

II. PFC 乳剤の基礎

2. Fluosol-DAの物理化学的性状

横山 和正*

Fluosol-DA は, perfluorochemicals (以下 PFCs と略す) 乳剤であり, 世界で初めて臨床に供された酸素運搬能を有する輸液である. Fluosol-DAの酸素運搬能はいうまでもなく PFC によるものであり, PFCの微粒子がちょうど血液中の赤血球と同じように酸素分圧の変化に応じ酸素の授受を行う. 本稿においては酸素運搬体としての Fluosol-DA の物理化学的性状について述べるわけであるが, より理解を深める意味で PFCsそのものの物理化学的諸性状についても併せて述べる.

1) PFCs の物理化学的性状

一般にPFCという用語はフッ素以外のハロゲン元素, 水素などをその構造中に含まず, また, 不飽和結合をもたないフッ素化された有機化合物の総称として用いられている. PFCsはその分子量により常温では気体から固体状態のものまでであるが, 酸素運搬体として用いられるものは分子量400~600の液体である. 図1に代表的なPFCsを示す. Fluosol-DA に用いられているPFCsは, Perfluorodecalin (FDC) と perfluorotripropylamine (FTPA) である.

PFCs の特徴のひとつは化学的, 生物学的に非常に安定なことである. 事実, 大部分のPFCsは濃アルカリ, 鉍酸類とも反応しないし, 生体内に投与された場合も分解を受けずそのままの形で排泄される¹⁾. この化学的, 生物学的安定性がPFCの低い毒性に関係しているものと思われる.

PFCs の物理学的特徴としては, その分子間凝集力の小さいことがあげられる. したがって, そ

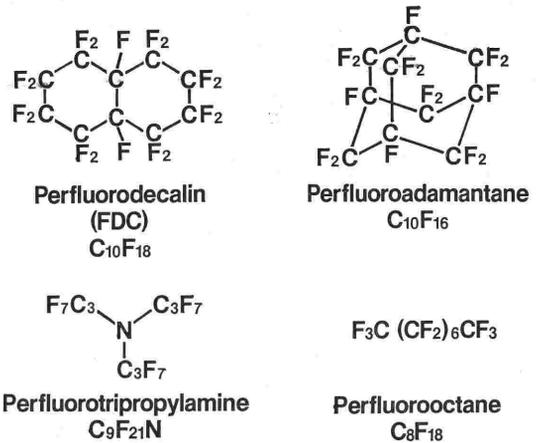


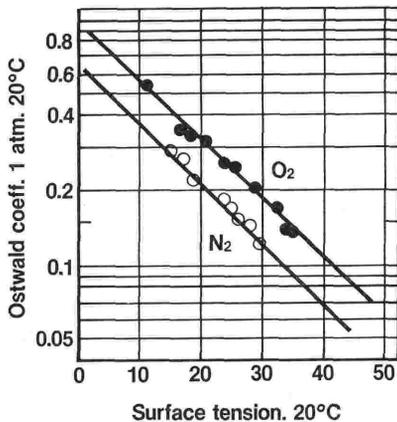
図 1. Perfluorochemicals tested for blood substitute

の沸点は同じ分子量の炭化水素よりもはるかに低い. 同時に表面張力も低く, アルカン類, アルコール類の表面張力が25~35dynes/cmであるのに対し, PFCsのそれは9~16 dynes/cmである²⁾. 一般に単一液体の表面張力とガス溶解性のあいだには良い相関性がみられる. 図2に液体の表面張力と酸素および窒素の溶解度を示す. 両者のあいだには良い指数関数的相関がみられ, グラフからえられた酸素溶解度と表面張力のあいだには図2に示したOsburnの式が与えられる³⁾. すなわち, 液体の表面張力が小さければ小さいほどその液体のガス溶解度は高いことになる. 酸素運搬体として研究されているPFCsの表面張力は12~16 dynes/cmであるので, その酸素溶解度を上記式から計

* 株式会社 ミドリ十字中央研究所

表 1. Solubilities of oxygen and carbon dioxide in perfluorochemicals, non-polar liquids and water

