Perfluorochemicals乳剤の安全性に関する臨床的ならびに実験的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 相沢, 芳樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9034

金沢大学十全医学会雑誌　第91巻　第6号　1038－1054（1982）

Perfluorochemicals 乳剤の安全性に関する臨床的ならびに実験的研究

金沢大学医学部麻酔学教室（主任：村上誠一教授）
相　沢　芳　樹

（昭和57年12月8日受付）

本研究は，代用血液として期待されている Fluosol－DA®（以下 FDA と略）の安全性を評価するために行われた．すなわち，22名の臨床例で，FDA の循環系，肝・腎機能におよぼす影響と生体内での代謝に対する安定性が検討された．また，FDA の網内系における貪食能におよぼす影響と網内系組織におよぼす形態学的変化がラットで検討された．臨床例における FDA 500 ml の投与では，以下の結果が得られた．まず，FDA 投与中は血圧および脈拍は安定しており，異常心電図も認められなかった．尿量は FDA 投与後顕著に増加し，FDA には利尿作用があることが示唆された．血清総蛋白量，ZTT，TTT は，FDA 投与後有意な変化を示した．しかし，これらの変化は周術期の経口摂取制限によるものと考えられた．GOT と GPT は，FDA 投与後一過性の変動を示した．これらの原因は明確に説明することができなかった．アリカリフォスファターゼ活性は，有意に低下した．しかし，この所見は臨床的に意義のあるものではなかった．BUN，血清尿酸値，血清クレアチニン値，尿比重，1日尿量および血清電解質は，正常範囲内にとどまっていた．血漿中無機フッ素濃度は，FDA 投与1日後には，対照値の 1.4 倍に増加した．しかし，この濃度は腎障害を惹起する濃度をはるかに下回るものであった．FDA 投与後は，尿中フッ素排泄量もまた増加した．尿中に排泄された総フッ素量から，生体内で代謝された FDA は 0.0025 %以下と算定された．この結果は，FDA が生体内での代謝に対して安定であることを示すものであった．20 ml/kg 以上の FDA の投与は，ラットの網内系貪食能を抑制した．肝の網内系組織の形態学的変化の程度は，FDA の投与量に比例していた．しかし，形態学的変化にもかかわらず，抑制された貪食能は1週間以内に正常に復した．以上により，FDA は副作用をきたすことなく安全に投与でき，また，生体内の代謝に対しても安定であることが明らかにされた．FDA の安全投与量は網内系機能におよぼす影響を考慮して，20 ml/kg 以下と考えられた．

Key words　Artificial blood, Perfluorochemicals, Liver function, Renal function, Reticuloendothelial function.

多量の出血には輸血が極めて有効な治療対策であることはいうまでもない．現在では，血液銀行の普及と交通機関の発達により，血液は比較的入手し易い．しかし，保存血には貯蔵量の制限，血液型の適否，使用可能期間の枠などの問題があるために，時として血液が不足したり緊急時に間に合わなかったりすることがある．また，現時点では，輸血による合併症の全貌が明らかにされていないこともあって，これを完全に防止することができず，アレルギー反応，輸血後肝炎などが発生する危険を伴っている．これに加えて，信仰上の理由（エホバの証人）から，輸血を拒否する患者もいる．このことを考慮した場合，工業的に大量生産することができる合成薬物で，何時でも誰にでも投与可能な人工血液の開発が強く望まれている．

血液は数多くの因子を含んでおり，その機能は多様であるが，血液の果している最も重要な機能は酸素お

Clinical and Experimental Evaluations of Perfluorochemicals emulsion. **Yoshiki Aizawa,** Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University.

よび二酸化炭素の運搬能といってよいであろう．広義の人工血液の中には，デキストランやハイドロキシエチルスターチのような血漿増量剤も含まれる．これらは比較的長時間血管内に滞留し，循環血漿量を増大させるとともに，血液の粘度を低下させて末梢循環を改善することにより間接的に組織への酸素供給を改善する．しかし，それ自体には酸素運搬能がほとんどないので，大量出血に際しての救命効果には限界がある．

酸素運搬能を有する人工血液として最初に研究されたのは，ヘモグロビンそれ自身，ヘモグロビンに類似した合成物質，ヘモグロビンをマイクロカプセル化したものなどであったが，いずれも実用化には至らなかった．しかし，1966年 Clark ら[1]が，酸素易溶物質である液状の過フッ素化合物（Perfluorochemical，以下PFC と略）の原液の中にマウスを浸しても，マウスが長時間生存し得ることを認めて以来，PFC が人工血液の素材として注目されるようになった．これに引き続く，Clark ら[1]，Sloviter ら[2]，Geyer ら[3]の先駆的な研究以来，PFC を乳化した製剤の人工血液としての有効性ならびに安全性について多くの報告[4)~10)]が寄せられており，現在ではかなりの臨床治験[11)~13)]も重ねられている．

Table 1. Composition of Fluosol-DA® 20%

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%
$CaCl_2$	0.028	w/v%
$MgCl_2$	0.210	w/v%
glucose	0.180	w/v%
hydroxyethylstarch	3.0	w/v%

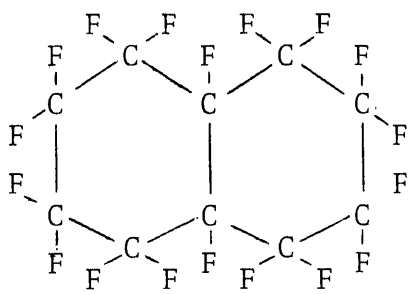
さて，日常よく使用されているハロタン，メトキシフルレン，エンフレンなどの揮発性吸入麻酔薬は，フッ素化合物の一種であるが，これらは生体内で代謝をうけ分解産物としてかなりの量の無機フッ素を遊離することが知られている[14)~16)]そして，血漿中の無機フッ素濃度と特異的な腎障害との間に関連性のあることも周知の事実である[16)]．一方，動物実験では，PFC 乳剤は体内で代謝されないと報告[17)]されているが，ヒトにおける代謝の実態は未だ検討されていない．もし，PFC 乳剤がヒト生体内で代謝されるものならば，遊離される無機フッ素の量によっては，それによる腎機能障害が問題となろう．また，血中に投与された PFC 粒子は，一旦網内系に捕捉，蓄積されたのち，比較的ゆっくり排泄されることから，一種の異物である PFC 粒子が網内系機能を抑制する可能性も考えられる．

今回，著者は2種類の PFC（パーフルオロデカリンとパーフルオロトリプロピラミン）（図1）の混合乳剤である Fluosol - DA® 20％（以下 FDA と略）（表1）の安全性，とくに肝・腎機能および網内系機能におよぼす影響について検索を行ない，以下の知見を得た．

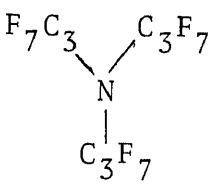
対象および方法

I．臨床的検索

ASA（American Society of Anesthesiologist）分類1ないし2で，肝・腎機能に異常を認めない手術症例22例を研究対象とした．FDA の使用に際しては，あらかじめ患者の承諾を得た．



Perfluorodecalin



Perfluorotripropylamine

Fig. 1. Chemical Structures of perfluorochemicals in Fluosol - DA®. Both of perfluorochemicals contain a large amount of fluorine in their molecules.

前投薬には，麻酔導入45分前に硫酸アトロピン0.5 mgと塩酸ハイドロキシジン1 mg/kgを筋注した．麻酔導入には，ドロペリードール，クエン酸フェンタニールおよびサイオペンタールを用い，気管内挿管の際には塩化サクシニールコリンを使用した．手術中は，酸素21/minと笑気41/minで麻酔を維持し，適宜クエン酸フェンタニールを追加投与した．また，必要があれば臭化パンクロニウムで筋弛緩を得た．この間，フッ素を含む麻酔薬は一切使用しなかった．

出血量がほゞ300 mlをこえた時点で，FDAの投与を開始し，全量500 mlを30～60分間かけて投与した．FDAの本格的な投与に先立ち，1 mlの試験投与を行ない，異常な血圧下降がおこらないことを確認した．FDA 500 mlの投与後でもなお循環血液量が不足していると考えられる症例には，全血輸血も行った．22症例の年齢，性，出血量，輸液量および輸血量を表2に示す．

1．FDAの循環系におよぼす影響

血圧，脈拍数は5分毎に計測し記録した．また，心電図を持続的に監視し，時間尿量も測定した．

2．FDAの肝機能におよぼす影響

肝機能の指標として，血清総蛋白量、ZTT，TTT，アルカリフォスファターゼ(以下Al-P)と略)，GOTおよびGPTを測定した．これらの測定は，FDA投与前日，投与3日後および7日後に実施した．なお，測定には自動分析機（日本電子製クリナライザーJCA-MS 24）を使用した．

2．FDAの肝機能におよぼす影響

肝機能の指標としては，血清電解質(Na^+, K^+, Cl^-, Ca，無機リン)，血中尿素窒素，尿酸，血清クレアチニン，尿比重および1日尿量を測定した．これらの測定は，肝機能検査と同時点で行われた．なお，Na^+, K^+, Cl^-はテクニコン製ヌタットイオンで測定し，その他の検査項目は肝機能検査に使用した自動分析機で測定した．

諸測定値について，FDA投与前値と投与後値をpaired t-testで比較検定し，$p<0.05$をもって有意な変化とみなした．

4．FDAの血漿中無機フッ素濃度および尿中フッ素

Table 2. Clinical cases of the Fluosol-DA® (FDA) Administration

No.	Age (year)	Sex	blood loss (ml)	crystalloid solution (ml)	blood transfusion (ml)
1	64	F	1,115	2,900	400
2	42	F	400	1,100	0
3	50	F	205	1,000	0
4	60	F	260	1,500	0
5	65	F	130	1,700	0
6	55	M	575	1,300	0
7	73	M	440	1,900	0
8	47	F	405	1,300	600
9	44	F	1,515	3,700	1,000
10	29	F	1,775	3,300	1,000
11	60	M	775	1,700	400
12	28	M	910	2,800	400
13	66	F	1,860	2,800	1,000
14	56	F	2,040	3,000	1,400
15	53	F	1,130	3,400	800
16	9	M	235	1,600	0
17	44	F	1,690	1,500	1,400
18	64	F	1,970	1,500	1,400
19	55	F	2,315	3,500	1,000
20	65	F	2,915	4,000	2,400
21	65	F	200	1,500	0
22	73	M	805	3,200	0
	mean ±S.D.		1,076 ±813	2,327 ±954	600 ±612

Five hundreds milliliters of FDA was given to all clinical cases.

