

185. 早産児用遠心型ポンプを用いた次世代保育器の開発

太田 英伸

秋田大学 大学院医学系研究科 作業療法学講座

Key words : 早産児, 小型 ECMO, 遠心ポンプ, 人工血液カクテル, 発達障害

緒言

近年の新生児医療の進展により超低出生体重児（出生体重<1,000 g）であっても、その 90%前後が生存するようになった。しかし新生児医療が提供できる保育環境はいまだ不十分で、「後遺症なき生存」を実現していない。例えば、現在の人工呼吸器は早産児の未熟な呼吸をサポートするが、圧ダメージを肺に継続して与えるため、早産児の肺機能を低下させる [1]。また、人工保育による低栄養が脳にダメージを与え、将来 ADHD・自閉症等の発達障害のリスクを高めることも指摘された [2, 3]。そこで、本研究でこの新しいタイプの次世代保育器を開発できれば、母体同様の子宮環境を人工的に提供することが可能となり、早産児の発達過程で高率に発生する肺機能低下および脳機能障害を完全に予防し、正常産児と同じ発達「後遺症なき生存」が達成される。

これまでも早産児の心肺奇形（心奇形、横隔膜ヘルニア等）に対する治療として体外式膜型人工肺（ECMO）による「血液呼吸」の試みが行われてきた。しかし従来の ECMO は、体のサイズが小さい 500 g 未満の早産児の生理特性に合う性能を実現できず、実際にはその試みは失敗してきた。一方、フィラデルフィア小児病院のグループはヒツジ胎仔を対象に、心臓ポンプを使用せず、胎仔自身の心臓のポンプ機能をそのまま利用した人工子宮の開発に近年成功した [4]。しかし、この研究では平均体重 1~2 kg という比較的大きいヒツジ胎仔を扱い、既存の医療技術で十分に保育できる胎仔を対象とし、体重 500 g 未満の最も人工子宮の適応が必要な胎児の長期発育には、これまで国内外のどのグループも成功していない。

問題点として従来の ECMO では (1) 補助循環回路（人工肺と人工心臓を組み合わせた外部循環回路）の初期充填液を 100 mL 以上必要とするため、児の血液が薄められ過度の貧血となり、(2) 循環血液量を調節するローラー型ポンプでは溶血・血栓が生じやすく長期保育が難しかった。

この問題点を解決するため、他の研究者が選択してきた小型人工肺の開発という発想を転換し、私達は循環回路の内容物そのものを置換する「人工血液カクテル」の開発を選択した。「人工血液カクテル」は通常の栄養輸液に血液交差性のない「人工赤血球」を混合した新しいタイプの栄養輸液で、組織に栄養だけでなく、酸素も供給できる。この発想により、(1) ECMO の初期充填液が「人工血液カクテル」で代用することで児は貧血とならず、(2) 血栓が生じやすいローラー型ポンプの問題点は、溶血を防止する小型遠心ポンプの作製で解決可能となる。このように私達は、人工生体材料（人工血液カクテル）と人工臓器（小型遠心ポンプ）の技術を組み合わせることで、体重 500 g 未満の早産児を長期保育可能とする「人工血液換気ユニット」を実現するデバイス作製を本研究の目的とした。

方法および結果

本研究では、生理学、小児・精神科学を専門とする研究代表者が臨床的な観点も踏まえデバイスの機能評価を実施し、人工心臓の開発者で、生体医工学・人工臓器工学を専門とする磯山隆博士と超小型遠心ポンプの開発を行った。加えて、人工酸素運搬体（人工赤血球）の開発者で、生体医工学・材料工学を専門とする酒井宏水博士と人工血液カクテルの開発を行った。具体的には、以下の項目について検討した。

1. 早産児用の超小型遠心ポンプの開発

本研究で開発した早産児用遠心ポンプは、シーケンシャルフローを利用した2段階昇圧機能により、人工血液カクテルを500gサイズの身体に循環させる小型化を実現した。その過程で、流路構造とインペラ形状の2点を改良した。

