sub>の低下, PaCO<sub>2</sub>の上昇あるいはコンプライアンスの低下を認めている。Wetton ら<sup>14)</sup>は, イヌに肺洗浄を行うと, 洗浄側のX線透過性が減少し, 正常にもどるまでに24~72時間を要したと述べている。

今回の実験では, 肺洗浄を5回行った。回収された液は総注入量の89~91%であった。Wilhelmy balanceで測定した各洗浄回数ごとの表面活性を表2に示す。洗浄回数を重ねるにつれてγ<sub>min</sub>の上昇, hysteresisの減少, stability indexの低下などがみられ, 4回目, 5回目の洗浄液には表面活性がほとんど認められない。すなわち, 5回の洗浄で大部分の肺サーファクタントが洗い出されたものと判定される。事実, サーファクタント非補充+ZEEP群(第1群)のウサギでは, 生存時間の短縮, PaO<sub>2</sub>の低下, PaCO<sub>2</sub>の上昇, アシドーシ



Table 2. Surface activity on each number of lung washing

	Number of washing				
	1	2	3	4	5
$\gamma_{\min}$ (dyn/cm)	8.8±7.3	23.3±8.1	30.1±9.5	35.3±7.5	39.8±2.3
$\gamma_{\max}$ (dyn/cm)	31.2±5.3	38.4±10.4	48.2±6.2	50.6±5.6	54.1±2.9
S. I.	1.23±0.54	0.47±0.32	0.49±0.26	0.37±0.15	0.30±0.04
hysteresis (erg/cm <sup>2</sup> )	8.7±1.9	4.4±2.7	3.9±2.5	3.6±1.2	3.3±1.1

(mean±S.D.) (n=9)

 $\gamma_{\min}$ =minimum surface tension $\gamma_{\max}$ =maximum surface tension

$$\text{S.I.}=\text{stability index}=\frac{2(\gamma_{\max}-\gamma_{\min})}{\gamma_{\max}+\gamma_{\min}}$$

ス、全コンプライアンスの低下、胸部 X 線写真所見の悪化などが認められた。これらの結果から、5回の洗浄によってウサギは肺サーファクタント欠乏状態におちいったものと判断し得よう。

ところで、肺胞の表面では気体と液体(肺胞被覆層)が接しており、そこには表面張力が作用している。表面張力は、液体の表面積をできるだけ小さくしようとする力であるから、肺胞の表面張力は肺胞を収縮させる方向にはたらいているものと思われる。表面張力によって生ずる肺胞の収縮力は、全体の収縮力(肺組織と表面張力による収縮力の合計)の2/3ないし3/4を占めるといわれている<sup>15)</sup>。肺サーファクタントは表面張力を減少させる物質であるから、肺洗浄後のようにサーファクタントの欠乏や、性能の劣化がおこれば肺胞を収縮させる力が増大する。したがって、吸気時に肺胞を十分に拡張させるためには、強い胸腔内陰圧が必要となり、また呼気時には肺胞は容易に虚脱する。このことから、一回換気量の減少、肺内シャントの増大、コンプライアンスの低下、機能的残気量の減少などがおこり、その結果低酸素血症、高炭酸ガス血症、代謝性アシドーシスなどがみられるようになる。

近年、肺胞蛋白症、誤嚥、重症気管支喘息などに対して肺洗浄の有効なことが示唆されている<sup>16)17)</sup>。しかし先に述べたように、肺洗浄は肺サーファクタントを洗い出してしまい、呼吸不全をもたらすので、必ずしも安全な操作とはいえない。また特発性呼吸窮迫症候群(idiopathic respiratory distress syndrome, 以下 IRDS と略)では、肺サーファクタントの欠如により重篤な呼吸不全がおこることはよく知られている<sup>11)~13)18)</sup>。その他、過換気<sup>19)~22)</sup>、肺動脈塞栓<sup>23)</sup>、有毒物質の吸入<sup>24)</sup>、細菌感染<sup>24)</sup>、誤嚥<sup>25)</sup>、ショック<sup>26)27)</sup>、体外循環(post perfusion lung syndrome)<sup>28)</sup>などの際におこる呼吸不全も、サーファクタントの欠乏ないし性能劣化と密

