

## II. PFC 乳剤の基礎

### 3. O<sub>2</sub> Transport, Co<sub>2</sub> Transport

小杉 功\*

#### はじめに

代用赤血球剤として開発された Fluosol-DA は、酸素運搬能を有する輸液である。したがって、本剤に酸素運搬能がなければ、単なる通常の輸液と異なるところはなく、本剤のもっとも重要な作用は組織への酸素運搬能である。Fluosol-DA の組

表 1. Fluosol-DAの組成

	《Fluosol-DA 20%》	《Fluosol-DA 35%》
Perfluorodecalin	14.0 w/v%	24.5 w/v%
Perfluorotripropylamine	6.0 w/v%	10.5 w/v%
Pluronic F-68	2.7 w/v%	2.7 w/v%
Yolk phospholipids	0.4 w/v%	0.4 w/v%
Glycerol	0.8 w/v%	0.8 w/v%
NaCl	0.600w/v%	0.550w/v%
KCl	0.03 w/v%	0.031w/v%
MgCl <sub>2</sub>	0.020w/v%	0.018w/v%
CaCl <sub>2</sub>	0.028w/v%	0.026w/v%
NaHCO <sub>3</sub>	0.210w/v%	0.191w/v%
Glucose	0.180w/v%	0.164w/v%
Hydroxyethylstarch	3.0 w/v%	3.0 w/v%

成を表1に示したが、このなかでperfluorodecalin (FDC) と perfluorotripropylamine (FTPA) が perfluorochemical (PFC) であり、酸素を高濃度に溶解することができる。現在、PFC濃度が20w/v%または35w/v%のものが作られているが、実際に動物実験や臨床試験で使用されているものは20w/v%のものがほとんどである。

本剤の酸素運搬能を考える場合には、本剤自身に酸素をどの程度溶解する能力があるのかとも

に、肺胞から Fluosol-DAを含む血液への酸素の移行が良好に行われるか、血液から組織への移行はどうかについて考えなければならない。これらの点につき順に考えてみたい。また炭酸ガス運搬能に対する本剤の効果についても考察を加えたい。

#### 1) Fluosol-DAのガス溶解能

PFCは種々のガスを高濃度に溶解する。純粋な PFCは酸素に関して水の10数倍を溶解する。図1<sup>1)</sup>

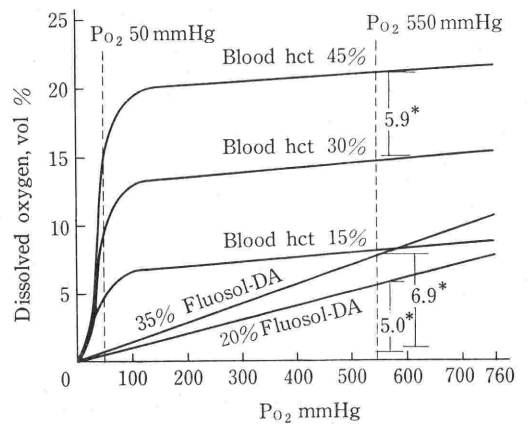


図 1. Fluosol-DA または血液の酸素解離曲線

には、37°Cでの Fluosol-DA および3種のヘマトクリットの血液の酸素含量 (Co<sub>2</sub>) と酸素分圧 (Po<sub>2</sub>) の関係を示した。血液の場合には酸素解離曲線の特異性によりS字状を呈し、Po<sub>2</sub>が150mmHg以上になるとヘモグロビンの酸素飽和度 (So<sub>2</sub>) はほぼ100%となり、それ以上のPo<sub>2</sub>の上昇にともなうCo<sub>2</sub>の増加は溶解酸素である。一方、Fluosol-DAの場合には、Henryの法則に従いPo<sub>2</sub>の上昇に

\* 帝京大学医学部麻酔学教室

ともない直線的に  $\text{CO}_2$  は増加する.  $\text{Po}_2$  が 550 mmHg のときには 20w/v% の Fluosol-DA で 5.5 vol%, 35w/v% のものでは 7.6vol% の  $\text{CO}_2$  となる. 図に示したように 50~550mmHg の  $\text{CO}_2$  はおのおの 5.0vol%, 6.9vol% となり,  $\text{Pao}_2$  が 500mmHg 以上あればヘマトクリット 45% 程度の血液にはほぼ正適する酸素供給能を有することが考えられる.

