

討 論

PFC乳剤を語る

出席者（発言順）

齋藤洋一（司会者）	神戸大学医学部第一外科
光野孝雄	国立神戸病院
高折益彦	川崎医科大学麻醉科
岡田和夫	帝京大学医学部麻醉科
大柳治正	神戸大学医学部第一外科
横山和正	ミドリ十字中央研究所
元木良一	福島県立医科大学第一外科
小杉功	帝京大学医学部麻醉科
中西秀樹	東京警察病院形成外科
板岡俊成	東京女子医科大学胸部外科
半田肇	京都大学医学部脳神経外科
多治見公高	帝京大学医学部附属溝口病院



板岡先生
(東京女子医大
胸部外科)

横山先生
(ミドリ十字
中央研究所)

多治見先生
(帝京大(医)附
属溝口病院)

中西先生
(東京警察病院
形成外科)

大柳先生
(神戸大(医)
第1外科)

斎藤先生
(司会)
(神戸大(医)
第1外科)

斎藤(司会): 本日はご多忙のところをお集まりいただきましてありがとうございます。ただいまから誌上シンポジウム“PFC乳剤をめぐる”の締めくくりとしましての座談会を行います。

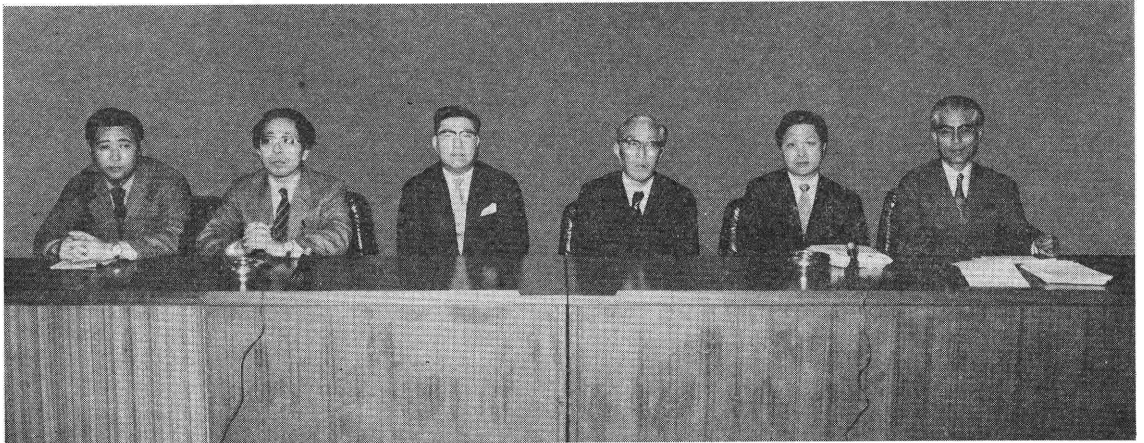
非常に複雑な機能を有する血液を代用するものとして、従来から電解質輸液、栄養輸液、あるいは血漿増量剤等が用いられておりますが、血液の持つ生命維持機能でもっとも重要な酸素運搬能を有する物質として登場したのがperfluorochemical (PFC)であります。この perfluorochemical の実態を明らかにしていくことが、このシンポジウムの目的であります。

わが国ではご承知のように、本日出席いただいている光野先生が、最初にこの仕事に着手され

まして、神戸大学第1外科とミドリ十字の研究スタッフが協力して、臨床に応用できるような製品を完成してまいりましたが、この臨床応用に関しては、本日お集まりの皆様の限られた施設のみでこれまで検討がなされておりました。したがってこの実態に関する詳細は大変多くの方々に興味を持たれているものと考えます。今後近い将来にこの乳剤が広く臨床応用できる道が開かれるというようなことから、本日は本剤の持つ長所あるいは欠点、とくに使用上の注意なども明らかにして、今後のためにひとつの知見をまとめていただければと考えております。

最初に、PFC乳剤が生まれてきた歴史として、人工血液としてこれ以外にどのような研究が従来なされ、それらと比較してPFC乳剤にどのような特徴があるかというところを光野先生からお話しいただきたいと思っております。

会場 大阪リバーサイドホテル
昭和57年2月11日開催



小杉先生 (帝京大(医) 麻酔科) 岡田先生 (帝京大(医) 麻酔科) 高折先生 (川崎医大 麻酔科) 半田先生 (京大(医) 脳神経外科) 元木先生 (福島県立医大 第1外科) 光野先生 (神戸病院)

光野：それでは最初に、酸素を運搬するいわゆる人工血液の研究の歴史について少しお話ししてみたいと思います。

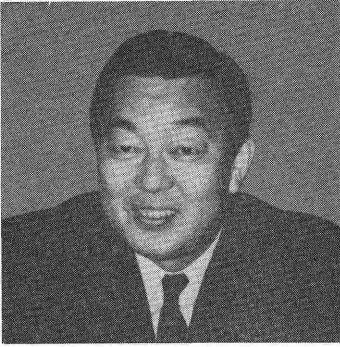
一般的に外科的な手術、あるいは医学が進んできて、輸血を必要とする症例が非常に多くなり、全般的に輸血が不足する時代がきたわけです。それに伴って、血液にかわって酸素を運ぶことができる代用血液、あるいは人工血液の開発が望まれ、1945年ごろからその研究が始まりました。

最初は、ヘモグロビンあるいはその類似物質ができないかということで、1946年に、パーク、ついでコーウィーン、ワンという人たちが cobalt histidine complex, heme-imidazole complex というものの研究を始めました。しかし、なかなか研究が進まなくて、結局、現在ではこれはかなり困難なことといわれております。

つぎに研究されたのが、動物や他の人のヘモグ

ロビンあるいは血球を小さなカプセルに入れまして、異種蛋白質としての反応を抑えようとする試み、すなわち microcapsulation をして、人工的な赤血球をつくっていこうという試みがなされました。これとまた、先ほどのヘモグロビンの類似品をつくらうという試みとあわせて、わが国でも早くから東大の木本外科の一門で、かなり深い研究がなされたのですが、結局のところ非常に困難だという結果に終わったようです。

ついで登場したのが、酸素を非常によく溶かすことができるという fluorocarbon です。これは弗素と炭素から成る有機化合物ですが、水あるいは、血漿の約20倍もの酸素を溶解することができるということがわかってきました。この fluorocarbon は、水の1.8倍という重く無色透明の液体ですが、この液体の中にマウスを入れても、マウスは液体呼吸で長く生存することができたという



斎藤洋一先生



光野孝雄先生

研究発表が1966年にシンシナティ大学のクラーク教授によってなされまして、それをきっかけとして、これを何とか人工血液に利用できないかという研究が、クラーク教授やハーバード大学のゲイヤー教授、ペンシルバニア大学のスロビター教授らによって始められております。

Fluorocarbon (FC) は、化学的には perfluorochemical (PFC) ですが、水に溶けないため、これをそのまま血液の中に入れることはできない。乳剤にして入れなければ混合できないわけです。先ほどの3人の教授らは、FC 乳剤をつくって脳や心臓の灌流実験、マウスの全血交換を1967年ごろに行っております。

その後1968年に、私が前におりました神戸大学の研究グループでも、この研究を開始し、1970年にはイヌの全血交換、すなわち、ほとんど全部の血液を PFC 乳剤で置換する実験に成功しました。これが、世界で初めて大動物で成功したものです。

それから本格的な研究が始まったわけですが、神戸大学の研究グループとミドリ十字の研究グループとが共同で、非常に精力的な研究を行い、いろいろ問題点を解明し、あるいは改良して今日ほぼ臨床応用ができる段階までつくり上げてきたわけです。

司会：いまのお話のように、ヘモグロビンの類似物質の合成、異種赤血球のマイクロカプセル化、酸素溶解度の高い化学性物質という3つの大きな流れがあるということでしたが、麻酔科の立場で高折、岡田両先生、何かご追加なさることはありませんか。

高折：確かに光野先生がおっしゃったとおりです。ただ、動物のヘモグロビンを使って micro-

capsulation をすることについては、問題点ももうひとつ残っていたように思います。

すなわち、赤血球からヘモグロビンを取り出しますと、ヘモグロビンの dissociation curve がぐっと左側へ寄ってしまうわけです。したがって酸素は取り入れるけれども、放さないという現象が起こってくるのです。それがいまでも問題になって、最近では、stroma free のヘモグロビンを使おうという試みがありますが、そのままでは使えないので、それにたとえば、ピリドキサル酸をくっつけるなどして、もう1回ヘモグロビンの dissociation curve を正常の位置——右側へ持ってこようという研究がいまなされているようです。しかしこれもなかなかうまくいかない。むしろ fluorocarbon のような溶存酸素に由来する方が生きる道があるのではないかという意見が強いようです。

岡田：確かに、酸素というのは取る方と放す方の両方の問題があると思いますが、効率の面からいえば、私は、ヘモグロビンまたはその類似物質が最初に出てきたというのは、流れとして当然だと思えます。ただ affinity の問題、それから製品としてきちんとできるという意味では、いままでもかなり問題点があったと思います。

ただその代わりとして出てきた PFC 乳剤の今後の発展を考えると問題点も含めて討論していただける機会が持てた今日の会を楽しみにしております。

司会：人工血液としての働きを持つ物質として、いろいろなものが考えられておりますが、いずれもお多くの問題点があるというご指摘がございました。したがってPFC乳剤として臨床に応



高折益彦先生

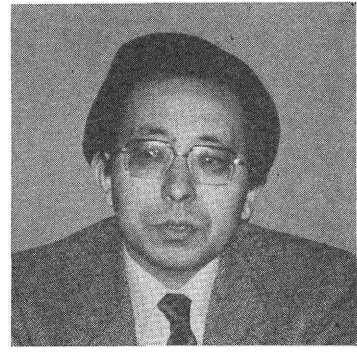
用できるようになるまで、いろいろな開発の問題があったかと思います。その点はまたすなわち臨床応用面での幾つかの問題につながっているかと存じますが、開発上非常に問題になったところについて直接担当された大柳先生と横山先生から伺いたいと思います。

大柳：先ほど斉藤教授、光野教授がいわれましたように、私どもは1968年から研究を始めまして、1970年よりミドリ十字と共同研究という形でいろいろなことを研究してきました。PFC乳剤開発の問題点は、大別すれば、有効性の証明と、副作用の減少あるいは解消のための乳剤の開発・改良の2点にしばられると思います。このうち有効性の証明は、PFC乳剤が酸素を実際に運んでいるかどうかを正確に測るために、PFCやその含む酸素の定量法を確立することでかなり苦労しましたが、臓器の viability や、交換輸血動物が生存するという点で比較的簡単にできました。

一方、副作用解消のための乳剤開発は大変でした。まず副作用は、粒子径あるいは体外排泄性が非常に大きな因子を占めますが、この2つの解決に約10年かかったといっても過言ではないと思います。

粒子径は、測定方法すらわからなかったというのが最初の難関であり、後日、粒子径が測定できるようになり、その粒子径が急性毒性や血中滞留時間と大きな関係があるということがわかりました。

体外排泄性、逆にいうと臓器内蓄積が乳剤開発上大問題でした。すなわち、異物である fluorocarbon が臓器内に何時迄もあっては困るわけです。これも実際に fluorocarbon がどの程度臓器内に蓄積するかは、病理学的にはわかっても、か



岡田和夫先生

なり長いあいだ定量法はわかりませんでした。もうひとつ呼気排泄ということがなかなか解明できなかったのですが、それが解明され、しかも vapor pressure と非常に深い関係があるということがわかった時点で、もっと体外排泄性の良いものを探そうということになったわけです。

体外排泄と関係して、網内系あるいは免疫能という問題も出てまいりました。究極的には、安全な乳剤をつくるということに最大の苦労があったといえます。

横山：大柳先生のおっしゃったことでほとんど尽きているかと思います。粒子径と臓器からの排泄の2つがもっとも大きな問題でした。必ずしもこれが最終的な製剤ではなしに、将来どんどん改良されていくでしょうが、この問題は今後も絶えずつきまとうのではないかと思います。

司会：そうしますと、これらに関してはまだ研究展開の余地が残されているとお考えですか。

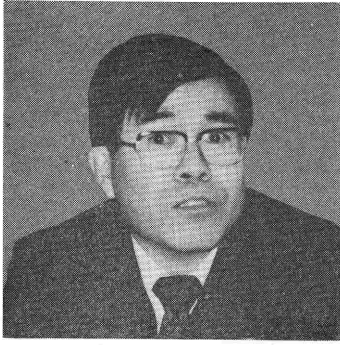
横山：はい。

司会：臨床側で、いろいろお使いになってみて多くの要望もあろうかと思しますので、このあと、いまお話があったような諸点について、個々に話題にしてみたいと思います。

それでは、この PFC 乳剤の酸素運搬能、その他もろもろの基礎的な問題について、ご研究いただいた方々からお話をいただきたいと思います。

最初、一番問題になります酸素運搬能に関して、PFC乳剤は、実際どういう働きをしているのかという物理的な問題について横山先生からご説明いただきたいと思います。

また PFC 乳剤にはいろいろな種類がありますので、そういう点も含めても言及してください。



大柳治正先生



横山和正先生

横山：まず、PFCというのはどういうものかという、ご存じのように普通のhydrocarbonの水素を全部弗素で置きかえたもので、化学物質として、ずいぶん違った挙動を示すようになります。そのひとつは、普通の化学物質なら水に溶けるものもかなりあるのですが、水に対する親和性がほとんどなくなってしまいます。と同時に、いわゆる油に対する親和性もほとんどなくなってしまいう、非常に特殊な化合物です。