接な関係があるとされている。このような疾患や病態では、いずれも重篤な呼吸不全が起こるが、現状では治療の困難なことが多い。

以上のようなサーファクタント欠乏状態に対して、PEEP を用いた呼吸管理の有効性が示唆されている<sup>20)</sup>。PEEP とは、呼気終末時においても気管内圧を陽圧のままにとどめるような人工呼吸法であり、機能的残気量の増加、虚脱肺胞への換気の再開、肺血流の再分布、airway closure の防止、シャントの減少、肺浮腫の軽減などをもたらすとされている<sup>20)</sup>。したがって、PEEP は呼気相において肺胞が容易に虚脱に陥りやすい病態に対しては理にかなった治療法といえる。

また Wyszogrodski 氏<sup>19)</sup>は、PEEP には肺サーファクタントの合成や分泌を促進させる効果があると報告している。すなわち、過換気を行った際、呼気終末時に圧を加えない ZEEP では肺サーファクタントの性能が障害されたのに対し、2.5 cm 水柱の PEEP を併用すると肺サーファクタントの性能は正常域内に保たれたとしている。ZEEP、PEEP、PEEP+迷走神経切断などが肺サーファクタントの生合成や分泌に与える影響をウサギで検索した盛の実験では、過換気を行った際、ZEEP ではサーファクタントの分泌は増大するにもかかわらず不活性化も進み、結局、コンプライアンスは低下したと述べられている<sup>20)</sup>。しかし PEEP を用いと、迷走神経を介する刺激により肺サーファクタントの合成がより高まり、分泌が不活性化を上まわる結果コンプライアンスが正常域内に保たれたと報告されている<sup>20)</sup>。

今回の実験において、第2群すなわち PEEP を加えた群では、第1群の ZEEP 群と比較して肺機能の改善効果がある程度認められた。すなわち、PEEP 群の半数死亡時間は平均で約4時間延長し、PaO<sub>2</sub>も ZEEP 群に比べて有意に(p<0.05)上昇した。しかし、コンプライアンス、肺圧量曲線、胸部 X 線写真所見などに好転

はみられなかった。以上より、PEEP の呼吸不全改善効果は若干認められるものの満足できるものではなかった。

サーファクタントは、10 時間前後でその半量が新たなものと交替するとされている<sup>31)32)</sup>。したがって、必要量のサーファクタントが生産されるまでの間、外部から投与したサーファクタントで代行できれば、サーファクタント欠乏ウサギは回復生存し得るものと考えられる。最近、サーファクタントが欠如している IRDS の患児に対し、Fujiwara ら<sup>4)</sup>、小林ら<sup>5)</sup>によりサーファクタント補充療法が試みられている。これはサーファクタントの懸濁液を気道を介して注入し、肺胞表面を再被覆する治療法であり、IRDS に対して非常に有効な方法であると報告されている。

今回の実験で ZEEP 群 (第 1 群) とサーファクタント補充 + ZEEP 群 (第 3 群) とを比較すると、後者では半数死亡時間は平均 3 時間延長した。また PaO<sub>2</sub> に関して、前者は 100 mmHg、後者は 150~200 mmHg の値を示し両群間には有意差 (p<0.05) を認めた。しかし PaCO<sub>2</sub>、コンプライアンスおよび肺圧量曲線に関しては両群間に有意差が認められなかった。以上より、サーファクタント補充による延命効果は認められたが、生存したものがいないという点で満足できる結果とはいえなかった。これは、ZEEP では平均気道内圧が低くなるため、補充したサーファクタントが肺胞まで十分到達できなかったことによるものと考えられる。

以上述べてきたように、PEEP あるいはサーファクタント補充療法のいずれか一方を用いただけでは十分な肺機能改善効果がみられなかった。しかし、両者を併

用した第 4 群では 8 例中 6 例が 12 時間以上にわたって 400 mmHg 以上の PaO<sub>2</sub> を保ち、回復生存したものと考えられた。PaCO<sub>2</sub> やコンプライアンスについても良好な値を持続的に示した。また胸部 X 線写真、摘出肺所見、肺圧量曲線などでも、他の群に比較して著しく良い結果が得られた。このことから、サーファクタント欠乏状態に対しては PEEP を用いた呼吸管理とともにサーファクタント補充療法を併用してやれば、呼吸状態を著しく改善できることが証明された。

