

Ⅲ. PFC 乳剤の臨床

2. わが国の臨床応用の現況

光野孝雄* 大柳治正**

要 旨

Fluosol-DA (FDA) は、酸素運搬能を有する人工血液として、動物実験の成績を踏まえ、脳死患者への試用、健康成人有志での第1相試験を経て、現在臨床例にも応用され、その数は300例以上にも達している。著者らは国内26施設で1980年夏ごろまでに使用された186例の成績をとりまとめ、1981年3月第5回国際人工血液会議に報告したが、本稿においてはその概要を述べた。FDAの注射は、とくに出血の場合きわめて有効であり、かつ適応、使用量、使用法などに注意を払って行えば副作用はほとんど全くなき、人工血液として輸血に代わってその役目を十分果しうるものと考えられる。使用に際しての注意事項、使用適応などをもあわせて述べた。

はじめに

Fluosol-DA (FDA) は、perfluorodecalin (FDC) perfluorotripropylamine (FTPA) を7対3の割合で混ぜて乳化し、それに電解質やグリセロール、hydroxyethylstarchなどを付加してpH、滲透圧、粘性を調整したものであるが、これによるサルの全血交換も認むべき副作用がほとんど全くなかった¹⁾ので、1977年ストックホルムで開かれた第3回国際人工血液会議で、酸素運搬能を有する人工血液の最終候補として発表された²⁾ものである。

そしてFDAがヒトに最初に使用されたのは、同年9月西ドイツにおいてMakowskiら³⁾による7例の脳死患者に対してである。この場合はFDA

1,000~1,500ml 静脈内に注射されたが、呼吸循環系、肝、腎などの機能にほとんど異常が認められなかったし、2日間連続で150mlの追加注射でもアナフィラキシー様の変化はみられなかったという。これらの成績を踏まえて1979年3月には健康成人有志10人に対して20~500ml注射の第1相試験が行われたが、これも注射直後はもちろんのこと、2カ月にわたる追跡検査でも、心、肺、肝、腎、骨髄などの諸機能に異常は認められなかった⁴⁾。

以来FDAは第2相、第3相試験をかねて、まれな血液型のために大量の輸血血液が集められない出血緊急例や、宗教上の理由で輸血を拒む患者の大手術時などの臨床例に使用されたが、出血に際して輸血に代わる有効性が認められ、しかも副作用がほとんどなくて安全性も確かめられてきたので、しだいにFDA使用の適応範囲は広がられてきた。そして現在臨床使用例数は、日本国内では300例以上、米国内で15例以上^{5,6)}に達している。

著者ら⁷⁾は、1980年夏ごろまでに日本国内で使用された186例を集計して、その成績を1981年3月西独マインツで開催された第5回国際人工血液会議に報告した。本論文ではその会議での報告を基礎にして、使用結果の概要を述べたいと思う。

Fluosol-DA の臨床への応用法

FDAの臨床応用に際してまず最初に、現在われわれがとっている留意事項を述べる。

FDAは-5~-30℃で凍結保存され、製造後2年間は安全に使用される。過冷却は乳剤を劣化させるので、ドライアイスによる凍結は不可であ

* 国立神戸病院

** 神戸大学医学部第一外科

る。凍結されている FDA は使用直前に40℃温湯で融解し、それに付加液CとHとを混合させてできるだけ早く使用する。少なくとも融解後24時間以内に使用する。

FDA の使用に際しては、その1mlを緩徐に静注し、10分間の観察で血圧などに異常のないことを確認したのちに、本格的注射を開始する。もし1mlの注射で著明な血圧降下がみられたらステロイド剤がエフェドリンを静脈内に注射する。本格的注射は、血圧、中心静脈圧を観察しながら、10ml/分以内の速度で点滴静注する。注射量は出血量と等量を原則とするが、20ml/体重kgまでは安全である。これ以上必要な場合には、12時間のあいだをおいてさらに10ml/kgの追加注射は安全と思われる。しかし注射量については、現在は慎重を期して、絶対安全域としてこれらに制限しているが、将来はさらに緩和されることも考えられる。