ただ、PFCは化学物質ですので無限に近い数があるわけですが、酸素運搬体として利用できるのは、あくまでも液体状態のもので、たとえば最近、アメリカのクラーク先生のところでずいぶん話題になりました perfluoroadamantane は、残念なこと固体でして、酸素運搬体としての機能はほとんどないというのが現状かと思えます。実は、私も、perfluoroadamantane を大柳先生の方から入手して少し調べたのですが、あまり期待できないようです。要するに、やはり液状でないと好ましくない。そのためには分子量が400~600 ぐらいのものが好ましいということがわかっております。

なぜPFCが酸素をよく溶かすかということは、細かいところまでよくわかっていないのですが、現象面としては、PFCは非常に表面張力が小さく、非常に重いのですがさらさらした感じの化合物です。この表面張力が小さいことが酸素の溶解性に関係していることは、1968年だったと思えますが、アメリカのOsburne先生が間接的に立証されています。

あとで、酸素運搬能が足りない、あるいは酸素を溶解するcapacityが小さいという話が出るか

と思いますが、今後PFCをそういう面で改良していくためには、表面張力の小さいPFCをつくるように心がけていけば、おのずからこの問題は解決されてくると思います。

PFCの酸素運搬能は、ご存じのようにPFC自身がヘモグロビンのように化学的結合によって酸素をuptake, releaseするのではなく、全く物理的に溶解するだけです。したがって、酸素溶解度はヘンリーの法則に従いまして、酸素分圧に対して直線的に変化します。したがって、酸素分圧を高い状態で使わないとPFCは酸素運搬体として有効ではないということがひとつの特徴です。

もうひとつは、PFCは液体ですが、水にまじりませんのでそのまま投与するわけにいきません。したがって乳剤にする必要がある。しかもo/w型の乳剤にする必要があります。乳剤にすると、当然のことですがPFCの含量は減りますので、酸素運搬体としての能力が落ちます。そういうことで、いま話題になっておりますFluosol-DAは、全く普通の血液と同じ程度に酸素を運搬できるものでは決してありません。理論的に計算すると、 PaO_2 が550mmHgぐらいになって初めて、ヘモグロビンがゆとりを持って出せる含量である5vol%をようやく出せる程度です。それでは、HES等のplasma expanderと変わらないのではないかとこのことをいう人もありますので、Fluosol-DAの酸素運搬能を簡単に算数的に計算した結果をお話いたします。血液とFluosol-DA、いわゆるPFC乳剤を1対1の割合にまぜて、末梢組織の PO_2 を40mmHgに固定したと仮定して計算すると、5vol%の酸素を供給する点は、 PO_2 280mmHgです。それに対してHESだとか、水と血液を1対



元木良一先生

1に混合したさいは、 PO_2 520mmHgです。

臨床を含めまして、動物実験でもそうですが、520mmHgの PO_2 をうるのは、気管挿入でもすれば別ですけれども、それ以外はむずかしいと思います。他方、280mmHgなら何とかなるということで、そういう意味で酸素運搬体としての臨床的な価値があるのではないかと考えております。

司会：実際に使用されている先生方で今のお話に関してお聞きになりたい点はございませんか。

元木：血液とPFCを1対1にしたとすれば PO_2 280mmHgで目的が達せられるということですが、PFCを1対1まで加えることが実は非常に問題で毒性や副作用という点でPFCの投与量が規定されているわけですね。

横山：そのことについては恐らく排泄の問題とか毒性の問題で出てくると思いますので、そのときにお答えしようと思っております。

大柳：確かに皆さんのおっしゃるとおりですが、結局、 O_2 投与量をどの程度にするか、すなわち、 PaO_2 をどのくらいに維持するかという点と入れたPFC乳剤でどの程度の O_2 運搬を期待するかということだと思います。臨床で手術のときにどの程度出血し、どの程度の輸血回数があるかかを考えると、大体普通の消化器外科などの手術は、1,000~2,000mlの出血でとまるわけです。したがって、その失った酸素運搬能の差をPFC乳剤で補ってやることができればいい。その程度 PO_2 を上げることによって、輸血することなしに投与できて、しかも安全ということになれば、使える範囲は自ずから決まるのではないかと思います。これらの観点に動物実験とかいろいろなものを組み合わせて、30ml/kgぐらいで何とか使える



小杉功先生

だろうし、また現在の一般臨床では間に合うだろうと決めたわけです。

司会：PFCそのものの物理的・化学的な性状として、この程度の酸素溶解能であればその目的に対してはある程度意味をなすだろうということは、皆さんお認めになるわけですね。

高折：PFC乳剤中に溶存する酸素の量は酸素分圧と直線的に変動するのですが、私が一番最初から希望を持っていたのは、製品によっては曲線的に動くものはないかということです。たとえば、ある特殊条件下で、解離曲線が直線ではなくて曲線を持っているということになると、高酸素分圧をかけなくても完全飽和をうるができるでしょう。そしてまた末梢で酸素を放出し易くなるでしょう。いま一番臨床応用で問題になるのは、高酸素分圧をかけて酸素を溶解させることはいいけれども、あとで肺の合併症を起こしてくる問題などを考えると、実際には高圧酸素の使用が制限されているわけです。ですから、曲線性のある解離曲線を持った製品は将来開発できないだろうかということですね。

司会：ヘモグロビンが持っているカーブに非常に近いものになってくれば大変良いのでしょうか……。

横山：一昨年9月に“Oxygen and Life”という酸素の発見者の Priestley を記念にしたカンファレンスがイギリスのバーミンガム大学でありまして、そのとき私、出席して少し話をしたのですが、ケンブリッジの Baldwin から化学的に酸素を出したり入れたりする、いわゆる chelate complex についての話がありました。これはご存じのように、そのもの自身が低分子ですので、投

与してもすぐなくなってしまう。そのとき彼とプロフェッサー・ガイヤーと私と3人で雑談しながら、そういうものをFCの中にくるめないかというような話をしました。

そうすると、ある程度高折先生のおっしゃったような、いわゆる曲線性を持たせられるし、酸素を化学的に結合しますので、oxygen binding capacity は非常に大きくなります。また、FCのように微細な emulsion にしてしまえば、ある程度長期間にわたって血中に滞留できる。そういうような話も若干ありましたので、高折先生のご示唆はひとつの方法だとは思いますが、道は少し遠いと思えますが……。

司 会：話をもとに戻しまして、こういう直線的な酸素溶解能を持っている物質が、実際生体の中で、そういう物理的、化学的な性状がそのまま維持されているかどうかということで、実際肺胞の中で酸素を取り込むか、あるいは組織でそれを放していくかという問題に移ってまいりたいと思います。

最初、肺胞レベルでの問題に対して、小杉先生いかがですか。

小 杉：いくら Fluosol が酸素を含有するといっても、肺胞を介して血液の方に酸素が入っていかなければ有用性は全くないといえます。一番最初に、肺胞を通過していく血液に果たして酸素が入れるのかどうか、肺胞を通過する時間内に肺胞と接するところを流れる血液が、短時間内に肺胞から酸素を取れるかという問題があると思えます。

これに関しては、大柳先生が *in vitro* の系で実験なさって、ヘモグロビンの倍ぐらいのスピードで授受するという結果が出ておりますので、 PO_2 の差によって酸素を授受する速度論に関しては、まず問題はないと思えますが、どうでしょうか。

大 柳：そのとおりだと思います。非常に速く酸素を取るといのは間違いはないと思えます。ほとんど一瞬のうちに、数 msec のオーダーで完了します。それは大丈夫だと考えています。

小 杉：物理的には短時間内で酸素の授受ができる物質であるということは確かめられていると思えますが、実際の生体の肺胞で、そういうこと

が行われるかどうかという問題がひとつあります。

それに関して、いろいろの実験や臨床例をみてみますと、PFC、とくに Fluosol-DA 投与の場合、 PaO_2 が上がっている例が多いですから、生体の肺胞を介してのガス交換にもほとんど支障はない。まあ、特殊な病的状態の場合にはわかりませんが、通常の肺胞であれば、肺胞を介してのガス交換は、*in vitro* と同じような速度でできる物質じゃないかと思えます。

司 会：この点に関して岡田先生何か……。

岡 田：肺のガス交換で contact time の因子がありますが、その範囲でちゃんと授受ができるというのは大変いいことだと思います。

いま小杉先生がいったあの方の話は、とにかく Fluosol があろうとなかろうと、 PaO_2 はちゃんと上がるということですから、 PaO_2 がちゃんと上がればそれに応じた酸素含量を持ってくれるという裏づけになると思えます。FC を入れると PaO_2 が上がりにくいというのでは困りますが、それはなさそうですが、そのためにはやはりしかるべき FiO_2 はやらないと片手落ちになるということを逆に強調していることにもなると思えます。

元 木：私のところではウンを使って、血液の80~85%を脱血し、つぎにFDAを主とした灌流液で60~120分の体外循環後に回路内灌流液を還元せず、あらかじめ脱血しておいた自己血を戻すという実験をしました。

これでいろいろなことがわかりましたが、まずFDAで運んだ O_2 が使われるか、という点です。体外循環中の Hb 量は 1.9~2.8g/dl ですから、FDAの運んだ O_2 が組織で使われなければ、組織には anoxia が当然くると思われませんが、動物がとくに障害なく生きたということから、組織で十分利用されているということがわかったと思えます。

司 会：その前に、いま岡田先生もお話されましたように、先ほどの物理化学的な性状からいっても、ある程度 FiO_2 を上げなければならないという点がありますね。実際、どのくらいまで上げる必要があるのか、あるいは上げることによっての功罪というのはどうであるかという点についてはいかがですか。

元 木：この実験では oxygenator を使っていますから、酸素は十分取り入れられるわけですね。

れども、臨床例ではそこが一番問題です。FiO₂を上げてもすでに肺に変化ができていような患者の場合は、いくらFiO₂を上げて、PaO₂が上がらない。そういう場合にはFDAの効果は少ないと思います。実際そういう症例もありました。

肺が健全ならば、FDAを使用する場合は短時間であればFiO₂は可及的に上げて使うべきだと思っております。

司 会：小杉先生は、先ほど特殊な病態にない限りは、という条件つけておられますけれども…

小 杉：確かにFiO₂は、FCが酸素を運ぶのにdependentに働くわけですから、非常に重要な問題だと思います。使うときには、FiO₂を上げれば酸素をそれだけ運んでくれるという期待と、なるべく高濃度の酸素は使いたくないという、うらはらな2つが葛藤するわけですが、できれば低いFiO₂で使いたいというのは、だれでも考えることではないでしょうか。

司 会：どのくらいのFiO₂が許されるかということですね。

大 柳：酸素中毒に関しては、私は専門家ではありませんし、よくわかりませんが、たとえば全血交換までやるというような形にしますと、やはりFiO₂は0.7~0.8必要だろうと考えます。

ただ、少しでもヘモグロビンが残っていて、そのヘモグロビンが運ぶ酸素の足らぬ分をPFC乳剤で運んでやろうというように考える場合は、私たちが現在実際に臨床で使っているのはFiO₂0.5~0.6です。というのは、そう特殊な装置がなくても、酸素テントの中でもうひとつマスクぐらいを用いれば、FiO₂は0.6ぐらいになるわけです。それ以上、上げようと思えばもう少し工夫を要しますから、副作用を少なくするという意味と、できるだけPFC乳剤はたくさん酸素を運んでほしいという意味で、私たちは、実際の臨床で使う場合は、FiO₂を0.5~0.6というふうに考えております。

司 会：組織での酸素のexchangeということに関してはどうでしょうか。

小 杉：FiO₂の問題が組織に運ぶ量を規定してしまうわけですから、組織でのことを考える前に、いまディスカッションになったことが組織へ

酸素を運ぶのにメーンファクターになってくると思うのですが、それは度外視しまして、組織でもやはり同じように酸素を放す力があるかどうかという問題はひとつあると思います。

赤血球がほとんどなくPFC乳剤自身を持っている酸素だけと考えていいぐらいの極限な実験をやっても、かなり酸素消費量はしっかり保たれているし、生体にとってはそれほど酸素欠乏によるダメージはないというデータがたくさん出ていますので、量の問題は別にしまして、PFC乳剤が運んだ酸素も組織では有効に使えると断定してもいいと私は思います。