排泄量におよぼす影響

血漿中無機フッ素濃度と尿中フッ素排泄量の測定は，FDA 投与前日，投与1日後，3日後および7日後に行った．採血にあたっては，プラスチック製注射器を使用し，蓄尿にはプラスチック製バッグを用いた．血漿中および尿中の無機フッ素イオン濃度の測定は，Fry ら[18]の方法に従い，フッ素イオン電極(ラジオメーター製) を用いて行った．

II．実験的検索

FDA の網内系組織所見および機能におよぼす影響の検索は，体重 180 g 前後の Wistar 系雄性ラットを用いて行った．

1．FDA の網内系貪食機能におよぼす影響

ラットは，対照群，1回投与群および反復投与群に分け，対照群(10匹) には生理食塩水 50 ml/kg を投与した．1回投与群はさらに4群に分け，各々に FDA 10 ml/kg (10匹)，20 ml/kg (10匹)，40 ml/kg (10匹) および 80 ml/kg (10匹) を投与した．なお，反復投与群 (10匹) には，1週間間隔で FDA 20 ml/kg を3回投与した．

網内系機能の検査には，臨床的にも使用し得る Adler ら[19]のコンゴーレッド法を用いた．すなわち，コンゴレッド（和光純薬，試薬特級）の1%生理食塩水溶液を 1.5 ml/kg 静注し，4，15，30，45，60 分後にマイクロピペット(ドラモンド製)で 50 μl ずつ採血，たゞちに 2 ml の生理食塩水に混じ，3,500 rpm で5分間遠沈後その上清の吸光度を分光光度計（日立 Perkin - Elmer 139 UV - VIS Spectrophotometer により波長 511 nm) で測定した．各測定値より得られた回帰式から，4分値と 60 分値を求め，次の式よりコンゴーレッド係数 (congo red index，以下 CI と略) を算出した．

$$CI=\frac{60\text{分後のコンゴーレッド濃度}}{4\text{分後のコンゴーレッド濃度}}\times 100$$

CI の測定は，対照群と1回投与群では，生理食塩水あるいは FDA 投与の1時間後，24 時間後，3日後，7日後および 14 日後に実施した．反復投与群では，FDA 投与毎の3日後と7日後(すなわち，初回投与の3，7，10，14，17 および 21 日後) に CI を測定した．なお，生理食塩水あるいは FDA の投与はエーテル麻酔下で行ったが，CI の測定は無麻酔下で実施した．採血はコンゴーレッドを投与した静脈の反対側静脈で行った．

CI の検索においても，student - t 検定を用い，$p<0.05$ をもって有意な変化とみなした．

2．FDA の網内系組織におよぼす影響

FDA 投与による病理組織学的変化と機能の変化との関連をみる目的で，FDA 投与1時間後，24 時間後，3日後，7日後および 14 日後に麻酔死させたラットの肝臓を摘出して病理組織学的検索を行った．なお，FDA 反復役与の場合には，最終投与の7日後（初回投与の 21 日後）にのみ病理組織学的検索を行った．

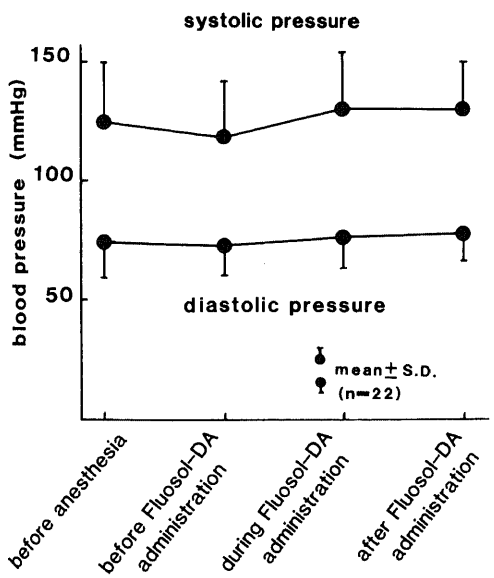


Fig. 2. Effects of Fluosol - DA® (FDA) on Blood Pressure. Neither systolic nor diastolic pressure was changed by 500 ml of the FDA administration.

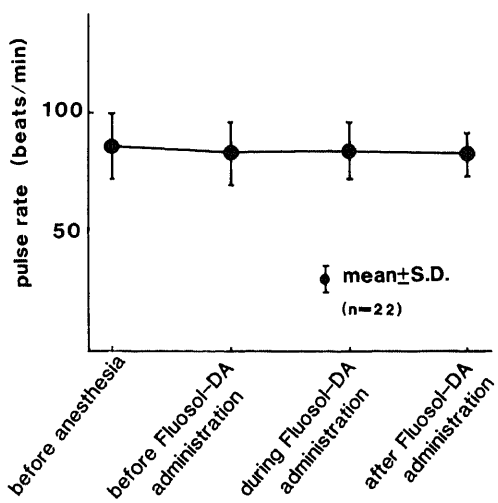


Fig. 3. Effects of Fluosol - DA® (FDA) on Pulse. Pulse rate was stable during 500 ml of the FDA administration.

成 績

Ⅰ．臨床的検索

1．FDA の循環機能におよぼす影響（図2および3）

出血量 1,076±813 ml（平均値±標準偏差）に対して，FDA 500 ml のほかに乳酸化リンゲル液 2,327±954 ml と保存全血 600±622 ml を投与した．FDA 1 ml の試検静注において，また，本格的な投与においても急激な血圧降下やアナフィラキシー症状と思われるような全身性の反応は1例も認めなかった．FDA 投与中の血圧や脈拍数は安定しており，心電図上に異常所見が観察されたものも1例もなかった．（図2および3）．

術中の時間尿量は，FDA 投与前には 1.86±1.92 ml/kg/hr であったものが，投与後には 4.59±3.50 ml/kg/hr に増加した．とくに，1症例では，FDA 投与前値が 2.5 ml/kg/hr であったものが，投与中に 7.4 ml/kg/hr に，投与後には 16.5 ml/kg/hr にと著明に増加した．

2．FDA の肝機能におよぼす影響（表3）

表3に肝機能検査成績の平均値と標準偏差を示す．肝機能の指標のうち，FDA 投与前後で有意の変動を示さなかったのは，GPT だけであった．すなわち血清総蛋白量は FDA 投与3日後も7日後もともに正常範囲下限以下となっており，いずれも投与前値と比較して有意（$p<0.01$）の減少であった．ZTT と TTT は正

Table 3. Effects of Fluosol-DA® (FDA) on liver function

	before administration	3 days after administration	7 days after administration	normal range
serum protein	6.97±0.53	5.66±0.74**	6.11 0.81**	6.5−8.0 g/dl
ZTT	6.86±2.40	3.49±1.74**	4.43 1.98**	3.2−13.1 unit
TTT	1.50±0.95	0.84±0.91**	1.15 1.23	less than 4.4 unit
alkaline phosphatase	222.8±134.2	157.1±57.8**	161.7 53.3**	88−271 IU/L
GOT	20.3±6.6	34.4±23.9*	22.4 7.3	10−40 IU/L
GPT	11.6±8.3	14.0±8.8	16.3 13.6	3−47 IU/L

mean±S.D. * $p<0.05$ ** $p<0.01$

These data were obtained from clinical cases listed in Table 2. Serum protein, ZTT, TTT, Alkaline phosphatase and GOT showed statistically significant changes after the FDA administration. Without serum protein, however, their values were kept in normal range during the period of examination. GPT showed no change after the FDA administration.