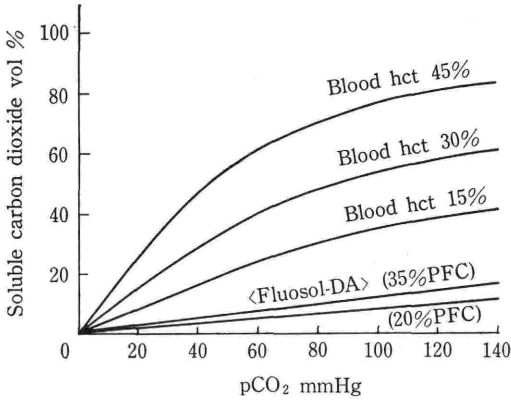


図 2. Fluosol-DA または血液の炭酸ガス解離曲線

図 2 には Fluosol-DA および血液の炭酸ガス解離曲線を示した. Fluosol-DA の場合には, 酸素の場合と同様 Henry の法則に従い  $\text{Pco}_2$  の上昇ともない  $\text{CO}_2$  含量も直線的に増加する. しかし, 血液の場合にくらべるとはるかに低値を示している. 炭酸ガスの場合には酸素の場合と異なり, 人為的に分圧を操作することができなく, 組織と動脈血の分圧較差が少ないため, Fluosol-DA による炭酸ガス運搬には若干の疑問が残る.

2) 肺胞でのガス交換

Fluosol-DA 中の PFC 粒子が分圧較差に応じて速やかに酸素を溶解し, 炭酸ガスを放出しなくては, 肺でのガス交換は良好に行われず, 代用赤血球剤としての機能を果たさない. そこで, Miura ら<sup>2)</sup> はポーラログラフィーを用いてつぎのような実験を行った. Fluosol-43 のエマルジョンと既知濃度の酸素の気相とを接触させ, エマルジョン内の  $\text{Po}_2$  の変化を検討した. その結果を図 3 に示したが, エマルジョン内の  $\text{Po}_2$  変化は一次指数函数的であり, 0.5 秒以内に平衡状態に達することを認めた. また, この変化は可逆的であり, 気相の

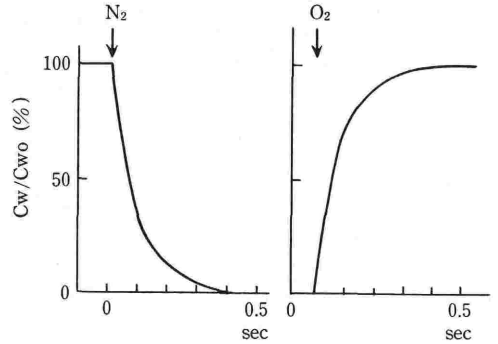


図 3. Fluosol-43 の酸素放出および溶解速度 (文献 2) より引用)

$\text{Po}_2$  が 152~760mmHg のあいだで認められている.

その後 Ohyanagi らは, ストップド・フロー分光光度計を用い, ハイドロサルファイトの酸化より Fluosol-43 の酸素放出速度を測定している. この結果を図 4 に示したが, PFC 濃度が上昇するに従