司 会：こういう点に関して実験系で赤血球をPFC乳剤にほとんど置換されて実験をなさった大柳先生からも追加してもらいたいと思います。

大 柳：私が強調しておきたいのは、組織へ酸素を運ぶか、あるいは炭酸ガスをもたらているかという一番いい実験方法は灌流実験だと思います。脳灌流あるいは肝臓灌流などをやりまして、PFC乳剤以外のもので運搬する酸素が少ないという状態をつくっておきまして、組織の酸素分圧あるいはミトコンドリアのいろいろな成分を測っていくと証明できると思います。たとえば脳灌流でポンプをオフにしますと、20~30秒以内に脳液はなくなる。その前にpyridine nucleotideあるいはフラビン蛋白がちゃんと還元状態になり、今度ポンプをオンにしますと、細胞内のミトコンドリアの成分が全部酸化レベルになります。

だから、少なくともPFC乳剤が運んだ酸素はちゃんと組織に利用されているということはいえます。肝臓灌流において、cytochromeの酸化還元状態をみていきますと、やはり同じように、運んだ酸素は十分末梢で取られているという証明は十分えられます。したがって、運んだ量は末梢で利用されていると考えていいと思います。

司 会：臨床の立場でこの点を実証することも可能じゃないかと思いますが、中西先生、micro-circulationをやっておられる立場で、いまの組織のexchangeということでご意見ございませんか。

中 西：フルオロカーボンが運んだ酸素が末梢組織で利用されるためには、まず、灌流時に末梢組織での微小循環が良い状態に保たれる必要があ



中西秀樹先生

ります。この末梢組織の微小循環を調べる方法としてはいろいろなものが考えられます。そのひとつとして、たとえば生体顕微鏡等を用いれば、灌流時の末梢組織の微小循環を直接的にとらえることができると思います。私はやり始めて日が浅いものですから、十分なお答えはできないと思いますが、私は皮弁の方でやっています、循環を体外循環でやっております。大柳先生や諸先生の肝臓循環、腎灌流の方法を取り入れてやってみたのですけれども、皮弁のときに灌流しますと、酸素消費量は、3時間という短い時間ですけれども、そのあいだは、生理学の本などに記載されている値とほとんど一致した値がえられました。

皮弁については、いままでほとんどそういう研究がなされていないので、皮弁の特異性ということについて、まだ私自身もよくわかっていません。それと、皮弁のいわゆる血管抵抗は、ほかの臓器とくらべて非常に高いということがひとつあるのと、もうひとつは、各組織の浸透圧が臓器臓器によって違うので、灌流条件にしても適正な浸透圧が十分にわかっていない。そういうことで、まだ十分なお答えはできないと思いますが、いまのところ皮弁の場合は、長時間になると戻しが非常に悪くなるという経験をしています。

司会：岡田先生、酸素運搬能ということに関連してご意見はありませんか。

岡田：先ほどいわれたように、constant flowの場合にどうなるかというデータは確かに必要であろうと思います。私どもも tissue level の PO_2 を測っておりますが、 O_2 が運ばれるときはFC乳剤を使っても PO_2 は維持できています。ですから、tissue level の PO_2 が維持できれば、運搬される

と考えてよいんじゃないかと思います。

司会：組織の呼吸ということになりますと、もう一方では CO_2 の transport がどうであるかということが問題になるかと思いますが、小杉先生、この点に関してはどうですか。

小杉：私はそれほど CO_2 の transport に関して実験を、やったこともありませんし、詳しく知らないのですが、あまり発言はできないんですが、換気を一定にした実験とか、血流量を一定にした実験とか、いろいろやってみますと、炭酸ガスの運搬能は血液に比して— O_2 に関して FiO_2 の問題があつてそうなんでしょうけれどもどうしても劣る。酸素の場合は FiO_2 を加減することによって、人為的に分圧の較差をつくることができますけれども、炭酸ガスの場合は組織から運んでくるので、人為的に較差を広げて content を増やしてやろうという操作はできないわけです。臨床上使うような量で極端に悪いとは思いませんが、少なくとも血液に比しては、 CO_2 transport は劣っているんじゃないかと思います。

横山：小杉先生のおっしゃつたとおりで、結局こういうものは、あるその場所におけるガス濃度の較差で動くだけですから、 CO_2 に関しては水と全く同じだと考えていただいても間違いのないと思います。 CO_2 の排泄は、PFC 乳剤そのものによってうまくいくということは期待できないし、理論的にも成り立たないと思います。

司会：実際臨床上で問題になりませんか。

横山：恐らくほかの先生の方がよくご存じでしょうが、 CO_2 の排泄というのは、ほとんど水に溶けた CO_2 、しかも塩の形で溶けたものが主体になると思います。そうするとそれを司るのは、いわゆる carbonic anhydrase が主体になります。

Carbonic anhydrase は、赤血球がそのほとんどを持っていますが、理論的には、生理的に使う量の1,000倍ぐらいあるといわれています。したがって、逆にいいますと、 $\frac{1}{1000}$ になつても、ある程度効果が期待できるのですが、現実にはそうじゃないと思いますが、極端なヘマトクリット1%とかそれ以下というような場合を除きまして、普通臨床的にどれぐらい使われるかわかりませんが、ヘマトクリットが20%、半分であれば、carbonic anhydrase に関しては問題はないと考えられます。

十分血液だけでいけると私は思っていますが、その辺については大柳先生がよくご存じだと思いますので……。

大 柳：おっしゃるとおりだと思います。CO₂については、高折先生や岡田先生にお聞きした方がいいと思いますが、0.5%ぐらいのヘマトクリットになるまで交換輸血をやりますと、確かに control ventilation をやると少し PCO₂ は上がっていきます。ただそれが自分で spontan に hyperventilation をやらせてみますと、PCO₂ は上がらない。それも横山先生が先ほどいわれましたように、PFC が運んだというよりも、plasma が運んだ、あるいは水が運んだと考えた方がいいと思います。

やはり CO₂ の運搬能は、ヘモグロビンの場合は別にしまして、一番大きな問題は化学的というか、carbonic anhydrase を介して bicarbonate の形で運んでいる量の方が、主体をなすと考えると、PFC 乳剤の炭酸ガス運搬能の低さが臨床問題になることはないんじゃないかと考えております。

元 木：私の方のウシの灌流でも、臨床例でも PaCO₂ は上がりません。また臨床には問題にならないと思います。

司 会：いまお話いただきましたように、PFC 乳剤は酸素の溶解能が非常に高く、肺胞でも、あるいは組織でも、きわめて迅速な exchange が可能な物質であります。

実際、臨床にこれを用いる場合に、先ほどちょっと開発のところでもお話がありましたように、これは FDC と FTPA が、ある割合で配合されておりますし、あるいは乳剤とする場合いろんな添加物があります。そういう点について問題がないかどうか、横山先生、説明をしていただけますか。

横 山：ひとつは、斎藤先生が最初にいわれました FDC と FTPA を混合しているということで、組織からの排泄、いわゆる投与した後の排泄速度等をみますと、FDCの方が大体 8~10倍速やかに排泄され、FTPAの方が遅くなります。

毒性の面から考えますと、やはり FTPA の配合は好ましくないといえますが、毒性というのは物質による問題だけではなく、乳剤ですので、

粒子の安定性に関係してまいります。そういう面で、FTPAを除きますと、fine emulsion が非常につくりにくいし、それを長期間にわたって安定化させることがむずかしいという問題がありますので、いまのところ FTPA を抜くことはちょっと考えられません。ただ、そういう場合に、組織へたまったものがどの程度毒性があるかということがひとつの問題になってくると思います。

大柳先生から後ほど話があると思いますが、たとえば網内系機能に及ぼす影響だとか、抗体産生能に及ぼす影響だとか、あるいは病理組織的な観察だとか、そういう面でいろんな問題があるとしても、技術的にみていずれにしても現段階で FTPA を除くことは少しむずかしい。

製剤の中に入っております塩組成は、いわゆる Krebs' Ringer bicarbonate ではないんですが、それに近いような組成のものが入っております。これは、そのもの自身に buffer action を持たせたいという気持ちもありまして、一番無難な線を選んだものです。

それから、脱血交換における有効性を前提に開発を進めました関係上、どうしても plasma expander が要するということがあります。この plasma expander として、製剤学的な理由で、たとえばデキストランは乳剤との interaction が強く、ヘスの場合は非常に弱いことから、生理的な 400mm H₂O 程度のコロイド浸透圧を持たすためには、低分子ヘスを配合したわけです。

したがって、そのような plasma expander としての作用と、それにオンするような形の酸素運搬体ということで、現在の剤型が決まっているわけです。

司 会：これについて高折先生、いかがですか。

高 折：開発のところでも聞き落としだと思えますけれども、比較的低分子の HES をお使いになっただけの根拠はどこにあるんですか。

ひとつ考えられるのは、低分子にしますと、濃度を落としても浸透圧は上がるということですね。やはりそういうのが根拠ですか。

横 山：全くおっしゃるとおりですが、高分子のヘスの場合、ああいふ polysaccharide は、分子量が大きくなればなるほど、粒子との interaction が強くなるんです。3万4,000ぐらいまで下

げたものだと interaction はうんと減ってまいります。それと、低分子にすることによって、配合量を少なくしても、ある一定のコロイド浸透圧を製剂的に保てるという理由があります。

高折：確かにデキストランでは非常にむずかしかっただろうと思います。その理由は、molecular structure がデキストランとヘスとは違うんですね。デキストランですと、たとえば Fluosol のような、ああいう particle に対して、まつわりつくとかいうか、へばりつく性質が非常に強く出るのに対してヘスの場合は、ヘス自身も粒子であるために、つきにくいという特性を持っています。おそらくそんなことが関係しているのだろうと私は思いました。

司会：PFC乳剤を実際に臨床に応用した場合に、これまでの血行動態が非常に変わるということになりますと、いろいろな問題を呈してきますので、これを用いた場合の血行動態に関してお話をいただきたいと思います。血行動態と申してもいろいろなファクターが関与すると思いますが、岡田先生から何かお話がございせんか。

岡田：口火を切らせていただくということで述べさせていただきますと、臨床の場においては oxygen transport だけでなく、やはり輸液をするという立場でやっているわけですから、これに従来から使われている血漿代用剤または ECF replacer の機能を期待しなきゃいけないし、またそうあるべきだと思います。

先ほどの横山先生、高折先生のお話の中でもありましたように、低分子のヘスを使うことが製剤上の宿命であるとすれば、血行動態に関しても、循環血液量を維持する能力には限界があって、高分子ヘスまたはデキストランとは違う血行動態をとるのではないかと思います。

Output に関しては、ヘマトクリットが高くない状態のときに、non-Newtonian fluid として粘度を下げる効果が期待できますので、心臓の機能の維持効果に関しては血液よりもいいんじゃないかと考えられます。

ただ、PFCが入ると若干 viscosity が増えてくるかどうかは問題ですし、心臓に対する機能が血漿代用剤にくらべて臨床的に差が出るほどなのかということも問題じゃないかと思います。



板岡俊成先生

それから微小循環に関して、血液が末梢まで流れていったときに、ヘスの方は問題ないとしても、一応こういう粒子を含んだものがあると、それがいつまでも流れていて、たとえば粒子が大きくなるとかいうことはないのか。微小循環の改善も期待できるということが一方で発表されている中で、その点に関しての研究があれば教えていただきたい。この点もはっきりしておいた方が本剤の将来のためにもいいんじゃないかと思います。

司会：まず心機能に対してどうであるかということですが、これはいかがでしょうか。

元木：心機能の評価には、通常、心機能曲線を用います。心拍出量と左房圧あるいは右房圧を測定するわけですが私どもの臨床例では測定するだけの余裕がない症例が多く、全例を調べてはおりません。測定えた臨床例および実験例ではFDAの投与によって心抽出量は増加します。ただし、心房圧も増えますので、心拍出量の増加は心機能が改善されたためというよりも、循環血液量が増えたためだろうと思います。末梢血管抵抗は下がりますが、これも心拍出量が増えたためだろうと思います。普通出血性ショックは、volume expansion によく反応するといわれております。

司会：板岡先生は cineangio という特殊な立場でござんになっておられますが、いまの岡田先生の疑問に対してお答えできるようなことをご経験から何かございせんか。

板岡：私どもの教室では冠動脈造影に造影剤の一部として使っていますが、FC を大量投与した場合の血行動態と、一症例に大体35w/v%FDAで20~30ccぐらい使ったときの血行動態とは、若干ニュアンスが異なると思います。カテーテル

検査中に FDA 混入造影剤にて、心・血管造影を行っておりますが、そのあいだではとくに血行動態として著明な変化はありません。

当教室では、撰択的冠動脈造影を行うとき市販造影剤と FC の混合液を 2 cc 使ってテストをしております。同時に PA 圧と cardiac output を測っておりますが、1 例心筋梗塞の患者で、injection 1～3 分後に PA 圧が急に上がった症例を経験しています。その症例に関しては、output が決して下がったということではなくて、時間とともに肺の血管抵抗が軽減し、PA 圧は次第に下がってくるけれども、output は 6 分ぐらいまでずっと上がっていました。control として市販造影剤だけのテストも行っておりますが、そのときには PA 圧は上がっておりませんでした。同一症例に関して何回か繰り返えしてみましたが、そのときには PA 圧はあまり上がっておりません。体循環に injection した場合も上がっておりません。

