Ⅲ. PFC乳剤の臨床

4. 虚血性脳疾患に対するPFC乳剤の効果

半田　肇*　長沢史朗*　鳴尾好人*
米川泰弘*　宝子丸　稔*　織田祥史**

要　旨

PFC 乳剤である，Fluosol-DA, 20%を，虚血性脳疾患82例に延べ139回投与した．脳動脈瘤破裂後の脳血管攣縮23例に50回投与した結果は，14例（60%），24回（48%）に有効であった．運動麻痺の46%（12/26回），意識障害の38%（18/48回）に有効であり，前交通動脈動脈瘤の方が他の部位の動脈瘤に比較して有効率が高かった．発症24時間以内の血管閉塞狭窄群では89%（8/9例）に有効であったが，発症4週間以後の症例では，症状の改善は認められなかった．局所脳血流量は，患側判球，健側半球とも有意の増加を認めた．以上 Fluosol-DA, 20%は急性期の脳虚血の改善に有効であると考えられた．

1）序　論

1966年の Clark[1] は perfluorochemical (PFC) の一種である perfluorobutyltetrahydrofurane (FC-75) の液中呼吸でマウスを生存させることに成功し，FC-75が水に比較して約50倍の，またヘモグロビンに比較して数倍の酸素運搬能をもつことにより，PFCの人工血液としての有効性を示唆した．その後，各種 PFC につきその効果および毒性の基礎的研究が詳細に行われた[5]．

脳組織についてもいくつかの研究がなされ PFC が人工血液として十分酸素を運搬しうることが明らかとなった[2,8〜11]．また著者らもイヌ，サルを用いて脳循環を詳細に検討した結果，PFC投与により脳血流量が増加すること，脳血管のCO_2反応性は保持されることを確認した[3,4]．以上の動物実験の結果ならびに PFC 乳剤がもつ物理化学的性質すなわち平均粒子径が約 0.1μm と赤血球に比較して著しく小さいこと，高い動脈血酸素分圧条件下で用いれば十分な酸素を運搬することより，PFC 乳剤は虚血に陥った脳微小循環の改善に有効であることは容易に推定されたので，臨床使用を開始した．まず，脳血管障害28例に投与したところ満足すべき結果をえたので[6]，臨床使用を継続し，その経験と成績を中心に報告する．

2）研究方法

症例は1979年11月より1981年9月までに京大病院脳外科で扱った82例（年齢分布は12〜79歳）であり，延べ139回投与した．症例の内訳は，脳動脈瘤破裂後の血管攣縮23例（50回投与），血管閉塞あるいは狭窄41例（発病24時間以内9例，24時間以後21日以内9例，21日以後23例），その他18例であった．

用いた人工血液は，㈱ミドリ十字より供与された Fluosol-DA，20%であり，10ml/kg を標準1回投与量として40〜60分間で点滴静注した．投与回数は原則として3回以内にとどめた．

効果は，投与後数日以内の意識あるいは麻痺の改善により判定し，自覚症状や最終予後は含めなかった．意識状態は Ⅲ-3 方式[7] で表示し，麻痺は筋力零の0/5から麻痺を認めない5/5までの6段階分類とし，前者で2段階以上か，後者で1段階以上の改善がみられたものを有効と判断した．

*京都大学医学部脳神経外科
**高知医科大学脳神経外科

Presented by Medical*Online

とくに血管攣縮群については, induced hypertension therapy などの併用療法の効果や自然軽快と, Fluosol-DA, 20%の効果とを可能な限り区別するため, 何らかの事情で上記併用療法を用いることができなかった場合や, すでに併用療法を施行していても効果が認められず, Fluosol-DA, 20%投与直後に効果が認められ1日目あるいは2日目にはもとの状態にもどった場合を "definitely effective", それ以外の有効例を "probably effective" と区別した.

症例により適宜, 局所脳血流量 (rCBF) や脳波 (computed EEG) を記録した.

3) 成 績

(1) **脳血管攣縮群** 虚血症状を呈した23例に延べ50回の投与を行った. 動脈瘤の部位は前交通動脈10例, 後交通動脈7例, 中大脳動脈3例, 前大脳動脈2例, 眼動脈1例であった.

