



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 : 血液ガス運搬面よりの検討

山下, 修一

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1974-01-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0289

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000289>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	やま した しゅう いち 山 下 修 一 (兵庫県)
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 ろ 第 230 号
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位授与の日付	昭 和 49 年 1 月 9 日
学位論文題目	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 — 血液ガス運搬面よりの検討 —
審 査 委 員	主 査 教 授 光 野 孝 雄 教 授 岩 井 誠 三 教 授 西 塚 泰 美

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

著書の教室では、数年来化学的に不活性であるフルオロカーボン（以下 FC と略す）の酸素易溶解性に注目して、これが人工血液としての素材となりうるか否かを検討してきたが、著者は脱血ショック時のように生体組織の酸素需要の高まっている状態の実験犬に FC 乳剤を経静脈的に投与し、その酸素運搬能による酸素供給改善の有効性とその時の循環動態への影響についても調べ、FC 乳剤の人工血液としての可能性について検討した。

実験材料及び方法

FC として perfluorotributylamine である FC₄₃ と perfluorinated ether の一つである Freon E₄、乳化剤として polyoxyethylene-polyoxypropylene である pluronic F₆₈、又は lecithin を用いて、超音波器又は Manton Gaulin Submicron Disperser によって乳化し、粒子径は 1.5 μ 前後及び 0.1 μ 前後のものを使用した。

8～15kgの実験犬を用い、ハローセン麻酔下に気管内挿管後純酸素下に呼吸管理を行い、直腸温37℃に保ち、股動脈圧、心電図、動静脈酸素分圧及び含量、Ht、中心静脈圧、心拍出量、循環時間、left ventricular pressure function curve を記録した。酸素消費量は計算より求めた。

FC 乳剤の投与及び実験方法は次の3群に分けて行い、3%低分子デキストラン投与をそれぞれの対照群とした。

1) 中等度急速脱血ショック後 FC 乳剤投与群

股動脈圧35mmHg となるまで股動脈より急速脱血を行い、15分間放置後 FC 乳剤投与。

2) 高度脱血低 Ht (低 Hb) 値後 FC 乳剤投与群

股動脈より少量ずつ脱血，補液を繰返して行い，Ht 値を10%前後とし，その後 FC 乳剤投与。

3) 高度脱血低 Ht (低 Hb) 値時 FC 乳剤投与後自家血戻し群

上記2)の操作後 FC 乳剤を6時間作用させた後，脱血量の約 $\frac{1}{2}$ 量の自家血戻しを行い，その後空気呼吸管理を行った。

結果及び考按

救命効果については，中等度脱血ショック群，高度脱血低 Hb 群の対照群の40%，0%に対し，FC 乳剤投与群のそれは68%，80%で，救命効果は FC 乳剤投与群の方が著明によかった。特に自家血戻し群では全例生存し得た。

この自家血戻し群の成績は，FC 乳剤の酸素運搬能の面からみて，FC 乳剤で救命し得た動物を以後長期間生存させるためには純酸素下呼吸管理を続けねばならないことを考えるとき，臨床応用の一つのモデルとなり，その間に生体が不可逆的変化を受けていなかったことを示すと思われる，ここに FC 乳剤の臨床応用の可能性があるといえよう。

循環系への影響については，まず心電図，心拍数とも中等度脱血ショック群，高度脱血低 Hb 群の両群において，FC 乳剤投与群は対照群と同様の経過をたどり，特に異常が認められなかった。これは FC 乳剤が特に心臓に負担をかけるものではないといえよう。

股動脈圧については，中等度脱血ショック群，高度脱血低 Hb 群の両群とも対照と比較して FC 乳剤投与群は血圧の回復程度がやや良好であった。これは FC 乳剤の末梢組織酸素供給改善の効果とともに循環血液量維持効果によるものと思われる。