Perfluorochemical (PFC) 乳剤の酸素含量は、気相の PO_2 に比例して可逆的に増減するが、通常の状態で動脈血酸素較差をえるだけの20%PFC乳剤では PO_2 を400mmHg前後にしなければならない。それは、100%PFC液では酸素含量が血液より高いが、20%PFC乳剤では動脈血液の酸素含量よりも低いからである。したがってFDAを注射後は、できるだけ高濃度の酸素を吸入させることが必要であるが、酸素中毒の問題もあり。実際には FiO_2 を0.5~0.6にとどめている。

Fluosol-DA 臨床応用 186 例の総括

1) 症例と注射法

臨床応用は原則として前述の条件で行われた。しかし実施に当ってはこの原則を多少はずれたものもあったので、まず症例と注射法の概要を述べる。

症例は、7歳から84歳にわたっているが、症例の3分の2は31歳ないし60歳である。症例は国内の26施設で行われたものであるが、これを専門別に分けると、外科と麻酔科が各9施設で、他は救急部、泌尿器科、内科、脳神経外科、小児科、産婦人科などである。

186例をFDAが使用された理由別に分けると、宗教上などの理由での輸血拒否29例、適合輸血血液が入手不能かおくれたもの27例、肝炎防止のため78例、脳循環改善⁸⁾のため28例、そのほか循環

不全改善、一酸化炭素中毒、重症溶血性貧血などである。

FDA 使用の適応は、溶血性貧血を除いて上にあげたような場合であるが、そのほかには、手術に際して無血手術あるいは輸血血液の節約に用いられ、また術前に採血してFDAを注射し、手術後自家血を戻してやる血液希釈法もある。さらに人工心肺体外循環の充填や、移植腎や切断肢の灌流長期保存、屍体腎移植に際しての温阻血時間の延長⁹⁾、冠動脈撮影時副作用軽減¹⁰⁾などもある。

186例の症例を、出血した血液を補う目的で使用された出血群と、出血はないが酸素を供給する目的で使用された非出血群に分けると、それぞれ134例と52例であり、前者の出血群では134例中88例が1,500ml以上出血し、さらにそのうち79例は輸血を受けることなく、FDAの注射だけを受けたものである。

FDAの注射量は、出血群では10ml/体重kg以内51例(27.4%)、11~20ml/kg 58例(31.2%)、21~30ml/kg 24例(12.9%)、30ml/kg以上1例(0.5%)、非出血群ではそれぞれ27例(14.5%)、20例(10.7%)、5例(5.4%)、0例であった。また注射の速度は、出血群では10ml/分以内89例(47.8%)、11~20ml/分41例(22.0%)、21ml/分以上4例(2.2%)、非出血群ではそれぞれ24例(12.9%)、27例(14.5%)、1例(0.5%)、であり、186例中78例(41.9%)が0.2ml/kg/分以上の速度で注射された。

2) 注射後患者の変化

(1) 血液循環動態に及ぼす影響 注射直後急性血圧降下などアナフィラキシー様反応を示した症例は1例もなかった。そして注射後血圧は多少上昇するものが多いが、それはとくに出血群に著しく、しかも投与前に低血圧(100mmHg以下)の症例が著明に上昇して、正常血圧に戻るものが多かった(図1)。

脈拍数については、投与前に血圧100mmHg以下で100以上の頻脈の12出血例が投与後正常脈拍数に戻った以外は、出血群、非出血群ともに著しい変化はなかった。

中心静脈圧(CVP)は、投与前に5cmH₂O以下の症例(21例)では出血群、非出血群ともに正常化した。しかし6cmH₂O以上の症例(31例)