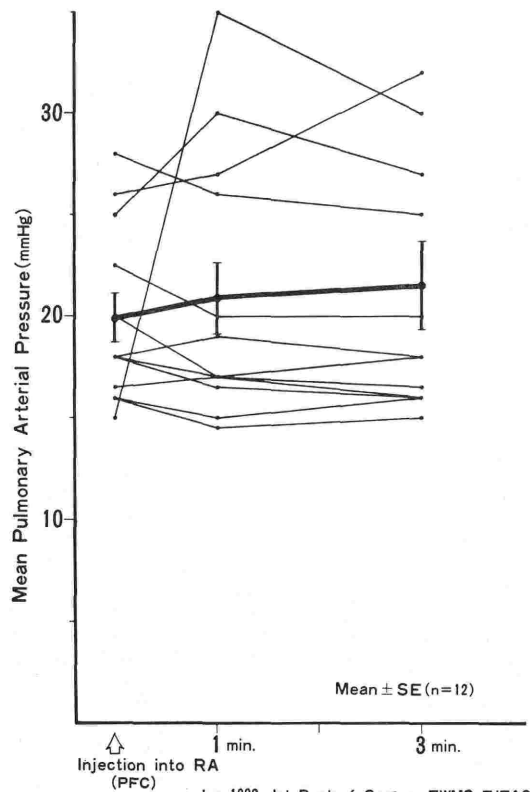
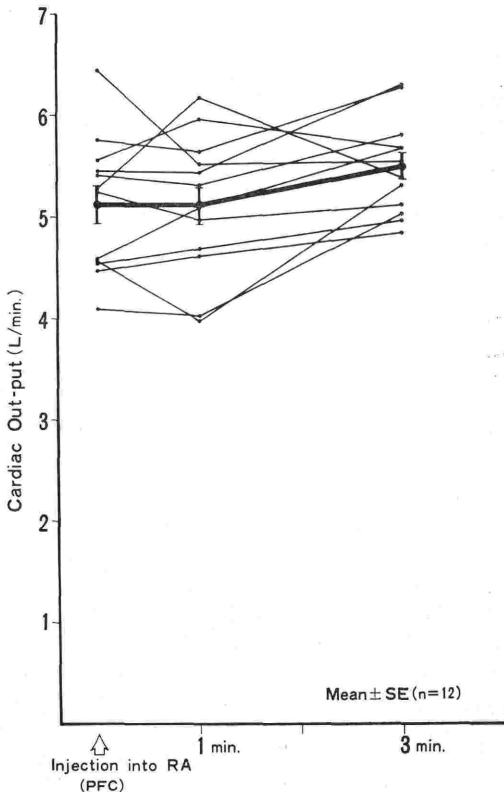
造影剤のテストは、スワンガンツ・カテーテルを

利用し右房注入にて行っております。量は FDA は混合液 2 cc、1 分後、3 分後に心拍出量と肺動脈圧を測っています。Output はほとんど変わらなくて 3 分後には増加傾向にあるという程度しか認められておりません。肺動脈の方もほとんど変わらないか、増加の傾向にあるかなという感じが認められます(板岡のスライド)。

平均肺動脈圧上昇を認めた症例は、心筋梗塞の症例ですが、かなりの肺動脈圧上昇をみております。このときの output は 4 l 前後で変わりません。肺動脈圧が上がったときには 5～6 l と 1 l 程度上がってくる。一時心拍出量が増加しますが約 3～5 分後にはもとのレベルに戻ります。

司 会：高折先生、この経過に関しては何かコメントがありませんか。

高 折：よくわからないんですけども、ひとつ心配されることは、いままでの動物実験あるいは臨床例からいっても、こういうような anaphylactic shock あるいは allergic reaction type の



Jan. 1982. 1st. Dept. of Surgery, TWMC, T.I.TAOKA

FDA 混入造影剤. 右房注入時の心拍出量および平均肺動脈圧変化.



半田 肇先生

ものはないということは証明されているわけですが、何らかの条件で、わずかな cardiac output の increase をもって、しかも非常に大きな上昇が肺動脈圧に起こってくるという場合、あるいは pulmonary vasoconstriction が存在したように思えます。そうすれば背景に何か allergic reaction があつたのではないかという印象を受けまされども。

横山：患者の臨床症状は何かありましたか。

板岡：術前術後とくに問題はありませんでした。FCテストをするとき、経験的にいいますと全症例1～2分後に若干心拍出量が増えるんです。そのときPA圧はほとんど変わっておりませんが、症例によってはこのような現象がみられたということです。先ほどの心筋梗塞の患者は、術前著明な左心不全もありませんでしたし、ほかの症例に比してどうこういうことはなかったと思います。

司会：もうひとつ岡田先生が問題にされました末梢抵抗の問題ですが、これはいかがですか。中西先生、あるいは半田先生も脳循環という立場でご意見ございませんでしょうか。

中西：形成外科領域で取り扱われる皮膚や骨格筋は、腎臓その他の臓器にくらべて、血管抵抗が著しく強いとされています。ことに骨格筋の血管抵抗は強く、腎臓の約200倍とされています。私達は血管抵抗の強いとされる皮膚筋肉複合皮弁を作製し、FDAを用いて灌流しているのですが、FDAの組成、灌流条件をいろいろと調節しても、いずれも今までのところ長時間皮弁を灌流すれば、灌流流出量が漸減してくることを経験しています。そのことは必ずしも血管抵抗だけに起因するとはいえないかも知れませんが、血管抵抗の強い臓器

をFDAを用いて灌流する場合、末梢組織の微小循環を詳細に検討する必要があると感じています。

半田：われわれ脳神経外科の領域では、この薬が出たときに、人工血液というよりも脳血行循環不全に対する血行改善薬として使えないかと考えたわけです。

まずイスツイでサルを使って、ヘトマクリットをかなり下げ、Fluosol-DAの35%、20%を用い急性期と慢性期（これは3カ月）に亘ってCTや脳波でfollow-upし、生存期間をチェックしました。その結果わかつたことは、35%では死亡率もかなり高いが20%ではCTでのfollow-upでも変化は出ないし、全身状態にも変化きたさない。しかも脳血流量も確かに増加し、脳血管のCO₂に対する反応性も保持されるという結果をえました。

これまで脳神経外科の領域では、脳血行不全とか、虚血脳に対する治療としては、グリセロール、マニトール、デキストランなどを使うのが普通だったわけですが、上述の動物実験の結果、さらにPFC乳剤のもつ物理化学的性質、すなわち平均粒子径が赤血球に比し著しく小さいと、高い動脈血酸素分圧条件下では十分な酸素を運搬することより、Fluosolは虚血に陥った脳微小循環の改善に効果があるのではないかと、ことに上述のグリセロール、マニトールなどと一緒に使えばもっと有効ではないかと考えたわけです。ただFluosol-DAで血流が増えるのは、この中に含まれているHespanderの作用ではないかという疑問があり、この点もチェックしました。最初にHespanderを投与し、ついでFluosolを与える場合と、この逆の場合といろいろ組合わせて実験しましたが、Fluosol自体の作用によって血流が増加するということがわかりましたので、臨床に用いはじめたわけです。

臨床例では、われわれのところではすでに100例以上使用しています。

われわれがFluosolを代用血液として使う気持をもたなかった理由のひとつは、おもな脳神経外科の手術では輸血の量が多くて、500ccや1,000ccの輸血ではなく少なくとも2,000cc以上用意する必要があるためです。

血行改善の目的として大体つぎの3群に使っています。

第1群は脳動脈瘤の破裂後および手術後に起こる血管攣縮の治療、予防に対してです。

第2群は、TIA (transient ischemic attack) とか、RINO (reversible ischemic neurologicae deficits) の患者で、血管撮影上、血管閉塞あるいは狭窄の認められた例です。

第3群は術中に、たとえば内頸動脈の内膜剝離術などをやるときに、クランプをかけ一時血管を閉塞しますので、そのために脳の ischemia が起こる可能性があると考えられるとき、その予防のためです。

それから、板岡先生がおっしゃったと同じような理由で vertebral angiography 時に高知医大の織田助教授は使っているようです。それを入れるならば脳神経外科で考えられるのは大体4群だと思います。

各例について、Fluosol-DA 使用前と使用后、さらに経過を follow-up し、局所脳血流量、脳波などをチェックしております。

その結果は、結論から申しますと、control とくらべると、確かによい結果をえています。

脳血流量も有意義な増加を示します。問題は効果の時間が24~48時間と短いこと、しかも長期連続投与ができないことです。

司 会：血行動態としては本剤を使用することは結果的に非常に良いということでしょうか。

半 田：そうです。副作用もほとんどありません。

司 会：いろいろな立場から血行動態という面においてお話をいただきましたが、血行動態に関してはあまり障害となる問題がないというむしろ好結果がえられるという評価を受けているように拝聴いたしましたけれども、こういう点はよろしいでしょうか。

大 柳：血行動態に関してですが、私どもは最初から酸素運搬能を持った血漿増量剤という形を考えているわけです。確かに臨床例でスワン・ガンツなどを入れて血行動態をはかっていますが、個々の患者には、ヘスを使って PFC 乳剤を使うとか、あるいは PFC 乳剤を使ってヘスを使うことはできませんので、PFC 乳剤を使ってよかったからといって、それが本当に PFC 乳剤だけのせいだとはいえないと思います。

ただ、イヌなどの実験で left ventricular pressure function curve を検討しますと、ヘスの場合と同じ条件にして PFC 乳剤をくらべますと、やはり心機能は PFC 乳剤を入れた方が良いという事はわかっております。

もうひとつ、現在仕事をやっているのですが、liver perfusion をやりまして、反射スペクトルで cytochrome の酸化還元状態をみております。control として生食を使ってくらべているわけですが、同じ flow で cytochrome の酸化還元状態をみますと、PFC 乳剤群は対照群に比べて計算上持っている酸素量よりも、もっと強くしかも長いあいだ cytochrome の酸化状態を保つことができます。

したがって、私どもは、PFC 乳剤は酸素を運ぶ能力があるという以上に、microcirculation か何かをよくして、もう少し組織の酸化状態に寄与している可能性はあるだろうと考えております。

高 折：それに関しましては、このあいだ京都で行われた fluorocarbon のシンポジウムで私のところが発表したのですけれども、F cell ratio といって赤血球自身が体の各組織へ行っている割合をとる標識があるわけですが、それで見ますと、control に HES を使った場合と、実験群として Fruosol を使った場合——このときには FDC でしたが、出血性ショック後は、大体において F cell ratio は落ちるんです。つまり末梢の方に赤血球がいなくなってしまうわけです。これは HES で回復はある程度期待できますけれども、それ以上に FDC を使った方が回復率が良いというデータがえられております。ですから microcirculation に関してはかなり効果があるんじゃないでしょうか。

なぜ良いのかということはちょっと解釈しにくかったのですが、心臓の拍出量が良くなったからとか、そういうことではなくて、むしろ particle そのものの性質によるのではないか、サイズそのものに関係するのではないかというのが私どもの推論でした。

司 会：大変良いお話が続いておりましたが、ここでひとつ問題として取り上げなければならぬことがあります。すなわち、この物質は生体にとっては異物であるということです。これがどう

いう経路で排泄されていくか、あるいは蓄積があるか否かということが問題となりますが、最初に光野先生からお願いいたします。

光野：排泄、蓄積というのは大変大切な問題で、とくに臨床に应用する場合には重要な問題だと思います。

初めにもちょっと出ましたが、fluorocarbonというのは科学的には安定した物質ですので、これを血管の中に入れても、代謝されたり、分解するという事は全くありません。そのままの状態では体内にあり、それから排泄されるということになるわけですが、尿からは全く排出されませんし、大便からはごく微量に出るだけです。これは肝細胞の中に fluorocarbon の粒子が取り込まれて、それから胆汁の中に出るために、便の中にも出てきますが、全体の量からすると問題にならない程度です。結局、排泄の主要な経路は、肺臓から呼気と一緒に出ていくということもわかっております。

これが人工血液として役に立つためには、酸素を運搬したあとではできるだけ早く排泄されることが大切ですけれども、これは血管の中に入れると異物として網内系組織で貪食されて、そこに一時蓄積するわけです。つまり蓄積は注射の直後から数日間というのが一番多くて、その後は時間とともにしだいに排泄されていきます。

この蓄積と排泄は、fluorocarbon の種類によって非常に異なっています。研究当初に使っていた FC-43 という fluorocarbon は、蓄積が非常に多く、しかも2カ月経っても四十数%が臓器の中にまだ蓄積されています。蓄積する場所は主として網内系ですから、肝臓の Kupffer 細胞あるいは脾臓の網内系細胞に蓄積されるわけです。それで FC-43 乳剤は人工血液としては使えないということで、さらに蓄積の少なくして排泄の良い fluorocarbon を求めて探し出したのが FDC であります。この乳剤注射では、1カ月でほとんど0になります。

