

## Feasibility study of an artificial placenta system consisting of a loop circuit configuration extracorporeal membrane oxygenation with a bridge circuit in the form of the umbilical arterial-venous connection

滋賀医科大学産科学婦人科学講座

稲富 絢子

Ayako INATOMI



### 1. 目的

新生児死亡の主要因は早産による未熟性であり、早産児では救命された場合でも人工呼吸器関連肺損傷を伴う症例が多い。そこで、人工呼吸器を使用しない独自の呼吸循環管理法として、胎児循環と同様にプロスタグランジンによって動脈管を維持しつつ、臍帯動静脈をバスキュラーアクセスとし、血液ポンプによる循環補助下に膜型人工肺を用いてガス交換を行う、ループ回路構成の人工胎盤(AP)システムを開発した。本研究の目的は、機械的模擬循環システムを用いた流体力学的シミュレーションと動物実験を行い、APシステムの実現可能性を評価することである。

### 2. 方法

APシステムでは、ループ回路構成のECMO (extracorporeal membrane oxygenation) が臍帯動静脈によって胎児に接続される。ブリッジ回路はECMO回路の流入側と流出側の間に配置され、ループ回路構成のECMOを形成した。ECMOは膜型人工肺〔Quadrox-i Neonatal oxygenator (Getinge社)〕、動圧浮上式遠心ポンプ〔BIOFLOAT-NCVC (ニプロ社)〕および、内径1/4インチ、内径3/8インチのヘパリンコーティングチューブにより構成した(図1a, 図1b)。

本受賞レポートの対象論文はJ Artif Organs誌に掲載されています。Inatomi A, Nishinaka T, Umeki A, et al. J Artif Organs **26**: 287-96, 2023

#### ■ 著者連絡先

滋賀医科大学医学部附属病院母子診療科  
(〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町)  
E-mail. ayaina@belle.shiga-med.ac.jp

まず、APシステムの作動条件が胎児の血行動態に及ぼす影響について、胎児の体重を2 kgと仮定し、機械的模擬循環システムを用いた流体力学的シミュレーションにより評価した。シミュレーションにはAPシステムおよび機械式循環シミュレータ〔Laboheart NCVC (イワキ社)〕を使用し、回路圧と回路流量を計測した(図1c)。次に、妊娠135日ヤギ母獣を帝王切開し、2頭の早産仔ヤギに対して臍帯動脈2本、臍帯静脈1本にカニューレションし、APシステムを導入した(図1d)。早産仔ヤギを人工保育袋に入れたのち、重炭酸リンゲル液を保育袋に充填して人工羊水とした。熱交換器により仔ヤギの体温を38℃に維持し、動脈管維持のためプロスタグランジン製剤の持続静注、ヘパリンの持続静注を行った。経静脈栄養、鎮静薬(ミダゾラム)、抗菌薬、必要に応じてPDE (phosphodiesterase) III阻害薬、ドパミン製剤、ドブタミン製剤、利尿薬の投与を行った。回路圧および回路流量を経時的に記録し、血液ガス分析、超音波検査、血液検査、培養検査を実施した。

### 3. 結果

模擬シミュレーションの結果、臍帯動静脈にECMOを直列に接続する場合は臍帯血流を能動的に制御することができるが、胎児の全身血流量は著しく減少し胎児動脈圧も減少した。また、送血回路圧も上昇し、胎児右心に高い圧力負荷を生じた。一方、APシステムでは臍帯血流の減少は軽度であり、ポンプ流量と胎児の全身血流量、胎児動脈圧は増加した。

動物実験では、Kid1 (1,910 g) は、血液ポンプ回転数を3,210 rpmでAPシステムを駆動した。1日目、心臓超音波検査で右室肥大を認め、胎児心筋機能低下と容量負荷と判断してミルリノンの投与を開始し、1日目から8日目までヒドロコルチゾン投与した。7日目に胸腹水の増悪を認