症例は55歳男性, 前交通動脈動脈瘤である. 発症直後の CT (図1) および左内頸動脈撮影 (図2) でクモ膜下出血および動脈瘤を認めた. 発症後10日目に意識障害, 14日目に右片麻痺が出現し, 17日目当科入院時の左内頸動脈撮影で, 脳血管攣縮を認めた (図3). 18日目より Fluosol-DA, 20% 500ml を1日1回, 3日間投与したところ意識障害は不変であったが, 投与直後より12～24

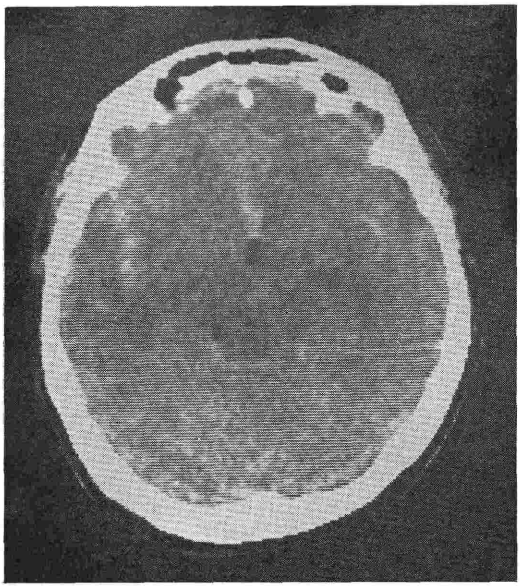

図 1. Computerized tomography (CT) scan showed subarachnoid clots in the bilateral sylvian fissures and the chiasmatic cistern.

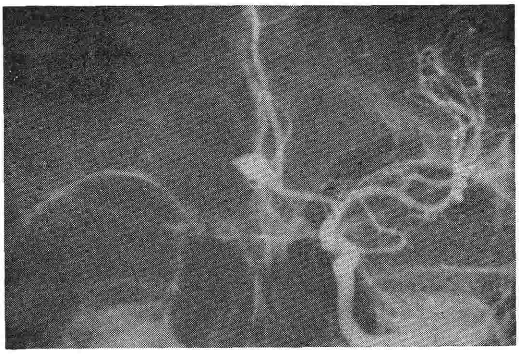

図 2. Left internal carotid angiogram taken immediately after SAH showed an anterior communicating artery aneurysm.

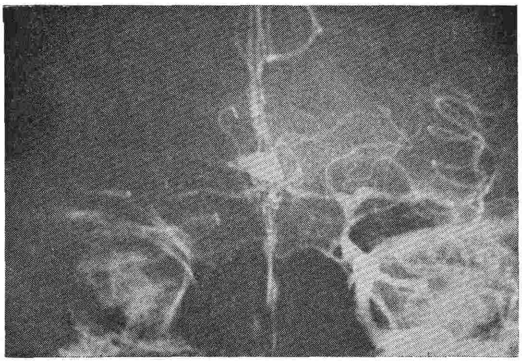

図 3. Left internal carotid angiogram taken 17 days after SAH revealed severe vasospasm of the bilateral internal carotid, anterior and middle cerebral arteries.

Case No. 21 H. T. (55 yers, old, male): Acom Aneurysm

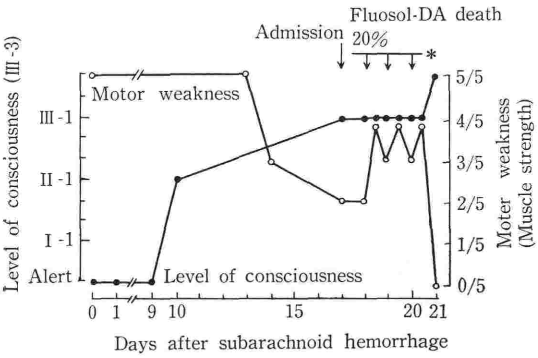

図 4. Changes in level of consciousness and motor weakness after SAH.