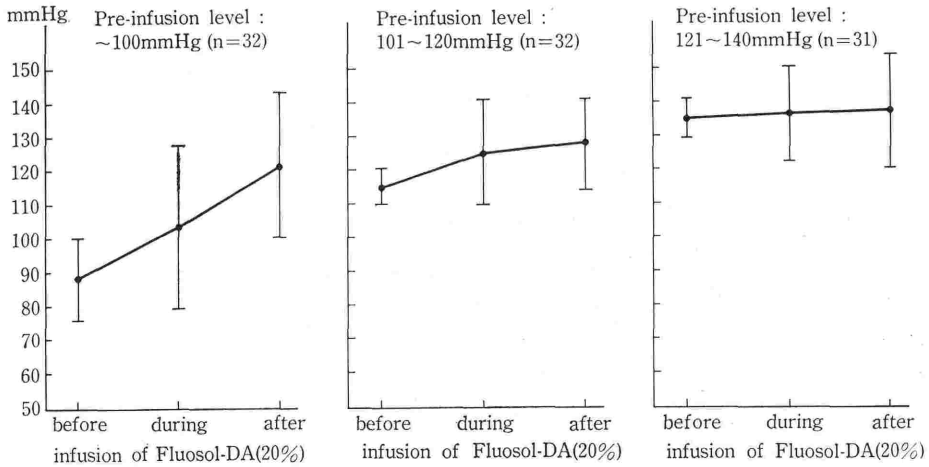


図 1. Blood pressure (Hemorrhage group)

表 1. Changes of CVP

group	n	Infusion of Fluosol-DA (20%)			$\frac{(c)}{(a)} \times 100$	
		(a) before	(b) during	(c) after		
CVP (≤5)	hemorrhage	14	3.21±1.77	6.08±3.74*	8.22±4.38*	256.1
	non-hemorrhage	17	2.86±1.73	5.58±2.65	9.14±6.31*	319.6
CVP (≥6)	hemorrhage	23	9.24±2.86	10.07±3.45	10.05±5.05	108.8
	non-hemorrhage	8	9.50±1.58	15.63±5.19*	17.00±4.69*	178.9

*P<0.05

では、出血群に著変がなかったのに反して、非出血群ではCVPの上昇がみられた。これはFDAによる過負荷のためであろう(表1)。

呼吸、体温、心電図には投与後変化がなかった。循環血液量は、FDA 500ml 注射の8例について検討されたところで、注射前平均64.4±3.0ml/体重kgが注射直後74.6±2.2に、循環血漿量平均はそれぞれ41.8±1.8が49.8±1.2にいずれも増量した。

(2) 血液学的所見の変動 出血群で、注射後赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットに約10%の減少、白血球に約10%の増加、血小板に軽度の減少がみられた。これらはすべて正常範囲内であり、注射数日後にはいずれももとに戻った。またこれらはいずれも非出血群で変動なく、網状赤血球も全く変化しなかった。

(3) 血液凝固機能の変動 出血時間(Duke法)は、出血群において注射直後軽度の延長がみられたが、それは正常範囲内であり、また1日後は旧

値に復した。さらに血液凝固時間(Lee-White法)とプロトロンビン時間にも変動なく、また非出血群ではこれらが全く変動しなかったので、FDA注射は血液凝固機能に影響を及ぼさないものと考えられる。

(4) 血液化学的検査成績への影響 血清蛋白量は出血群で数日間軽度に減少したのみで、Na, K, Clなどの電解質、BUN、クレアチニン、S-GPT、アルカリフォスファターゼは全く変動しなかった。S-GOTは、測定した122例中114例(93%)に全く増加がなかった。また全症例の平均値でも有意の増加はみられなかった。しかし注射後肝機能障害の有無は関心のもたれる問題であるので、注射後異常高値を示した症例を拾い出してみると、注射前高値を示しており注射後もそれより上昇しなかった症例と、注射数日間の一過性上昇はあったが1月後にはほぼ正常値に戻った症例(2例)とを除けば、異常高値は6例であるが、そのうち2例は輸血(400mlと1300ml)も受けているので、

これも除外すると、残るは4例だけであった。この4例は脳動脈瘤破裂、脳梗塞、髄膜腫で手術や脳循環改善の目的でFDAが注射されたものであるが、いずれもS-GOTは注射前から高値を示しており、注射後最高値は1週後189、1月後164であり、他方前述の通りS-GPT、アルカリフォスファターゼなど正常値であるので、全体186例を通じてFDA注射は肝機能に著しい障害をきたすものでないと考えられる。

(5) 腎機能への影響 検尿した106例中2例に糖または蛋白が陽性にみられたが、これらはFDA注射とは関連のないものとする。また尿量にも変化がなく、前述BUN、クレアチニン値の不変とあわせて、腎機能には影響をきたさないと考える。