Table 4. Effects of Fluosol-DA® (FDA) on Renal Function

	before administration	3 days after administration	7 days after administration	normal range
blood urea nitrogen	13.4±3.8	15.8±6.5	11.3±5.2	3−21 mg/dl
uric acid	4.07±1.28	3.53±0.95*	3.13±0.87**	2.1−7.7 mg/dl
creatinine	0.78±0.15	0.84±0.28	0.76±0.14	0.5−1.2 mg/dl
specific gravity of urine	1.016±0.005	1.021±0.007	1.017±0.005	1.002−1.030
urinary output	2061±942	1670±817	1523±703	900−2,000 ml/day
Na^+	141.0±3.7	139.5±4.1	140.6 ±3.6	138−147 mEq/L
K^+	4.33±0.29	4.06±0.79	4.02±0.58	3.2−4.6 mEq/L
Cl^-	106.5±4.3	108.8±6.8	107.3±7.8	103−112 mEq/L
Ca	4.58±0.44	4.23±0.37**	4.44±0.38*	4.3−5.8 mEq/L
inorganic phosphorus	3.18±0.71	2.88±0.69	3.15±0.76	1.8−3.8 mEq/L

mean±S.D. * $p<0.05$ ** $p<0.01$

These data were obteined from clinical cases listed in Table 2. Blood urea nitrogen, serum uric acid, serum creatinine, specific gravity of urine and 24-hour urinary output were kept in normal range during the period of examination. Serum electrolytes without calcium showed no change after the FDA administration.

常範囲内の変動であるが，低下傾向が認められた．Al-Pも正常範囲内の変動であるが，血清総蛋白量と同様に，FDA投与3日後と7日後にともに有意($p<0.01$)な活性低下を示した．GOTは，FDA投与3日後に有意($p<0.05$)の上昇を示し，7日後に投与前値に復した．症例毎にみると，FDA投与3日後にGOTの異常値を認めたものは3例(それぞれ133，42，42 IU/L)であったが，いずれも7日後には正常値に復した．また，FDA投与3日後のGOTは正常であったが，7日後に異常値を示した1症例（47 IU/L）があった．

先に述べたように，GPTはFDA投与前後で統計学的に有意の変動を示さなかった．しかし，症例毎に見ると，FDA投与7日後にGOTに異常値を示した症例では，GPTも7日後に異常値（69 IU/L）を示していた．なお，FDA投与3日後にGOTに異常値を認めた3症例でのGPTは，FDA投与3日後も7日後もともに正常値であった．

3．FDAの腎機能におよぼす影響（表4）

表4に腎機能検査成績の平均値と標準偏差を示す。血清カルシウムを除く他の電解質は，いずれもFDA投与前後で有意の変動を示さなかった．血清カルシウム値は，FDA投与前値4.58±0.44 mEq/Lに対して，投与3日後は4.23±0.37 mEq/L($p<0.01$)，投与7日後も4.33±0.38 mEq/L ($p<0.05$) と，わずかではある

Table 5. Effects of Fluosol-DA® (FDA) on plasma F^- concentration and urinary F^- excretion

	before administration	1 day after administration	3 days after administration	7 days after administration
plasma F^- concentration (μEq/l)	1.12±0.78	1.59±0.89*	1.30±0.48	1.04±0.39
urinary F^- excretion (μEq/day)	37.9±15.0	58.7±25.6*	43.6±24.7	33.3±12.0

mean±S.D.　　* $p<0.05$

These data were obtained from clinical cases listed in Table 2. Plasma fluoride concentration was increased 1.4 times as much as control value on the first day after 500 ml of the FDA administration and then gradually decreased. Urinary fluoride excretion was also increased 1.5 times as much as the control value. Elevation of urinary fluoride excretion was lasted for a couple of days after the FDA administration.

Table 6. Congo red indices after the Fluosol-DA® (FDA) administration

	determination points of congo red index				
	1 hour	24 hours	3 days	7 days	14 days
group 1 normal saline 50 ml/kg (n=10)	18.33 ±3.222	21.29 ±3.564	21.96 ±3.961	20.55 ±3.877	19.83 ±5.110
group 2 FDA 10 ml/kg (n=10)	21.20 ±5.511	23.34 ±4.733	21.80 ±3.712	24.31 ±3.128	23.86 ±4.757
group 3 FDA 20 ml/kg (n=10)	27.44* ±8.093	28.72** ±6.798	27.82* ±6.785	22.66 ±6.073	25.54 ±4.635
group 4 FDA 40 ml/kg (n=10)	34.17*** ±4.996	29.98*** ±6.705	18.06 ±5.146	21.33 ±6.343	19.99 ±3.976
group 5 FDA 80 ml/kg (n=10)	45.19*** ±8.957	44.32*** ±7.916	25.32 ±7.532	24.57 ±6.704	23.29 ±4.855

mean±S.D.　　* $p<0.05$　　** $p<0.01$　　*** $p<0.005$

Eifty rats were divided into 5 groups. Group 1 was given 50 ml/kg of normal saline as a control group. Group 2, 3, 4 and 5 were given 10, 20, 40 and 80 ml/kg of FDA respectively. Normal saline and FDA were adminstrated intravenously under ether anesthesia. Blood samples were obteined without any anesthesia and cogo red indices were determined to evaluate the phagocytic activity in the reticuloendothelial system 1 hour and 1, 3, 7 and 14 days after the FDA administration. Statistical analysis was carried out by comparing the control group and each FDA group at the corresponding time. Elevation of congo red index indicated depression of phagocytic activity in the reticuloendothelial system.

が有意の低下を示した．なお，FDA 投与 3 日後の血清カルシウム直は，正常範囲下限以下であった．

血中尿素窒素と血清クレアチニンは，いずれも FDA 投与前後で有意の変動は示さなかった．しかし，尿酸は正常範囲内ではあるが FDA 投与後有意な低下傾向を示した．すなわち，FDA 投与前値 4.07±1.28 mg/dl に対して，投与 3 日後は 3.53±0.85 mg/dl ($p<0.05$)，投与 7 日後には 3.13±0.85 mg/dl ($p<0.01$) であった．

4．FDA の血漿中無機フッ素濃度および尿中フッ素排泄量におよぼす影響（表 5）

FDA 投与 1 日後の血漿中無機フッ素濃度は投与前値の約 1.4 倍に上昇し，統計学的に有意 ($p<0.05$) の差を示した．しかし，投与 3 日後と 7 日後の血漿中無機フッ素濃度の値は，投与前のそれと差がなかった．

同様の傾向が，1 日尿中フッ素排泄量の変化においても観察された．すなわち，FDA 投与 1 日後の尿中フッ素排泄量は，FDA 投与前値に比べて約 1.5 倍 ($p<0.05$) に増加し，投与 3 日後および 7 日後には投与前値に復した．

II．実験的検索（表 6 および 7）

対照群における CI は，表 6 に示すようにほぼ一定であった．また，1 回投与群のうち，10 ml/kg 投与群の CI も検索期間中ほゞ一定の値を示し，対照群との間に有意差を認めなかった．20 ml/kg 投与群では，投与 1 時間後，24 時間後および 3 日後の CI が対照群に比して上昇しており（それぞれ $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$），網内系機能の低下がうかゞわれた．しかし，この群の FDA 投与 7 日後と 14 日後の CI は，対照群に比べ有意差のない値に回復した．40 ml/kg 投与群と 80 ml/kg 投与群では，投与 1 時間後と 24 時間後の CI が著明に上昇し（いずれも $p<0.005$），20 ml/kg 投与群に比較して網内系機能の抑制は一層強く現われた．しかし，この 2 群の CI も，投与 3 日後以降は対照群のそれと同程度に下降した．

反復投与群の CI は，表 7 に示すように，初回投与 3 日後の値だけが対照群に比して有意 ($p<0.05$) の上昇を示したが，これ以降の CI には対照群に比べて有意差がなかった．なお，再投与 3 日後（初回投与 10 日後）と 7 日後（同 14 日後），再々投与 3 日後（同 17 日後）と 7 日後（同 21 日後）の CI は，いずれも対照値の 3 日後と 7 日後のそれと比較，検定した．

2．FDA の網内系組織におよぼす影響（図 4～8）

FDA 投与後の肝組織における形態学的変化は，投与量の増加に伴って次第に強くなった（図 4,5,6 および 7）．FDA 投与による肝組織の形態学的変化は，投与 3 日後までが最も著しい．すなわち，FDA 投与 3 日後までの肝細胞が泡沫細胞様に肥大したばかりでなく，肝細胞内空泡も多数認められた（図 5－A，5－B，5－C，6－A，6－B，6－C，7－A，7－B および 7－C）．Kupffer 星細胞は，FDA 投与 3 日後には大型空胞を多数包含する円形泡沫細胞となった（図 5－C，6－C および 7－C）．円形泡沫細胞は投与 7 日後より減少し始めるが，14 日後にもまだ残存する（図 5－E，6－E および 7－E）．しかし，10 ml/kg 投与では，いずれの検索時点においても円形空泡化細胞は出現せず，小円形空胞が認められるのに止まった（図 7）．また，総量 60 ml/kg の反復投与群における形態学的変化は 20 ml/kg 1 回投与群のそれと同程度と判定された（図 8）．

Table 7. Congo red indices after repeated Fluosol-DA® (FDA) administrations (20 ml/kg×3)

	determination points of congo red index	
	3 days after each administration	7 days after each administration
1st administration of FDA 20 ml/kg (n=10)	28.17* ±7.063	23.23 ±4.281
2nd administration of FDA 20 ml/kg	24.73 ±4.686	24.28 ±4.785
3rd administration of FDA 20 ml/kg	24.38 ±6.457	23.09 ±6.467

mean±S.D. * $p<0.05$

Ten rats were given 20 ml/kg of FDA three times of an intervals of a week (totally, 60 ml/kg of FDA was given). Congo red indices were determined 3 and 7 days after each FDA administration. Congo red indices 3 and 7 days after each FDA administration were compared to those 3 and 7 days after the normal saline administration in group 1., respectively. Determination of congo red indices 7 and 14 days after first FDA administration were carried out before second and third FDA admisistration respectively.