(1) 成人用遠心ポンプ（シーケンシャルフローポンプ）を基礎とした早産児用の超小型遠心ポンプは2段階昇圧機能を維持できなかった。

小型化による影響を評価するため、成人用に開発したシーケンシャルフローポンプを等尺で小型化し（図1）、インペラ直径を60mm（成人用と同一）、50mm、40mmの3条件で昇圧機能を評価した（図2）。その結果、圧力分布を確認すると、直径40mmの条件では、2段階昇圧特性に認める流路ごとの圧力差が消失した（図3）。これは2段階昇圧を実現できる遠心力による昇圧、流体抵抗と逆流成分による圧力減衰のバランスが維持できなくなったため、2段階昇圧が生じなかったと考察した。つまり成人用シーケンシャルフローポンプを基礎とした遠心ポンプは早産児用の超小型遠心ポンプに適切ではない可能性が示された。更に等圧流量曲線を確認すると、同様に直径40mmの場合のみ、等圧流量曲線が解離した。これは2段階昇圧における1段階分の昇圧が失われたのが原因と考察した。

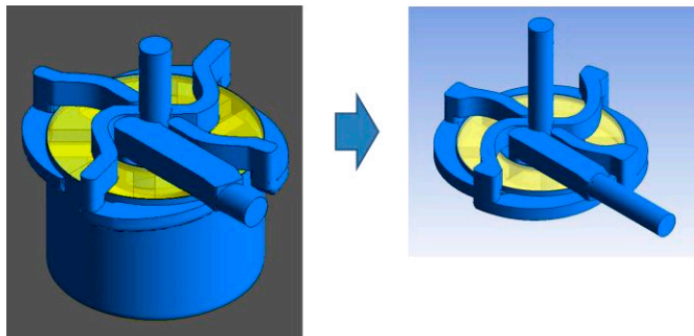


図1. 成人用（左）を早産児用（右）に変更したシーケンシャルポンプのモデル図

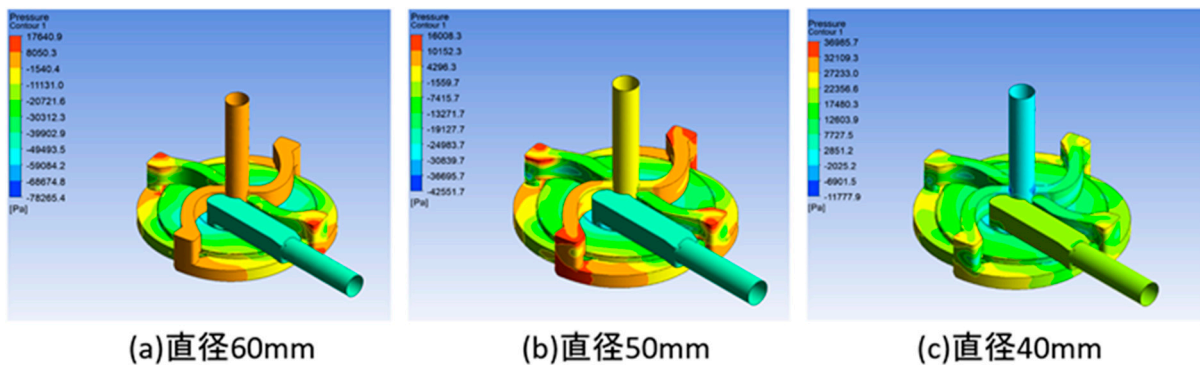


図2. 早産児用遠心ポンプの圧力分布

解析条件は、流入口:5 L/min、流出口:0 Pa、静止部と回転部の境界条件:Frozen Rotor、回転数:3,000 rpmとした。直径を3条件、60mm (a)、50mm (b)、40mm (c)として、小型化の圧力分布を検討した。