Compound	Temperature	Solubility (ml/100ml)	
		Oxygen	Carbon Dioxide
Acetone	25°C	28.0	576.7
Benzene	25	22.5	222.2
Ethylalcohol	25	24.2	247.9
Ethylether	25	44.7	—
Water	25	2.9	75.9
	37	2.4	57.0
perfluorotetrahydrofuran	37	58.0	160.0
Perfluorotributylamine (FC-43)	37	38.9	142.0
Perfluorooctane	37	48.0	180.0
Perfluorodecalin (FDC)	37	45.0	134.0
Perfluoromethyldecalin	37	42.3	126.0
Perfluorotripropylamine (FTPA)	37	45.3	166.0



Long $L = -0.025\delta$
 L : Ostwald coefficient of oxygen
 δ : Surface tension of liquid (J.O. Osburn)

図 2. Relationship between surface tension and gas solubility

算すると40~50 vol%となり、実測からえられた値と近似的に良く一致する。表1に各種PFCsの酸素および炭酸ガスの溶解度を水ならびに他の有機化合物のそれと比較して示す。表1から明らかのように、PFCsの酸素溶解度は、一部の有機化合物を除けば、非常に高く、水の約20倍であり、これは全血(20 vol%)の約2倍に相当する。また、炭酸ガスにおいても水の約2~3倍の値を示した。この高いガス溶解能と低い毒性がPFCsを人工血液の素材として注目させた最大の理由である。

2) Fluosol-DA の物理化学的性状

PFCsは水にはまったく溶けない物質であり、そのままの状態動物の循環系へ注入した場合、栓塞症を起こし動物は死亡してしまう。したがって、PFCsを血液のように酸素運搬体として用いる場合、血液と良く混和するO/W型の乳剤にする必要があることはいうまでもないが、実用的なものにするためには微細でかつ安定な乳剤にすることが重要である。

事実、PFCの粒子の大きさは乳剤の毒性、効力と密接に関係しており、粒子が大きくなれば毒性も高くなり、効力も減少する⁴⁾。また、加熱滅菌および長期の保存に耐える乳剤でなければ実用的とはなりえない。Fluosol-DAはこれまで多くの製剤学的研究、毒性研究および効力に関する研究から開発された実用的なPFC乳剤である。

表2にFluosol-DAの組成を示す。Fluosol-DAはstem emulsionと乳剤にイオンならびにコロイド浸透圧を付与するためのannex solution(CとH)に分けられており、用時annex solutionをstem emulsionに加え使用する。

Stem emulsionは液体状態ではやや不安定であり、経時的に粒子径の増大がみられ、4~8°Cで1ヵ月保存した場合、平均粒子径で約1.5倍増加する。したがって、stem emulsionは凍結状態で保存されており、凍結保存する限り2年間は安定である。

Fluosol-DA 中の PFC 濃度は多くの効力試験の成績を基に20w/v%が選ばれた⁵⁻⁷⁾。

品質浸透圧は 410mOsm と生理的浸透圧 290 mOsm の1.4倍と高いが、これは Fluosol-DA 中に 0.8%含まれているグリセリンの影響によるもので、グリセリンを除いた電解質による浸透圧はほぼ生理的値に近い。コロイド浸透圧は380~400 mmH₂O で血漿の浸透圧とほぼ等しい。

表 2. Composition of Fluosol-DA

1. Stem emulsion (400ml)			
FDC (perfluorodecalin)		17.5w/v%	
FTPA (perfluorotripropylamine)		7.5w/v%	
Pluronic F-68		3.4w/v%	
Yolk phospholipids		0.5w/v%	
Glycerol		1.0w/v%	
2. Annex solution-C and-H			
[Annex solution-C]		[Annex solution-H]	
KCl	0.567w/v%	NaCl	4.28 w/v%
NaHCO ₃	3.50w/v%	CaCl ₂	0.200w/v%
		MgCl ₂	0.144w/v%
		Glucose	1.28 w/v%
		Hydroxyethylstarch	21.44w/v%
3. Fluosol-DA			
Perfluorodecalin	14.0	w/v%	
Perfluorotripropylamine	6.0	w/v%	
Pluronic F-68	2.7	w/v%	
Yolk phospholipids	0.4	w/v%	
Glycerol	0.8	w/v%	
NaCl	0.600	w/v%	
KCl	0.034	w/v%	
MgCl ₂	0.020	w/v%	
CaCl ₂	0.028	w/v%	
NaHCO ₃	0.210	w/v%	
Glucose	0.180	w/v%	
Hydroxyethylstarch	3.0	w/v%	

