

## 肝加温法の基礎的検討 —選択的腹腔内分離温水灌流法に関して—

東京大学第2外科

針原 康 國土 典宏 皆川 正己 柴崎 正幸  
坂本 裕彦 小山 広人 大橋 一雅 川崎 誠治  
三條 健昌 出月 康夫

### AN EXPERIMENTAL STUDY ON LIVER HYPERTHERMIA : SELECTIVE HOT WATER IRRIGATION

Yasushi HARIHARA, Norihiro KOKUDO, Masami MINAGAWA,  
Masayuki SHIBAZAKI, Hirohiko SAKAMOTO, Hiroto KOYAMA,  
Kazumasa OHASHI, Seiji KAWASAKI, Kensho SANJO  
and Yasuo IDEZUKI

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo

肝腫瘍に対する領域加温法として、選択的腹腔内分離温水灌流法（開腹下に肝を腹腔内諸臓器と可及的に分離し、肝周囲を温水にて、また肝周囲以外の腹腔内を室温水にて灌流する加温法）に関して、雑種成犬9頭の肝臓を用いて基礎的な検討を行った。選択的腹腔内分離温水灌流法では全腹腔内を温水で灌流する方法と比較すると、全身体温の上昇は加温後45分、75分、90分で有意に少なく( $p < 0.05$ )、加温後30分の肝臓温は有意に低く ( $p < 0.01$ )、加温90分後の pH の変動は有意に少なかった ( $p < 0.05$ )。選択的腹腔内分離温水灌流法は全身体温の上昇を最小限に抑えて、肝を比較的選択的に加温できることが明らかとなった。

索引用語：選択的腹腔内分離温水灌流法，肝加温法，肝腫瘍

#### はじめに

温熱療法は直接的な抗腫瘍効果と同時に放射線療法や化学療法の抗腫瘍効果を相乗的に増強する作用をもつことも明らかにされており<sup>1)~5)</sup>、各種の悪性腫瘍に対する集学的治療法の一手段として注目されている。

温熱療法においては有効な加温法の開発が重要である。温熱が抗腫瘍効果を持つことは以前より知られていたにもかかわらず、臨床的に広く応用されるまでに至らなかったのは、有効な加温法が存在しなかったためと考えられる。近年になり radiofrequency や microwave を利用した加温法が開発され、表在性腫瘍に関しては加温が容易なため臨床例も多く報告され、温熱療法の有用性が確かめられている。他方、肝癌な

どの身体深部に存在する腫瘍に関しては加温が困難であり、臨床への応用はその端緒についたばかりである。非侵襲的に深部温度を測定する手段が現在のところないことも深在性の腫瘍に対する温熱療法の一つの妨げになっていると考えられる。

われわれは肝に対する領域加温法の一つとして、開腹下に肝を合成樹脂膜を用いて可及的に腹腔内諸臓器と分離し、肝周囲を温水にて、また肝周囲以外の腹腔内を室温水にて灌流することにより、全身および肝以外の腹腔内諸臓器の温度上昇を最小限に抑えて、肝を加温することを目的とする選択的腹腔内分離温水灌流法に関して、雑種成犬による動物実験にて基礎的な検討を加えたので報告する。

#### 対象および方法

実験動物としては、雑種成犬(体重10.0~15.0kg)9頭を使用した。麻酔は Nembutal (20~25mg/kg)

<1987年11月18日受理>別刷請求先：針原 康  
〒113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部第2外科

静注にて行い、気管内挿管の上、従圧式人工呼吸器 (Bird Mark 7) を装着した。単径部を切開し、動脈圧測定用カテーテルを大腿動脈に挿入した。また心電図モニターを装着した。輸液はハルトマン液を使用した。

選択的腹腔内分離温水灌流法の肝加温効果と全身への影響を明らかにするため、全腹腔内温水灌流法と比較した。

a) 全腹腔内温水灌流法群 (4頭)

