

R.D.S. に対する膜型人工肺の応用

Application of the Membrane Oxygenator to the Respiratory
Distress Syndrome

帝京大学医学部産科婦人科学教室

櫻井 義 則 Yoshinori SAKURAI 味 香 勝 也 Katsuya AJIKA
 太 田 孝 夫 Takao OHTA 上 滝 次 郎 Jiro KOHTAKI
 沖 永 荘 一 Shoichi OKINAGA

概要 我国の未熟児の死亡率は、約20%と高率であり、その主たる死因は呼吸障害症候群 (respiratory distress syndrome, 以下 R.D.S.) である。R.D.S. 児の肺機能を膜型人工肺により代償せしめ、生後48時間の critical point を切り抜け、健康に発育させることを目的として本研究を行なった。

- (1) 仔犬の実験的低酸素血症に Landé-Edwards 型膜型人工肺を用いて、静脈血の酸素化を行ない、血液動態の著明な改善および長時間の延命効果を認めた。
- (2) 膜および他の構造部分の破損、血栓形成は認められなかった。
- (3) 体外循環中、ガス交換能の低下は認められなかった。

緒 言

新生児の循環系と呼吸器系は、出生直後から数日間で機能的に大きく転換するが、特に呼吸器系は子宮内での胎盤呼吸より子宮外での肺呼吸へと大きく変化し、肺は出生直後より、ただちに、その機能を発揮しなければならない唯一の臓器であり、適応障害が最も起こりやすい。適応障害を起こせば、肺のガス交換能の低下により、新生児は低酸素血症、呼吸性アシドーシス、代謝性アシドーシスを起こしてくる。

新生児の呼吸障害症候群 (respiratory distress syndrome, 以下R.D.S.) の発生病理として、肺胞における surfactant の産生の欠如, Pulmonary hypoperfusion による説など重視されているが、未だ決定的なものはない。しかし、最も重要視されているのは、Atelectasis であり、その原因として、肺表面活性物質の欠乏説が最も有力である。

一方、R.D.S. の治療法については、従来から多くの方法が提唱されているが、いずれもその効果は充分でなく、現在では O₂ 吸入療法、アルカリ

療法、人工換気療法などが行なわれ、死亡率は年とともに減少しているものの、依然として、R.D.S. は未熟児死因の第一位を占め、その治療法の確立が急がれているのが現状である。従来までの臨床経験から、呼吸障害を起こした未熟児の85%は生後48時間以内に死亡するが、それ以上生存し得た場合は、自然にその症状が消失し、順調な経過をたどることが多い。この48時間から72時間のCritical Point をなんとか、体外循環により、酸素を補給し、炭酸ガスを排出させて乗り切り Atelectasis を治療する目的のため、我々は人工肺に膜型人工肺 (Landé-Edwards 型) を使用し、長時間の体外循環を試みたので報告する。

実験材料並びに方法

Landé-Edwards 型膜型人工肺

われわれは、Landé-Edwards 型膜型人工肺 (図1) の動物用に作られた $\frac{1}{2}$ square meter unit を使用した。これは、Silicon-rubber-sheet を plastic の毛細管溝を有する Supportplate で支え、これを積層した構造に作つたものである (図2)。

図1 Landé-Edwards 型膜型人工肺の全景

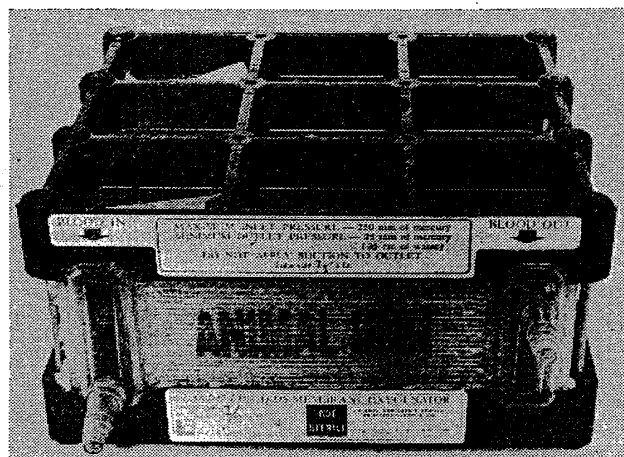
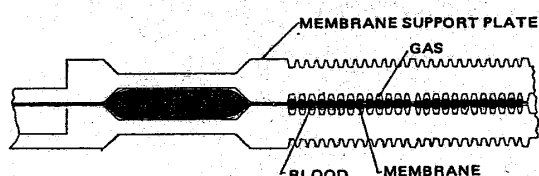