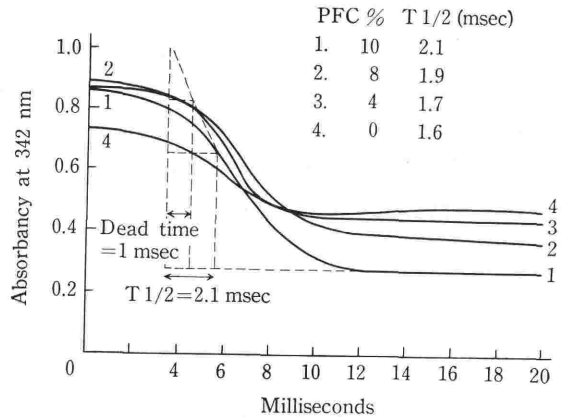


図 4. Fluosol-43 の酸素放出速度 (文献 3) より引用)

いハイドロサルファイトの酸化速度は若干長くなるが, 10w/v% の場合でも T-half は 2.1 msec であり, ヒトヘモグロビンの場合の 2 倍程度の速さで酸素の授受が行われることを示した. 同様にストップド・フロー分光光度計を用い, 炭酸ガスの授受に関する検討も行われているが, この場合も PFC からの炭酸ガスの放出は 4msec 以内に終わるとしており, PFC は酸素, 炭酸ガスとも分圧較差に応じ速やかにガスを溶解または放出することが示された.

つぎに実際の生体での肺胞を介してのガス交換

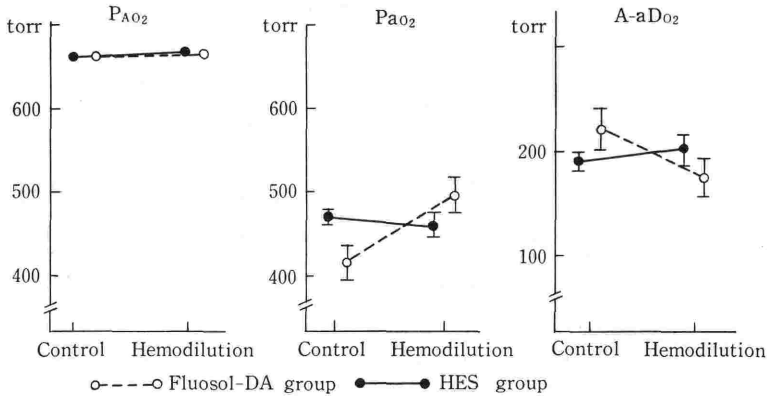


図 5. 純酸素吸入下に Fluosol-DA または HES 溶液にてヘマトクリットを半分にまで心拍出量を変えずに希釈した場合の P<sub>AO<sub>2</sub></sub>, P<sub>ao<sub>2</sub></sub>, A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> の変化

(文献 4) より引用)

が良好に行われるかどうかという点である. 100%酸素吸入下でのイヌの実験で, Fluosol-DA 20 w/v%を用い, 心拍出量が変化しないように保ちながら血液希釈を行い, ヘマトクリットが希釈前値の半分になるまで血液希釈を行った場合の P<sub>AO<sub>2</sub></sub>, P<sub>ao<sub>2</sub></sub> および A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> の変化を検討した. 対照として, 酸素運搬能を持たない HES 溶解を用いた. 図 5<sup>4)</sup> にみるように, P<sub>AO<sub>2</sub></sub> は両群とも血液希釈によってほとんど変化しないにもかかわらず, P<sub>ao<sub>2</sub></sub> は Fluosol-DA の場合には有意の上昇を示し, HES 溶液の場合には若干低下の傾向を示した. したがって, A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> は HES 群では軽度上昇したのに対して, Fluosol-DA の場合には有意の低下を示しており, 肺での酸素の取り込みに対して Fluosol-DA が障害になっていることはないと考えられる. しかし, Fluosol-DA により A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> が減少したからといって安易に肺内シャント率 ( $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$ ) が減少したと考えるのは早計である.  $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$  は次式により示される.

$$\dot{Q}_s/\dot{Q}_t = \frac{C_c'o_2 - C_{ao_2}}{C_c'o_2 - C_{\bar{v}o_2}} \dots\dots\dots ①$$

① 式は, つぎに示す ② 式に変換することができる<sup>5)</sup>.