今回の実験では、ウサギにブタのサーファクタントを補充した。しかし、表 3 に示すように、今回用いたサーファクタント中には 33.5% のタンパク質が含まれており、異種タンパクによる副作用の発生が危惧される。このため、このサーファクタントをそのまま臨床に使用することには大きな問題がある。現時点では、肺サーファクタントの組成と性能の関係は十分に解明されていない。すなわち、肺サーファクタントは脂質とタンパク質の結合したリポプロテインであり、タンパク質が表面活性に重要な役割を果たしているとする説<sup>33)34)</sup>と、ジパルミトイルフォスファチジルコリン (dipalmitoylphosphatidylcholine) を主成分とする脂質のみからなり立っており、タンパク質は関係がないとする説<sup>35)36)</sup>とが対立している。しかし、最近 Kokubo ら<sup>37)</sup>は、合成脂質のみを組合せただけで、ある程度効果のある人工サーファクタントが作成できたと報告しており、実用化に向けての研究が期待される。

今回の実験で、PEEP とサーファクタント補充の両方を行った第 4 群でも、8 例中 2 例では実験の途中から PaO<sub>2</sub> の低下がおこり回復生存に至らしめることができなかった。補充に用いたサーファクタントは、使用前にその表面活性を Wilhelmy balance で測定しており、この 2 例に投与されたサーファクタントの活性がとくに低かったとは考えがたい。

また、サーファクタントの投与量も十分であったと考えられる。ちなみに、今回の実験で注入したサーファクタントの量は 130 mg (乾燥重量) である。野崎ら<sup>38)</sup>は、表面活性を示すために必要なサーファクタントの量は肺胞の単位表面積あたり 0.58~1.15 μg/cm<sup>2</sup> であると報告している。また、Fujiwara ら<sup>39)</sup>は、肺サーファクタントの主成分である phospholipid の量は、ウサギの肺表面積 1 cm<sup>2</sup> あたり 0.57 μg であると報告している。一方、今回投与したサーファクタント 130 mg 中の phospholipid の量は総量 75 mg である。ウサギの肺表面積を 21,000 cm<sup>2</sup> と概算すると<sup>19)</sup>、本実験に用いたサーファクタントの全部が肺胞表面に広がったと仮定した場合、単位表面積あたりのサーファクタントの量は 6.2 μg/cm<sup>2</sup> であり、phospholipid の量で計算すると 3.6

Table 3. Composition of white layer (supplemented lung surfactant)

	W/W%
Phosphatidylcholine . . . . .	41.2
Phosphatidylserine . . . . .	6.3
Phosphatidylethanolamine . . . . .	3.6
Sphingomyelin . . . . .	2.1
Unidentified Phospholipids . . . . .	5.6
Cholesterol . . . . .	4.9
Triglyceride . . . . .	1.2
Free fatty acid . . . . .	1.5
Protein . . . . .	33.5
Total	99.9

The lipid composition of the white layer was determined with thin-layer chromatography, its protein content with amino-acid analysis.

$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となる。したがって、投与量としては十分であったと考えられる。

途中で  $\text{PaO}_2$  が低下した第4群の2例では、死亡後肺を摘出したところ肝様を呈して含気のない部分が同じ群の他の6例に比べて多く認められた。肺は解剖学的には複合管状胞状腺であり<sup>40)</sup>、気管は2分岐を23回前後くり返し肺胞にいたるといわれている<sup>41)</sup>。このような閉鎖腔へ液体を注入するときには、残存気体に邪魔されて泡だつことが予想される。すなわち、サーファクタントが肺胞にまで十分到達しなかったほかに、泡立ったサーファクタントによって気道が閉塞されたため、途中から  $\text{PaO}_2$  が低下した可能性が大きい。