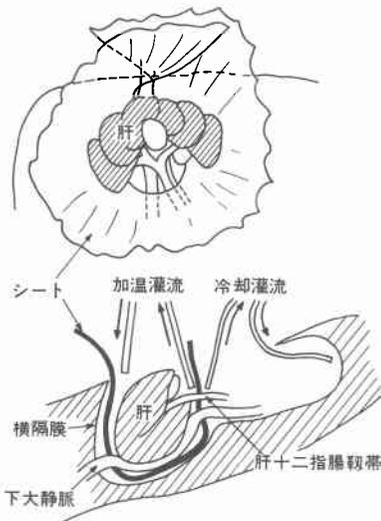
開腹下に腹腔内加温灌流用チューブを右横隔膜下 (注入用) とダグラス窩 (排液用) に挿入した。このチューブを通して、恒温槽内の warmer coil を通して 45~49℃ に加温した生理食塩水を定流量ポンプを使用して 200ml/min の速度にて灌流した。

b) 選択的腹腔内分離温水灌流法群 (5頭)

開腹下に三角靭帯、冠状靭帯、肝胃間膜を切離して、肝を肝十二指腸靭帯と肝上下の下大静脈のみで周囲とつながる形に遊離した上で、切り込みを入れた合成樹脂製シートを用い、切り込みに肝十二指腸靭帯と肝上下の下大静脈をはさみ、肝を背面より包み込むようにして、肝を腹腔内と可及的に分離した。加温灌流用チューブを分離された肝周囲腔の横隔膜面 (注入用) と肝下面 (排液用) に挿入した。分離された肝周囲腔以外の腹腔内灌流用チューブをダグラス窩 (注入用) と右腎前面 (排液用) に挿入した (図1)。

肝周囲は恒温槽内の warmer coil を通して 45~90℃ に加温した生理食塩水を定流量ポンプを使用して 200ml/min の速度にて灌流した。肝周囲以外の腹

図1 選択的腹腔内分離温水灌流法



腔内は室温水にて同様に 20~25℃, 200ml/min にて灌流した。

肝内温度測定用サーミスターを肝表面より 5, 10, 15 mm の深さとなるように刺入した。腹腔内液温度測定用サーミスターを横隔膜下、肝下面、ダグラス窩に挿入した。静脈血温度測定用サーミスターを外頸静脈に挿入した。食道温度測定用サーミスターを食道内に挿入した。加温槽および冷却用槽内にサーミスターを設置した。

温度測定は10点まで同時測定可能な日本電気三栄株式会社製 7V13 (DATA LOGGER) を使用し、温度センサーは 0~100℃ の範囲内で誤差を 0.2℃ 以下としたユニークメディカル社製針型サーミスターを使用した。

血液ガス分析は真興交易製 ABL-2 Radiometer を使用し、生化学的検査 (T-Bil, Creat, GOT, BUN, LDH, CPK) の測定にはマイルス社製 Seralyzer (Reflectance Photometer) を使用した。

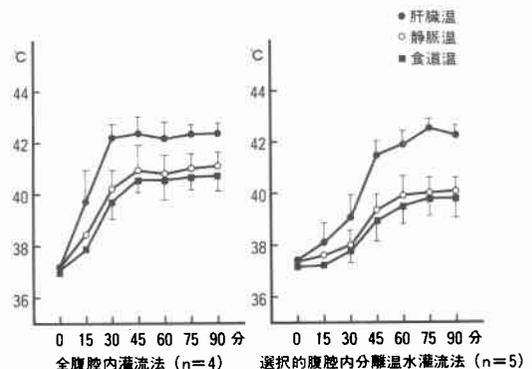
以下の項目について全腹腔内温水灌流法群と選択的腹腔内分離温水灌流法とを比較検討した。

1. 加温後90分までの肝臓温、食道温、静脈温の変化。
2. 加温中の心拍数、血圧の変動。
3. 加温中の血液ガス分析 (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, BE) の変化。
4. 加温前後の T-Bil, Creat, BUN, GOT, LDH, CPK の変化。

結 果

1. 加温後90分までの肝臓温、食道温、静脈温の比較経時的な温度変化を図2に示す。同程度の肝臓温の得られた状態での食道温を全腹腔内灌流法と選択的腹腔内分離温水灌流法との間で比較すると、加温後45分では全腹腔内温水灌流法 40.6 ± 0.38℃ に対して選択的