図3に Fluosol-DA ならびに全血 (Hct. 45%) の酸素溶解曲線を示す。血液 (赤血球中のヘモグロビンの) 酸素溶解曲線は酸素分圧 (Po₂) の変化に対してS字型を示し、肺における生理的酸素分圧 110mmHg で飽和になる。このときの血液中の酸素含量は約 20vol% である。血液の酸素運搬機構は Po₂ の変化に対する赤血球中のヘモグロビンと酸素の可逆的の化学反応によるもので、Po₂ の高い肺で酸素を結合し、Po₂ の低い組織で酸素を放出し、組織へ酸素を供給する。一般に血液は 5vol% の酸素を生体組織に供給するといわれている。これは生理的状態において血液が含有している酸素量の1/4にあたる。一方、Fluosol-DAの酸

素溶解曲線は血液とは異なり Henryの法則に従って Po₂ の変化に対して直線的に変化する。Fluosol-DA中の PFC 粒子はヘモグロビンのように酸素と可逆的に化学結合するのではなく、単に酸素を物理的に溶解するにすぎない。いま末梢組織の Po₂ を 50mmHg とすると、生体に 5vol% の酸素を供給するための肺胞中の Po₂ は血液では生理的分圧である 100mmHg で良いが、Fluosol-DA の場合約 550mmHg の高い Po₂ を必要とする。もし、生理的状態の 100mmHg では Fluosol-DA の酸素供給量はわずか 0.8vol% にすぎない。したがって Fluosol-DA が酸素運搬体として機能しうするためには肺胞内の Po₂ をできるだけ高くする必要がある。

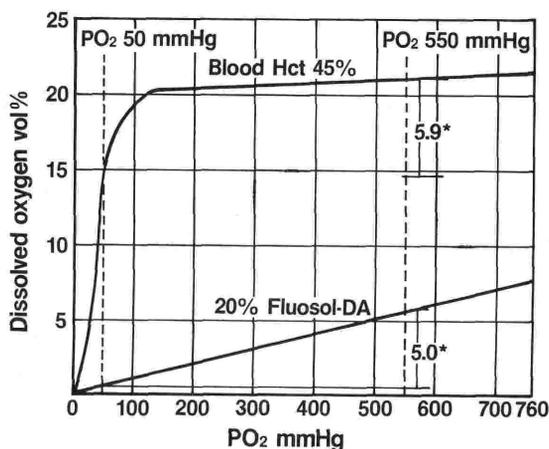


図 3. O₂-dissociation curves of <<Fluosol-DA>> and whole blood

* This shows the oxygen volume (vol%) which can be released from <<Fluosol-DA>> and whole blood (Hct : 45%) with Po₂ drop from 550 to 50 mmHg.

図4に血液 (Hct45%) ならびに Fluosol-DA の炭酸ガス溶解度を示す。図から明らかなように Fluosol-DA 自体炭酸ガスの排泄に対してほとんど寄与していないことが分かる。これは酸素とことなり炭酸ガスの場合肺胞の Pco₂ と血中の Pco₂ のあいだの差が小さいことによるもので、Fluosol-DA のようにガス分圧の差だけでガスの授受を行っている系ではやむをえないと考えられる。ただ、炭酸ガスの排泄は酸素となり、血漿が大きな役割を果たしており、大部分の炭酸ガスは炭酸イオンとして血液中に溶解している。この炭酸ガスと炭