このことより、サーファクタント補充療法を臨床に応用するためには、いかにしてサーファクタントを肺胞のすみずみにまで到達させるかという投与方法も重要な問題であると考えられる。経気道的にサーファクタントを投与方法には、aerosol化したものを吸入させる nebulization 法と、液体に懸濁したものを気管内チューブを介して直接 instillation する方法とが考えられる。Ikegami ら<sup>42)</sup>は摘出肺にサーファクタントを補充した際、直接注入法ではサーファクタント欠乏摘出肺の肺圧量曲線を著明に改善することができたが、nebulization 法では肺圧量曲線を改善することができなかったと報告している。今回の実験では、Ikegami らの報告にもとずき直接注入法を用い、良い結果を得ることができた。しかし、前述したように肺全体にサーファクタントがゆきわたらない場合がみられた。この欠点は注入量を増せば解決することができるかもしれない。しかし呼吸不全を呈している患者の気道内に大量の液体を注入するということは一時的にせよ気道閉塞をもたらす、状態を悪化させる可能性がある。投与方法の工夫も、今後の重要な研究課題の一つである。

サーファクタントは、水に溶解せずコロイド状になっている。したがって、注入したサーファクタントが肺胞にまで到達するにはサーファクタント懸濁液の粒子の大きさが問題となる。今回の実験では、塩化カルシウムがサーファクタントの表面吸着速度を増大させることによって<sup>43)</sup>表面活性を高める<sup>44)</sup>という小林らの報告にもとずき、0.02%の塩化カルシウムを添加した。しかし、カルシウムイオンは脂質の極性部と結びつき<sup>45)46)</sup>、サーファクタントのコロイド粒子を大きくする可能性が指摘されている。つまり、サーファクタントの活性を増大させるために塩化カルシウムを加えたことが粒子の増大を招き、これによって肺胞への到達性が悪くなったという可能性も考えられる。肺胞のすみずみまでサーファクタントを到達させるという点に関して、カルシウム添加の是非を検討し直すことが必要

であろう。

なお、サーファクタントの活性や肺胞への到達性とは別に、サーファクタント懸濁液の浸透圧についても検討する余地が残っている。一般に淡水溺水の場合は、肺に入った水は急速に血中や肺組織中に移行するといわれている。一方海水の場合は、高浸透圧のために逆に血漿中から肺胞へ水が移動するといわれている<sup>47)~51)</sup>。今回の実験では、細胞外液より低い浸透圧の水溶液中にサーファクタントを懸濁して用いた。すなわち、この溶液は0.45% NaCl と0.02%  $\text{CaCl}_2$  を含んでおり、浸透圧は約160 mOsm/l で、細胞外液の浸透圧(約300 mOsm/l)のほぼ1/2である。これは、サーファクタント懸濁液が肺へ注入された後、溶媒だけがすみやかに循環系に吸収され、サーファクタントがより有効に肺胞表面を被覆するように配慮したためである。

今回の実験終了後、摘出された肺の重量はどの群も23 g 前後であり、洗浄操作を加えなかったウサギの肺重量(12 g 前後)の約2倍であった(表1)。このことは、肺胞内に水分が貯留した、あるいは肺組織に浮腫が発生した可能性を示しており、肺洗浄のためにおこったものと考えられる。しかし低浸透圧の液を肺に注入したことが原因となった可能性も否定できないので、サーファクタントを懸濁する液の浸透圧についても検討の余地が残されている。

前述したように、1982年末現在においてはごく限られた施設で IRDS のみを対象にしてサーファクタント補充療法の臨床治験が開始されているにすぎない。それによって、本療法の有効性は証明されたとはいうものの、まだ完成されたものとはいいがたく、補充に用いたサーファクタントの組成や投与方法には上述のように多くの問題点が残されている。これらを検討するために、現在使用されている実験モデルは主として帝王切開で娩出した動物の未熟胎仔である<sup>52)~54)</sup>。たしかに未熟胎仔は IRDS の実験モデルとして適当なものである。しかし、未熟胎仔の管理は非常に困難であり、たとえサーファクタント補充療法が効を奏しても呼吸不全以外の原因で死亡するという報告が多い<sup>53)54)</sup>。したがって、未熟胎仔を用いてサーファクタント補充療法の効果を長時間にわたって追跡することは不可能といってもよい。すなわち、サーファクタント補充療法の効果持続時間は、未熟胎仔を使用した実験では判定が困難である。また、未熟胎仔モデルでは採血量も限られているため、効果判定の決め手となる血液ガスの経時的変化をモニターすることも至難である。