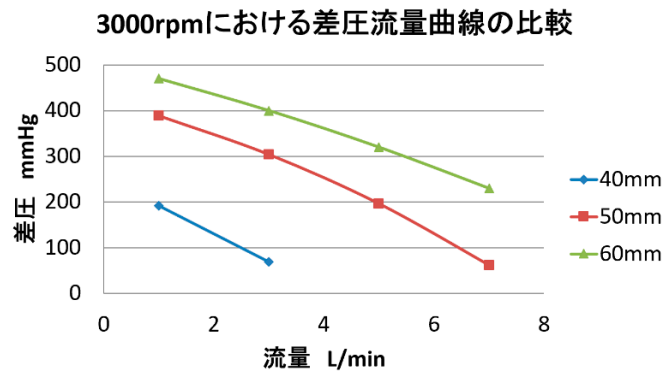


図 3. 差圧流量曲線

直径 3 条件、60 mm (a)、50 mm (b)、40 mm (c)、のうち、直径 40 mm の場合のみ、等圧流量曲線が解離し、遠心ポンプが機能しないことが明らかになった。

(2) 早産児用の超小型遠心ポンプを製作するために新型シーケンシャルフローポンプを作製した。

そこで、成人用の遠心ポンプ（シーケンシャルフローポンプ）の構造自体を変化させ、2 段階昇圧機能を維持する試みを行った。具体的には、流路抵抗が減少するように内部構造を変更し（図 4）、かつ遠心ポンプのインペラ部分の羽枚数を増やした（図 5）。このときのインペラの直径は 50 mm とした。この新しい超小型遠心ポンプの流線ベクトル（図 5）、圧力分布・流速（図 6）、差圧流量曲線（図 7）を示す。この結果、差圧曲線流量曲線を確認すると、2,000、2,500、3,000 rpm の 3 条件のいずれにおいても、2 段階昇圧および流量は維持され（図 8）、早産児用の超小型遠心ポンプを開発できる可能性が示された。