考　　察

PFCには多くの種類があるが，いずれも疎水性であるため，生体に輸注するためには乳化しなくてはならない．FDAには，乳化剤としてプルローニックF－68と卵黄リン脂質（yolk phospholipids）およびグリセロールが加えられている．イヌではFDAの輸注によって急激な血圧下降が起ることが知られているが，ヒトではこのような報告[9)~13)]がみられない．これは，種差によるもので，プルローニックF－68に対する反応性の差が原因とされている[5)7)20)]．プルローニックF－68は，以前から人工心肺の消泡ならびに溶血防止剤として使用されており，ヒトに対しての安全性が確認されている界面活性剤である．今回の検索でも，FDA投与によると思われる異常な血圧下降やアナフィラキシー様症状は観察されず，循環機能は安定していた．むしろ，循環器系に対する影響としては，本剤が3％のハイドロキシエチルスターチを含んでいること，乳剤全体としての膠質滲透圧が高いことから，血漿増量効果による影響が問題となる可能性がある．今回の検索では，FDAの投与量が少なく，投与速度も平均10 ml/min以下と緩徐であったためか，血圧上昇や徐脈などのhypervolemic responseは認められなかった．しかし，杉ら[11)]は脳循環不全症例群に1,000 mlのFDAを60分で投与した際，肺動脈圧楔入圧および中心静脈圧の著しい一過性上昇を観察しており，中には肺水腫を合併した症例もあったと報告している．また，平均動脈圧にも20～30％の上昇がみられ，これは8時間も持続したと述べている．FDAの酸素易溶性は化学的機序によるものではなくて，物理的機序に基づくものであることから，一酸化炭素中毒症などへの適応も考えられている．しかし，このような非出血症例で，酸素運搬能の増大

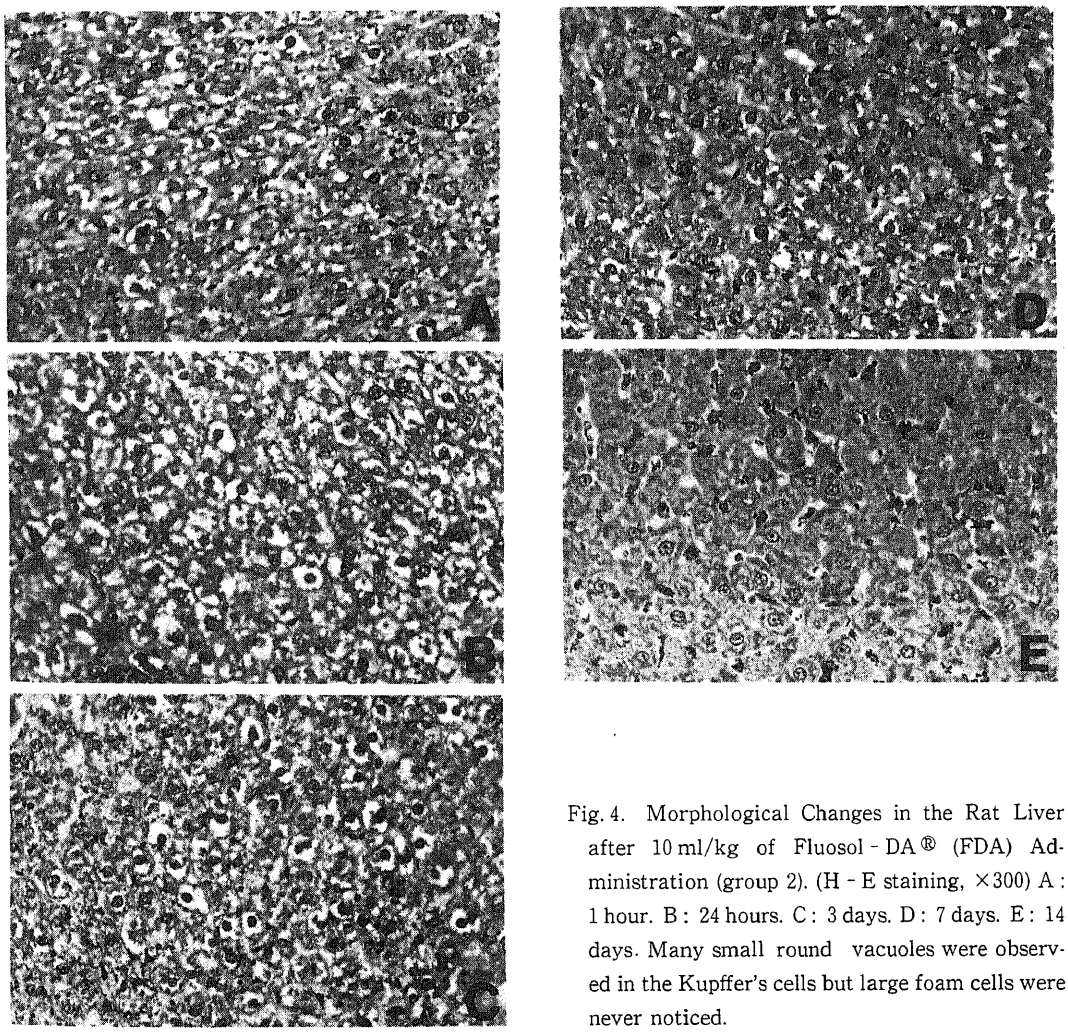


Fig. 4. Morphological Changes in the Rat Liver after 10 ml/kg of Fluosol－DA® (FDA) Administration (group 2). (H－E staining, ×300) A: 1 hour. B: 24 hours. C: 3 days. D: 7 days. E: 14 days. Many small round vacuoles were observed in the Kupffer's cells but large foam cells were never noticed.

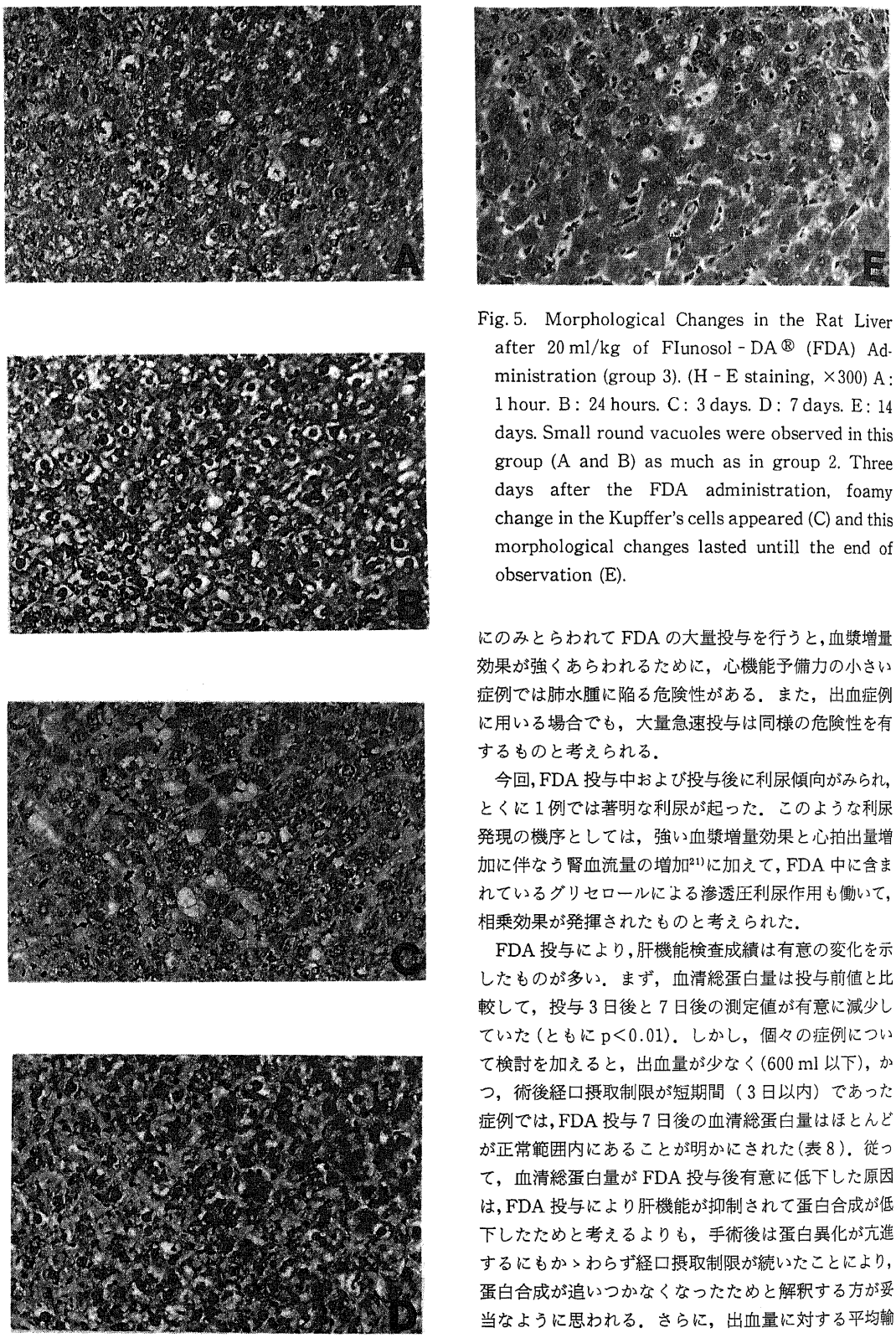


Fig. 5. Morphological Changes in the Rat Liver after 20 ml/kg of FIunosol - DA® (FDA) Administration (group 3). (H - E staining, ×300) A: 1 hour. B: 24 hours. C: 3 days. D: 7 days. E: 14 days. Small round vacuoles were observed in this group (A and B) as much as in group 2. Three days after the FDA administration, foamy change in the Kupffer's cells appeared (C) and this morphological changes lasted untill the end of observation (E).