$$C_c'o_2 - C_{ao_2} = \frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_t - \dot{Q}_s} (C_{ao_2} - C_{\bar{v}o_2}) \dots ②$$

通常, 血液のみの場合, S<sub>ao<sub>2</sub></sub> が 100% 以下の場合には, C<sub>c'o<sub>2</sub></sub> - C<sub>ao<sub>2</sub></sub> はヘモグロゼン濃度, S<sub>ao<sub>2</sub></sub> な

どにより変化するが, S<sub>ao<sub>2</sub></sub> が 100% の場合には, C<sub>c'o<sub>2</sub></sub> - C<sub>ao<sub>2</sub></sub> は溶解酸素の較差のみとなり, A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> と比例する. しかし, Fluosol-DA が血液に含まれていると, A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> は同じであっても, C<sub>c'o<sub>2</sub></sub> - C<sub>ao<sub>2</sub></sub> は通常の血液より大きくなる. つまり ② 式のすべてが同じであっても, Fluosol-DA が血液に含まれている場合には, A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> は減少することになる. また, Fluosol-DA により酸素供給量が増大し, P<sub>v<sub>o<sub>2</sub></sub></sub> が上昇すれば, これもまた A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> を減少させる一因子となる. したがって, A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> が Fluosol-DA 投与によって減少したからといって, 必ずしも  $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$  は減少していない. 事実, 図 5 に示したイヌの実験においても, P<sub>ao<sub>2</sub></sub> は有意に上昇し, A-aD<sub>o<sub>2</sub></sub> は減少しているが,  $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$  有意の変化を認めなかった.

つぎに肺での炭酸ガス排出の問題である. 図 5 の実験での, P<sub>ACO<sub>2</sub></sub>, P<sub>aco<sub>2</sub></sub> および A-aD<sub>co<sub>2</sub></sub> の変化を図 6 に示した<sup>4)</sup>. a-AD<sub>co<sub>2</sub></sub> は, Fluosol-DA で希釈した場合でも, HES 溶液で希釈した場合でもともに増加している. しかし, HES 溶解の場合には P<sub>ACO<sub>2</sub></sub> が減少し, P<sub>aco<sub>2</sub></sub> が不変で a-AD<sub>co<sub>2</sub></sub> が増加しているが, Fluosol-DA の場合には P<sub>ACO<sub>2</sub></sub> が不変で P<sub>aco<sub>2</sub></sub> が増加しているために a-AD<sub>co<sub>2</sub></sub> が増大している. この実験の場合, a-AD<sub>co<sub>2</sub></sub> の上昇は両群に認められており血液希釈によるものと考えられるが, なぜ, Fluosol-DA と HES 溶液でこのような差が生じるのかは不明である.

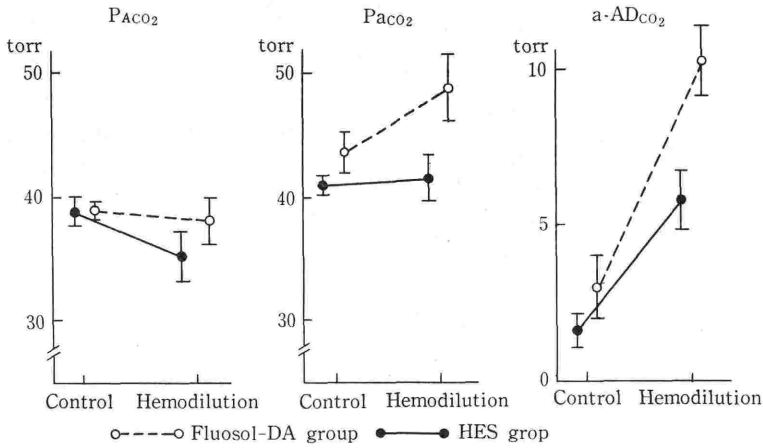


図 6. 純酸素吸入下に Fluosol-DA または HES 溶液にてヘマトクリットを半分になるまで心拍出量を変えずに希釈した場合の  $P_{aCO_2}$ ,  $P_{aO_2}$ ,  $a-ADCO_2$  の変化