一方、今回の実験のように、成熟動物を使ってサーファクタント補充療法の効果を検討した報告はほとんどみあたらない。未熟胎仔を使ったモデルと比べて、

今回著者が使用した実験モデルでは長時間の観察が可能であるという点と血液ガスを頻りに検査できるという点で優れていると考えられた。

以上の実験結果から、成人のサーファクタント欠乏状態に対しても、PEEP を加えた人工呼吸にサーファクタント補充療法を併用することによって、呼吸機能が著しく改善されるものと推定された。

## 結 論

肺洗浄を施したウサギを用い、PEEP を付加した人工呼吸とサーファクタント補充療法の効果を検索し、以下の結論を得た。

1) 5回の肺洗浄後 ZEEP のみで換気した第1群のウサギは、全例が2時間以内に死亡し、純酸素による人工呼吸下でも  $\text{PaO}_2$  は 100 mmHg を下まわった。この呼吸不全の原因は、サーファクタントが洗い出されたためと結論された。

2) 肺洗浄後のウサギに 3 cm 水柱の PEEP を付加した人工呼吸を行った第2群では、第1群よりも  $\text{PaO}_2$  が有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇し、半数生存時間も5時間15分に延長した。しかし、コンプライアンスや肺圧量曲線は好転しなかった。このことより、PEEP はサーファクタント欠乏状態に対し若干の効果を示すものの、十分なものではないと結論された。

3) サーファクタント補充療法のみを行った第3群では、第1群と比較して  $\text{PaO}_2$  が有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇し、半数生存時間も4時間22分に延長した。しかし、コンプライアンスや肺圧量曲線は好転しなかった。このことより、サーファクタント補充療法を単独で行っても十分な効果が得られないものと結論された。

4) サーファクタント補充療法と PEEP を併用した第4群の場合、血液ガス所見、コンプライアンス、肺圧量曲線、胸部 X 線像などがいずれも正常所見近くまで好転し、動物は回復生存したものと判定された。このことより、サーファクタント欠乏状態に対しては、サーファクタント補充療法と PEEP を付加した人工呼吸が最も有効であると結論された。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師村上誠一教授に深く感謝いたします。また終始、直接の御指導を賜りました小林勉助教授に深く感謝いたします。また本研究の遂行にあたり御協力をいただきました高田善則氏、小久保雅之氏ならびに麻酔学教室の諸先生方に対し厚く御礼申し上げます。

## 文 献

1) 小川雄之亮：肺表面活性その基礎と臨床(中村監

修、吉川・吉田・佐竹編)、第1版、297-316頁。東京、真興交易医書出版部、1977。

2) 岩井誠三・尾原秀史・杉山大典・中村肇：新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) の治療。ICU と CCU, 2, 101-110 (1978)。

3) Farrell, P. M. & Avery, M. E.: Hyaline membrane disease. Am. Rev. Respir. Dis., 111, 657-688 (1975)。

4) Fujiwara, T., Maeta, H., Chida, S., Morita, T., Watabe, Y. & Abe, T.: Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. Lancet, 1, 55-59 (1980)。

5) 小林勉・片岡久範・村上誠一・春木伸一：試作サーファクタント (surfactant CK) による新生児呼吸窮迫症候群の治療経験。日界面医学会誌, 12, 1-6 (1981)。

6) 佐々木孝夫：換気とガス交換。臨床医, 7, 641-643 (1981)。

7) 高田善則・小林勉・片岡久範・村上誠一・小久保雅之：肺サーファクタント由来物質の表面活性に対する温度と湿度の影響。日界面医学会誌, 13, 128-134 (1982)。