図2 Landé-Edwards 型膜型人工肺の膜の断面構造



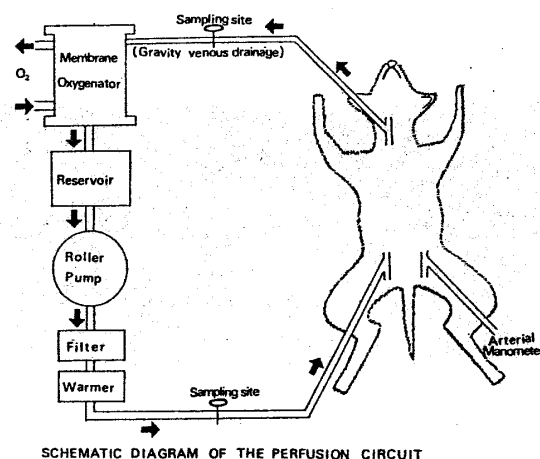
体重 2.7kgから 6.0kgの雑種仔犬16頭を用い、ネブタール体重kg当り20mg静脈麻酔下、気管内にチューブを挿管し、アコマ型レスピレーターにより調節呼吸を行なった。

第1群は、7%酸素-93%窒素ガス、第2群は、0%酸素-100%窒素ガスの混合ガスで調節呼吸を行ない、実験的低酸素血症犬を作成し、死亡するまで体外循環を行なった(表1)。

まず、右外頸静脈を露出し、これに脱血用のシリコンチューブ(内径 2.0mm)を右房近くまで挿

入し、脱血は、60~70cmの落差吸引により、膜型人工肺に導いた。膜型人工肺には、酸素毎分5lを吹送り、血液の酸素化を行なった。次いで、酸素化した血液を貯血槽に通した後、循環製、小型ローターポンプにより、熱交換器、フィルターを経て、右大腿静脈に送血した。即ち、静脈-静脈吻合(veno-venous shunt)を設置したことになる(図3)。熱交換器により、送血温度は37℃~38℃

図3 補助循環の実験模式図



に保ち、体温の自然低下を防止した。凝固防止の目的で、体外循環前にヘパリンソーダ 5 mg/kg、その後は 1.5mg/kg/hour を注入した。体外循環装置の充填のため、最初、非交叉血液約 200ml を必要とした。

膜型人工肺灌流量は、心拍出量の25~35%と考えられている。

表1 各低酸素血症によつて死亡するまでの時間

7% O ₂ -93% N ₂ respirated			0% O ₂ -100% N ₂ respirated		
Dog No.	Body Weight (kg)	Duration of Perfusion (hour)	Dog No.	Body Weight (kg)	Duration of Perfusion (hour)
No. 1	5.0 kg ♂	8.00	No. 1	3.5 kg ♀	6.00
No. 2	4.0 kg ♀	4.45	No. 2	6.0 kg ♂	4.20
No. 3	4.0 kg ♂	4.40	No. 3	4.0 kg ♂	4.10
No. 4	4.2 kg ♂	4.00	No. 4	4.3 kg ♀	3.00
No. 5	3.3 kg ♀	3.40	No. 5	5.1 kg ♀	2.50
No. 6	3.0 kg ♂	3.30	No. 6	3.1 kg ♂	2.20
No. 7	2.7 kg ♀	0.50	No. 7	4.7 kg ♀	2.10
			No. 8	4.4 kg ♂	1.50
			No. 9	4.4 kg ♀	1.00

脱血、送血のバランスは、貯血槽を上下することにより、調節を行なつた。充填液には、血液、乳酸加リンゲル液、ゲラチン修飾液ヘマセル、および4 mg/100ml のヘパリンを混じたものを用い、全体の稀釈率が20%になるようにした。