酸イオンの平衡を制御しているのが赤血球中の炭酸脱水酵素である。すなわち、炭酸ガスの排泄に関していえば赤血球中のヘモグロビンよりも炭酸脱水酵素の方が重要である。Maren *et al.*によると血液中には大過剰の炭酸脱水酵素が存在し、その0.2%があれば生命を維持しうるといわれている。したがって、Fluosol-DA そのものが炭酸ガス排泄にほとんど寄与していなくても、Hct 1%以下というような極端な状態でもない限り、炭酸ガスの排泄に関しては問題ないものと考えられる。

く、37°Cにおける粘度は2.5cp.と血液の約1/2であった。さらに流体力学の面からも Fluosol-DAは血液とはかなり異なった挙動を示し、血液の場合 shear rate の低下に伴い著しく粘度を増し、典型的な非ニュートン流動を示すのに対し、Fluosol-DA の場合は shear rate の変化に対する粘度の変化はきわめて小さいものであった (図6)。

この Fluosol-DA の粘度の低いという特性は出血性のショック時における循環動態の回復とその

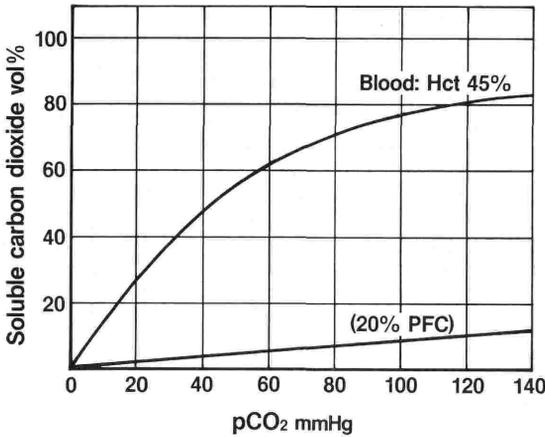


図 4. CO₂-dissociation curves of ≪Fluosol-DA≫ and whole blood at 37°C

図5に Fluosol-DA および血液の粘度と温度の関係を示す。Fluosol-DA は血液にくらべ粘度が低

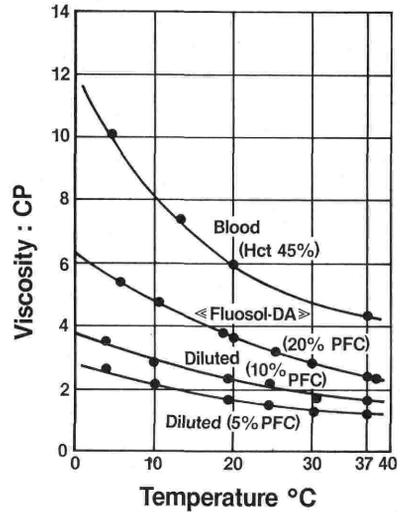


図 5. Viscosity of ≪Fluosol-DA≫ as supplied and as diluted with Krebs-Ringer bicarbonate solution compared with blood

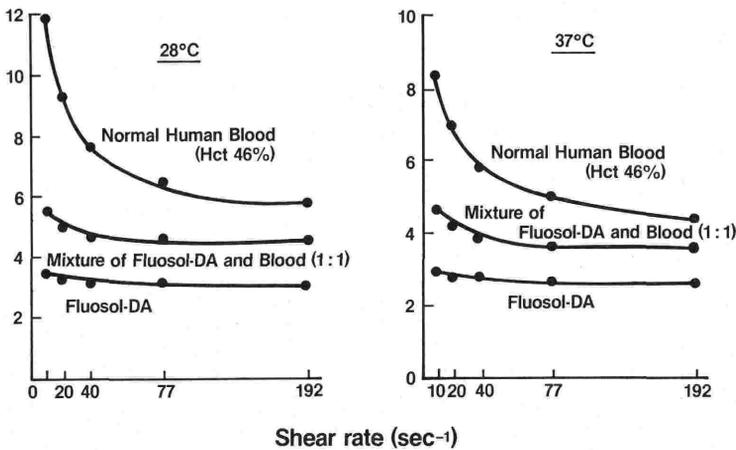


図 6. Viscosity of ≪Fluosol-DA≫, whole human blood and their mixture (1:1) at various shear rate, at 28 and 37°C