8) Clements, J. A., Hustead, R. F., Johnson, R. P. & Gribetz, I.: Pulmonary surface tension and alveolar stability. J. Appl. Physiol., 16, 444-450 (1961)。

9) 吉田清一・荒井達夫：肺の Surfactant に関する最近の知見。臨床生理, 1, 344-359 (1971)。

10) Huber, G. L., Edmunds, L. H. Jr & Finley, T. N.: Effect of experimental saline lavage on pulmonary mechanics and morphology. Am. Rev. Respir. Dis., 104, 337-347 (1971)。

11) 小田慎一・本松研一・財津昭憲：0.9%食塩水による実験的肺洗浄の肺表面活性および圧-量特性に及ぼす影響。医学と界面活性, 5, 31-38 (1974)。

12) Fujiwara, T., Adams, F. H., Sipos, S. & El-Salawy, A.: "Alveolar" and whole lung phospholipids of the developing fetal lamb lung. Am. J. Physiol., 215, 375-382 (1968)。

13) 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)。

14) Wetton, R., Velasquez, B. J. & DuBois, A. B.: Lung washings in living dogs: Surface activity in sedimentary fraction. J. Appl. Physiol., 22, 372-376 (1976)。

15) Neergaard, K. V.: Neue Auffassungen über

- einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. *Z. Gesamte Exp. Med.*, **66**, 373 - 394 (1929).
- 16) 後藤幸生・明石学・石川清・中村不二雄・清田豊秋・小川雄之亮・牧紀衛: Whole-lung lavage 法のテクニックに関する分類法と洗浄効率・安全面からの検討. *麻酔*, **31**, 19 - 28 (1982).
- 17) 吉川清・南孝雄: 肺表面活性その基礎と臨床 (中村監修, 吉川・吉田・佐竹編), 第1版, 359 - 363頁. 東京, 真興交易医書出版部, 1977.
- 18) Avery, M. E.: The lung and its disorders in the newborn infant, 2d ed., p 191 - 233. Saunders, Philadelphia, 1974.
- 19) Wyszogrodski, I., Kyei - Aboagye, K., Tausch, H. W. Jr. & Avery, M. E.: Surfactant inactivation by hyperventilation: Conservation by end - expiratory pressure. *J. Appl. Physiol.*, **38**, 461 - 466 (1975).
- 20) 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).
- 21) McClenahan, J. B. & Urtnowski, A.: Effect of ventilation on surfactant, and its turn over rate. *J. Appl. Physiol.*, **23**, 215 - 220 (1967).
- 22) Kobayashi, T., Kishizuchi, S. & Murakami, S.: Sympathetic influence on alveolar surface activity in hyperventilated dog. *J. Appl. Physiol.*, **44**, 327 - 332 (1978).
- 23) Sutnick, A. I., Miller, L. D., Cronlund, M. M. & Donnelly, A. J.: Lung lipid metabolism and surface tension phenomena following pulmonary embolism. *Ann. Surg.*, **170**, 839 - 847 (1969).
- 24) 佐竹辰夫・龍華一男: 肺表面活性その基礎と臨床 (中村監修, 吉川・吉田・佐竹編), 第1版, 53 - 63頁. 東京, 真興交易医書出版部, 1977.
- 25) 吉田清一: 肺における表面張力, 胆汁の影響. *日胸疾患会誌*, **12**, 103 (1974).
- 26) Henry, J. N., McArdle, A. H., Bounous, G., Hampson, L. G., Scott, H. J. & Gurd, F. N.: The effect of experimental hemorrhagic shock on pulmonary alveolar surfactant. *J. Trauma*, **7**, 691 - 726 (1967).
- 27) Harrison, L. H. Jr., Hinshaw, L. B., Coalson, J. J. & Greenfield, L. J.: Effects of E. coli septic shock on pulmonary hemodynamics and capillary permeability. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **61**, 795 - 803 (1971).
- 28) Nahas, R. A., Melrose, D. G., Sykes, M. K. & Robinson, B.: Post - perfusion lung syndrome. Role of circulatory exclusion. *Lancet*, **2**, 251 - 256 (1965).
- 29) 吉田清一: 肺表面活性その基礎と臨床 (中村監修, 吉川・吉田・佐竹編), 第1版, 337 - 338頁. 東京, 真興交易医書出版部, 1977.
- 30) 沼田克雄: 新麻酔科学 (稲田編), 第1版, 319 - 332頁. 東京, 医歯薬出版, 1982.
- 31) Tierney, D. F. & Young, S. L.: Pulmonary surfactant and dipalmitoyl lecithin. *医学と界面活性*, **4**, 127 - 132 (1973).
- 32) 吉田清一: 肺表面活性物質と Apo 蛋白. *医学のあゆみ*, **117**, 570 - 577 (1981).
- 33) King, R. J. & Clements, J. A.: Surface active materials from dog lung. II. Composition and physiological correlations. *Am. J. Physiol.*, **223**, 715 - 726 (1972).
- 34) Frosolono, M. F., Charms, B. L., Pawlowski, R. & Slivka, S.: Isolation, characterization, and surface chemistry of a surface - active fraction from dog lung. *J. Lipid Res.*, **11**, 439 - 457 (1970).
- 35) Steim, J. M., Redding, R. A., Hauck, C. T. & Stein, M.: Isolation and characterization of lung surfactant. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **34**, 434 - 440 (1969).
- 36) Scarpelli, E. M. & Colacicco, G.: Absence of lipoprotein in pulmonary surfactants. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **7**, 275 - 286 (1970).
- 37) Kokubo, M., Yoshida, T., Takada, Y., Kataoka, H., Kobayashi, T. & Murakami, S.: Trial preparations of artificial surfactant. 第15回日本界面医学会学術研究会 発表抄録集, 18 - 19 (1982).
- 38) 野崎正彦・南孝雄: 肺表面活性物質と臨床. *肺と心*, **19**, 172 - 179 (1972).
- 39) Fujiwara, T., Adams, F. H., Nozaki, M. & Dermer, G. B.: Pulmonary surfactant phospholipids from turkey lung: Comparison with rabbit lung. *Am. J. Physiol.*, **218**, 218 - 225 (1970).
- 40) 本陣良平: 組織学入門, 第4版, 263 - 264頁, 東京, 南山堂, 1973.
- 41) Weibel, E. R.: Morphometrics of the lung, p 299. In W. O. Fenn & W. Rahn (ed.), *Handbook of physiology*, section 3, Respiration, volume I, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1964.
- 42) Ikegami, M., Hesterberg, T., Nozaki, M. &