(文献 4) より引用)

### 3) 血液と組織でのガス交換

Fluosol-DA に溶解した酸素が血流によって運ばれ、組織で容易に使われなくては、から回りということになる。Fluosol-DA 投与により血液が希釈されると当然  $CO_2$  は低下する。1) でも述べた

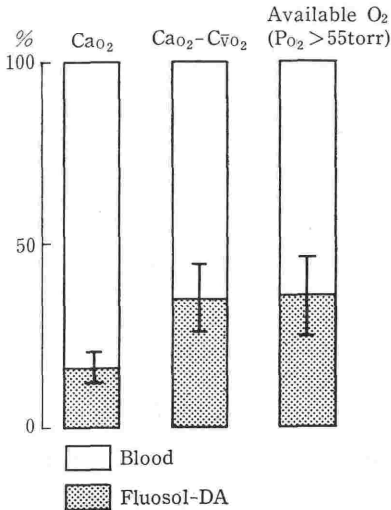


図 7. 純酸素吸入下に Fluosol-DA にてヘマトクリットを半分にするまで心拍出量を変えずに希釈した場合の  $CaO_2$ ,  $CaO_2 - C\bar{v}O_2$  または  $P_{O_2} > 55\text{mmHg}$  以上の  $CaO_2$  に占める Fluosol-DA 溶解酸素の割合

(文献 4) より引用)

ように Fluosol-DA の溶解する酸素は  $P_{O_2}$  に直線関係にあるため、ある一定以上の  $P_{O_2}$  を有する  $CO_2$  を考えると、 $P_{aO_2}$  が高値にある場合には必ずしも低値を示していない。たとえば、正常時のヘマトクリットの半分にするまで Fluosol-DA で血液希釈し、100% 酸素で換気した場合のものを図 7) に示した。一番右に示したように  $CaO_2$  に占める Fluosol-DA の占める  $CO_2$  の割合は少ないが、ある一定以上の  $P_{O_2}$  ( $P_{O_2} 55\text{mmHg}$ ) を有する  $CO_2$  は、右端に示すようにはるかに大きな比率を示している。したがって、生体で使われた酸素も中央に示したとおり Fluosol-DA の運んだ酸素が大きな部分を占めている。

実際に組織の  $P_{O_2}$  を測定した結果が図 8 (6-8) である。Fluosol-DA または HES にて等量血液希釈を行い、ヘマトクリットを 10% にまで低下させた場合のものである。HES 溶液の場合に比して、Fluosol-DA の場合には、脳、筋肉組織とも血流量は少ないにもかかわらず、組織  $P_{O_2}$  は明らかに高値を示している。このことから、Fluosol-DA によって運ばれた酸素はスムーズに組織へ拡散し、使用されることを示している。