(6) 異常反応を示した2例 全186例中とりあげていべき異常反応は2例にみられた。1例は腭頭癌に対して姑息的手術を受けた56歳の女子である。術中500mlのFDAを注射されたが、術中腸間膜に瀰漫的な点状出血斑が認められたという。この症例は7月後原病で死亡したが、剖検で肝、脾などにもPFCの蓄積は全くみられなかった。このような点状出血例は他に全くみられていないので、FDA注射に由来するものではなく、局所的要因によるのではないかと考えられる。

他の1例は、解離性大動脈瘤の緊急手術を受けて一応治っていた64歳の男子であるが、患者は手術中に受けた3,200mlの輸血のためにCoombs陽性、抗E、抗P₁、抗JKb、重症溶血性貧血、血色素尿などをきたし、ついには無尿で血液透析を必要とした。そして貧血が急速に進行し、適合血液もなかったので、術後17日目にFDAの注射を受けはじめた。注射後は意識が改善し、全身状態もよくなるので、PaO₂の上昇を図るためにFDAの注射が反復され注射量は総計6回、4,000mlに達した。その後まもなく患者は死亡したので剖検したところ、肝、脾などの網内系細胞にPFCが異常に大量蓄積していた。本症例の死因が原病にあることは容易に理解されよう。しかしFDAの注射に関して考えるなら、まずFDA反復、大量に投与されたことに問題がある。つぎにFDAは、PFC乳剤のなかでは臓器蓄積がもっとも少ないといわれるもののPFC乳剤の共通性質として、網内系に

一時的に取り込まれることは動物実験成績からも自明のことである。したがって、本症例のように免疫学的に網内系機能亢進を示すCoombs陽性の場合にはFDAの注射は禁忌と考えなければならない。

(7) 血液ガス分析成績およびPFCの酸素運搬量 図2はFDA注射後PaO₂の動きを出血例87例について調べた結果を図示したものであるが、

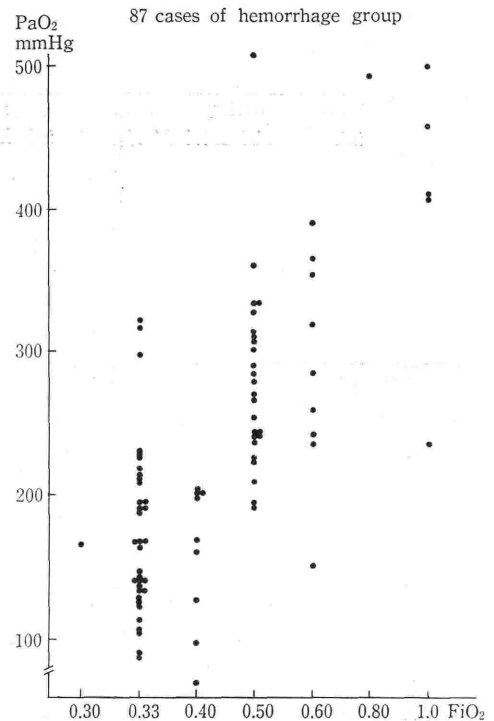


図2. PaO₂ after infusion of Fluosol-DA (20%)

PaO₂は注射後いずれも上昇した。そしてその上昇はFiO₂の上昇によく相関していることも分かる。これをFiO₂が0.4以下と0.5以上の2群に分けてPaO₂の平均値をとってみると、図3のようにPaO₂の上昇はFiO₂0.5以上の群で著明であった。これらの成績は、FDA注射後PaO₂を200mmHg以上にするためにはFiO₂を0.5以上に保つ必要性を物語っている。