にのみとらわれてFDAの大量投与を行うと，血漿増量効果が強くあらわれるために，心機能予備力の小さい症例では肺水腫に陥る危険性がある．また，出血症例に用いる場合でも，大量急速投与は同様の危険性を有するものと考えられる．

今回，FDA投与中および投与後に利尿傾向がみられ，とくに1例では著明な利尿が起った．このような利尿発現の機序としては，強い血漿増量効果と心拍出量増加に伴なう腎血流量の増加[21]に加えて，FDA中に含まれているグリセロールによる滲透圧利尿作用も働いて，相乗効果が発揮されたものと考えられた．

FDA投与により，肝機能検査成績は有意の変化を示したものが多い．まず，血清総蛋白量は投与前値と比較して，投与3日後と7日後の測定値が有意に減少していた（ともに$p<0.01$）．しかし，個々の症例について検討を加えると，出血量が少なく(600 ml以下)，かつ，術後経口摂取制限が短期間（3日以内）であった症例では，FDA投与7日後の血清総蛋白量はほとんどが正常範囲内にあることが明かにされた(表8)．従って，血清総蛋白量がFDA投与後有意に低下した原因は，FDA投与により肝機能が抑制されて蛋白合成が低下したためと考えるよりも，手術後は蛋白異化が亢進するにもかゝわらず経口摂取制限が続いたことにより，蛋白合成が追いつかなくなったためと解釈する方が妥当なように思われる．さらに，出血量に対する平均輸

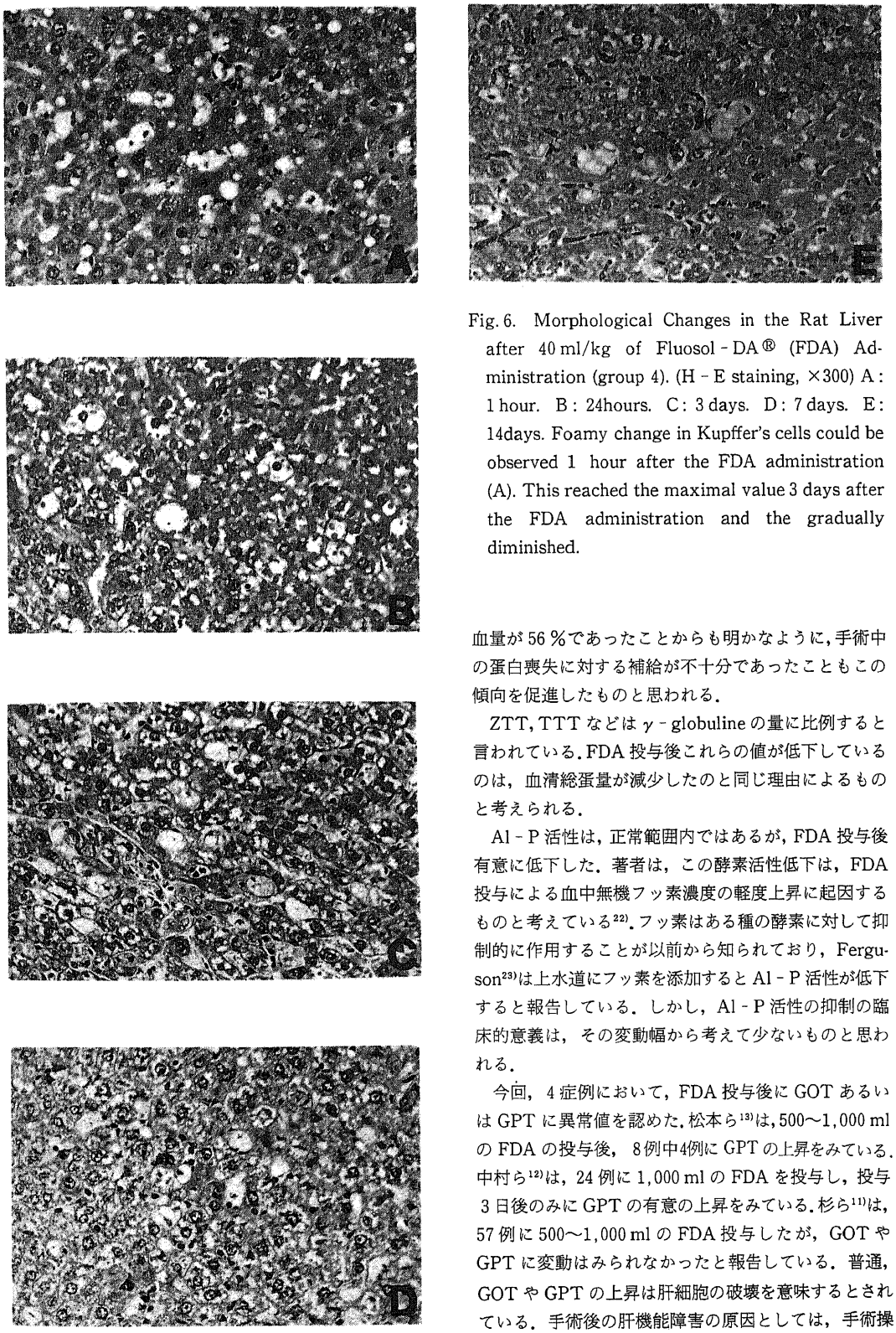


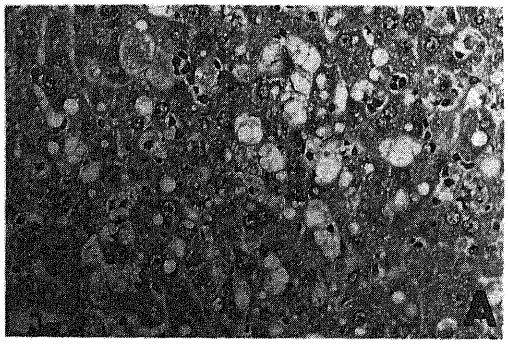
Fig. 6. Morphological Changes in the Rat Liver after 40 ml/kg of Fluosol-DA® (FDA) Administration (group 4). (H-E staining, ×300) A: 1 hour. B: 24hours. C: 3 days. D: 7 days. E: 14days. Foamy change in Kupffer's cells could be observed 1 hour after the FDA administration (A). This reached the maximal value 3 days after the FDA administration and the gradually diminished.

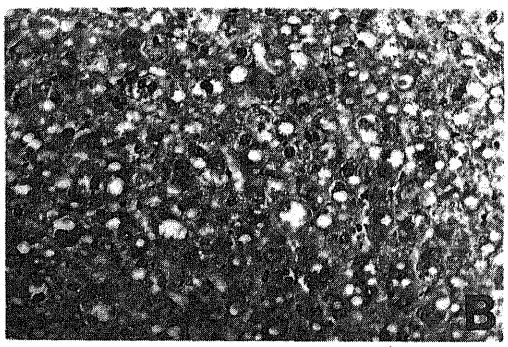
血量が56％であったことからも明かなように，手術中の蛋白喪失に対する補給が不十分であったこともこの傾向を促進したものと思われる．

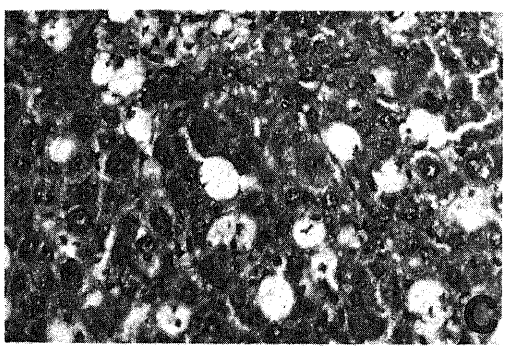
ZTT, TTT などは γ-globuline の量に比例すると言われている．FDA 投与後これらの値が低下しているのは，血清総蛋量が減少したのと同じ理由によるものと考えられる．

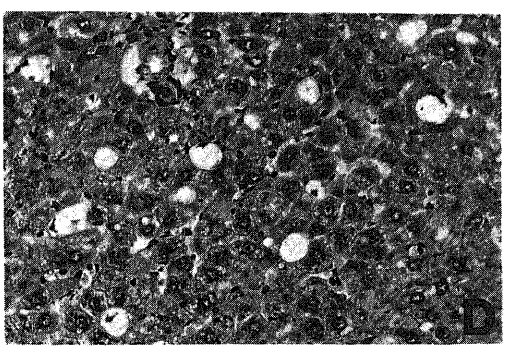
Al-P 活性は，正常範囲内ではあるが，FDA 投与後有意に低下した．著者は，この酵素活性低下は，FDA 投与による血中無機フッ素濃度の軽度上昇に起因するものと考えている[22]．フッ素はある種の酵素に対して抑制的に作用することが以前から知られており，Ferguson[23]は上水道にフッ素を添加すると Al-P 活性が低下すると報告している．しかし，Al-P 活性の抑制の臨床的意義は，その変動幅から考えて少ないものと思われる．