Adams, F. H.: Restoration of lung pressure-volume characteristics with surfactant: Comparison of nebulization versus instillation and natural versus synthetic surfactant. *Pediatr. Res.*, **11**, 178 - 182 (1977).

43) 小林勉・片岡久範・村上誠一: 肺サーファクタント由来物質の生理的濃度における表面吸着速度. 日界面医学会誌, **12**, 77 - 82 (1981).

44) 小林勉・岸榎進次郎: 肺胞洗浄液抽出脂質の表面活性におよぼす電解質, とくに  $\text{CaCl}_2$  の影響. 日界面医学会誌, **11**, 1 - 7 (1980).

45) Engen, R. L., Pflieger, R. C. & Henderson, R. F.: Influence of cations, sialic acid and pH on the expansion of films of canine lung surfactant. *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, **83**, 863 - 870 (1975).

46) Shan, D. O. & Schulman, J. H.: Binding of metal ions to monolayers of lecithins, plasmalogen, cardiolipin, and dicyetyl phosphate. *J. Lipid Res.*, **6**, 341 - 349 (1965).

47) 馬場英昭・稲見浩三: 救急医療と麻酔. 臨麻, **5**, 1273 - 1282 (1981).

48) Giammona, S. T. & Modell, J. H.: Drowning by total immersion. Effects on pulmonary surfactant of distilled water, isotonic saline, and sea water. *Am. J. Dis. Child.*, **114**, 612 - 616 (1967).