そのように、排泄と蓄積というのは、fluorocarbon の種類によってずいぶん相違があるようです。

司会：排泄ルートの大部分は肺からであること。それから網内系に蓄積するという問題、これは一方では量的な制限、あるいは長期連用に関しての制限ということに直接関係するだろうと思

いますが、これについて大柳先生、何かお話がありますか。

大柳：光野先生のいわれたとおりこれが開発の過程で一番問題になったと思いますが、まず最初に FC-43 をやっていた時代に、非常に病理的变化あるいは臓器内蓄積が強くて、これは全く使えないと絶望しました。

まず病理からお話しさせていただきますと、病理学的変化で一番問題になったのは、乳剤の種類による差だと思います。体外排泄の悪いものは病理変化が強いということです。もうひとつは、粒子の性状で、particle size の粗大なものほど病理変化が強かったようです。さらに同じ乳剤においては投与量が問題になってくると思います。投与量が多くなれば病理変化が強くなるのは当然だと思います。

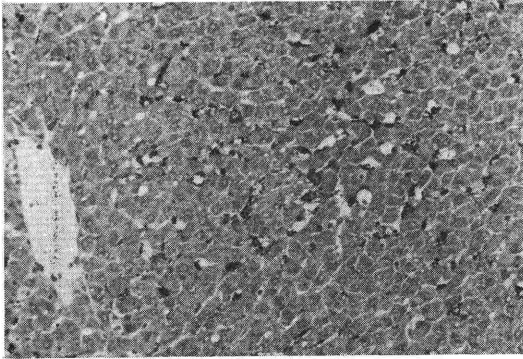
いずれにしても、投与された PFC 粒子は RES 系に取り込まれ、一部は肝などの実質細胞に取り込まれるわけですが、限界膜を与えられて phagolysosome の形になっている。しかし organelle は全く正常だと考えております。

もうひとつ RES 系の機能の問題で、ごく軽度でしかも短期間の変化が生ずる。たとえば前値を100にすると、70とか60程度の一過性の抑制がかかりますが、それも24時間、48時間経つと逆に上がってくる。本当に一過性の現象です。むしろ異物を与えると、あとに網内系の機能は亢進するような時期が出てくる。しかし、これも程度の問題でして、大量を与えると初めから減少します。

排泄のことは後ほど問題になるかと思いますが、病理学的には入れたものは phagocyte すなわち Kupffer あるいは macrophage その他の RES 系に取り込まれます。その後 phagocyte が壊れたりあるいは reverse pinocytosis で取り込まれた PFC 粒子が再び血流に出され肺に到達すると monocyte に取り込まれ、monocyte を介して外へ出てくる。このような所見をえています。

一枚スライドをおみせいたします。

これは 40ml/kg 投与後72時間目の肝臓です。PFC 乳剤を取り込んだいわゆる Kupffer が、なおかつ後に入れた carbon particle を取り込んでいます。逆にいいますと、PFC 乳剤を入れた後、もう一度 PFC 乳剤を入れますと、それがまた取り込ま



れる可能性がありますし、PFC乳剤を入れた後に何か別の異物、あるいは細菌が入ってくると、ここにまた取り込まれる可能性は十分あると思います。

司 会：PFCの種類，粒子の大きさ，投与量，こういうものに関連して蓄積がみられるというお話でした。臨床に応用する場合，いろんな問題点があるかと思いますが，非常に大量にお使いになっている元木先生の方で何か……。

元 木：排泄の悪いものは病理的に障害の度が強いとおっしゃいましたが，逆に，入れたPFCができるだけ長く血中にとどまって作用を持続してもらわないと困るという状況もあるわけです。

それから，粒子径の大きなものは栓塞を起こす危険があるわけですが，もし長時間FCが血中にとどまっていると当然粒子は互いに結合して径が大きくなってくると考えられます。そうすると，血中に長く停滞することも悪いことなのかと考えるわけです。つまり，血中から消失するので粒子が粗大にならず栓塞の危険が少ないといえるのでしょうか。また，安全限界1,500ccという手持ちの量をどういうふうに使いかということも問題で，安全に長期間作用を持続させるには，たとえば500ccずつ，少しずつ使っていった方が良いのか，一遍に1,500cc使った方が良いのかという問題も起こってくるかと思えます。

司 会：それではここで実際にお使いになった臨床の方々から蓄積に関していくつかの問題点を出していただいて，基礎的な実験をやっておられる大柳先生に答えてもらいたいと思います。多治見先生，いまの蓄積ということで何か問題提起がございますか。

多 治 見：私は救命救急センターで外傷例に6例ほど使っております，とくにははっきりしたデ



多治見公高先生

ータはないのですが，FCが網内系で処理されるということで，出血性ショックのような網内系の落ちた状態に入って来た患者に使って良いのか。

それから，最初は網内系は落ちていなくても，PFC乳剤を使ったあとでsepsisなどの合併症が出てきたときに，抵抗力が落ちてくるということがないかどうか，その辺がちょっと心配です。

それから，6例のうち，多発外傷で，かなり severeな caseですが，胸部の写真とか聴診所見ではとくに問題はなさそうな患者に使って，PaO₂が多少経時的に下がってくるというデータがあります。それは，レントゲン写真などでみえなくても，肺のcontusionがあったり，経時的に外傷そのもので悪くなってきたのか，それともFiO₂を高く保つための酸素中毒なのか，FCが悪いことをしているのか，わからないのですが。

“Journal of Trauma”に，splenectomyをした後にlipid emulsionを投与すると，肺の機能はかなり悪くなるというデータをみたことがあります。FC乳剤を投与して，網内系がblockされたために，肺のガス交換能が落ちるようなことはないだろうか。その辺が疑問点です。

司 会：半田先生のところでも，臨床で実際にたくさんの症例にお使いになっておられますが，蓄積という問題で，臨床の立場からご意見ございませんか。

半 田：私たちのところでは，一番たくさん使ったので1,500mlです。しかもこれは2回～3回のtotalの量です。

体重1kgあたり20ml/までよろしいといわれておりますが，われわれのところでは，大体10ml/を基準に使っております。したがって，大体1回

500ml くらいですので、蓄積という問題は、臨床的にはほとんど問題になっておりません。臨床的に副作用といえるのは、100例ほどの使用経験で一過性に血圧が少し下がったのが3例、urticariaが生じたのが1例あった程度です。かなり重症例に用いていることを考えますと、使用量が少ないために副作用がほとんどないのかもしれませんが。

司会：臨床の立場として、網内系が block されることによっての敗血症、あるいは免疫能がどうであろうかという疑問をお持ちですけれども、大柳先生いかがですか。

大柳：それをお答えする前に、まず元木先生のご質問にお答えしておかなければなりません。私ができるだけ体外へ速く出て行ってほしいといった意味と、血中滞留時間は全く違うわけです。PFC乳剤が働いているのは血中にあるあいだけですが、血中にはできるだけ長くいてもらいたい。一たん網内系に取り込まれた後は、できるだけ速く外へ出て行って欲しいということです。

これは相矛盾しますが、私たちはそういうものを探してきたわけです。血中の滞留時間というのは、主としてPFCの粒子径に影響され、PFCの性質にはほとんど影響しないと考えております。PFC乳剤は粒子径の小さいものほど血中滞留時間が長い。

ただ、一たん血管外に出たとすると、そこから体外へ出ていく速さは、ほとんどPFCの性質そのもの、すなわちPFCの種類そのもので影響されません。

だから、PFCの種類を変えることによって、体外排泄を速くすることと、粒子径を小さくして血中滞留時間を長くすることは、別の次元で考えていただきたいということです。

もうひとつ、RES系に取り込まれるのは、結果として embolization を防いでいるのじゃないかというご質問がありました。確かに血中に長くあったとしますと、循環しているあいだに、もしも界面活性剤として使った Fluoronic F 68とかレンチンがなくなれば、再び大きくなる可能性はあると思います。それまでのあいだにRES系がとってくれたから、いわゆる sludging とか、あるいは大きくなったために embolization を起こすことを防いでくれているかといえ、証明していません

るのでわかりませんが、可能性はあると思います。現時点では、界面活性剤を十分量入れて網内系に取り込まれるまでに粒子径が大きにならないように乳剤を作成しているというのが事実です。

つぎに司会者からご質問のあった抵抗力が落ちるかどうかですが、PFC乳剤を入れた後、エンドトキシンを入れて、網内系の機能が落ちているときにエンドトキシンが作用するかどうかを調べてみました。

結論から先に申しますと、PFC乳剤を入れて、最初にRES系の落ちているときにエンドトキシンを入れますと、やはり致死率は高くなります。

PFC乳剤を20ml/kg, 40ml/kg, 60ml/kgと非常に大量まで入れて、その後ある時間にエンドトキシンを投与したときの survival rate をみていくと、60ml/kg 使ったときには72時間後でも survivalが悪くなります。これは抵抗力が弱っているということになると思います。

20ml/kg, 40ml/kg でみると、生食とほとんど変わりません。72時間くらいになりますと、極端に大量を使わない限り、エンドトキシンの処理能、あるいは細菌に対する抵抗力が落ちるといふことにはならないと思います。しかし24時間のときは確かに落ちています。だから、入れた直後というのはやはり問題だと考えています。

司会：時間的な経過からみると、24時間を越えた場合には問題にならないということですか。

大柳：はい、48時間では完全に戻っています。

司会：量を規制する問題はこの辺にあるんじゃないかと思いますが、岡田先生どうですか。

岡田：半田先生のように blood flow improver として使われて、たとえば脳の手術のこういう場合でこうだというときには、患者の状態がそんなに変わっていかないですね。

そうでなくて、oxygen transport を兼ねて、しかも plasma expander としての効果を期待しての使用の場合には、患者の状態が24時間以内に変化しないという保証がないことがあるわけです。たとえばバックグラウンドに何か感染症があったときにどうなるかというようなことを考えると、患者がどうなるかをみながら決めていくことも必要になります。実験的には非常にクリアで良いのですけれども、安全性はどうなのでしょう。

大 柳：エンドトキシンショックになっている患者にこういうものを使うかどうかというと、問題はあります。私たちはそういう場合まで想定してはおりません。

ただ、後に臨床例が出てくるでしょうけれども、blood incompatibility とかエホバの証人というときにだけ使っているわけです。現時点において肺や網内系が正常な場合は、この程度まで使っても安全だという話をさせていただいたので、そういう特殊な状態、あるいはすぐ細菌感染が起こる可能性がある場合はまた別の問題で、もっと投与量を少なくするとか、使えないということになると思います。

岡 田：こういうことがあるということだけは明確に表明しておいた方が良いと思います。

大 柳：そのとおりです。入れた直後はエンドトキシンに対する処理能も悪くなっているというのは本誌の網内系に対する影響のところにも発表させていただきました。

光 野：抵抗性の問題ですけれども、網内系の機能と関連した問題で、最初のころ私たちの研究の段階では、網内系の機能は一時的に落ちるだろうと考えておりました。けれども先ほどの話では、一時落ちて、あとはむしろ亢進するという結果も聞きました。したがって、エンドトキシンショックに対する問題とまた問題が変わってくるかもわかりませんが、抵抗性の問題に関してはかなり複雑な関係にあるのじゃないか。今後さらに研究すべき問題だと思っております。

半 田：エンドトキシンショックのときの末梢循環はどうなっていますか。

元 木：エンドトキシンショックでは、心拍出血量は減少し、末梢血管抵抗が上昇し、末梢の血流量は減ります。

半 田：エンドトキシンショックのときにFluosol-DA を投与すると悪くなるといわれるのは処理能が一時的に悪くなっているためですか。

大 柳：エンドトキシンショックのときには、多分PFCに対する処理能は悪くなる可能性があると思います。循環系はわかりません。

元 木：循環しているエンドトキシンをRESがどんどん処理してエンドトキシンの血中濃度が低下していくわけです。ですから動物によって助か

るものも、助からないものもあるというような微妙な量のエンドトキシンを投与しますとRESがblock されていて、エンドトキシンの処理能が悪い動物では、エンドトキシン高濃度でいつまでも回ってますので生体に対するダメージが大きくなって、致死率がなくなってくるということかと思えます。

司 会：いままで基礎的な問題として酸素運搬能の問題、血行動態、それから蓄積、排泄の問題についていろいろお話をいただきましたが、実際の臨床応用としては、いま問題点として取り上げられたところを踏まえながら、現在のところわが国では限られた施設でのみ使われています。わが国においても大分臨床症例がござりますが、わが国の実情はどうなっているかということを最初に光野先生からお話いただきまして、その後特別な使い方をされている個々の施設からその使用経験をお話いただきたいと思えます。

光 野：わが国で現在臨床にどれくらい使われているかははっきり知りませんが、先ほど半田先生からも100例は超えているといわれましたし、おそらく300例以上は使用されていると思います。