今回，4症例において，FDA 投与後に GOT あるいは GPT に異常値を認めた．松本ら[13]は，500～1,000 ml の FDA の投与後，8例中4例に GPT の上昇をみている．中村ら[12]は，24例に 1,000 ml の FDA を投与し，投与3日後のみに GPT の有意の上昇をみている．杉ら[11]は，57例に 500～1,000 ml の FDA 投与したが，GOT や GPT に変動はみられなかったと報告している．普通，GOT や GPT の上昇は肝細胞の破壊を意味するとされている．手術後の肝機能障害の原因としては，手術操









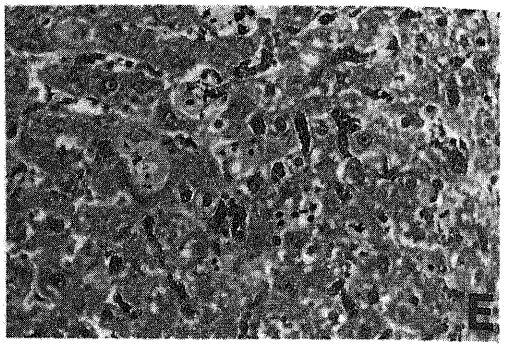


Fig. 7. Morphological Changes in the Rat Liver after 80 ml/kg of Fluosol - DA® (FDA) Administration (group 5). (H - E staining, ×300) A : 1 hour. B : 24 hours. C : 3 days. D : 7 days. E. 14days. Morphological changes in this group were almost same to those observed in group 4. These changes in this group, however, were more prominent than those in group 4.

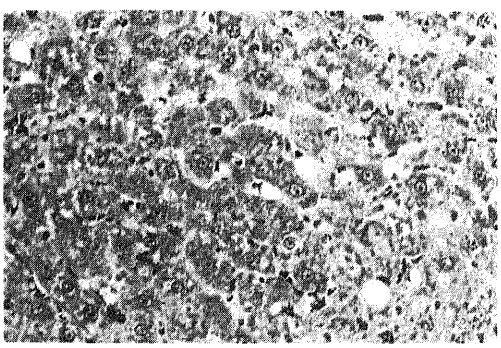


Fig. 8. Mophological Changes in the Rat Liver after repeated Fluosol - DA® (FDA) Administration. (H - E staining, ×300) The rat was given 20 ml/kg of FDA three times at intervals of a week (totally 60 ml/kg of FDA was given). This examination was carried out 7 days after 3rd administration of FDA (21 days after lst administration of FDA). Morphological changes in this picure were almost the same with those in Fig. 4 - E (14 days after 20ml/kg of thf FDA administration).

作などによる直接的な肝損傷，ハロタンなどの麻酔薬を含めた肝毒性物質の影響，輸血などに伴うウイルス感染などが考えられる．従って，現段階ではFDA投与後のGOTあるいはGPTの上昇の原因を，FDA投与のみに帰することには問題がある．FDAがはたして肝機能に悪影響をおよぼすものか否かについては，今後の検討をまつ必要があるものと考えられる．

血清電解質については，今回の検索では血清カルシウムを除いて有意の変化を認めなかった．しかし，FDAの強い血漿増量効果のために，投与中ならびに投与直後は血清電解質が低下したという報告[12]があるので，術前低カリウム血症などが存在する症例に本薬剤を投与する場合には，十分な注意を払う必要があるものと考えられる．一方，血中カルシウムは，その50％が蛋白と結合しているため，高蛋白血症では総カルシウムの増化をきたし，低蛋白血症では減少がおこるとされている．今回のカルシウム濃度の低下は，FDA投与によるものでなく，血清総蛋量の低下に伴ったものと考えられた．また，カルシウムの代謝は無機リンの代謝に影響する．すなわち，血清カルシウムが減少するときは副甲状腺ホルモンの分泌が促進され，骨からのカルシウムが血中に動員される一方，腎でのリン再吸収が抑制されるため尿中の無機リンは増加し，血中の無機リンは減少する．今回，統計学的に有意ではなかったが，FDA投与3日後と7日後の無機リンに低下傾向が認められたのは，そのためと考えられた．

尿酸を除く他の腎機能の指標は，FDA投与前後で有意の変化を示さなかった．尿酸は生体内プリン代謝の終末産物で，その量は体内でのプリン代謝を反映している．今回，尿酸が低下したのは，FDA投与による影響というよりも，血清総蛋量の低下の原因と同様，手術により経口摂取が制限されたという食餌の変化に起因する外因性の影響によるものと解釈するのが妥当であろう．

FDAのラット生体内における安定性は確認されているが[17]，実験動物における薬物代謝の研究結果を直ちにヒトに適用することは，種差による影響が介在するために危険を伴なう．一方，FDAのヒト生体内における安定性については，未だ明確な報告がない．今回の検索においては，FDA投与1日後の血漿中無機フッ素濃度の軽度上昇（$p<0.05$）と，1日尿中フッ素排泄量の僅かな増加（$p<0.05$）が認められた．これらは著明な異常とはいえない程度ではあるが，FDAの生体内での変化を示唆するものである．1日尿中フッ素排泄量は，フッ素の摂取量と産生量を反映するものであり，血漿中無機フッ素濃度に影響される．今回の検索で，1日尿中フッ素排泄量の増加が観察されたが，それはFDA投与1日後だけであり，しかも，その増加分は僅かに20 μEqにすぎなかった．従って，仮に尿中フッ素排泄量の増加が数日間続いたとしても，全増加分はたかだか100 μEq以下にとどまるものと推定される．もし，このすべてがFDAの代謝の結果遊離されたものであるとしても，100 μEqのフッ素は，投与されたFDA中に含まれる全フッ素量の0.0025％に相当するにすぎない．しかも，FDA中に残っている0.3～0.9 ppmの無機フッ素イオン[24]のことも考え合わせれば，FDAはヒト生害内ではほゞ安定であり，生体内変化があるとしても極めて僅少であると言える．

Table 8. Effects of Fluosol-DA® (FDA) on serum protein in clinical cases

	before administration	3 days after administration	7 days after administration
group I (n=9)	7.0 ±0.48 g/dl	6.1 ‡‡ ±0.61	6.7 ±0.53
group II (n=13)	6.9 ±0.58 g/dl	5.4* ‡‡ ±0.69	5.7** ‡‡ ±0.67

mean±S.D.

* Significant difference ($p<0.05$) between two groups.
** Highly gnificant difference ($p<0.01$) between two groups.
‡‡ Highly significant difference ($p<0.01$) in comparison with the value before the FDA administration.

Twenty two clinical cases listed in Table 2. were divided into two groups.
group I : Blood loss was less than 600 ml and limitation of oral intake was less than 3 days after the operation.
group II : Blood loss was more than 600 ml and limitation of oral intake was more than 4 days after the operation.
This result suggested that the change of the serum protein concentration was mainly attributed to the limitation of oral intake in the perioperative period and the blood loss during the operation rather than the FDA administration.

PFCのひとつの特徴は，フッ素と炭素の結合エネルギーが大きいことと，分子間凝集力が小さいことであり，これがPFCに生化学的安定性をもたらしている[25]といわれている．しかし，炭素鎖（環）の水素原子の一部がフッ素と置換されずに残存していると生化学的安定性はやゝ弱くなり，代謝され易くなる[26]．フッ素以外のハロゲン元素や水素などをその構造中に残しているフッ素化有機化合物は，PFCではなくfluorocarbon（以下FCと略）と呼ばれる．日常よく使用されているFC，すなわち，ハロタン，メトキシフルレン，エンフルレンなどの揮発性吸入麻酔薬が生体内で代謝され，分解産物としてかなりの量の無機フッ素を遊離することは，よく知られているところである．従って，血漿中に増加し尿中に排泄されたフッ素は，主剤であるパーフルオロデカリンやパーフオロトリプロピラミンが代謝されて遊離されたフッ素ではなく，FDA中に混ざって投与された残存フッ素イオンや，製造過程において除去され得なかった不純なFCの代謝により遊離されたフッ素である可能性がある．製剤の純度をたかめることが強く要求される所以である．

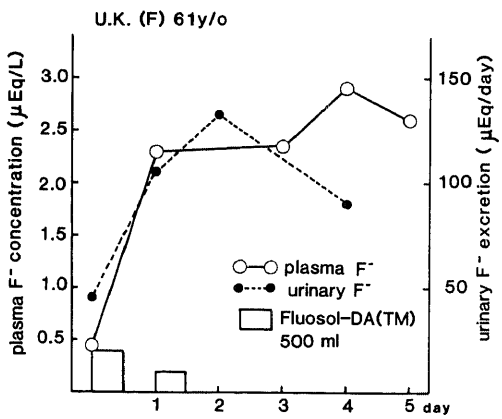


Fig. 9. Effects of Fluosol - DA® (FDA) on Plasma F^- Concentration and Urinary F^- Excretion. A 61 - year - old woman was underwent clipping operation for cerebral aneurysma. Several days after operation, the patient became comatose due to cerebral angiospasm. To improve oxygen delivery to the ischemic cerebral tissue, 1,000 milliliters of FDA was given as an initial dose and 500 ml of FDA was given on the following day. Plasma fluoride concentration was markedly elevated and urinary fluoride excretion was also increased by 45 - 90 μEq/day after the FDA administration.