表 3. Particle size distribution of the emulsion

	◀Fluosol-DA 20%▶	◀Fluosol-DA 35%▶
larger than 0.6 micron	0% by weight	0% by weight
0.4 to 0.6 micron	0.4±0.2%	0.4±0.1%
0.3 to 0.4 micron	1.5±0.3%	1.1±0.5%
0.2 to 0.3 micron	5.9±1.5%	5.0±1.3%
0.1 to 0.2 micron	53.0±5.5%	67.5±6.6%
less than 0.1 micron	39.2±6.5%	26.0±2.9%
Weight average diameter	0.118±0.013 micron	0.129±0.018 micron

維持に有効であり、末梢組織への酸素供給を促進する。

表3に5 Lotsの Fluosol-DAの粒子径分布の平均値を示す。平均粒子径は0.118 μ であり、0.15 μ を超えるLot はみられなかった。また、粒子も比較的狭い幅の粒子径に分布しており、90%以上の粒子が0.2 μ 以下であり、0.6 μ を超える大きな粒子はみられなかった。先述したように、PFC乳剤の粒子径は効力および毒性と密接に関連している。粒子径が小さいほどPFC粒子の血中維持時間は長く、その結果、酸素運搬能もより長く持続する。とくに、0.3 μ を超える粒子は循環系から優先的に排除されることは良く知られている。一方、毒性、とくに急性毒性と粒子径の関係は更に良く知られており、平均粒子径 0.15 μ 以下の Fluosol-DAのLD₅₀は130~150ml/kg (ラット、静注)であるのに対し、平均粒子径0.4~0.5 μ のそれは50 ml/kg以下であった。これらの効力、毒性の面からみて、Fluosol-DA の粒子径は酸素運搬体としての条件を満足させるものであると考えられる。

以上、Fluosol-DA の物理化学的性状について簡単に述べたが、Fluosol-DA は晶質ならびにコロイド浸透圧、粘度の面から従来血漿増量剤と同等の機能を有しており、酸素運搬体としてのPFC粒子自体が赤血球の1/50と小さく末梢組織への酸素運搬が容易であることから、循環動態の改善作用をもつ酸素運搬体として十分に期待しうる物理

化学的性状を有していると考えられる。ただ、酸素溶解曲線が赤血球中のヘモグロビンのように生体にとって合目的になっていないので、高濃度の酸素を吸入を行わねばならないのが欠点である。

文 献

- 1) Yokoyama, K., Yamanouchi, K., Ohyanagi, H. and Mitsuno, T.: Fate of perfluorochemicals in animals after intravenous injection or hemodilution with their emulsions. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **26**:956~966, 1978.
- 2) Sagent, J. W. and seffl, R. J.: Properties of perfluorinated liquids. *Fed. Proc.* **29**:1699~1703, 1970.
- 3) Osburn, J.O.: A method of estimating the solubility of gases in liquids. *Fed. Proc.* **29**:1704~1707, 1970.
- 4) Geyer, R. P.: Review of perfluorochemical-type blood substitutes. *Proc. Postcongr. Symp. Xth Intern. Congr. Nutrition*, p. 3~20, Igaku-shobo, 1975.
- 5) Naito, R., Yokoyama, K. and Watanabe, R.: A new perfluorochemical emulsion as a candidate of artificial blood. *1st Intern. Congr. Artificial Organs, Tokyo*, p.93~96, 1977.
- 6) Kohno, S., Asai, T. and Izumi, S.: Fluosol-DA as an anti-shock replacement, experiment with severely hemorrhaged rabbits. *National Defense Med. J.* **24**: 45~49, 1977.
- 7) Makowski, H.: The properties of Fluosol-DA infusion in the treatment of hemorrhagic shock. *Proc. 4th. Intern. Symp. on Perfluorochemical Blood Substitutes, Kyoto*, p. 439~448, 1978.