



A new artificial placenta with a centrifugal pump: Long-term total extrauterine support of goat fetuses

坂田, 雅宏

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1998-01-14

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2191

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002191>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍） さか た まさ ひろ 坂 田 雅 宏 （兵庫県）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学位記番号 博ろ第1609号

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位授与の日付 平成10年1月14日

学位論文題目 A new artificial placenta with a centrifugal pump: Long-term total extrauterine support of goat fetuses
（遠心ポンプを用いた新しい人工子宮－山羊胎仔を用いた長期子宮外胎仔保育の試み－）

審査委員 主査 教授 岡 田 昌 義
教授 中 村 肇 教授 伊 東 宏

論文内容の要旨

【序 文】

肺の未熟な胎児の子宮外での生存を可能にする人工子宮システムの開発は1950年頃より始まったが、人工子宮内の灌流条件は生理的条件とは大きく異なっており、いまだ確立されていない。人工子宮は、従来の治療では救命できなかった未熟な胎児の子宮外保育や、胎児手術のBack-upシステムが可能になると考えられ、この実験が胎児治療の進歩に大きく寄与するものと確信する。

今回遠心型pumpと膜型人工肺とを組み合わせた新しい人工子宮systemにて、生理的な臍帯血流量と低い動脈血酸素分圧とを維持し、子宮内での灌流条件と同様の条件にて、長時間の子宮外保育を行うことを目的として実験をおこなった。

I 方 法

在胎125日の山羊胎児5頭を用いて実験を行った。その実施にあたっては神戸大学動物実験施設動物実験の指針に準じて行った。回路は遠心型pump（日機装社）を用い、膜型人工肺MENOX-2000（クラレ社）を使用した。回路は外径4.5mmの塩化ビニール製チューブを使用した。Pump流量は、電磁流量計4mm（日本光電社）を回路に組み込み、持続的に測定した。送血の酸素化は、人工肺へ空気にN₂もしくはO₂を混合し、脱血の酸素分圧が20mmHgとなるように調節した。回路の充填には、母山羊全血を用いた。

母山羊は24時間絶食の後、ハローセン、笑気ガス、酸素を用い、経口挿管下に全身麻酔を行った。胎児は帝王切開にて娩出し、臍帯動脈より9Fの脱血管を大動脈内に2本挿入し、臍帯静脈に送血管（10Fもしくは12F（クラレ社））を挿入し、ECMOを開始した。ECMOを開始後、臍帯を切断し、胎児を40℃の乳酸リンゲルを満たした恒温槽に移し保育を開始した。回路の側管より、10%葡萄糖を3ml/kg/h、ヘパリンを50U/kg/h、PGE₂を3μg/kg/h（小野製薬）にて持続注入した。ACTは200秒前後、血糖は40mg/dl前後に維持するため、葡萄糖、ヘパリン量を適宜調節した。

循環動態が安定した後、ECMOを開始後24時間目に胎児のモニターとして、右頸動脈にcatheter

(3F)を挿入し、心拍数、血圧と血液ガスを測定した。頸静脈よりcatheterを挿入し、右房圧を測定した。3頭では、頸静脈より、Balloonつきcatheter(3F)を右室に挿入し血液ガスを測定した。また、回路の送血側、脱血側より採血して、Hbと血液ガスを測定した。これに加えて、脱血側に組み込んだCDI300のセンサーで持続的に脱血側の血液ガスをモニターした。血液ガスの測定は、ABL501(Radiometer)を用い、酸素飽和度、ヘモグロビン濃度はOMN3(Radiometer)を用いて測定し、適宜CDIの補正も行った。

また、超音波装置(Toshiba)を用いて、動脈管の開大の状態を調べ、Pulse-Doppler法を用いて血流波形を測定分析した。

II 結 果

5頭の胎児山羊の体重は 2.1 ± 0.1 kgであった。AV-ECMO灌流後の体重は 2.7 ± 0.4 kgであった。主な死因は循環不全であった。

Pump flowは血圧にあわせて流量が変化するため、血圧と同期する拍動流となった。灌流時間は87~237時間(平均 137 ± 58 時間)であり、体重当たりの平均Pump flowは $113 \pm 16 \sim 193 \pm 13$ ml/kg/minであった。

脱血の血液ガスでは、酸素分圧は $20 \pm 4 \sim 23 \pm 5$ mmHg、酸素飽和度 $45 \pm 14 \sim 59 \pm 9\%$ で、送血の酸素分圧は $32 \pm 7 \sim 41 \pm 6$ mmHg、飽和度は、 $75 \pm 9 \sim 84 \pm 7\%$ 、頸動脈酸素分圧は、 $24 \pm 4 \sim 28 \pm 6$ mmHg、飽和度 $55 \pm 8 \sim 66 \pm 6\%$ に維持された。常に、酸素分圧は、送血>頸動脈>脱血の関係が維持される。