PvO₂、PaCO₂、PvCO₂、pH、base excessなどはFDA注射の前後で著変を示さなかった。

FDAを注射したあと採血してヘマトクリット測定時同様に遠心分離すると、最低部に白い沈殿層、その上に赤色層、最上部黄色上澄層の3層に

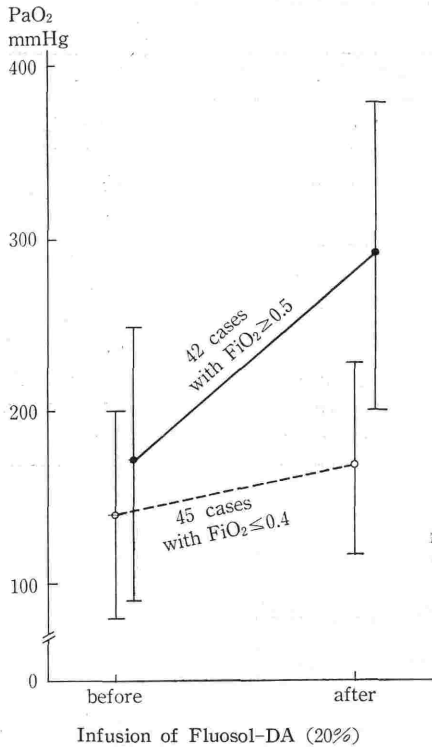


図 3. PaO₂ and FiO₂

分かれる。底部の白色層は重いPFC粒子の層で、これをフルオロクリットといい、その上が血球層および血清層である。フルオロクリットを測定することは循環血中PFC量を知るのに役立つ、これはFDA注射中に徐々に上昇し、注射終了直後に最高に達したのち、しだいに減少する。フルオロクリットの最高値および減少度は注射されたFDA量によって異なることは当然であるが、FDA 500mlと1,000mlを注射したあとの血中フルオロクリット量は図4のとおりである。そしてPFCの血中

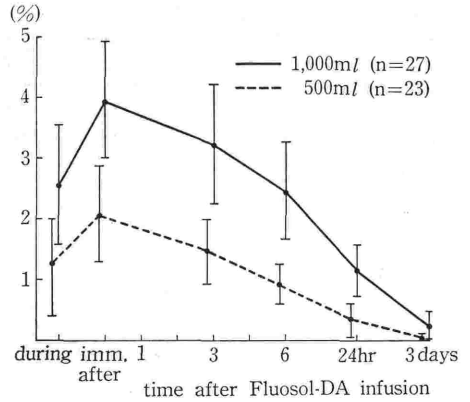


図 4. Fluorocrit after infusion Fluosol-DA

半減期はFDA10ml/体重kg注射の場合約7.5時間、20ml/kg注射で約14.5時間、30ml/kg注射で約22時間である¹¹⁾。

フルオロクリットと血中PFC含量との関係は、健康成人有志に対するFDA注射第1相試験での測定成績⁴⁾(表2)にみられるとおりで、フルオロクリット1%は全血1mlにつきPFC約13mg含量に相当するものといえる。

一方患者にFDAを注射した場合、FDA中のFDAがどれくらい酸素を末梢組織に供給したかについて検討した成績を表3に示した。それによるとPFCは血液1ml中にわずかに約45mg〔表3中(7)〕含まれているのに過ぎなかったにもかかわらず、そのPFCが組織に供給する酸素量は供給全酸素量の12~13%〔表3中(11)〕にも達していたことになる。これはFDAが人工血液として酸素供給の役目を十分果たしていることを物語っている。

表 2. PFC content in blood of volunteers infused with either 200ml or 500ml of Fluosol-DA.

Subjects	Infusion Volume	PFC Content*, mg/ml (Fluorocrit; vol %)				
		Initial	3hours	24hours	48hours	72hours
E. S.	200ml	4.30(0.5)	0.96(tr)	0.03	N. D. **	
T. S.	200ml	5.44(0.5)	0.34	0.01	N. D.	
T. O.	200ml	3.76(tr.)	0.32	tr. **	N. D.	
H. O.	500ml	15.83(1.5)	5.73(0.5)	0.98(tr.)	0.5	N. D.
K. Yi.	500ml	13.70(1.0)	4.60(0.5)	0.02	0.01	N. D.
I. K.	500ml	13.53(1.0)	2.85(tr.)	0.11	tr.	N. D.

* PFC content was determined by gas chromatography.