酸-塩基平衡を随時チェックし、必要に応じ、7 w/v %重曹水で、灌流液のpHが7.4になるよう補正した。

検査項目および測定方法

分析用の血液は、右頸静脈、人工肺流出部、お

図4 7% O₂-93% N₂ による調節呼吸時の大腿動脈血、酸素化血の pH, pO₂, pCO₂ の経時的变化

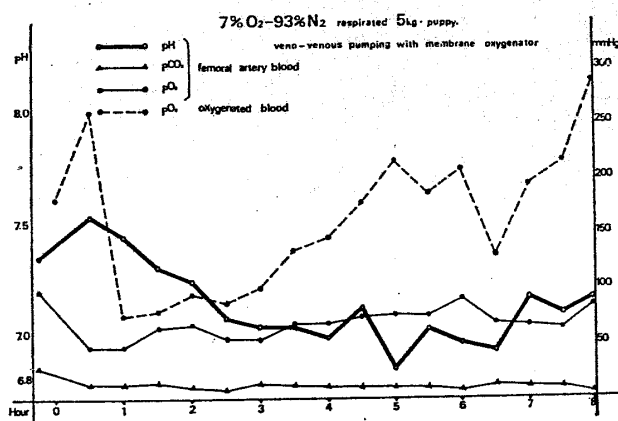
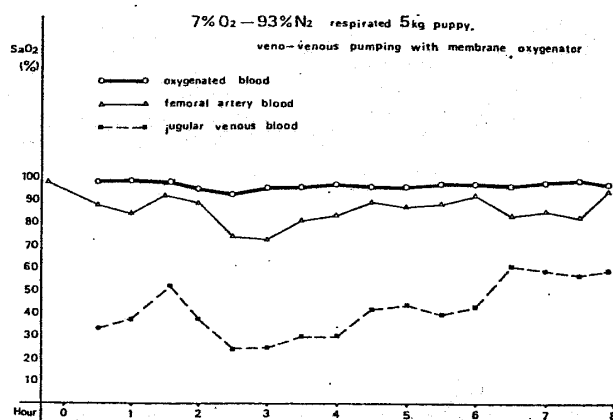


図5 酸素化血、大腿動脈血、頸静脈血の酸素飽和度の経時的变化



よび左大腿動脈より採取し、I.L. メーターを用いて、pH, pO₂, pCO₂ を測定し、同時に酸素飽和度を測定した。

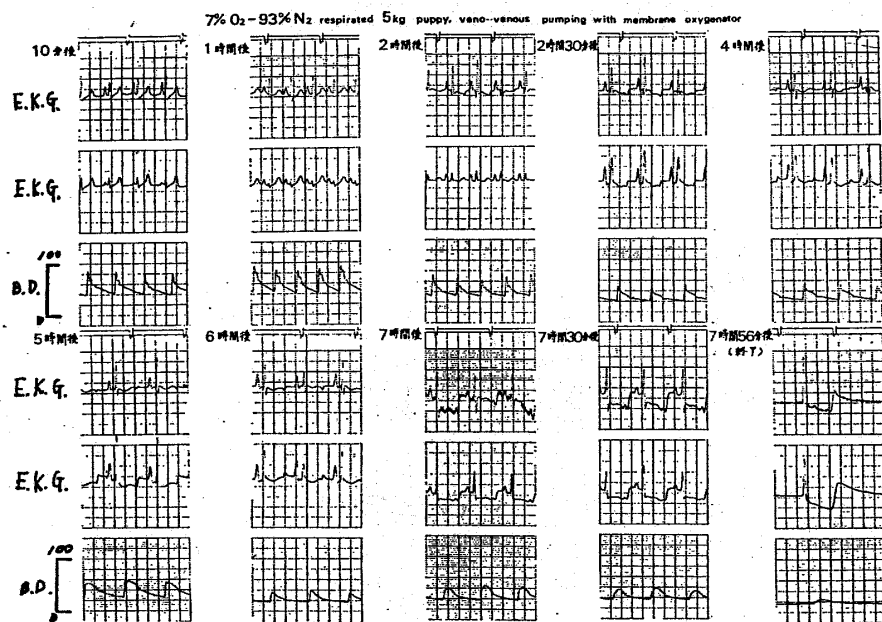
同時に、E.K.G., 心拍数および Strain Gauge Transducer を用い左大腿動脈圧を、8チャンネルペン書きレコーダーにより連続記録した。