実はそのなかで、一昨年夏ごろまでに使われた186例の集計を去年3月マインツであった国際シンポジウムで私が報告いたしました。その要旨については後の論文でも書いておりますが、主要な点をここで申し上げておきます。

それは全国26施設で使われたものですが、その使用された理由は、エホバの証人そのほかの理由で輸血はしてもらいたくないという輸血拒否の人たち、適合血液の入手ができなかった、あるいは肝炎防止のためとか脳循環改善の目的などで使われております。使用量はFDA 20ml/kg 以内、追加使用を要する場合は24時間において10ml/kg 以内を追加するのを原則とした。症例を大きく分けると、出血したために使われたものが134例、出血以外の理由で使われたものが52例あります。

それらの症例について大まかな結果を申し上げますと、循環動態の面では、血圧が100mmHg以下で、下がっているケースに、むしろ正常に戻っていくという現象がみられています。

脈拍は大きな変化はありませんが、とくに出血例などで多くなっているものが正常化し、中心静

脈圧も低かったものが正常化するという結果が出ております。

呼吸、体温、心電図にはほとんど変化がみられておりません。

赤血球あるいはヘモグロビン、ヘマトクリットは、これは hemodilution の結果もありましょうが、一時10%程度低下があり、まもなくもとに戻っております。

白血球は一時上昇しております。

血小板も一時低下してまたすぐ上がるということで、ほとんどこれらには影響はみられておりません。

血液の凝固機能に関しては、出血時間にやや延長がみられますが、これは正常範囲内であり、またほとんど1日のうちにもとに戻っています。凝固時間あるいは prothrombin time にはほとんど影響はみられておりません。

化学的な変化としては、電解質、腎機能面の BUN とかクレアチニンにはほとんど影響は出ておりません。

肝機能に関しては、血清の GOT は、肝機能を調べた122例中114例93%、には全く影響はありませんでしたが、あとの8例に多少異常値がみられました。その大部分は投与前から GOT が高かったり、一部輸血がなされていたもので、1カ月後にはほとんど正常化しているということで、問題にしななければならないような症例はなかったようです。また GPT あるいはアルカリフォスファターゼにもほとんど影響がなく、全般的に肝機能には悪い影響は及ばないだろうという結果がこの時点で出ております。

動物実験段階で、イヌに FC-43 乳剤を使った場合に、少量投与でも注射の直後に血圧が急激に低下し、アナフィラキシー様の変化がみられましたが、これはサルなどほかの動物ではみられず、臨床例でもこういう症例は1例もありません。異常反応らしいものとしては、これを投与している手術中に、腸間膜に点状出血があらわれたのが1例ありますが、これも血液凝固機能に変化がなく、人工血液使用によるものではないと思われま

す。1例だけ特殊な例がありました。それは解離性大動脈瘤の症例で、手術が一応成功して、約10日後に術中に行った輸血が原因で Coombs test が陽

性になって溶血性貧血が出てきました。貧血が非常に高度となったが、ほかに方法がないので FDA を数回に分けて総量4,000ml 使用しました。その後死亡したため解剖してみると、fluorocarbon の蓄積が肝臓、脾臓に異常に多くみられました。したがって、網内系機能が異常に亢進した例には F-DA を使うべきでないと考えております。

わが国における臨床例の概要は以上のようにありますが、いまの特殊な例を除いて、ほかはほとんど問題になる副作用は起こりませんでした。その点から、ある量を限定して使えば臨床例にも安全に、しかも有益に使えると結論されると思われ

ます。
司 会：ただいま光野先生から、非常に広い方面で臨床的に応用されている実情をお話いただきました。このあと本日まで出席の方々からおのの立場でお使いになった成績について、詳細についてすでに論文をご提出いただいておりますので、簡単に要旨をお話しいただいて、問題点がありましたらご指摘下さい。

最初に、臓器保存、体外循環という立場から元木先生お話しただけませんか。

元 木：臓器保存の立場から申しますと PFC をどうしても使わなければならないかどうかは若干問題があります。しかし、死体を灌流するわけですから、副作用の点では問題はないわけです。臓器に対して十分に酸素を供給できるわけですから、死体の臓器を灌流保存する灌流液としては非常に良いものではないかと思っております。実際臨床例にも成功しております。

開心術時の体外循環については、私たちの方では実験をして基準をつくるまでできましたが、まだ臨床例に踏み切れないでおります。と申しますのは、私どもでは無血体外循環という方法を従来からやってきておりますが、FDA を用いますと、体外循環終了時の体液量のコントロールが若干むずかしいのです。無血の場合は lactic Ringer が主ですから、人工心肺が動く少し前に利尿剤を使って余分な水を全部出してしまうというやり方をするわけですけれども、FC を使っている場合に FC の排除が思うようにうまくいかどうかが一番問題です。術前に考えていた以上に体に取り込まれる FDA の量が多くなるのではないかと不

安が残っていますので、まだ臨床例に使うところまでいっておりません。とくに小児の場合に問題があるように思います。

もうひとつは FDA の血中からの消失の問題があって、FDA を使った場合、FDA に依存しなければならないのに血中から FDA が減っていったら、結局は輸血をしなければならなくなるのではないかという危惧もあります。

司 会：元木先生のお話には、何かご質問あるいはコメントはございませんでしょうか。

高 折：子供の場合には非常に問題があるというのは、結局無血でやろうとすると、体外循環回路の priming volume に対して患者が持っている血液量の割合が小さいということですか。

元 木：そうです。

高 折：そうしますと、私はむしろこういう小児体外循環症例にフルオゾール製剤を使われる方が良いのではないかと思います。先生は、あとで患者に血液を返してやるときに、大量の FC が入っていくことをご心配になっているんでしょうね。

元 木：そうです。

高 折：たとえば、haemonetics cell saverなどを使いまして、体外循環後に FC だけを分離して、赤血球の部分だけを返すことができないかなと思います。比重が約 1.8 と非常に高いですから、そういう意味では cell saver にひっかかってくるとは思いますし、良いのではないかと感じます。

司 会：つぎは、外傷での応用について、多治見先生お話しただけませんか。

多 治 見：かなり出血の多い患者が運ばれてきたとき、患者の血液型を調べて輸血をとって、cross matching をして輸血をしますが、その 20～30 分のあいだにも plasma expander なり lactate Ringer なりをかなり投与しなければならない症例がたくさんあります。このようなときに少しでも酸素運搬能力のある PFC 乳剤が、従来のヘスパンダーやデキストラン、lactate Ringer よりも多少良いのではないかということで、6 例ほど外傷に使いました。その中でいくつか感じたことをお話しさせていただきます。

第 1 は、出血性ショックのように網内系機能が落ちた状態に入ってきた患者に、PFC 乳剤を使っ

ても良いのかということです。

第 2 は、PFC 乳剤を使った後に何らかの合併症、たとえば sepsis を起こしたときに危険はないのかということです。

第 3 は、6 例中ほとんどの症例で、 PaO_2 が経時的に低下するという結果が出ました。純酸素で換気をして 450 ぐらいあったものが 300 ぐらいになるんですが、それは聴診とか胸部の X 線写真ではひっかからない外傷が胸部にあったのか、それとも酸素中毒によるものなのかということです。

第 4 は、網内系が抑制されたときに、肺の oxygenation が悪くなることのあるのかということです。

第 5 は、人工呼吸で換気を一定にしておきますと、 CO_2 が少し上がってきます。自発呼吸の場合には多少過換気して、 CO_2 は大体一定に保てるんですが、tissue level の PCO_2 が上がることがあるのか、それが末梢循環にどう関係してくるのかという疑問があります。

第 6 は、骨盤骨折でショック状態に入ってきた患者に、血が届くまでにかかなり急速に FC を 2,000 cc 入れた場合、同程度の出血があった患者に普通の水を入れたときよりも、臨床的にみて少し末梢循環がよかったような impression を持っています。それが FC 自体の粒の大きさによるものなのか、酸素を運んでいることによるものなのかということです。酸素を高い状態で使った場合と空気で使った場合の比較のデータを持っていらっしゃる先生がおられましたら、教えていただきたいと思っています。

司 会：いくつかの問題点が指摘されましたが、PFC 乳剤を使った後の肺の合併症が多いという点に関してはいかがですか。

元 木：Fluorocrit は測っていらっしゃいますか。

多 治 見：測っています。

元 木：血中から F-DA がどんどんなくなってきたために、 PaO_2 が下がってきたというふうには考えられませんか。

多 治 見：Fluorocrit が 2 ぐらいで保たれている時期でも、 PO_2 が少し上がってくるような印象を受けております。

元 木：1 時間置きぐらいに測っていらっしゃ

るんですか。

多治見：そうです。4時間ぐらまでスワン・ガンツも入れてありますし、動脈血のデータもとっております。

患者が落ちついて、空気を吸わせた状態で、胸部の聴診やX線写真ではとくに問題はないんですが、 PaO_2 は70ぐらいです。

岡田：先ほど元木先生が、外傷がなく PaO_2 が上がりにくいときに使うのはむずかしいかもしれないが、一般の外傷だったら、出血のときには非常に良いのではないかとおっしゃっておられたと思いますが、 FiO_2 を上げていかないと PaO_2 が下がってくるというご経験が、おありかどうか。

もうひとつは、 PCO_2 は人工呼吸をしているとなかなか下がらなくてspontanにすると下がってくるわけですが、どなたか、炭酸ガスの排出量がどうなっているかみられた方があれば、教えていただきたいと思います。

PaO_2 が下がった例はあまり経験されていないということですか。

元木：私の場合 PaO_2 がどんどん下がっていくというよりも、もともと上がらないんです。

岡田：もともとよくて、肺もおかしくない。

元木：はい。

岡田：Fluorocritが2以下に下がっているから、 PO_2 が下がるんじゃないかといわれたのはどういう機序ですか。

元木：たとえばショックに伴う透過性の変化などでFDAが時間とともに血中から予想以上に早く消失してしまうことがありうると思うのです。

岡田：下がるとどうなるんですか。また PO_2 が下がりますか。

元木：FDAの消失と PaO_2 低下とは直接の因果関係はないかもしれませんが、FDAによるanemic anoxiaの改善効果がないわけですから、肺を始め組織全体のanoxiaが強くなり、肺機能も低下するということがないですか。

司会：先ほどの大柳先生の排泄の問題に関連して、時間的な経過に問題があるわけではないでしょうか。こういう点は今後注意してチェックしていく必要があるかと思ひます。

多治見：網内系のfunctionが落ちているときに、肺のoxygenationが悪くなることのあるの

かどうかという実験を私たちとミドリ十字でやったデータがありますので、小杉先生から発表させていただきます。

小杉：イヌを使って出血で、血圧を40mmHgに落として1時間保ち、網内系をかなりblockさせたところで、血液を戻したり、FCを入れたり、HESを入れたりしましたが、血液を戻しても、ショックによってdepressされた網内系のfunctionは、大体24時間ぐらいは回復してきません。

HES血液、Fluosol-DAの3群をくらべてみたんですが、実験的には PaO_2 が落ちることはなく、3群の中ではFluosol-DAの PaO_2 が一番高い値を保ちました。

この実験結果からは、網内系のfunctionが落ちたことによって、ガス交換が障害されることはないのではないかと思ひれます。

高折：血圧を40mmHgまで下げられたのは、何によって下げられたんですか。

小杉：出血です。

岡田：臨床で経験した PaO_2 の低下は、ひょっとしたらRESが疲弊して、肺の方にある網内系がactivateされ肺での摂取が高まり、ひいてはガス交換の障害を招いたんじゃないかということで、出血モデルでやってみたデータですが、出血の網内系機能低下と PaO_2 の下降とは因果関係はみられなかったことになりました。

司会：つぎは、脳循環ならびに脳手術での応用ということです。先ほど半田先生から、血管の攣縮に対して非常に効果があったというお話がありました。その辺を少し追加してお話したいと思ひます。

半田：われわれは、既に述べましたごとく脳の微小循環の改善を目的として使っています。

第1群は、脳動脈瘤の破裂に関連した血管攣縮の例です。血管攣縮の改善策は、現在のところ対症療法しかないわけ。そこでPFC乳剤を使ってみたのですが、その効果の判定として患者の生命が助かるか、助からないかはもちろんですが、意識状態がどの程度改善するかということと、運動麻痺がどの程度回復するかということの判定基準にしました。

意識障害の判定は、わが国では3-3方式といって9段階に分けていますが、少なくともそれが2段階

以上よくなるとき、効果があったと判定しました。

運動麻痺については、6段階の分け方を用い1段階以上よくなったものを効果があったと判定しました。

PO₂は最低200mmHg以上を保持し、平均300mmHgぐらいを目標にしています。量は1回10ml/kg 大体500mlとし40～60分間で点滴静注します。一番よく使った例で3回、トータル1,500mlです。

結果は、意識障害の回復よりも運動麻痺の回復の方が顕著です。運動麻痺については約60%の有効率で、意識障害については、30～40%の有効率です。

動脈瘤の部位からいいますと、前交通動脈瘤の方が中大脳動脈瘤などよりも効果がありました。ただ生存率となると、いまのところ25～26例の統計ですので、はっきり結論できません。