なお，FC と pluronic F₆₈ による FC 乳剤を非脱血時に少量投与するとアナフィラキシー様の急激な血圧の低下がみられたが，これは肺循環系に起るセロトニン及びヒスタミンの急激な増加によるもので，抗ヒスタミン剤の投与により防止され，また昇圧剤にもよく反応し，界面活性剤として lecithin を用いることによって，この一過性の低血圧発作を避けうるので，FC 乳剤の実用化への大きな欠点とはならないであろう。

心拍出量は中等度脱血ショック群，高度脱血低 Hb 群とも FC 乳剤投与により，脱血前値近くまでよく改善され，末梢組織血流改善によく役立っていたと思われる。

left ventricular pressure function curve よりみた心機能は高度脱血により心不全の状態になっていたのが，FC 乳剤投与により正常近くまで改善され，対照群と比較すると FC 乳剤の作用が単なる循環血液量維持効果のみでなく，酸素運搬能を有しているために心機能回復がより大きかったことを示している。

これらより，低 Hb による酸素不足で循環系に負担のかかっている時に FC 乳剤を投与すると，その循環血液量維持効果と酸素運搬能より，循環系に好ましい結果をおよぼしていることが明らかになった。

FC 乳剤の酸素運搬能及び組織における酸素利用については，中等度脱血ショック群では，脱血により，動静脈両側の酸素含量の減少，特に静脈側酸素含量の減少が大きく，動静脈酸素較差の増大がみられた。これは脱血による血液量減少による動脈側酸素含量の低下とともに心拍出量の著明な減少により，血流速度が遅延したために，単位血流量としては末梢組織で酸素が取り込まれる割合が増加している状態と

いえる。しかし、末梢組織酸素消費量は脱血前に比し減少している。

このような状態に対し FC 乳剤を投与すると心拍出量の増加に伴って動静脈酸素較差の減少が起り、酸素消費量は脱血前値近くまで改善された。

これに対して、できる限り残存血液を少なくした高度脱血低 Hb 群では、Ht 値の低下とおおよそ平行して動脈側酸素含量が著明に減少し、動静脈酸素較差も減少していた。

これは末梢組織の酸素需要に対して、心拍出量の増加によって代償しようとしてもしきれない程度にまで動脈側酸素含量が著明に減少している状態である。

このような状態に FC 乳剤を投与すると動脈側酸素含量が著明に増加し、静脈側酸素含量の増加にもかかわらず、動静脈酸素較差は正常域にまで改善され、酸素消費量も増加した。

しかし、FC 乳剤の作用時間に限界があり、このように FC 乳剤で救命し得た動物を長期間生存させるためには純酸素下で呼吸管理しつづけねばならないこと、乳剤の体外排泄などによる血中 FC 乳剤の減少により FC 乳剤の反復投与の必要があることから、臨床応用の一つのモデルとしての FC 乳剤投与後自家戻し群では、FC 乳剤投与により改善された動静脈酸素較差は自家血戻し後更に改善され、大気圧空気呼吸管理下でも生体は生存しうる状態になっていた。

以上より、酸素運搬面よりみれば、FC 乳剤は救急時に血液の代用として充分酸素運搬体となりうる可能性があると見える。

結 論

酸素溶解度の高い FC に注目し、その血液ガス運搬体としての生物体への応用について脱血犬を用いて実験し、FC 乳剤投与時の救命効果、血液ガス、血行動態より以下の結論を得た。

- 1) 全血の約80～90%まで脱血した実験犬でも FC 乳剤投与により80%まで救命し得た。
- 2) FC 乳剤で救命し得た犬に脱血量 $\frac{1}{3}$ ～ $\frac{1}{2}$ 量の自家血戻しを行うと、全例全く障害を残すことなく長期間生存し得た。
- 3) 脱血によりショック状態に陥った血圧は FC 乳剤投与により正常域にまで回復した。
- 4) 脱血により心不全近くまで陥った心機能は FC 乳剤投与により正常近くまで改善された。
- 5) 脱血により末梢組織の酸素欠乏まできたした血中酸素含量は FC 乳剤投与によりよく上昇し、酸素は末梢組織で利用され、酸素消費量も正常域にまで改善された。
- 6) FC 乳剤はその循環血液量維持効果のみならず、酸素運搬能を有することにより、血液ガス運搬能という観点だけよりみれば、充分赤血球の代用の役割を果し得、脱血により低 Hb 状態になった動物を充分救命し得る可能性があることがわかった。