長時間にわたる体外循環による溶血の程度は、血漿遊離ヘモグロビン量をシアンメトヘモグロビン法を用いて測定した。

実験結果

低酸素調節呼吸に対して、人工肺は良好な酸素

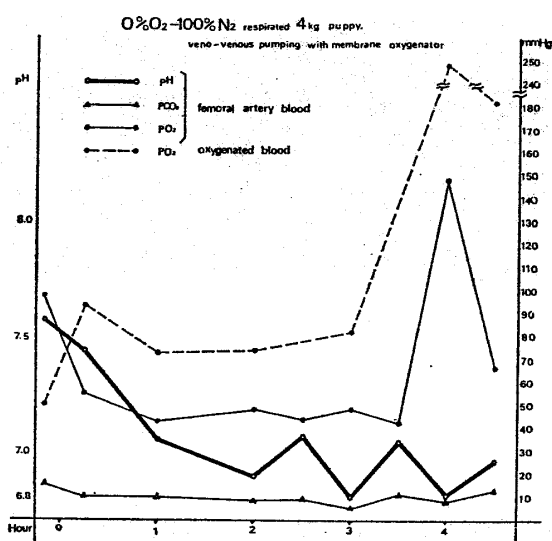
図6 心電図、左大腿動脈圧の経時的变化



化代償機能を発揮した。図4は、7%酸素-93%窒素混合ガスによる低酸素血症犬の8時間生存例である。膜型人工肺通過血の酸素分圧は、80~300mmHgを示し、炭酸ガス分圧は10mmHg内外を示した。循環血pHは重炭酸ソーダにより補正を試みたが、徐々に低下した。

酸素飽和度は膜型人工肺通過血で、95%前後を維持した(図5)。循環血 Ht および Hb は最初、

図7 0% O₂-100% N₂ による調節呼吸時の大腿動脈血、酸素化血の pH, pO₂, pCO₂ の経時の変化



体外循環ユニットに非交叉血液、約200mlを充填した場合、循環前 Ht 28%, Hb 10.2 g/dlであつたものが、6時間後には Ht 20%, Hb 4.25 g/dlとなつた。動脈圧は7時間まで、ほぼ正常値を保つたが、徐々に低下した。E.K.G. では、図6に示すように、Q波出現、ST、Tの低下、期外収縮の出現など著明な変化が現われた。死因は灌流中の低血圧に対処して、繰返された輸血と過剰な輸液を施行したためと思われた。剖検所見で、左室肥大を認めたことから、これらが相俟して、肺水腫を惹起したものと考えられた。