ただ、よくなる例は、脳波でpower spectrumを測ると、24時間以内に著明に改善します。ところが、24時間で回復しない例はまず回復しない。またよく効いた例でも、2日目には効果が落ちてしまいます。

このことから、PFC粒子が血中にある期間中に脳血管攣縮が改善しない場合には効果がないといえます。したがって、長期連続投与ができないということが、今後の課題と思います。

第2群は、脳の血管閉塞とか狭窄の例で、TIAまたはRINOをきたした例です。

症状が起こってから3日以内の例ならば、かなりの例でよく効きます。ところが、4日以上経った例では効果は著明ではありません。ことに3週間ぐらい経った陈旧例では効果はありません。

なおFluosol-DA投与前後の脳血流量を測ってみますと、患側半球では20%以上の増加、健側半球でも15～20%の増加がありました。ただ脳血流量の増加が症状の改善と必ずしも対応しないようです。

Fluosol-DAの投与によって、なぜ脳血流量が増えるかについては、血液粘性の低下、実質的な側副路の増加などいわれますが、その中に含まれるヘスパンダーのためだけではなさそうですし、恐らく脳血管壁に対する直接作用ではないかと考えています。動物実験では水素電極を使い、患者の手

術中は顕微鏡下でFluosol-DA⁺投与前後の血管径の変化をみていますが、血管径100～200μの小血管では開くようですが、それより大きい血管では変化がありません。この脳血流量増加の問題はさらに検討したいと考えています。

第3群は、頸動脈や脳の動脈のendarterectomyやembolectomyを行うときに、一時的に血管を閉塞しますが、その場合脳のischemiaの予防ということで使っております。しかし、これらの手術はFluosol-DAを用いなくてもcomplicationはまずないものですから、効果の判定は非常にむずかしく、結論は出せません。

つぎに高知医大の織田助教授らは脳血管撮影のときに使っているようです。しかし、これも1,000例に精々2～3例のcomplicationしかありませんので結論は出しにくいと思います。

もうひとつ、たとえば中大脳動脈の皮質枝の1mmの血管と頭蓋外の浅側頭動脈、後頭動脈などと吻合する手術を脳ischemiaの予防と治療を目的に行っております。これは予防には有効であろうと考えていますが、minor stroke——麻痺があるような患者にやった場合に果たして効果があるかどうかはまだわかっておりません。もし麻痺がある患者でもこういう手術をすれば有効であると術前に予知する方法があれば、非常に良いわけですが、それについてevoked potentialで測ってみたり、hyperbaricに入れてみたり、induced hypertensionを使って脳血流量が増えるかどうかをみたりしています。しかしいずれにしても、手間がかかるし、患者にも負担になります。

したがって、Fluosol-DAを注射してみて、麻痺のある側で血流量が有意義に増えるようならばこれは吻合した場合に効果があるという判定ができないかと考えられるわけです。いまのところまだ患者の数も少なく、結論はできませんが、将来非常に有効な方法ではないかと考えております。

司 会：動脈瘤の場合、部位で有効率が違っており、発症24時間以内であれば非常に有効であるというお話があったんですが、それらはいずれも血流量の増加という現象に直結するわけですか。

半 田：私はそう考えています。

岡 田：spasmは脳外科では一番問題になっていると思うんですが、FCは血流を改善するウエ

ートが大きいような気がしました。たとえば、カテコラミンなども、ほかの血管系にくらべて脳循環に関しては態度が違うといわれているんですが……。

半 田：確かに脳血管系は体の他の部の血管系とは薬剤の作用は異なりますが、FCが脳血管系に対して、単に microcirculation をよくしているためなのか、血管を開くためなのかはわかりません。ただ、マニトール、glycerol、低分子デキストランなどと比較してみても、FCの方が脳血流量は増えているようですので、microcirculation をよくしているためだけとは考えにくいのです。

岡 田：Fluorocrit はそう上がっていないし、それによって運ばれた酸素の量というのはわずかなものでしょうから、やはり脳循環が改善できる特異なものがあるというふうに考えざるをえないと思うんです。

半 田：脳血管壁に対する直接作用ではないかと思っていわれますが、まだ証明していません。

岡 田：初歩的な質問をしますけれども、spasmの原因として、酸素が active oxygen になる機序があり、ある時期には superoxide radical を抑える治療法ともいわれているようにも聞いていますが、これと酸素供給を増やそうというのは……。

半 田：脳血管攣縮の原因として oxyHb が metHb に変化するさい放出される superoxideが細胞膜の不飽和脂肪酸を酸化させ生じた過酸化脂質が血管を収縮させるという説もありますが、赤血球内に含まれる free radical scavengers の存在を考慮すると、やはり血管壁では合成されるプロスタグランディンの役割の方が重要だと私もは考えています。それに対してFCがどのような作用をしているかはいまのところわかりません。

岡 田：いずれにしても、脳血管を拡張するということは spasm に関して期待できる。また TIA とか RIndo のとき、効果があるというのは貴重なデータだなと思って拝聴しました。

半 田：今後血管壁で合成されるプロスタグランディンと結びつけて、プロスタサイクリンなどを測定しながら研究してゆきたいと思っています。

司 会：特殊な領域に入ってきましたが、板岡先生も特別な使用法をなさっていますので、ご経

験をお話いただけますか。

板 岡：選択的冠動脈造影は、心臓の検査の中でも一番危険だといわれており、文献的報告では、0.05～8%の死亡率を持つ検査方法です。もちろんトレーニングされた施設ほど後遺症を残す危険性は少ないわけですが、冠動脈造影を行う場合は、手技的な問題と、造影剤の性状の2点が考えられます。

最近造影の手技は、Judkins, Sones などのカテーテルや、検査器具の開発により、かなり安定したものになっています。一方造影剤の性状は、この10年間ほとんど変わっていないという状態です。造影剤の性状の中でも、安定期の問題や粘稠度、浸透圧、電解質等いろいろなものが影響すると思いますが、当教室で動物実験を行った結果では、選択的冠動脈造影中に、領域心筋に酸素が一時的に少なくなることが心機能に影響をしているという結果をえております。したがって、FC を造影剤に混ぜることによって、造影中にも領域心筋に酸素を与えれば、心機能の低下や不整脈という問題が出ないのではないかと考えて、動物実験を行い、非常に良い結果をえましたので、最近臨床で使わせていただいております。

同じヨードイオンの造影剤——ウログラフィンで、片方は10%のFDAが入っており、もう一方はFDAは含まれていません。両方とも酸素化して、酸素を含有した造影剤として選択的冠動脈造影を行っております。

パラメーターとしては、胸部誘導の V₂, V₄, V₆——左冠動脈領域で心電図の変化をみております。ΣSTをとって、PFCを含んだものと含まないものを比較しますと、PFCを含んだものがΣSTの変化が非常に少ないという結論をえております。

また、QRSの軸偏位が、左冠動脈造影では左軸化傾向、右冠動脈造影では右軸化傾向が著明にみられております。

以上のことから、冠動脈造影中にも造影領域心筋に酸素を立えた方が、より安全に検査ができるのではないかと考えております。

岡 田：PFC乳剤が運んでくれた酸素の量というのは、具体的に何ccぐらいですか。

板 岡：ほとんど手押しでやっていますので、

どのくらいの速度で造影剤を押すかという問題があるんですが、酸素含有量としては2.7 Vol%です。

岡 田：そのとき患者には100%の酸素を吸わせているわけですか。

板 岡：いいえ room air です。しかし PFC 乳剤の混入した造影剤の酸素化には純酸素を用いております。

司 会：造影剤だけの場合では局所は全く血行が途絶する期間があるわけですね。

板 岡：はい。

岡 田：血管撮影の行われる branch へ2.7cc行ったということですか。

板 岡：結局、造影剤と PFC 乳剤の混合物100ccあたり2.7ml の酸素が含まれているわけです。冠動脈造影は1回10ccを前後ですから、単純計算しますと、10cc を1秒で押すとすると、600ccが1分間造影剤を押し放しの場合の流量になりますから、 6×2.7 です(=14.2ml/min)。

岡 田：結局いくらになるんですか。

板 岡：1分間造影領域心筋に供給されるの酸素量としては約10ml 以上です。

岡 田：一押しは。

板 岡：一押しは10cc ですから、0.27ml になります。

半 田：PFC 乳剤の静注とどう違うんですか。

板 岡：PFC 乳剤を静注するよりも selective に冠動脈にカニューレが入っていますので、酸素が高濃度に溶け込んだPFC 乳剤を注入することができ、量もかなり少なくいいと思います。

半 田：私どもは頭の中の1mmの血管まで超選択的にカテーテルを入れて造影剤を注入していますが、ほとんど complication がないんです。Coronary artery は、ずつと太いでしょう。

板 岡：入り口で4mm ぐらいあります。

半 田：そんなに太いのには coronary artery の造影は合併症がないのでしょうか。

板 岡：司会者の指摘がありましたように、冠動脈の血流が遮断されたと考えていただければよろしいと思うんです。それは人間にとっては心筋梗塞の状態です。

岡 田：注入されている時期は blood flow が少なくなっているのは事実だと思うんですが、一

押し0.何ccで効くというのは大したものだなあと思って感心しているんです。

高 折：PFC 乳剤はレントゲンに写りますか

板 岡：ついでなのが弗素ですので、ほとんど写りません。

高 折：X線に写るようなFC というのは開発されないですか。

横 山：ブロムがつくと造影効果はうんと上がりますから、こういう目的のために、1つブロムを置いたものとか、2つブロムを置いたものを目下研究中です。

司 会：造影も可能でしかも酸素を運ぶこともできる物質というわけですね。

高 折：板岡先生から論文をいただいたときに、今後開発部門でできたら、画期的な仕事になるんじゃないかと、私は思いました。私自身も冠動脈撮影には麻酔科領域で、ひやひやししながら立ち会っていますので、こういう仕事は非常にありがたいと思います。できれば全部PFC 乳剤で写って欲しいなと思います。

先ほどの半田先生のご質問ですが、脳と心臓がちょっと違うのは、脳の造影では、一過性に脳の虚血が起こっても、つぎの血流がくればある程度回復するということがあるんですが、心臓の場合、0何秒という虚血が起こったために不整脈が起こるんです。不整脈が起こるから、そのつぎに血流が十分にえられない。したがって、それが決定的なものになって、はては心室細動になってしまうというのが脳と心臓の違いじゃないかという感じがしました。

半 田：一緒にやらなくても、PFC 乳剤を全身性にやっても効果は同じではないでしょうか。

板 岡：全身投与にしますと、10%のPFC 濃度にしなければいけないわけです。そうするとかなり大量に全身投与しなければいけないと思います。

岡 田：半田先生の場合は、動脈で血流に対する効果を期待されていて、板岡先生の場合は、酸素量を非常にクリテカルだという状態では高濃度のFC を局所投与することが有効だといわれているのだと思います。いま高折先生がいわれたことも、板岡先生がいわれたことも事実だと思います。実際PVC のすごいのが起こると、この不整脈で死に至ることもあるのではないのでしょうか。

司会：もうひとつ、中西先生、皮膚弁への応用ということでお話しただけませんか。

中西：形成外科、整形外科領域では切断指の問題があります。切断された肢指は一般に生理食塩水に含まれたガーゼに包まれ冷やして保存されます。この低温浸漬法では保存時間に限度があることは知られています。したがってたとえば切断肢を施行できる病院から遠隔な場所で、肢指を切断した場合、その病院に到着するまでに時間がかかり過ぎ、そのため切断された組織を失わなければならないといった現状も少なからずあると考えられます。このような場合に何らかの方法で、切断された肢指を長期間保存することができれば、切断された組織を失わなくてすむのではなからうかというのがひとつの目的であります。

つぎに近年皮膚ばかりではなく、脂肪・筋肉・骨、あるいはそれらを一塊にした組織の移植が可能となっています。本法の臨床応用で多くの症例の治療がなされています。この移植術は他の臓器移植術と同様一定の阻血時間を経たのち、栄養血管に微小血管吻合術を用いて、再吻合され、再血行がえられます。したがって、患者の全身状態の悪化やなんらかの原因で、長期にわたり再血行がえられない場合、組織を失わざるをえないことが、非常にまれですがあると考えます。このような場合でも、長期組織を保存する方法が確立されれば、臨床上非常に意義あることと考えます。

今回私達は以上の目的で、PFC乳剤を用いて、皮弁灌流実験を行いました。3時間以内の灌流実験では、大気温下でも、組織に十分な、酸素を供給することが分かりました。しかしながら、さらに長時間、6時間以上、このような方法で灌流を試みている最中なのですが、長時間だと、灌流後再吻合術を行うと、静脈から血液を帰さない、いわゆる non reflow phenomenon といった現象を経験しています。この原因としてはひとつには皮弁の臓器特異性が関与しているのではないかと考えています。というのは皮弁は腎臓や肝臓等の血管抵抗が著しく高いといった特徴を有しているからです。また皮弁に最適な灌流条件や、浸透圧なども他の臓器とくらべて、まだ不明な点があると思われまふ。したがって長時間の灌流になると、このように血管抵抗の強い臓器では末梢