49) Ruiz, B. C., Calderwood, H. W., Modell, J. H. & Brogdon, J. E.: Effect of ventilatory pat-

terns on arterial oxygenation after near-drowning with fresh water: A comparative study in dogs. *Anesth. Analg.*, **52**, 570 - 576 (1973).

50) de Boer, J., Biewenga, T. J., Kuipers, H. A. & den Otter, G.: The effects of aspirated and swallowed water in drowning: Sea-water and fresh-water experiments on rats and dogs. *Anesthesiology*, **32**, 51 - 59 (1970).

51) Modell, J. H., Moya, F., Williams, H. D. & Weibley, T. C.: Changes in blood gases and  $\text{A-aDO}_2$  during near-drowning. *Anesthesiology*, **29**, 456 - 465 (1968).

52) 藤原哲郎・前多治雄・千田勝一・森田友明・伊東範夫・瀬野尾章: 新生児呼吸窮迫症候群 (RDS) に対する人工 surfactant liposomes の経気道補充療法, 第 1 報, 人工 surfactant の試調製と未熟ウサギ胎牛 pulmonary mechanics に対する効果. 小児臨, **32**, 1335 - 1342 (1979).

53) Enhörning, G., Grossman, G. & Robertson, B.: Tracheal deposition of surfactant before the first breath. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **107**, 921 - 927 (1973).

54) Adams, F. H., Towers, B., Osher, A. B., Ikegami, M., Fujiwara, T. & Nozaki, M.: Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. I. Clinical and autopsy findings. *Pediatr. Res.*, **12**, 841 - 848 (1978).

**Effects of Surfactant Supplement and Positive End-Expiratory Pressure in Lung-Lavaged Rabbits** Hisanori Kataoka, Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **92**, 63 - 76 (1983)

**Key words:** Surfactant, Supplement therapy, PEEP, Lung lavage.

#### Abstract

The effects of surfactant supplement and positive end-expiratory pressure (PEEP) were studied in 34 rabbits in which lung surfactant was depleted through lung lavage. The adult rabbit (2.3 - 3.5 kg) was anesthetized with pentobarbital and the trachea was cannulated through tracheotomy. After the artery and the vein were cannulated, arterial blood gas findings and static total compliance were measured, and chest roentgenograms were taken. Then, physiological saline (25 ml/kg), kept at  $37^\circ\text{C}$ , was poured into the trachea and withdrawn after 40 - 60 seconds to wash out the lung surfactant. The bilateral whole lung lavages were repeated 5 times, at 10 minutes' intervals. Five minutes after the 5th lavage, each animal was classified into four

groups. In group 1, no PEEP (zero end-expiratory pressure = ZEEP) and no surfactant supplement were applied. In group 2, PEEP but none of the surfactant supplement was applied. In group 3, surfactant supplement, but none of PEEP (ZEEP), was applied. In group 4, both PEEP and surfactant supplement were applied. For the surfactant supplement, crude lung surfactant which was extracted from lung lavage fluid of pigs, was used suspending it in electrolyte solution (0.45% NaCl + 0.02% CaCl<sub>2</sub>) at a concentration of 13 mg/ml, and 10 ml of the suspension was instilled into the trachea. To the non-surfactant supplement group (group 1 & 2), the same volume of electrolyte solution was instilled. After these procedures, all the animals were ventilated with 100% oxygen by a pressure pre-set respirator. The peak inspiratory pressure, frequency, and inspiratory/expiratory ratio were set at 20 cmH<sub>2</sub>O, 30 beats/min, and 0.66 respectively. All the rabbits of group 1 died within 2 hours after the lavage exhibiting severe hypoxia, hypercapnia, acidosis, and reduction of the compliance. Deterioration of the pressure-volume relationship of the excised lung was also detected. In group 2 and 3, some increase of PaO<sub>2</sub> was seen and the animals lived longer than those in group 1, yet they could not survive. In group 4, values of the PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, arterial acid-base status, compliance, chest roentgenographic finding, and the pressure-volume relationship of the excised lungs improved significantly. Most of these animals could survive. It is concluded from these findings that the combining of surfactant supplement and PEEP brings about favorable therapeutic effects on the surfactant depleted status.