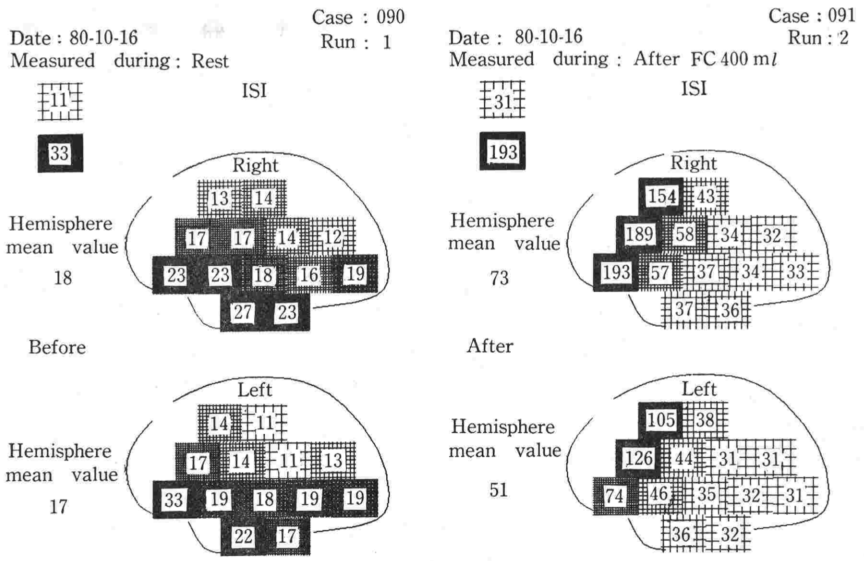

図 5. Results of regional cerebral blood flow before and after the administration of Fluosol-DA, 20%.

時間持続する1～2段階の右片麻痺の改善をみた（図4）．また投与により著しい脳血流量の改善も認めた（図5）．最終的には脳虚血に抗しきれず本症例を失ったが，術前の症例であったため induced hypertension therapy の併用はなく，また投与直後より効果を認めたため，“definitely effective”と判定した．

最段結果を表に示す．23例中14例（60%），50回投与中24回(48%)に有効であった．Fluosol-DA, 20%投与により症状の悪化した症例は認めなかった．前交通動脈動脈瘤では10例中9例(90%)，23回投与中15回（65%）に有効であり，他の部位の

表 1. Results in 23 cases of cerebral vasospasm treated with Fluosol-DA, 20%

	23 cases	50 times
A. Definitely effective	7(30%)	12(24%)
B. Probably effective	7(30%)	12(24%)
A. +B.	14(60%)	24(48%)
C. Non-effective	9(40%)	26(52%)
D. Worse	0	0

動脈瘤と比較して有効率が高い傾向を認めた．意識障害例に対し48回の投与をしたところ軽度意識障害（Ⅲ-3方式中ⅠおよびⅡ）には42%の有効率であったが重度意識障害（Ⅲ-3方式中Ⅲ）には20%の有効率であり，意識障害の程度が軽いほど，有効率も高くなる傾向を認めた．運動麻痺例に対し26回の投与を行ったところ48%の有効率がえられ，意識障害の有効率37%と比較すると，麻痺に対する有効率がやや高いと考えられた．

(2) **血管閉塞狭窄群**　発症後24時間以内にFluosol-DA, 20%を投与した症例は9例であり，脳血管撮影中に発症した脳塞栓5例，開頭術直後に虚血症状を呈した2例（頭蓋内外血管吻合術，クモ膜炎剝離術，各1例）を含む．発症後 Fluosol-DA, 20%投与までの平均時間は5時間であった．各種併用療法の効果や自然軽快との区別は困難であるが，1例が minor stroke に移行した以外は，9例中8例（89%）が発症前の状態に回復し有効であった．

発症後3週間以内に投与した症例は9例であり投与までの平均日数は8日間であった．投与後症状の軽快は2例（22%）に認められた．9例中4例に脳血流量の測定を施行したところ，全例に増加を認めた（平均42%）．経過を追跡したところ RIND 4例 minor stroke 5例であった．

発症後4週間以後に投与した症例は23例，発症後平均16カ月であり，RIND 3例 minor stroke 20例であった．Fluosol-DA, 20%投与により症状の改善した症例はなかった．13例に脳血流量の測

Presented by Medical*Online

定をしたところ，11例に増加を認めた．

(3) **その他** One bottle transfusion 6例，頸動脈内膜剝離術時の術中使用2例その他10例，計18例である．効果の判定は不可能であった．