図2 全腹腔内温水灌流法と選択的腹腔内分離温水灌流法との加温効果の比較



腹腔内分離温水灌流法 $38.9 \pm 0.72^{\circ}\text{C}$ 、75分では $40.6 \pm 0.43^{\circ}\text{C}$ に対して $39.8 \pm 0.55^{\circ}\text{C}$ であり有意差が認められた(いずれも  $p < 0.05$ )。また静脈血温を比較すると加温後45分では全腹腔内温水灌流法 $40.9 \pm 0.92^{\circ}\text{C}$ に対して選択的腹腔内分離温水灌流法 $39.4 \pm 0.63^{\circ}\text{C}$ 、75分では $41.0 \pm 0.64^{\circ}\text{C}$ に対して $40.0 \pm 0.62^{\circ}\text{C}$ 、90分では $41.1 \pm 0.65$ に対して $40.1 \pm 0.57^{\circ}\text{C}$ であり有意差が認められた(いずれも  $p < 0.05$ )。選択的腹腔内分離温水灌流法では全腹腔内温水灌流法と比較して全身温度(食道温, 静脈血温)の上昇を軽度抑えて、同程度の肝加温効果が得られることが明らかとなった。肝臓が目標温度に達するまでの経過をみると加温後30分では全腹腔内温水灌流法 $42.2 \pm 0.51^{\circ}\text{C}$ に対して選択的腹腔内分離温水灌流法では $39.2 \pm 0.73^{\circ}\text{C}$ であり、有意差( $p < 0.01$ )が認められた。選択的腹腔内分離温水灌流法では全腹腔内温水灌流法群に比較して有効温度まで上昇するのに時間がかかることが明らかとなった。なお肝表面からの深さによる温度上昇の違いは認められなかった。

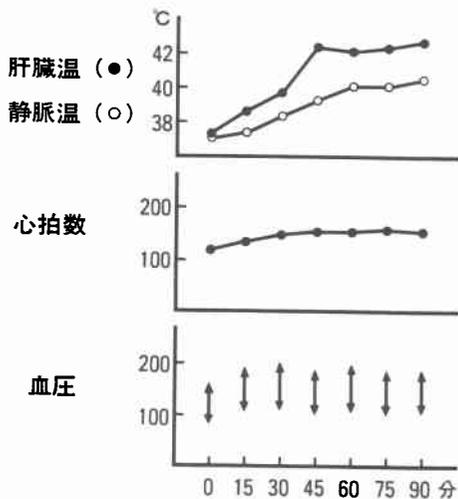
2. 心拍数, 血圧に与える影響

選択的腹腔内分離温水灌流法施行時の心拍数および血圧の経過の典型例を図3に示す。加温中は選択的腹腔内分離温水灌流法と全腹腔内灌流法のいずれの加温法においても心拍数, 最高血圧は増加し, ほぼ同様の経過であった。

3. 血液ガス分析の変化

$\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$ , BEについては全腹腔内温水灌流法と選

図3 選択的腹腔内分離温水灌流法施行時の心拍数と血圧の変化



択的腹腔内分離温水灌流法の間で加温中, 有意差は認められなかったが, pHに関しては90分において全腹腔内灌流法 $7.25 \pm 0.056$ に対して選択的腹腔内分離温水灌流法 $7.33 \pm 0.047$ と有意差 ( $p < 0.05$ )が認められた(図4)。

4. 生化学的検査データ

加温前後でBUN, Creat, T-Bilにはほとんど変化は認められなかった。GOT, LDH, CPKは全腹腔内温水灌流法と選択的腹腔内分離温水灌流法とで加温後にそれぞれGOT  $633 \pm 357$ ,  $589 \pm 178$ , LDH  $346 \pm 203$ ,  $346 \pm 156$ , CPK  $1,260 \pm 407$ ,  $1,259 \pm 367$ まで上昇したが, いずれに関しても両者間で有意差は認められな