図8 酸素化血、大腿動脈血、頸静脈血の酸素飽和度の経時の変化

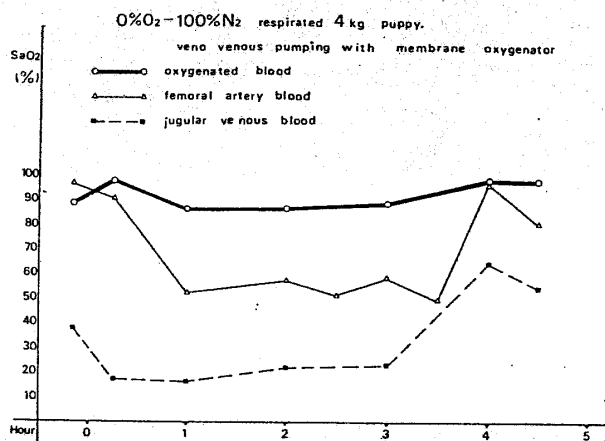
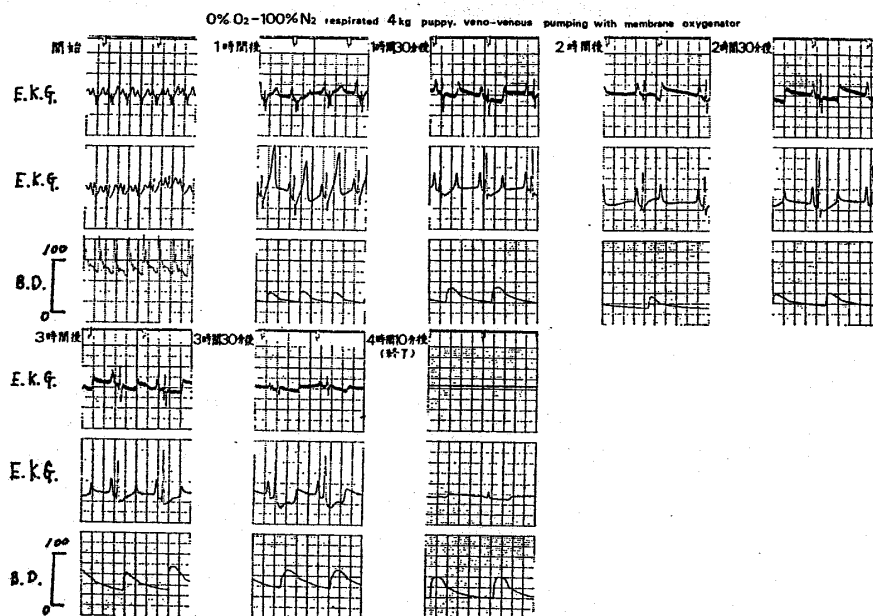


図9 心電図、左大腿動脈圧の経時の変化



次に、図7は、0%酸素—100%窒素人工呼吸による低酸素血症犬の4時間生存例である。膜型人工肺通過の酸素分圧は、70～250mmHg、股動脈酸素分圧は、40～150mmHg内外で、酸素飽和度は、7%酸素—93%窒素混合ガスによる低酸素血症犬より幾分低い、90%前後を示していた(図8)。

循環血pHは重炭酸ソーダの補正にもかかわらず、急激な低下が見られた。動脈圧は、灌流後約30分経過すると、血圧は80mmHg以上を維持することが困難となり、1時間後には血圧は40mmHg台となり、また静脈側からの脱血が不良となつて、血圧も漸次低下の傾向を示した。充填液を補充しても動脈圧の回復はみられず、低血圧は不可逆的となり、4時間後には、脱血、送血のバランスがくずれて、循環不全のため死亡した(図9)。

考 案

最近、種々な原因による低酸素血症を、Oxygenatorを用いた、部分体外循環で治療しようとする試みがなされている。最初の臨床応用化は、1958年スウェーデンのWestinらの流産児を用いたのが嚆矢となつて以来、その後も人工心肺の進歩に伴つて研究が進み、原理的な原型は人工心肺装置にさかのぼることが出来る。装置の構成は、人工肺、人工心(補助循環用ポンプ)、貯血槽、保温装置、フィルター等よりなり、将来は生体からの脱血、送血のバランスをとるため、精度の高い自動制御装置が必要となろう。特に、対象が4kg未満と小さく、十分な脱血量を得ることが困難であり、また、長時間の体外循環のため、脱血、送血のバランスがくずれやすいので、高いガス交換能を持つた充填血液量の少ない人工肺が必要となる。また、未熟児の場合、動脈血 pO_2 を過度に上昇させると、未熟児網膜症(Retrolental-fibrosis)を起こし、失明するので、 pO_2 は100mmHgをあまり越えないようにする必要がある。

現在人工肺として、臨床的に用いられているものは大別して、気泡型、回転円板型、スクリーン型、膜型の4種類に分けられ、さらにそれぞれ多くの改良型が作られている。現在、人工心肺を用

いる手術には、充填量が少なく安価な気泡型が多用されているが、これは血液に直接、酸素を吹送するため、血液成分の破壊、血清蛋白質の変性、脂肪球形成、血小板減少等、血液に対する侵襲が大きく、短時間の体外循環であればあまり問題にならないが、長時間の体外循環を行なうにあつては、なお改善の余地が多い。