### 4) 循環系への影響

循環への作用は、本特集において他に記載されているので詳細は省くが、酸素供給能を考える場合には、もっとも大きな因子のひとつであり、心

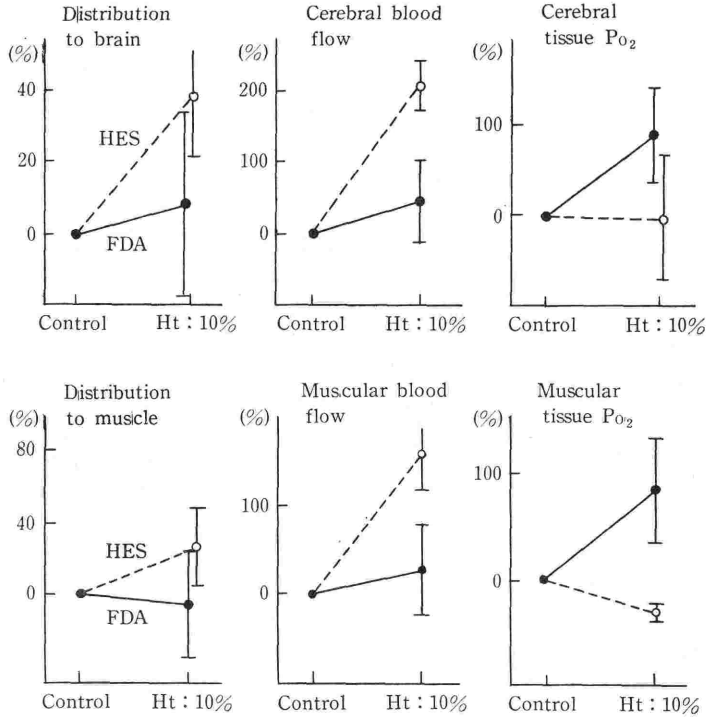


図 8. Fluosol-DA または HES 溶液にてヘマトクリット10%まで血液希釈した場合の脳および筋肉への心拍出量分画, 血流量および組織酸素分圧の変化

(文献 6~8) より引用)

拍出量, 動脈圧などの維持にどの程度の効果が認められるかは重要な因子である. とくにFluosol-DA の場合 20w/v%と35w/v%のものが用意されているが, 酸素供給を考える場合, 高PEC濃度の方がよいと考えがちであるが, 両者ではかなり粘度が異なり, 循環系, とくに心拍出量に及ぼす影響は異なると考えられるので, 酸素供給を全体的に考え使用すべきである.

おわりに

以上 Fluosol-DA の酸素運搬能を中心に述べたが, 本剤の良好な酸素運搬能は, あくまでも高濃度酸素吸入下において, Pao<sub>2</sub>が高値をえられる場合に限られる. したがって, 投与後の経時的循環系の変化, PFC濃度などを考慮したうえで, 吸入気酸素濃度をどの程度減少させることができるかなど多くの研究が必要であろう.

文 献

- 1) Naito, R. : Further studies on the use of Fluosol preparations developed since Stockholm Symposium-1977, *Proc. IVth Intern. Cong. Perfluorochemical Blood Substitutes, Kyoto*, p. 33~45, 1978.
- 2) Miura, H., Osawa, T., Suzuki, A. and Utsumi, I. : Rate of oxygen uptake and release of fluorocarbon emulsions, *Proc. IInd. Intercompany Conf. (The Green Cross Co.), Osaka*, 1973.
- 3) Ohyanagi, H., Itoh, T., Sekita, M., Okamoto, M., and Mitsuno, T. : Kinetic studies of oxygen and carbon dioxide transport into or from perfluorochemical particles, *Proc. 1st Meeting. Intern. Soc. Artificial Organs, Tokyo*, p. 90~92, 1978.
- 4) Okada, K. and Kosugi, I. : The effect of Fluosol-DA upon gas exchange in the lung, *Proc. Sympos. Res. on PFC in Medicine and Biology, Stockholm*, p. 185~207, 1977.
- 5) 小杉 功, 永井博典, 岡田和夫, 松島和夫: 各種カテコラミンのガス交換に及ぼす影響. *麻 酔* 28: 477~482, 1979.
- 6) 吉川秀康, 山村秀夫, 山口佳晴, 小杉 功, 岡田和夫: HES による血液希釈の全身臓器血流分布動態に及ぼす影響. *麻 酔* 24:12~17, 1975.
- 7) 小杉 功, 北垣照夫, 岡田和夫, 松島和夫: Fluosol-DA (人工血液) による血液希釈の脳組織, 筋肉組織ガス分圧に及ぼす影響. *呼吸と循環* 28: 389~

394, 1980.

8) Kosugi, I., Takagi, Y., Kitagaki, T. and Okada, K. : Changes in the fractional distribution of cardiac

output during normovolemic hemodilution with Fluosol-DA in dog. *Proc. IVth Intern. Sympo. PFC Blood Substitutes, Kyoto*, p. 401~408, 1978.