体重当たりの酸素消費量は $4.4 \pm 1 \sim 5.3 \pm 2$ cc/minであり、貧血の見られた1例を除き、代謝性アシドーシスは認められなかった。

右室内にballoon catheter挿入時の酸素分圧は 19 ± 4 mmHg、頸動脈 25 ± 4 mmHg、脱血 22 ± 4 mmHg、送血 34 ± 7 mmHgであり、常に、送血>頸動脈>脱血>右室酸素分圧の関係が維持されていた。

心臓超音波検査でも、灌流中動脈管は、開き、右→左シャントが維持されていた。

III 考 察

胎児胎盤循環では、臍帯動脈の血流量は 200 ml/kg/minといわれ、両心拍出量の45%に及ぶといわれている。これを相当する灌流量を得るためには、胎児心拍に併せて脱血する必要がある。また、胎児胎盤循環はAV-シャントとも考えられ、システムに用いるポンプは、流量を補助するのではなく、回路の抵抗による圧損失を補うだけ十分であると考えられる。このため、遠心pumpを用い灌流圧を補助するとともに、圧損失の少ない外部灌流型の人工肺を用い回路の抵抗を最小限にとどめた。これにより、pump回転数が一定でも、脱血側の動脈圧の変化に同期してpump flowが変化し拍動流となり、生理的臍帯血流量に匹敵するポンプ流量を得ることができた。また、遠心ポンプを用いることにより、リザーバーを必要とせず、人工子宮システムはより単純となり、回路の充填量も95ccとすることが可能となった。

一方で、動脈血の酸素分圧の上昇は、動脈管の閉塞を来すため、動脈血酸素分圧は低く抑える必要があった。このため、臍帯動脈の酸素分圧を20mmHgに維持するために、人工肺での酸素化を調節した。これにより、世界で初めて、子宮内での灌流条件とほぼ同様の条件にて胎児の子宮外保育を行うことが可能となった。

胎盤は、胎児に必要な物質の生合成や輸送を行っている。我々の開発した人工子宮システムは、このうちの呼吸機能を代行するためのものであり、他の機能を代行するための、新たなシステムの追加

が必要である。

今回、薄膜により閉じていた目が、灌流中に膜が無くなり開いたことが観察され、また、呼吸様運動が徐々に規則正しくなることも観察され、人工子宮内での胎児の発育の可能性も示唆された。

IV 結 論

1) 遠心ポンプを用いた人工子宮システムを考案した。

2) このシステムにより、胎児の心拍と同期したポンプ流量を得ることができ、高流量、低動脈血酸素分圧の条件で、長時間の子宮外胎児保育が可能であった。

3) このシステムをさらに発展させることにより、子宮外での胎児保育や胎児手術のback-upシステムとしての臨床応用が可能になると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺の未熟な胎児の子宮外での生存を可能にする人工子宮システムの開発は1950年頃より始まったが、子宮内の灌流条件は生理的条件とは大きく異なっており、いまだ確立されていない。人工子宮は、従来の治療では救命できなかった未熟な胎児の子宮外保育や、胎児手術のback-upシステムが可能になると考えられ、この実験が胎児治療の進歩に大きく寄与するものと確信する。

今回遠心pumpと膜型人工肺とを組み合わせた新しい人工子宮system下に、子宮内での灌流条件と同様に、長時間の子宮外保育を行うことを目的として実験を実施した。

【方 法】

在胎125日の山羊胎児5頭を用いて実験を行った。この実施にあたっては神戸大学動物実験施設動物実験の指針に準じて行った。回路は遠心pump（日機装社）を用い、膜型人工肺M E N O X -2000（クラレ社）を使用した。回路は外径4.5mmの塩化ビニール製チューブを使用した。Pump流量は、電磁流量計4mm（日本光電社）を回路に組み込み、持続的に測定した。送血の酸素化は、人工肺へ空気にN₂ないしはO₂を混合し、脱血の酸素分圧が20mmHgとなるように調節した。回路の充填には、母山羊全血を用いた。

母山羊は24時間絶食の後、ハローセン、笑気ガス、酸素を用い、径口挿管下に全身麻酔を行った。胎児は帝王切開にて娩出し、臍帯動脈より9Fの脱血管を大動脈内に2本挿入し、臍帯静脈に送血管（10Fもしくは12F（クラレ社））を挿入し、ECMOを開始した。ECMOを開始後、臍帯を切断し、胎児を40℃の乳酸リングルを満たした恒温槽に移し保育を開始した。回路の側管より、10%葡萄糖を3ml/kg/h、ヘパリンを50U/kg/h、PGE₂を3μg/kg/hにて持続注入した。ACTは200秒前後、血糖は40mg/dl前後に維持するため、葡萄糖、ヘパリン量を適宜調節した。