一方、1950年代にKolff, Clowesらによつて開発された膜型人工肺は酸素交換能が低いことや、装置が大きいことなどの欠点のため、臨床面で普及しなかつた。しかし、近年、高分子化学の進歩により、血液と酸素が薄い膜を介して、より生理的なガス交換をさせることが可能となり、血液損傷が少ないため、人工肺の完成型と考えられるに至つた。そして、膜型人工肺には、Landé-Edwards, Pierce G-E, Travenol, Bramson, Kolobowなどの各種のタイプが作られるようになった。

次に、人工心であるが、使用対象の心臓は正常な機能を保っているので、補助循環用送血ポンプの役を果たせば事足りる。人工心は、人工肺と同じく、長時間の循環を必要とするため、血液成分の破壊、変性が少ないものが望まれるが、現在のところ、人工肺よりも人工心の方が、血液に対する障害が強い。人工心は、大別して拍動流(Dale-Schuster型、Diaphragm型、Metal finger型)と無拍動流(Roller型)とがあり、前者の方が理論的にはすぐれているが、日常の臨床上の要求をみたすために、現在まで無拍動流のRoller型が主流になつて来た。最近、生理的な循環を維持する目的に再び拍動流の関心が高まりつつある。われわれは送血に静脈を用いるため、拍動流の必要がなく、またMetal finger型より溶血の少ないRoller型(循環製)を低い回転数で使用したが特に支障を来たさなかつた。

各装置を結ぶチューブは、血液凝固を出来るだけ防ぐため、シリコンチューブを使用した。貯血槽は脱血量を調節するため、上下に移動できる。Oxygenatorを生体の循環系のどの部位と結合させるかは、出生直後で、臍帯血管が使用できる場合と、出生後かなり日時が経過して臍帯血管が利

用できない場合とで異なつて来る。臨床的には、

(1) 臍帯動脈→臍帯静脈 (Westin 1958, Chamberlan 1968), (2) 股動脈→股静脈 (Walker 1963, Rashkind 1968), (3) 頸静脈→臍帯静脈 (White 1971) の3通りの方法が試みられている。

Kolobow らは、生後1日から8日の小羊で動脈・静脈の shunt を形成して disposable membrane oxygenator を挿入することにより、ポンプを使用しないで21時間から96時間の灌流を行なうことができたと報告している。

また、White らは、新生児の R.D.S. に2日から10日間、Oxygenator を使用して、一時的に臨床像の改善を認めたが、結局はヘパリン化、溶血等の体外循環に伴う副作用のため、全例死亡した。

こうした体外循環に栄養供給路を加え、未熟児を人工羊水の中で育てようとする試みもなされているが、体外循環それ自体が、生体に対する重篤な侵襲であり、極めて、非生理的な体内的、体外的循環を生体に強要することは否めない事実であるので、より完全な体外循環の実施を期して今後さらに検討を重ねる予定である。

稿を終るに臨み、荒井清教授の御校閲に深く感謝致します。

尚本研究の一部は、文部省科学研究「人工胎盤の研究」に負うところが多く、又、本論文の要旨は、昭和47年日本産科婦人科学臨床大会、昭和48年第25回日本産科婦人科学会総会(札幌)において発表した。

文 献

- 岡田和夫, 桜井義則 (1973): 日本医師会日医ニュース「人工肺」12月20日.
 草川 実, 久保克行 (1973): 人工臓器, 2: 84.
 榊原仟他 (1970): 胸部外科, 23: 391.
 坂元正一 (1973): 実験治療「人工臓器11」
 Bartels, H. and Harms, H. (1959): Sauerstoffdissoziations Kurven des Blutes von Säugetieren, Pflügers Archiv für die ges. Physiologie. 268: 334—365. 1958—1959.
 Clowes, G.H.A. Jr. et al. (1957): Circulation, 16: 867.
 Kolff, W.J. et al. (1956): Cleaveland Clin. Quart. 23: 69.
 Kolobow, T. et al. (1968): Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 14: 328.
 Landé, A.J. et al. (1970): Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs. 16: 352.
 White, G.G. et al. (1971): Surgery. 70: 288.
 (特別掲載 No. 2778 昭49・5・15受付)