論文審査の結果の要旨

近年外科の発展に伴い手術の大型化や体外循環の発達あるいは外傷外科などで輸血血液の不足に加えて、血清肝炎、不適合輸血の問題もあり、血液に代る人工血液の開発は強く望まれている。

人工血液の研究は本邦でも1950年頃よりあったが、実用化にはほど遠く、近年ではそれらの研究さえも

放棄された状態である。これに対して有機フッ素化合物である fluorocarbon (FC) が酸素溶解能大で粘性は水より小さく、しかも inert であることより 酸素運搬体、すなわち、人工赤血球の素材として注目されて来た。著者は脱血ショックに陥った犬に対して FC 乳剤を静注し、FC の酸素運搬能による酸素供給改善の有効性とその時の生体の循環動態の影響を検討した。

著者の用いた FC は perfluorotributylamine である FC 43 (3M社製) と perfluorinated ether の一つである Freon E₄ (Dupont 社製) である。乳化剤としては pluronic F₆₈, lecithin を用い Manton Gaulin Submicron Disperser による 高圧法又は 超音波法により、前者では 0.1 μ 前後後者では 1.5 μ 前後の径を有する粒子の乳剤にして用いた。動物は 8—15kg の雑種成犬を用いたが、これに対して種々の程度に脱血後 FC 乳剤を静注し、その救命効果をみるとともに、その前後股動脈圧、心電図、動静脈血酸素分圧、及び含量、Ht 中心静脈圧、心拍出量、循環時間等を調べ、また、left ventricular pressure function curve を記録した。

脱血実験は次の 3 群に分けて行った。すなわち ① 股動脈圧 35mmHg になるまで急速脱血し、15分放置後 FC 乳剤を投与した、中等度急速脱血ショック後 FC 乳剤投与群 ② 少量ずつの脱血、補液を繰り返して Ht 値 10% 前後とし、その後 FC 乳剤を投与した高度脱血 FC 乳剤投与群 ③ 前記②の操作で FC 乳剤を 6 時間作用させた後脱血量の約 $\frac{1}{2}$ の自家血戻しを行った高度脱血 FC 乳剤投与後 自家血戻し群の 3 群である。また、これら実験の対照には FC 乳剤の代りに 3% 低分子デキストラン溶液を用いた。

以上の実験で得られた主要な成績は次のとおりである。

全血の 80—90% までを脱血した犬では対照群が全例死亡したのに対して FC 乳剤投与群では 80% を救命し、その効果は顕著であった。さらに高度脱血後 FC 乳剤を投与した後自家血を脱血量の $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ 戻せば全例救命された。

高度脱血により、低下した血圧、及び心不全にまで陥った心機能は FC 乳剤投与によりほぼ正常に回復した。また血中酸素含量も FC 乳剤投与で上昇し、酸素は末梢組織で利用され酸素消費量もほぼ通常に回復するのがみられた。

これらの諸変化は対照群ではみられなかったことより FC 乳剤は脱血ショック時にその循環血液量を維持するのみでなく酸素運搬能を有しているので、血液ガス運搬という点よりみれば充分血液の代用となりうることを確かめた。

本研究は FC 乳剤が高度の脱血時人工血液として利用されうるかの可能性を検討したものであるが、本邦では全くなされていないこの種の人工血液開発の基礎的研究に新しい知見を得たものとして価値ある業績であると認めた。

よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認めた。