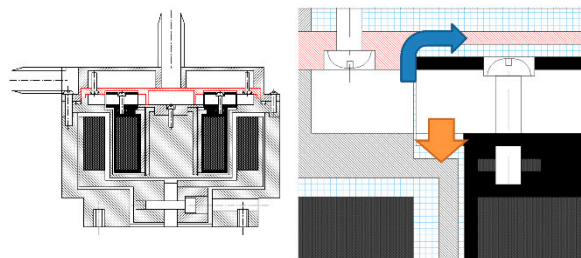


図 4. 遠心ポンプの構造変更

クローズド弁を遠心ポンプの外周から開放した構造（オレンジ矢印）に変更し、流路抵抗を減少させた。

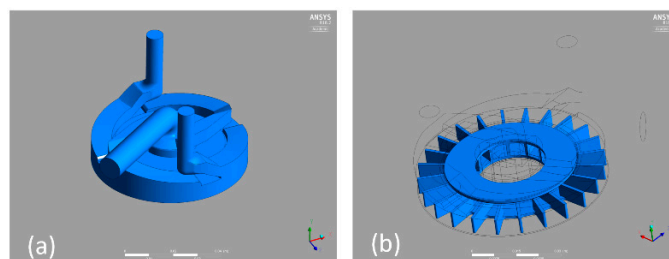


図 5. 超小型化遠心ポンプ（シーケンシャルポンプ）のモデル図

- a) 全体流路。
- b) インペラ（内部羽）部分。

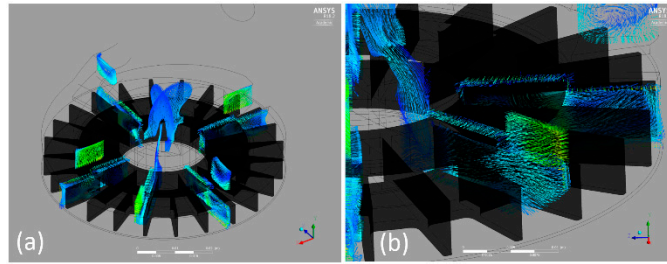


図 6. インペラ部分の流線ベクトル

- a) インペラ全体の流線ベクトル。
- b) 部分拡大した流線ベクトル。

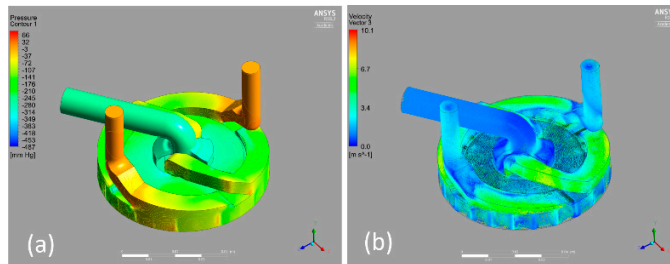


図 7. 超小型化遠心ポンプの圧力分布・流速

- a) 圧力分布。
- b) 流速。

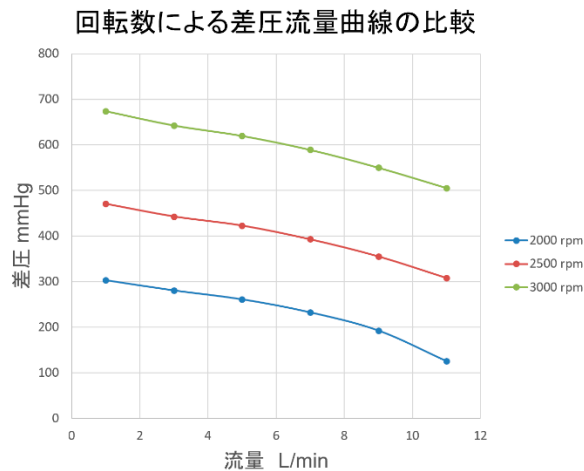


図 8. 超小型遠心ポンプにおける圧力分布

改良した超小型遠心ポンプでは流量維持が可能となった。

2. 人工血液換気ユニットの構築

(1) 人工血液カクテルをローラーポンプで循環させる「人工血液換気ユニット」にて生体の酸素化が可能となった。

人工血液と栄養輸液を組み合わせ、人工血液カクテルを作製した [5]。更に 3D プリンターで作製した早産児用小型人工肺とローラーポンプを組み合わせた外部循環回路（人工心肺）を作製した。この外部循環回路に人工血液カクテルを充填することで、人工血液換気ユニット稼働時にラットの血液濃度が低下することはなくなった。合わせて人工血液カクテルを小型人工肺で酸素化することで、ラットの内臓器官（Rosa26-luc ラット胎児）の十分な酸素供給レベルを制御できることを確認した（図 9）。

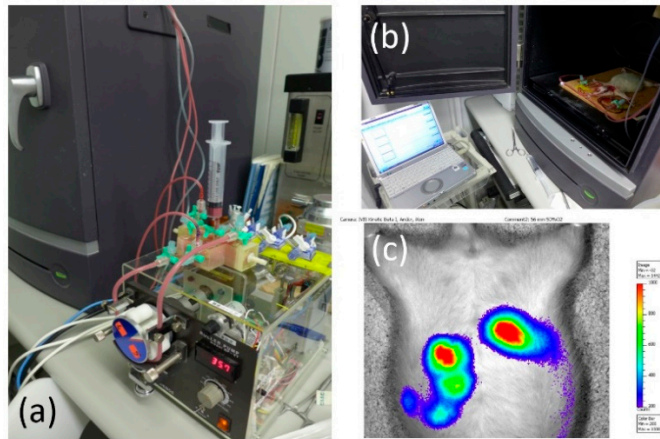


図 9. 人工血液換気ユニットによる組織酸素化コントロール

- a) 人工血液カクテルを充填した人工血液換気ユニットと IVIS（組織酸素化を生物発光で計測する装置）。
- b) 麻酔下で人工血液換気ユニットを装着したラットを IVIS 内に設置。
- c) 人工肺による人工血液カクテルの酸素化により、母ラット子宮内の胎児の酸素化レベルが上昇し、生物発光として検知された。