ECMOを開始後24時間目に胎児のモニターとして、右頸動脈にcatheter（3F）を挿入し、心拍数、血圧と血液ガスを測定した。頸静脈よりcatheterを挿入し、右房圧を測定した。3頭では、頸静脈より、balloon catheter（3F）を右室に挿入し右室圧と血液ガスを測定した。また、回路の送血側、脱血側より採血し、Hbと血液ガスを測定した。さらにCDI300のセンサーで持続的に脱血側の血液ガスをモニターした。血液ガスの測定は、ABL501（radiometer）を用い、酸素飽和度、ヘモグロビン濃度はOMN3（radiometer）を用いて測定し、適時CDIの補正も行った。

また、超音波装置（Toshiba）を用いて、動脈管の開大の状態を調べ、Pulse-Doppler法を用い

て血流波形を測定分析した。

【結 果】

5頭の胎児山羊の体重は 2.1 ± 0.1 kgであった。AV-ECMO灌流後の体重は 2.7 ± 0.4 kgであった。主な死因は循環不全であった。

Pump flowは血圧より流量が変化するため、血圧と同期する拍動流となった。灌流時間は87～237時間（平均 137 ± 58 時間）であり、体重当たりの平均pump flowは $113 \pm 16 \sim 193 \pm 13$ ml/kg/minであった。

脱血の血液ガスでは、酸素分圧は $20 \pm 4 \sim 23 \pm 5$ mmHg、酸素飽和度 $45 \pm 14 \sim 59 \pm 9\%$ で、送血の酸素分圧は $32 \pm 7 \sim 41 \pm 6$ mmHg、飽和度は、 $75 \pm 9 \sim 84 \pm 7\%$ 、頸動脈酸素分圧は、 $24 \pm 4 \sim 28 \pm 6$ mmHg、飽和度 $55 \pm 8 \sim 66 \pm 6\%$ に維持された。常に、酸素分圧は、送血>頸動脈>脱血の関係が維持された。

体重当たりの酸素消費量は $4.4 \pm 1 \sim 5.3 \pm 2$ cc/minであり、代謝性アシドーシスはほとんど認められなかった。

右室内にballoon catheter挿入時の酸素分圧は 19 ± 4 mmHg、頸動脈 25 ± 4 mmHg、脱血 22 ± 4 mmHg、送血 34 ± 7 mmHgであり、常に、送血>頸動脈>脱血>右室酸素分圧の関係が維持されていた。

心臓超音波検査でも、灌流中動脈管は開大し、右→左シャントが維持されていた。

【考 察】

胎児胎盤循環では、臍帯動脈の血流量は 200 ml/kg/minといわれ、両心拍出量の45%に及ぶといわれている。これに相当する灌流量を得るためには、胎児心拍に併せて脱血する必要がある。また、胎児胎盤循環はAV-シャントとも考えられ、システムに用いるポンプは、流量を補助するのではなく、回路の抵抗による圧損失を補うだけ十分であると考えられる。このため、遠心pumpを用いて灌流圧を補助するとともに、圧損失の少ない外部灌流型の人工肺を使用し回路の抵抗を最小限にとどめた。これにより、pumpの回転数が一定でも、脱血側の動脈圧の変化に同期してpump flowが変わって拍動流となり、生理的臍帯血流量に匹敵するポンプ流量を得ることができた。また、遠心pumpを用いることにより、リザーバーを必要とせず、人工子宮システムはより単純となり、回路の充填量も95ccと少なくすることが可能となった。

一方、動脈血の酸素分圧の上昇は、動脈管の閉塞を来すため、動脈血酸素分圧は低く抑える必要があった。そのため、臍帯動脈の酸素分圧を20mmHgに維持するために、人工肺での酸素化を調節した。これにより、世界で初めて、子宮内での灌流条件とほぼ同様の条件下で胎児の子宮外保育を行うことが可能となった。

我々の開発した人工子宮システムは、とくに呼吸機能を代行するためのものであり、他の機能を代行するための、システムの追加も必要である。

今回、薄膜により閉じていた目が、灌流中に膜が無くなり開いたことが観察され、また、呼吸様運動が徐々に規則正しくなることも観察され、人口子宮内での胎児の発育の可能性が大きく示唆された。

【結 論】

1) 遠心ポンプを用いた人工子宮システムを考案した。

2) 胎児の心拍と同期したポンプ流量を得ることができ、高流量、低動脈血酸素分圧の条件で、長時間の子宮外胎児保育が可能であった。

3) 子宮外での胎児保育や胎児手術のback-upシステムとして臨床応用が可能になると考えられる。

以上の業績は、この領域における新しい知見を生み出したものであり、よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。