の微小循環が良い状態に保つことはむずかしいのではないかといった心配をしています。この点につきましてはさらに詳細な検討を行っているところです。

司会：局所灌流になるわけです。

中西：そうです。

司会：そうしますと、蓄積についてはあまり問題ではなくて、灌流圧、灌流速度などが問題になりますね。

中西：灌流の組成ということも問題になってくると思います。

元木：死体の中で臓器保存するために灌流した結果は、常温で灌流しますと驚いたことに、中西先生と全く同じで、ぴったり3時間でだめになります。灌流液の喪失と私たちは表現していますが、灌流系に灌流液がなくなってしまう、大量に補わざるをえない。恐らく中西先生おっしゃったように組織の edema となっているか、腸管内漏出しているんだろうと思います。

司会：高折先生は、hemodilution という大変ユニークな立場でPFC乳剤をごらんになっておられますね。

高折：私のところでは、hemodilutional autologous transfusionというのは現行800例ぐらいいになりますが、実際にFC乳剤を使ったのは1例もないんです。なぜ私どもがそれを使っていないかという弁解を論文に書かせていただいたわけです。

その理由は、あくまで血液希釈を行った場合の組織の酸素供給、あるいは酸素の消費バランスが崩れるのを予防するということに、FCを使わなければいけない根拠があると思うんですが、私どものかつての動物実験では、正常状態の動物ではヘモグロビンが5.5g/dl、ヘマトクリットにすると、約17%のところに限界があることがわかっております。

実際にそういう状態に立ち至った患者に遭遇して hemodilutional autologous transfusion をしなかったのは800例中2例だけで、ほかの患者の場合は全部行っています。

その根拠は、論文に書いた数式から、moderate な hemodilution を行う場合は、患者のヘマトクリットの値が21%、それらのちょうど倍の希釈――

私どもは double-HAT という意味で dHAT といっています——では、希釈を行う前の値が25%, これができるかできないかの限界になります。それで判定して、800 例中 2 例ができなかったというわけです。

すなわち、hemodilutional, autologous transfusion をやっていく上で、酸素運搬能の面からみて障害が起こるのは、400 例に 1 例しかないわけです。したがって、現在はクロロカーボン乳剤を使わずにやっているわけですが、さらにこれを強力に推し進めるために、FC 乳剤を使ってはどうかということ、さらに程度の激しい hemodilution の状態で検討してみました。

そうすると、実際に FC を使わなければいけない状態が起こってくるのは、ヘモグロビンとして約 3.5g/dl まで希釈した場合で、そこで初めて FC の効果が出てくるのが予想されるわけです。正常人からヘモグロビン 4 g/dl のところに持つために、約 4,200cc の FC 乳剤を使用することになり、それから後に FC 乳剤の本当の意味が出てくるであろうということです。それまでは恐らく FC 乳剤の本当の意味は出てこないだろうし、われわれがやっている希釈性自己輸血は、そこまではとも行う必要性がないであろうということです。

HES 製剤、あるいはデキストランを使って問題になってくるのは、酸素の transport という面よりも、むしろ血液凝固の面です。私どもが血液希釈の研究をやっている、かなりのところまでできるという安全性がみつかっていながら、臨床になかなか応用できなかったのは、血液凝固の面で障害が起こってしまうからです。

昔、デキストランを使用する基準に、大体 20cc/kg までは安全だろうというのがありましたが、われわれも血液凝固の面を考慮して、40cc/kg までは何とかなるだろう。それを超えると、明らかに出血傾向がみられるということで控えていたわけです。この問題は FC 製剤を使用する際にもひっかかってくるのではないかと心配があります。

もうひとつは、先ほど申しましたように、本当の意味で oxygen transporter としての FC を云云するならば、4,200cc ぐらい使わなければいけ

ない。そのとき果たして、網内系の機能はどういうぐあいになってくるのかという検討が必要ではないかというのが私どもの結論です。

司 会：Autologous な hemodilution にどうであるかという仮定を設けて、ご経験からご感想をいただいたわけですが、岡田先生、いかがですか。

岡 田：O₂ transport を期待するヘマトクリットは幾らか、また、ヘモグロビンは幾らかといわれると、必要十分条件というのはこの辺かなあと考えて、いまのお話を聞いていました。

私どもの体は代償しうるし、こういう条件ばかりではないから、使える範囲もあるのではないかと思います。高折先生方式のがっちりした HAT の中では、どうしても大量必要である。また、ヘマトクリットはこれだけ低くしなきゃ意義がないということも、私は納得できます。

司 会：光野先生いかがですか。

光 野：われわれ外科の立場で、手術というものを対象に考えると、手術中にどうい出血があるかわからないことが多い。思わない大出血が起こってくるのが常ですが、そういった場合にも hemodilution だけでいかれるのか。その場合に、FC 製剤を使えば、もっと安全な気持ちで手術できるのではないかという気もするんですけども、どういうふうにお考えでしょうか。

高 折：実際の手術のとき、われわれの hemodilutional autologous transfusion を使うのには当然限界があると思っております。その限界を規定するのは、oxygen transport という面よりもむしろ出血傾向だと考えているんです。

司 会：それによって規制されるわけですか。

高 折：その方でむしろ規制されてしまうと考えております。たとえば、こういう条件ならば使ってもいいんじゃないかと思われるのは、autologous transfusion ではなく、先ほどの多治見先生のように、外傷の患者が来て、非常に出血してしまった、何とかして血液量をもとへ返さなきゃいけないというときに、いままででしたら、デキストランを一度に 3,000~4,000cc 入れてしまうことがあるわけです。そのために、ヘマトクリットが明らかに 4~3% に落ちてしまったとすると、oxygen transport というのが問題になる。もちろんそのときには出血傾向が出ると思うんですが、

循環面を維持することにやむをえず入れるというときにはこの面は無視することがあります。そのときこそFC乳剤を使用する本当の価値があるのではないかと考えております。

しかし、われわれのときのように、electiveなsurgeryであらかじめ血液を用意しているような場合で非常に出血するということが予めわかっている場合は、むしろdHATを使わないでいます。むしろmHATにして、600ccの血液を温存しておいて、普通のhomologous blood transfusionをまず行っていくわけです。

たとえば、4,000ccの出血があって、最後に締めくくるときにmHATでえられた600mlの血液を返してやると非常によろしいのです。この600mlの血液はfresh bloodですから非常に凝固能が上がって止血機構を改善します。そういうときはFCは使いません。

司会：いままでお話しいただいた以外に、何かこういう面で今後FC乳剤は利用価値があるのではないかというのがありましたら、お話しいただきたいと思います。

元木：高折先生のお話を聞いて、私まことに同感です。4,000ccぐらい出ている患者は必ず輸血をしなきゃならないでしょうが、その輸血がくるまでのつなぎとしてこの薬は非常に有効だと思っています。

実は奥さんがエホバの証人という人が、短刀で自殺を図りまして、奥さんが輸血をしてもらいたくないからということで、わざわざ私どもの病院にきたんです。腹腔内に約4,000cc出血しており、止むをえずPFC乳剤を1,500cc使いました。使い終わったとき、ヘマトクリット9%、FCクリット3%でした。手術はうまくいったんですが、このままでは数日後にはFDAが血中からなくなって死亡する危険があると考え患者が目を覚ますのを待って説得しました。やっと本人を納得させて輸血することができ、現在生存しております。極端な例ですが、この薬のおかげで助かったと思います。

FDAの酸素運搬能を考えると、Htが高くFDAの投与量が少なければF-DAが運んでいる酸素量は予想よりはるかに少ないものです。一方、大量のFDAを要する大量出血の場合、投与時に

はFDAは働いていますが、やがて血中から消失しますので、後で輸血は必ずするという前提で使った方が安全じゃないかと思っています。

大柳：私どもは、必ずしも輸血を前提にしてPFC乳剤を使うというふうには考えておりません。普通は、1,000ml、1,500ml出れば輸血していただきますが、そういう場合に輸血して欲しくないというものに使える可能性があるのではないかと、何千mlも出た場合に、これだけでがんばるという気はさらさらございません。ただ、一般臨床で、輸血はしたくないが、安全を見込んで、酸素運搬能を持った代用漿を使うときに、こういうものが使えるのではないかと考えております。

元木：1,500cc、1,000cc出た場合とおっしゃいますけれども、1,500cc、1,000cc出た場合に、実際にこれを使ってみますと、F-DAが関与している量というのは非常に少ないと思うんですが。

大柳：おっしゃるとおり、実際に動脈側の酸素contentでいえば、FCが運んでいるcontentは、赤血球の運んでいる酸素contentの10%以下なんです。ただ、関与した量、すなわち運んでいってその後持って帰った量まで計算すると、15~20%ある可能性は十分ある。その程度のものを使用した方が安全というか、そんなものはしなくても大丈夫だと考えるかだけの話だと思います。

板岡：先ほどの高折先生の、人工血液の酸素解離曲線がS字状カーブでも描いてくれれば、さらに酸素運搬体としての効果があるんじゃないかというお話ですが、当教室で人工肺の検定を行う場合FDAを使用しております。その人工肺がどの程度のガス交換を持つかは、普通は牛血または人血で一定の酸素飽和度の静脈血をつくって、それを人工肺に1回通すことによって調べるわけです。

ただ血液の場合はS字状の解離曲線を持っているために、ヘモグロビンの飽和度とか分圧が少しだけ違う静脈血に同じ人工肺を使っても、酸素化能というのは酸素含有量にするとかなり違ってしまうので非常にむずかしいわけです。その点人工血液F-DAは、ある程度の酸素溶解度を持っており、それが直線状であるため、スタートがどの時点からでも一定の安定したガス交換能がえられま

す。

ですから、人工肺のガス交換能の検定では、人工血液が物理的に酸素を溶解する能力を持っているというのは、逆に利点です。

司 会：最後に、開発からずっとこの仕事に携わっておられる光野先生に、将来の問題点についてお話をいただきたいと思います。

光 野：まず Fluosol-DA 自体についていえば、天然の血液を理想と考えると、FDA は血液にかなり劣るものだと思います。そのために問題もいろいろあります。

酸素の運搬能にしても十分とはいえませんし、利用するときには FiO_2 を上げなければいけないそうすると、当然酸素中毒の問題も出てまいります。幸い今までに使われた臨床例の程度では、あまり問題になっていないようですが、fluorocarbon というものを人工血液の素材としているあいだは、この問題は避けて通れないと思います。Fluorocarbon を使うことを条件にする限り、将来もそういう問題が残ってまいります。

また、異物として網内系に取り込まれるという問題点があります。今後そのために投与量の制限を考えなければいけないだろう。できるだけ体内蓄積の少ないものをつくり上げて、臨床にも応用してもらっておりますが、現時点では 20~30ml/kg にとどめるのが安全だろうと思います。しかし、こういう投与量の制限ができるだけない状態が理想でありますので、将来もっと蓄積の少ないものが開発されればありがたいのではないかと思います。

もうひとつ、現在の FDA に関しては、保存の問題があります。いまのところ冷凍保存で約 2 年間は大丈夫となっておりますが、室温、少なくとも冷蔵庫に保管ができる程度になれば、使用する側からみてありがたいので、室温保存ができる製剤ができないかということもひとつの問題点だと思います。

このようにいろいろな問題点がありますので、将来もっと良い fluorocarbon の乳剤ができれば

幸いだと考え、私どももその望みを捨てずにやっているところであります。

本日は、基礎的な問題、あるいは臨床的な問題について広範かつ活発な討論がなされたわけですが、その中でいろいろな疑問点、問題点、また新しいアイデアも出てきたのではないかと思います。

いままでのお話をまとめてみますと、Fluosol-DA として現在臨床にも応用されているものは、酸素をかなり運んでおり、それが組織で利用されて、血液のひとつの代用品として役に立っているということはいえると思います。

炭酸ガスの運搬あるいは排出に関しては、運搬能が少ないという点が問題になるかと思えますけれども、現在の使用状態では、あまり臨床的には問題にならないのではないかと思います。

酸素を運ぶために、あるいはその他の理由で、Fluosol-DA が末梢循環を改善するのではないかと、とくに脳に関して話されました。

ただ、本日問題点として浮き彫りになったのは、網内系の機能がどういふふうになるか、抑制あるいは亢進に対応して体の抵抗性がどのように変わるかということは、今後に残された問題と思えます。

いずれにしても、本日問題になったいろいろな点を知ったうえで、これを有効に使うということが大切ではないかと感じました。

司 会：問題が多岐にわたり、十分な突っ込みができなかった点があったかと思えます。これは司会の不手際のなせるわざと、ご勘弁いただきたいと思えます。

ただいま光野先生からお話がございましたように、本日の座談会で幾つかの問題点が浮き彫りにされたのではないかと感じております。各施設において、この方面でますますのご研さんをいただき、その成果をご発表いただければと考えております。

本日は長時間にわたり、どうもありがとうございました。