(2) 早産児用の超小型遠心ポンプと人工血液換気ユニットを用いて血液呼吸のみにて生存維持するラット慢性実験系を試作した。

麻酔下にてラットの背側部皮下に人工血液換気ユニットに接続するための頸動静脈カテーテルを挿入し、気道結紮にて肺呼吸を止め、血液呼吸の慢性実験系を作製した（図 10）。早産児用遠心ポンプで血液循環を維持し、人工血液換気ユニットに組み込んだ膜型人工肺にて血中酸素を維持できる可能性を確認し、現在システム条件設定の検討を継続している。



図 10. 人工血液換気ユニットに接続した血液呼吸のラット慢性実験系

考 察

本研究により、早産児管理に適応可能な「超小型遠心ポンプ」および人工血液カクテルを還流させる「人工血液換気ユニット」を開発した。これらの開発したデバイスを用いて体重 500 g 相当の生体において使用できる小型 ECMO プロトタイプを作製した。この小型 ECMO により、早産児の体内循環維持、組織酸素化、栄養供給

を人工制御できる可能性が示された。これまで同様の早産児管理システムとして、フィラデルフィア小児病院のグループがヒツジ胎仔を対象に、心臓ポンプを使用せず、胎仔自身の心臓のポンプ機能をそのまま利用した人工子宮のプロトタイプが開発されている [3]。そのため、本研究で開発した小型 ECMO は小型遠心ポンプを循環ポンプ機能として採用している点で、構造上、フィラデルフィア小児病院の人工子宮とは異なる。また人工赤血球をベースとした人工血液カクテルを使用している点も、システム特性が異なっている。今後、この人工血液カクテルの組成をラット慢性実験系で調整、検討することにより、人工子宮としての機能だけでなく、予期せぬ早産分娩に対する早産児の救命システムとして、この小型 ECMO の利用目的を広げていく。早産児用小型 ECMO、人工子宮の開発が成功すれば、近い将来、早産児の発達過程で高率に発生する肺機能低下および発達障害などの脳機能障害を完全に予防し、正常産児と同じ発達「後遺症なき生存」が達成することができるかもしれない [6, 7]。

共同研究者

本研究の共同研究者は、杏林大学大保健学部臨床工学科の磯山隆教授、奈良県立医科大学医学部化学教室の酒井宏水教授である。

文 献

- 1) Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):115-28. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530073 DOI: 10.1542/peds.2009-1381.
- 2) Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):858-65. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21502231 DOI: 10.1542/peds.2010-1279.
- 3) Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, et al. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr*. 2014 Jan;164(1):20-5. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24161222 DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.09.021.
- 4) Partridge EA, Davey MG, Hornick MA, McGovern PE, Mejaddam AY, Vrecenak JD, Mesas-Burgos C, Olive A, Caskey RC, Weiland TR, Han J, Schupper AJ, Connelly JT, Dysart KC, Rychik J, Hedrick HL, Peranteau WH, Flake AW. An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun*. 2017 Apr 25;8:15112. PMID: 28440792 DOI: 10.1038/ncomms15112.
- 5) 発明者・出願者：太田英伸、特許第 5828802 号、早産児用の抱っこ型次世代人工保育器、出願日 2012 年 5 月 7 日
- 6) Arimitsu T, Fukutomi R, Kumagai M, Shibuma H, Yamanishi Y, Takahashi KI, Gima H, Seto Y, Adachi H, Arai H, Higuchi M, Ohgi S, Ohta H. Designing artificial circadian environments with multisensory cares for supporting preterm infants' growth in NICUs. *Front Neurosci*. 2023 Aug 24;17:1152959. PMID: 37694118 DOI: 10.3389/fnins.2023.1152959. eCollection 2023.
- 7) Yoshimura Y, Mitani Y, Ikeda T, Tanaka S, Suda M, Yaoi K, Hasegawa C, An KM, Iwasaki S, Kumazaki H, Saito DN, Ohta H, Ando A, Cho K, Kikuchi M, Wada T. Language and sensory characteristics are reflected in voice-evoked responses in low birth weight children. *Pediatr Res*. 2024 Jun 21. Online ahead of print. PMID: 38902452 DOI: 10.1038/s41390-024-03270-9.