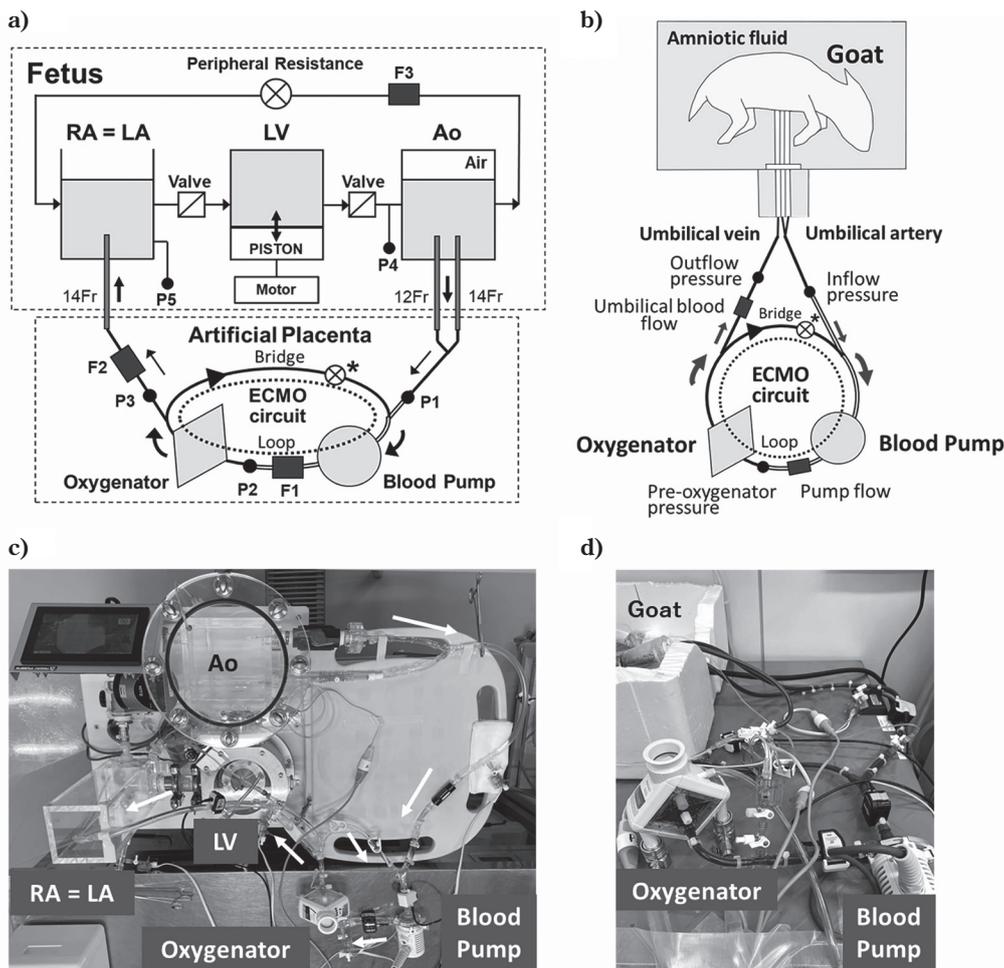


図1 APシステム

ECMO回路は、膜型人工肺、遠心ポンプ、および回路チューブで構成されており、回路チューブには内径1/4インチのチューブ、遠心ポンプ接続部の二重線部分には内径3/8インチのチューブを使用した。ブリッジ回路には内径1/4インチのチューブを用い、ブリッジ回路の抵抗はフローレギュレーターによって制御された。

a) 機械的模擬循環システムの模式図 \*ブリッジ回路の閉鎖ポイントを示す

b) APシステムの模式図 \*フローレギュレーターを設置したブリッジ回路のポイントを示す

c) 機械的模擬循環システム

d) APシステム

F1: ポンプ流量, F2: 臍帯血流量, F3: 胎児血流量, P1: 流入路の回路圧, P2: 膜型人工肺前の回路圧, P3: 流出路の回路圧, P4: 動脈圧, P5: 中心静脈圧, Ao: 大動脈, LV: 左心室, RA: 右心房, LA: 左心房

め、心不全と容量負荷を疑い、カテコラミンの投与を開始した。8日目までの臍帯血流量は約300 ml/minで、ポンプ流量は約3.2 l/minであった。8日目に胸腹水は一旦消失したが10日目に再発し、胎児体重の増加に伴い臍帯血流量の増加が必要と推定されたため、血液ポンプの回転速度を4,000 rpmに増加した。ポンプ流量は約4.5 l/minに増加し、臍帯血流量は約400 ml/minとなった。胸腹水は11日目に消失し、カテコラミンの投与も終了した。満期まで成育した後、APシステムを離脱した。回路維持期間は288時間であった。12日目の血液培養と羊水培養で腸球菌が検出された。離脱後は人工呼吸器により管理したが、カニューレ抜去時の出血と換気不良のため、離脱1日後に実験を終了

した。Kid2 (1,600 g) は胎児および母体血液のヘパリン化が不十分であり、血栓による回路閉塞のためAPシステムを確立できなかった。

#### 4. まとめ

模擬シミュレーションの結果から、胎児に高流量のECMOを適用した場合、胎児の血行動態に悪影響が生じる可能性がある一方、APシステムでは比較的低い臍帯血流量と高いECMO流量を同時に提供することが可能であり、胎児血行動態への悪影響は少ないと考えられた。動物実験では、APシステムを用いてヤギ胎児を12日間成育させた。動物実験においても、臍帯血流を保ち胎児のガス交換性能

を維持すると同時に、ECMO回路においても十分な血流を確保することが可能であった。APシステムにおける特徴は、血栓形成などのECMOに起因する合併症を回避しつつ、胎児の血行動態への悪影響を最小限に抑えられることである。しかし、適切な臍帯血流量や体液管理についての検討や感染対策の追加など、今後もシステムの改良が必要である。

## 5. 独創性

ループ回路構成のECMOを臍帯動静脈に接続するAPシステムを開発し、*in vitro*と*in vivo*の両条件下で胎児へ適応した。本研究は早産低出生体重児の後遺症なき生存を目指す、極めて有意義な研究と考えている。

本稿の著者には規定されたCOIはない。