** tr. : less than 10 micrograms/ml of blood ; N. D. : less than 1 microgram/ml of blood.

表 3. Percent O₂ Supplied by PFC Following Administration of 1,000ml of Fluosol-DA (20%) (n = 6)

		Before infusion	Immediately after inf.	1.5~2hours after inf.
(1) Hb content	(g/dl)	11.2±2.8	10.8±1.4	10.4±2.0
(2) PaO ₂	(torr)	200.5±39.3	246.8±46.7	198.3±74.0
(3) PvO ₂	(torr)	59.4±7.6	62.1±10.1	62.7±7.7
(4) CaO ₂	(v/v%)	15.03±4.49	16.07±3.12	15.65±3.79
(5) CvO ₂	(v/v%)	11.90±3.99	13.30±3.78	12.85±4.37
(6) Ca-vO ₂	(v/v%)	3.13±0.63	2.77±0.82	2.80±1.20
(7) PFC concn.	(mg/ml)	—	45.9±8.2	43.2±11.6
(8) Va	(v/v%)	—	0.442±0.076	0.399±0.079
(9) Vv	(v/v%)	—	0.081±0.019	0.077±0.020
(10) Va-v	(v/v%)	—	0.361±0.063	0.322±0.066
(11) Percent O ₂ supplied by PFC	(%)	—	13.05±2.99	11.70±2.76

(1) is the ratio $\frac{(10)}{(6)}$ in %.

(CaO₂ and CvO₂ indicate oxygen content of arterial and venous blood.
Va and Vv indicate oxygen content in PFC in arterial and venous blood.)

謝辞：本文中臨床使用 186 例の集計は、臨床に使用した FC 研究会員 26 施設の成績をとりまとめたものであり、集計のためにその成績を快く提供された会員、さらに集計に協力されたミドリ十字開発部に謝意を表する。

文 献

- 1) Ohyanagi, H., Sekita, M., Toshima, K., Kawa, Y. and Mitsuno, T.: Exchange transfusion of blood for perfluorochemical emulsion (Fluosol-DA) in monkeys. *Proc. HS Symposium; Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology*, Karolinska Institute Research Center, Stockholm, 280~300, 1977.
- 2) Naito, R. and Yokoyama, K.: Improvement of perfluorochemical emulsion with special regard to in vivo stability, offering Fluosol-DA. *ibid.* 42~92, 1977.
- 3) Makowski, H., Tentchev, P., Frey, P., Necek, St., Bergman, H. and Blauhut, B.: Tolerance of oxygen-carrying colloidal plasma substitute in human beings. *Proc. the IVth International Symposium on Perfluorochemical Blood Substitutes*, Excerpta Medica, Amsterdam, 47~49, 1978.
- 4) Ohyanagi, H., Toshima, K., Sekita M., Okamoto, M., Itoh, T., Mitsuno, T., Naito, R., Suyama, T. and Yokoyama, K.: Clinical studies of perfluorochemical whole blood substitutes: Safety of Fluosol-DA (20%) in normal human volunteers. *Cli-*

nical Therapeutics 2:306~312, 1979.

- 5) Lapin, R., Fredman, A. E., Levine, E. M., Hutchins, H. L., Malhotra, V., Daniel, D. and Barasch, S.: The pre-operative use of Fluosol-DA 20% in major abdominal surgery. *J. Abdominal Surgery* 22:15~16, 1980.
- 6) Tremper, K. K., Lapin, R., Levine, E., Friedman, A. and Shoemaker, W. C.: Hemodynamic and oxygen transport effects of a perfluorochemical blood substitute, Fluosol-DA (20%). *Critical Care Medicine* 8:738~741, 1980.
- 7) Mitsuno, T., Ohyanagi, H. and Naito, R.: Clinical studies of a perfluorochemical whole blood substitutes (Fluosol-DA)-Summary of 186 cases. *The IVth International Symposium on Perfluorochemical Blood Substitutes*, Mainz, 1981.
- 8) Handa, H.: Effect of Fluosol-DA on cerebral ischemia. *ibid.*
- 9) Honda, K., Motoki, R., Hoshino, S., Inoue, H., Usuba, A., Hamada, O., Iwaya, F. and Ando, M.: Use of perfluorochemical artificial blood (Fluosol-DA) for perfusion of cadaveric kidneys for transplantation. *Current Therapeutic Research* 28:309~318, 1980.
- 10) Itaoka, T., Wada, J., Kei, J. and Nagara, H.: An improved cardiovascular angiography with Fluosol-DA. *The IVth International Symposium on Perfluorochemical Blood Substitutes*, Mainz, 1981.
- 11) Yokoyama, K., Watanabe, M. and Naito, R.: Retention of perfluorochemicals in blood of human recipients after infusion of Fluosol-DA 20% with special regard to oxygen carrying capacity. *ibid.*