著者は，今回の対象症例とは別に，初回に1,000 mlのFDAを投与し，翌日にも500 mlのFDAを追加投与した1例を経験している．その症例では，投与1日後（追加投与当日）から投与5日後まで，血漿中無機フッ素濃度が投与前値の5倍以上に保たれていた(図9)．また，この間の1日尿中フッ素排泄量は45～90 μEqも増加していた．このことからも，FDAそのものが生体内で実際に代謝されたか否かは別として，FDA投与は血漿中無機フッ素濃度をわずかではあるが増加させ，その結果尿中フッ素排泄量を増すことは明らかである．

Mazzeら[16]によると，血漿中無機フッ素濃度が増加すると腎機能が障害され，その障害の程度は血漿中無機フッ素濃度に比例するという．すなわち，血漿中無機フッ素濃度が100 μEq/L以上になると，高ナトリウム血症，血中尿素窒素上昇，血清クレアチニン上昇，血清滲透圧上昇など臨床検査所見の異常が起こる．さらに，血漿中無機フッ素濃度が190 μEq/L以上になると，多尿，低比重尿，高張性脱水などの臨床症状も出現するという．FDA中のパーフルオロデカリンとパーフルオロトリプロピラミンには，多量のフッ素が含まれている．これらが体内で代謝されるものならば無機フッ素が遊離される筈であり，その結果として腎機能障害が起こる可能性も考えられる．しかしながら，FDAが血漿中無機フッ素濃度を有意に上昇させるとはいえ，今回の検索ではその濃度はわずかに1.59±0.09 μEq/Lにすぎず，腎機能障害があらわれる程度をはるかに下回るものであった．また，2日間にわたって1,500 mlのFDAが投与された別の症例では，血漿中無機フッ素濃度が投与前値の5倍以上に上昇したとはいえ，その濃度は最高時でも2.93 μEq/Lにすぎず，やはり腎機能障害を起こす程度を大きく下まわるものであった．前述したように，尿中フッ素排泄量から計算して，500 mlのFDA投与に由来するフッ素量はたかだか100 μEq以下にとゞまり，この量は投与されたFDA中に含まれる全フッ素量の0.0025％に相当するにすぎない．すなわち，FDAはヒト生体内で安定であり，FDA投与により遊離無機フッ素増加のための腎機能障害が起こる可能性は極めて少ないものと結論された．事実，今回の検索症例中には，腎機能障害を示唆する臨床検査成績の異常や臨床症状を呈したものは1例もみとめられなかった．

細網内皮系(reticuloendothelial system，以下RESと略）は，貪食作用，物質貯蔵，血液細胞の造成，抗体の産生，活動遊走など生命の維持に重要な役割りを果たしている．投与されたPFC粒子は，肺から体外に排泄[8]されて行くが，肺から排泄される以前にRES細胞に取り込まれたPFC粒子は一定期間体内に蓄積され

る．PFC 粒子はあらゆる RES 細胞に取り込まれるので，PFC 乳剤投与時の RES 機能の変化は検討されなければならない問題である．

今回，著者は，FDA の RES 機能におよぼす影響と，この点からみた投与量の安全限界を明らかにするために，コンゴーレッド法を用いて RES 機能の経時的変化を追跡した．その結果，FDA 10 ml/kg 投与は，RES 機能に影響をおよぼさず，全く安全と考えられた．しかし，20 ml/kg 以上の FDA 投与では投与 24 時間後ないし 3 日後まで，RES 機能が一時的に抑制されることが示された．RES 機能抑制の程度は投与量に応じて増強するが，いずれも投与の 3 日後，おそくとも 7 日以降は正常に復した．すなわち，抑制の程度の強弱にかゝわらず，ほゞ72 時間で RES 機能の回復が見られたと言ってよいであろう．

PFC は種類[8]によっても投与量[27]によっても，体内残留期間が著しく異なると言われている．FDA の場合，80 ml/kg の 1 回投与では 4 ～ 6 カ月後まで Kuffer 星細胞に少量の PFC 粒子が残る．40 ml/kg の 1 回投与では，PFC 粒子の消失に 2 カ月を要し，20 ml/kg の 1 回投与では約 1 カ月後に PFC 粒子が体内から消失するという．一方，乳化し易く乳剤の安定性が良いために初期の研究に用いられたパーフルオロトリブチルアミンの体内残留期間は著しく長く，4 mg/kg(FDA 20 ml/kg に相当)投与の 8 週後でも約 40 %が排泄されずに残ると報告[8]されている．体内半減期が著しく長いにもかゝわらず，パーフルオロトリブチルアミンによる RES 機能の抑制は 48 時間から 72 時間までゞ，96 時間以降は正常に復した[28]と報告されており(コンゴーレッド法)，体内半減期の短い FDA による RES 機能抑制と大差がない．しかも，パーフルオロトリブチルアミンを投与した時の RES 細胞の形態学的変化は，FDA 投与時に比べて著しく強く，かつ，長く続くことも明らかにされている[27]．しかし，パーフルオロトリブチルアミンと FDA の間でも，また，FDA 80 ml/kg と 20 ml/kg との投与との間でも，RES 機能の抑制期間には大きな差がないということは，RES の形態学的変化と機能との間に解離があることを示唆している．これは次のような理由によるものと解釈される．すなわち，FDA 投与によって Kupffer 星細胞や肝細胞に小円形空胞の出現や泡沫細胞様肥大というような形態学的な変化が起こっても，電顕像では細胞内 organaellae に全く変化が認められなかった[27]という所見と，PFC は生体内では inert であり，RES 細胞に対しては炭素粒子と同程度に無害であるということによるものと考えられる．Biozzi ら[29]は，炭素粒子を反復投与した場合，炭素粒子による RES 細胞の saturation effect のため RES 貪食機能が次第に低下することを報告している．これと同様に，大量に投与された PFC 粒子が RES 細胞に取り込まれ“飽和”された結果，一時的に機能低下を起こすことは十分に想定される．しかし，炭素粒子の場合と同様に，比較的短期間で RES 機能が回復するものと思われる．

大柳ら[30]は，FDA 投与による RES 貪食機能抑制後に一過性の機能亢進が認められたと報告しているが，今回の検索ではこの現象は観察されなかった．著者らと大柳との差異は，検索方法の違いによるものと思われる．すなわち，大柳らは RES 貪食機能の検査方法としてカーボーンクリアランスを用いており，組織学的検索によって，FDA 投与後の一過性のカーボン取り込みの増加は主として脾網内細胞の働きであるとしている．肝，脾の貪食機能をカーボンクリアランス法で検索した場合に同様の現象が見られることは，多田ら[31]も報告している．これに対して，著者が用いたコンゴーレッドは選択的に Kupffer 星細胞に摂取される[32]ため，脾網内細胞の機能を含めての詳価がなされなかったと考えられる．

FDA 20 ml/kg の反復投与では，再投与，再々投与による RES 機能抑制の増強や遷延を認めなかった．このことは，80 ml/kg という大量投与でも 3 日後には抑制から回復していたという事実から考えて，当然予想されるところである．しかも，RES 細胞の形態学的変化は，40～80 ml/kg 1 回投与のそれよりもはるかに軽度であり，むしろ，20 ml/kg 1 回投与の場合と同程度であった．すなわち，体内半減期に近い間隔で 20 ml/kg の FDA を投与することは，40 ml/kg 以上を 1 回で投与するよりも形態学的変化が少なく，RES 機能に与える機能も少ないことを示唆するものであった．

結　　論

手術症例およびラットに FDA を投与し，その安全性，肝，腎機能ならびに網内系機能におよぼす影響を検討し，以下の結論を得た．

1．循環ならびに腎機能に対する副作用はみとめられなかった．しかし，強い血漿増量作用を有するので，大量急速投与には十分な注意を要するものと思われた．

2．4 症例で肝機能に異常を認めたが，いずれも一過性のものであり臨床使用には差支えないものと思われた．

3．血漿中無機フッ素濃度と尿中フッ素排泄量をわずかに増加させたが，腎機能に悪影響をおよぼす濃度をはるかに下まわる程度であった．Al - P 活性の低下は，血漿中無機フッ素濃度の上昇によるものと考えられるが，臨床的意義は少ないものと思われた．

4．生体内での代謝は 0.0025 %以下にすぎないこと

が確められた.

5. FDA 20 ml/kg 以下の投与は, RES 機能への悪影響が少なく安全であると考えられた.

6. 1回 20 ml/kg 以上の FDA の投与は, 投与量に比例して 24 時間にわたる RES 機能抑制をもたらした. しかし, 投与量と RES 機能回復までの期間には相関がみられなかった.

7. RES 細胞の形態学的変化と機能低下との間には解離がみとめられた.

8. 1回 20 ml/kg, 1週間隔 3 回までの FDA 反復投与は, RES 機能を軽度に抑制するにすぎず, RES 細胞の形態学的変化も 20 ml/kg 1 回投与との間で差がみられなかった.

以上より, FDA は安全な人工血液であると考えられた.