4) 考　案

Fluosol-DA, 20%中に乳化されている PFC 粒子は体内半減期が12～24時間であり大部分が肺から呼気中に排泄される．このため1回の投与で効果があった場合にも PFC 粒子が体内に残存している期間中に脳血管攣縮そのものが改善しない場合には，一過性の効果に終わってしまうと考えられる．また現在のところ最大投与量が1症例1,500 mlと制限されているため，長期連続投与ができないという欠点がある．さらには，症例により虚血の程度が異なると考えられ，今回の報告のように一律1回の投与量が 500ml でよいのかといった問題もある．これらの諸問題は今後の検討課題ではあるが，脳血流量の増加や脳波の改善が認められる例もあり，投与時期の選択，他の療法との併用等の工夫により，今回の成績以上の結果がえられるものと推定される．

Fluosol-DA, 20%投与による脳血流量の増加は実験動物（サル）[4] でも今回報告したようにヒトでも認められた．脳血流量は動注法および吸入法で計17例で測定した．Fluosol-DA, 20%投与により患側で20.7±28.2%の増加 ($p<0.01$)，健側で18.6±15.2% の増加 ($p<0.05$) を認めた．脳血流量の増加の原因は不明な点が多いが，Fluosol-DA, 20 %中に含まれる hydroxyethylstarch による粘性の低下や溶液中に含まれる物質の直接作用が考えられている[6]．

文　献

1) Clark, L.C. Jr., Gollan, F. : Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*, **152**:1755～1756, 1966.

2) Ishikawa, R., Peerless, S. J., Hunter, I. G. : Protective effects of Fluosol-DA in acute cerebral ischemia. *J. Neurosurg*. (in press).

3) 長沢史朗，鳴尾好人，織田祥史，村田高穂，半田肇：低ヘマトクリット条件下の脳に対するFluorocarbon (Fluosol-DA) の効果．日本外科宝函 **48**: 712～719，1979.

4) Nagasawa, S., Handa, H., Naruo, Y., Oda Y., Yonekawa, Y. Takebe, Y. : Effects of a transfusion with a blood substitute (Fluosol-DA, 20%) on cerebral circulation in the monkey. *Neurological Research* **3** : 237～250, 1981.

5) Naito, R. : Further studies on the use of fluosol preparations developed since Stockholm-Symposium-1977. Proc. IVth Intern. Symposium on PFC Blood Substitutes, p.33～45, 1978.

6) Oda, Y., Handa, H., Nagasawa, S., Naruo, Y., Asato R., Yonekawa, Y. : Efficacy of a blood substitute (Fluosol-DA, 20%) on cerebral ischemia. *Neurological Research*, (in press).

7) 太田富雄，西村周郎：脳神経外科学，金芳堂，京都，100～102頁，1979年.

8) Rosenblum, W. I. : Fluorocarbon emulsions and cerebral micro-circulation. *Fed. Proc*. **34**: 1493～1498, 1975.

9) Sloviter, H. A., Kamimoto, T. : Erythrocyte substitute for perfusion of brain. *Nature* **216**:458, 1967.

10) 鈴木二郎，吉本高志，田中 悟，溝井和夫，香川茂樹：脳梗塞の新しい治療法の開発，Mannitolとperfluorochemicals の併用療法．脳 外 **9**: 465～470，1981.

11) Yamada, H., Chujo, T., Kashiki, Y., Sakata, K. : Studies on isolated rat brain perfusion with emulsion of fluorocarbon. Proc. Postcongr. Symposium on PFC Artificial Blood/Xth Intern. Congress of Nutrition, p.121～134, 1975.

ABSTRACT

Effects of PFC Emulsion on Human Cerebral Ischemia

by

Hajime HANDA, Shiro NAGASAWA, Yoshito NARUO, Yasuhiro YONEKAWA
Minoru HOSHIMARU and Yoshifumi ODA from Department of Neurosurgery,
Kyoto University Medical School.

Presented by Medical*Online

Fluosol-DA, 20% was intravenously infused in 82 patients suffering from cerebrovascular diseases, and found to be effective in 62% of 23 cases with vasospasm and in 56% of 18 cases with stenosis and/or occlusion treated within 21 days after the accidents. The patients with anterior communicating artery aneurysms had better improvement ratio (9/10 cases) than those with aneurysms located in other regions (5/13 cases). Although no improvement was obtained in the neurological deficits in the chronic stage, rCBF increased significantly in both healthy and lesional hemispheres after the administration. From these clinical data, Fluosol-DA, 20% is considered to be one of the effective treatments of acute cerebral ischemia.

Key Words: Cerebral Aneurysm, Cerebral Blood Flow, Cerebral Ischemia, Cerebral Vasospasm

Presented by Medical*Online