

# カテーテル留置による胎仔腹腔内アルブミン投与の 基礎的研究：非免疫性胎児水腫の胎児治療の試み

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宇野, 武治 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1347">http://hdl.handle.net/10271/1347</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 70号	学位授与年月日	平成 元年 3月17日
氏名	宇野 武治		
論文題目	カテーテル留置による胎仔腹腔内アルブミン投与の基礎的研究：非免疫性胎児水腫の退治治療の試み		

カテーテル留置による胎児腹腔内アルブミン投与の基礎的研究：非免疫性胎児水腫の胎児治療の試み

## 論文の内容の要旨

### I. 目的

非免疫性胎児水腫（以下、本症と略）は、Rh型を代表とした血液型不適合妊娠による抗原抗体反応とは別の原因で、胎児に過剰の溶血現象をひきおこし、胎児全身浮腫、胸水、腹水を生じるものである。著者は、胸水貯留を伴う本症に対して胎児腹腔内アルブミン投与及び胸水除去を行った2症例を経験した。この際、肺低形成の原因となった胸水貯留は頻回の胸水ドレナージを必要とするため、多量の胎児胸水除去に伴う蛋白質喪失に対し、適切な補充方法が必要となった。この投与方法として、胎児腹腔内カテーテル留置によるアルブミン投与の有効性と安全性を検討するため、家兎胎児を用い、子宮内胎児手術法によってカテーテル留置による胎児腹腔内アルブミン投与の胎児発育への影響、胎児血清アルブミン値の上昇、胎児腹膜の形態学的変化、胎児循環血液量中の血清アルブミン値の増加率を検討した。

### II. 実験方法

体重3.4～3.95 kgのニュージーランド白色種妊娠家兎9頭を用い、妊娠27日目に子宮内胎児手術を行い、胎児腹腔内にシリコン製カテーテルを留置した。一部は妊娠27日目の胎児を前処置群として摘出した。以下の4群に関して、妊娠31日目に帝切又は自然分娩で胎児を回収した後、胎児の体重、身長を測定し、胎児血液よりヘマトクリット、血糖、血清総蛋白、アルブミン値を比較検討した。また胎児腹膜を走査電顕にて観察した。4群は、I群：ウサギアルブミン80mg（溶解液は生食1 cc）及びヘパリン加生食（0.8 cc）1日1回 one shot 4日間注入、II群：ヘパリン加生食（1.8 cc）1日1回 one shot 4日間注入、III群：シリコンカテーテル留置のみ、IV群：無処置、とした。一方、妊娠29～31日目、体重3.83～4.07 kgのニュージーランド白色種妊娠家兎4頭を用い、5頭の胎児に対し色素希釈法により胎児循環血液量を測定した。これより胎児腹腔内投与アルブミン量の循環血液量中への増加率を求めた。

### III. 結果

- 1) 子宮内手術により胎児腹腔内にカテーテルを留置した胎児は、早産、胎児発育不良を認めなかった。
- 2) 胎児腹腔内アルブミン投与群は前処置群を除く他の3群に比して、胎児体重、身長、ヘマトクリット、血糖値に有意な差を認めなかったが、胎児血清アルブミン値は有意に高値を示した（ $p < 0.01$ ）。また、胎児腹膜はアルブミン溶液により、腹膜全体に villi の癒着を認めたが、腹腔内の臓器癒着はみられず、軽度の炎症性変化であった。
- 3) 胎盤を含む胎児体重当りの胎児循環血液量は  $0.10 \pm 0.01 \text{ ml/g}$  であった。これより、4日間のアルブミン投与後、胎児腹腔内投与アルブミン量320mgの8.4%が、胎児循環血液量中、血清アルブミンの増加となった。