謝 辞

稿を終るに臨み, 終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師村上誠一教授に深甚な謝意を表します. また, 直接御指導, 御助言をいただいた定常雄講師に衷心から感謝するとともに, 本研究の遂行に絶大な御協力と御支援をいただいた教室関係各位, ならびに FDA の提供をうけたミドリ十字(株)に厚く御礼申し上げます.

なお本論文の要旨は, 第 26 回日本麻酔学会関西地方会(昭和 55 年, 滋賀), 第 1 回日本臨床麻酔学会(昭和 56 年, 岡山)および第 31 回日本麻酔学会北陸地方会(昭和 57 年, 富山)に発表した.

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) **Sloviter, H. A. & Kamimoto, U.**: Erythrocyte substitute for perfusion of brain. Nature, **216**, 458 - 460 (1967).

3) **Geyer, R. P., Monroe, R. G. & Taylor, K.**: Survival of rats totally perfused with a fluorocarbon - detesgent preparation, p85 - 96. *In* J. C. Norman (ed.), Organ perfusion and preservation, Appleton - Century - Crofts, New York, 1968.

4) **藤田忠義・山下修一・杉原俊一・大柳治正・松本義信・松本邦彦・光野孝雄**: 人工血液研究の現状. 外科治療, **23**, 573 - 576 (1970).

5) **山下修一**: フルオロカーボン乳剤を利用した犬における交換輸血について一血液ガス運搬面よりの検討一. 日外会誌, **74**, 397 - 411 (1973).

6) **弘中敏雄**: フルオロカーボン乳剤を利用した肝保存に関する実験的研究. 日外会誌, **74**, 397 - 411 (1973).

7) **大柳治正・藤田忠義, 松本義信・松本邦彦・山下修一・杉原俊一・光野孝雄, Sloviter, H. A.**: 人工赤血球としての fluorocarbon particles—ガス運搬能とその機構について一. 外科, **33**, 1085 - 1090 (1971).

8) **光野孝雄**: 人工血液の現況と将来. 外科治療, **34**, 75 - 84 (1976).

9) **大柳治正・戸嶋和彦・関田幹雄・岡本光人・伊藤努・光野孝雄・内藤良一・須山忠和・横山和正**: 酸素運搬能をもつ血漿増量剤 Fluosol - DA の Phase I study. 臨床と研究, **57**, 264 - 276 (1980).

10) **小杉功・山口佳晴・岡田和夫**: Fluosol - DA の健康成人に及ぼす影響一第 1 相臨床試験成績一. 臨床と研究, **57**, 285 - 288 (1980).

11) **杉隆洋・大塚敏文・西邑信男**: Fluosol - DA の臨床使用一特に HES との比較試験一. 救急医学, **4**, 1963 - 1704 (1980).

12) **中村匡信・福島和昭**: 人工血液 Fluosol - DA の臨床治験. 臨床麻酔, **5**, 921 - 924 (1980).

13) **松本明治・若山茂春・村川徳明・飯田司・山下正史・尾山力**: 人工血液フルオゾール (20 %) の臨床的研究一特に循環血液量, 血中 HES, PFC, フッ素イオン濃度について一. 麻酔, **30**, 1 - 8 (1981).

14) **Widger, L. A., Gandolfi, A. J. & Van Dyke, R. A.**: Hypoxia and halothane metabolism binding to cellular constituents. Anesthesiolosy, **44**, 197 - 201 (1976).

15) **Dobkin, A. B., Kim, D., Choi, J. K. & Levy, A. A.**: Blood serum fluoride levels with enflurane (Ethrane) and isoflrane (Forane)anesthesia during and following major surgery. Can. Anaesh. Soc. J., **20**, 494 - 498 (1973).

16) **Mazze, R. I., Trudell, J. R. & Cousins, M. J.**: Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: Clinical correlation in man. Anesthesiology, **35**, 247 - 252 (1971).

17) **Yamanouchi, K. & Yokoyama, K**: The biological inertness of perfluorocarbons in vivo, p91 - 101. *In* Igakushobo (ed.), Proceedings of post-congress symposium on perfluorochemical artficial blood, Igakushobo, Osaka, 1975.

18) **Fry, B. W. & Taves, D. R.**: Serum fluoride analysis with the fluoride electrode. J. Lab. Clin. Med., **75**, 1020 - 1025 (1970).

19) **Adler, M. & Reimann,F.**: Beitrag zur Funktionsprufung des Reticuloendothelilen Apparates. Zschr. Exper. Med., **47**, 617 - 633 (1925).

20) 光野孝雄・大柳治正：人工血液，血液ガス運搬体としてのPFC乳剤．医学のあゆみ，**105**，553－561 (1978).

21) 志賀健人：フルオロカーボンの出血性ショック時における内分泌および腎機能に及ぐす影響．麻酔，**28**，400－409 (1979).

22) 相沢芳樹・遠山芳子・定常雄・村上誠一：Perfluorochemicals乳剤 (Fluosol－DA®) 投与後の血漿中無機フッ素濃度と尿中フッ素排泄量．日臨麻会誌，投稿中.

23) **Ferguson, D. B.**: Effects of low dose of fluoride on pretein and a serum enzyme in man. Nature New Biol., **231**, 159－160 (1971).

24) **Naito, R. & Yokoyama, K.**: Perfluorochemical blood substitutes for preclinical studies as a candidate for erythrocyte substitution. Thechnical Information Ser. No.5, P78, The Green Cross Corp., Osaka, 1978.

25) **Sargent, J. W. & Seffl, R. J.**: Properties of perfluorinated liquids. Fed. Proc., **29**, 1699－1703 (1970).

26) **Geyer, R. P.**: Review of perfluorochemical emulsions as blood substitutes, p3－9. *In* Igaku shobo (ed.), Proceedings of postcongress symposium on perfluorochemical artificial blood, Igakushobo, Osaka, 1975.

27) 釜江省五：血液ガス運搬体としてのperfluorochemicals乳剤投与時の実験病理学的研究．神大紀要，**40**，105－121 (1979).

28) 大柳治正・楠徳郎・関田幹雄・弘中敏夫・杉原俊一・山下修一・竹野雅之・鄭正秀・光野孝雄：酸素運搬体としてのfluorocarbon emulsion (III) 体内蓄積，排泄とそれに及ぼす影響について．呼と循，**22**，468－472 (1974).

29) **Biozzi, G., Benacerraf, B. & Halpern, B. N.**: Quantitative studyof the granuropeptic activity of the reticulo－endothelial system II: A study of the kinetics of the granulopeptic activity of the R. E. S. in relation to the dose of carbon injected. Relationship between the weight of the organ and their activity. Brit. J. Exper. Pathol., **134**, 441－457 (1953).

30) 大柳治正・渡辺正弘・岡本弘之・斉藤洋一・横山和正：PFC乳剤投与後の網内系機能．循環制御，**3**，27－35 (1982).

31) 多田豊曠・林達也・岩城進・岸本英正：肝・脾の貧食能におよぼすdextran sulfateの効果一墨汁投与法を用いて．医学のあゆみ，**116**，580－582 (1981).

32) 山形敞一・三浦清美・大内栄悦・金子良太郎・洞口有成・富岡誠進：肝星細胞に関する研究．第2報トリチウムラベルオートラジオグラフィー法による網内系機能検査法としてのコンゴー赤法の再吟味(その1)．日網内会誌，**9**，113－119 (1970).

Clinical and Experimental Evaluations of Perfluorochemicals Emulsion Yoshiki Aizawa, Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University, Kamazawa. 920—J. Juzen Med. Soc., **91**, 1038－1054 (1982)

Key words: Artificial blood, Perfluorochemicals, Liver function, Renal function, Reticuloendothelial function.

Abstract

Studies were made to evaluate the safety of Fluosol-DA® (FDA) which had been considered as a blood substitute. In 22 patients, effects of administration of FDA were examined on cardiovascular, liver and renal function. The stability of FDA from biotransformation was also investigated. Effects of FDA on phygocytic action and morphological changes in the reticuloendothelial system were studied in rats. Administration of FDA 500 ml in amount to the patient brought about the following results. The blood pressure and the pulse rate were stable without any ECG changes. Urinary output increased markedly, suggesting a diuretic action of this agent. Serum protein, ZTT and TTT showed significant changes. These changes, however, were considered to be attributed to the limitation of oral intake in the perioperative period. GOT and GPT revealed transient changes. These causes were not elucidated clearly. Alkaline phosphatase activity was

decreased significantly. This finding was, however, not considered to be significant in the clinical practice. BUN, serum uric acid, serum creatinine, urinary specific gravity, daily urinary output and serum electrolytes were kept in the normal ranges. Plasma fluoride concentration was elevated to 1.4 times as much as the control value on the first day after the FDA administration. This value, however, was far less than the concentration which could produce renal dysfunction. Urinary fluoride excretion was also increased after the FDA administration. From the total urinary fluoride excretion, it was estimated that less than 0.0025% of the given dose of FDA was metabolized in the body. This result demonstrated that FDA was stable from the biotransformation. Administration of FDA in a dose more than 20 ml/kg to rats produced a depression of phagocytic activity in the reticuloendothelial system. Morphological changes in the reticuloendothelial system of the liver were related to the given dose of FDA. The depressed phagocytic activity, however, returned to normal within a week regardless the morphological changes. In conclusion, the present study demonstrated that FDA was safely given without any side effects and was also stable from the biotransformation. Safety dose was considered to be less than 20 ml/kg in regard to the reticuloendothelial function.