### IV. 考察

多量に喪失する胸水中蛋白量の補充の必要性からカテーテル留置による胎児腹腔内アルブミン投与を検討したところ、胎児腹膜に軽度の炎症性変化をきたしたが、胎児の発育経過に重大な悪影響を及ぼすことなく有意な胎児血清アルブミン値の増加を示したことより、胎児膠質浸透圧の上昇に有効な方法であることを示唆した。一方、臨床例においては、さらに胎児腹腔内アルブミン投与の日数が長くなることが予想され、それによる腹膜の炎症性変化の増強が懸念される。また、胎児循環血液量中のアルブミン量の増加率は、かならずしも高率ではない。この原因としては、胎児手術によるアルブミンの消費や腎の未熟性によるものと推測されるが、今後さらに基礎的、臨床的に検討を加えたい。

## 論文審査の結果の要旨

非免疫性胎児水腫に対する胎児治療として、胎児腹腔内アルブミン投与及び間歇的ドレナージがおこなわれているものの、患児の救命は困難を窮めている。この治療は胎児諸臓器の機能障害の進行を防ぎ、出生後に適切な新生児治療を目差したものであるが、出生後の治療上、問題となる一つの主要点は肺の低形成による呼吸不全である。これに対し、胎児期に十分な胸水ドレナージの必要性から、胸水除去に伴う蛋白質喪失の補充法として胎児腹腔内カテーテル留置によるアルブミン投与方法が考えられるが、その安全性と有効性についてはほとんど検討がなされていないので、申請者は家兎を用いて、基礎的研究を行った。

実験は家兎胎児を用い、子宮内胎児手術法による留置カテーテル経由胎児腹腔内アルブミン投与の胎児発育への影響、アルブミン投与後の胎児血清アルブミン値および胎児腹膜の形態学的変化、胎児腹腔内投与アルブミン量に対する胎児循環血液量中の血清アルブミンの吸収増加率について検討し、以下の結果を得た。

1. 子宮内手術により胎児腹腔内にカテーテルを留置した胎児は、早産、胎児発育不良を認めなかった。したがって、妊娠後期での胎児腹腔内カテーテル留置は胎児の発育経過に重大な悪影響を及ぼすことなく行うことができるものと推測される。

2. 胎児腹腔内アルブミン投与群は前処置群を除く他の対照実験3群に比して、胎児体重、身長、ヘマトクリット値、血糖値に有意差を認めなかったが、胎児血清アルブミン値は有意に高値を示した。また、胎児腹膜はアルブミン溶液により、腹膜上皮膜表面にみられる微絨毛様突起の癒着を認めたが、腹腔内の臓器癒着はみられず、軽度の炎症性変化がみられた。

3. 4日間のアルブミン投与後、胎児腹腔内投与アルブミン量320mgの8.4%が胎児循環血液量中、血清アルブミンの増加となった。

これらの結果より、胎児腹腔内カテーテル留置を用いた胎児腹腔内アルブミン投与が、実験的に安全かつ有効な治療法となり得ることが推定された。

本論文の内容に対し、審査の過程において以下のような質疑がなされた。

1. 非免疫性胎児水腫の病態について。
2. 胎児腹腔内投与アルブミンの吸収及び代謝について。
3. 家兎胎児への投与アルブミン量の根拠と胎児への投与量の関連性。
4. 家兎胎児血清総蛋白の組成。
5. 家兎アルブミン投与の胎児への免疫学的影響。
6. 家兎血清総蛋白とアルブミンの測定法。
7. 非免疫性胎児水腫に対する他の薬物治療の有効性について。

これらの諸質問に対し、申請者は、おおむね適正な解答を行い、またこの実験の限界についてもよく理解し、残された問題については今後さらに追及する旨の回答がなされた。

本論文は、胎児腹腔内へのカテーテルの留置とアルブミン投与の安全性を実験的に確認したもので、今後、非免疫性胎児水腫にこのような治療を試みる際の基礎的知見を明らかにしたものである。

以上の審査の結果、本審査委員会は本論文が学位授与に値する十分な内容をそなえているものと、全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	五十嵐	良雄			
	副査	教授	白澤	春之	副査	教授	山下 昭
	副査	助教授	右藤	文彦	副査	助教授	寺尾 俊彦