図4 全腹腔内温水灌流法と選択的腹腔内分離温水灌流法との血液ガス分析の比較

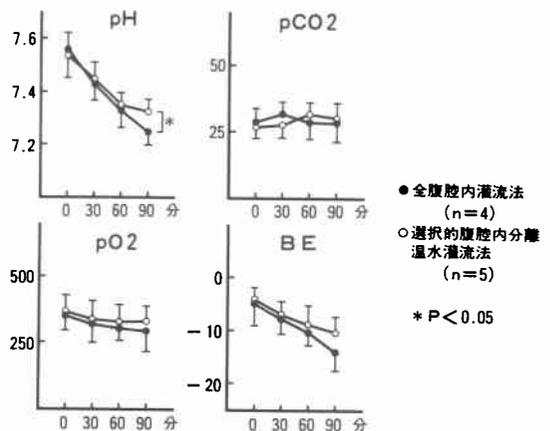
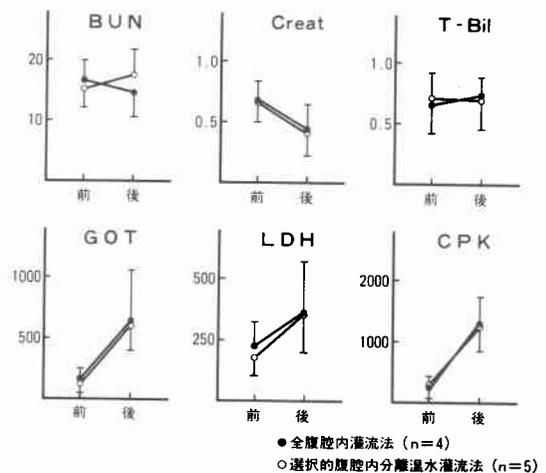


図5 全腹腔内温水灌流法と選択的腹腔内分離温水灌流法との生化学分析の比較



かった(図5)。

### 考 察

温熱療法とは人為的に腫瘍の温度を上昇させることにより抗腫瘍効果を期待する治療法である。加温により腫瘍が縮小あるいは消失することは古くから知られており、1893年にColeyは丹毒菌の毒素を接種して発熱させる方法により、温熱療法を試み多くの有効例を得たことを報告している<sup>6)</sup>。しかしColeyの発熱法には副作用の面で問題があり、またそれ以外に適当な加温法がなかったため、以後、温熱療法は悪性腫瘍に対する治療法として長い間顧みられることがなかった。

しかし近年になり温熱は直接的な抗腫瘍効果だけでなく、放射線治療や化学療法の抗腫瘍効果を相乗的に増強する作用を有することが明らかにされ、また同時に、radiofrequencyやmicrowaveなどを利用した種々の加温法の開発も進んだため、温熱療法は悪性腫瘍に対する集学的治療法の一手段として注目されるようになった<sup>7)~11)</sup>。

温熱療法の抗腫瘍効果の機序としては、核酸やタンパクの合成阻害やlysosomeの活性化による細胞の融解、および血流の障害に伴う細胞環境の悪化があげられる。組織として加温した場合には、細胞レベルにおける温熱感受性の検討から予測される抗腫瘍効果よりも、より大きな効果が得られることは、血流障害等による細胞環境の変化が温熱療法の抗腫瘍効果発現の大きな要素となることの傍証と考えられる。43℃以上の加温では腫瘍細胞も正常細胞も同様に障害を受けるのに対して、41~43℃の加温では温熱感受性の違いにより腫瘍細胞のみ選択的に傷害されるとされ、温熱療法が目標温度は42℃前後である<sup>3)12)</sup>。

一方、肝癌の治療法としては外科的切除が最も好ましいが、本邦における肝癌は肝硬変を高頻度に合併するため切除可能なものは必ずしも多くはない。肝腫瘍に対してradiofrequency<sup>13)~18)</sup>、microwave<sup>19)</sup>、isolated perfusion法<sup>20)21)</sup>、全身加温<sup>22)</sup>などによる温熱療法を放射線療法や化学療法と併用し良好な結果を得たという報告も認められ、有効な加温法が開発されれば温熱療法は肝腫瘍に関しても期待できる治療法と思われる。肝腫瘍に対する加温法としては全身加温法、肝およびその周囲を比較的選択的に加温する領域加温法、腫瘍およびその周囲のみを加温する局所加温法があるが、腫瘍が肝内に多発性に認められるような場合には肝臓全体を加温する領域加温法が適当と考えられる。

古賀らは腹膜播種に対する予防または治療法として抗癌剤を混入した温水にて腹腔内を灌流する治療法を報告しているが<sup>23)24)</sup>、このような温水灌流法にて肝臓を選択的に加温することも可能と考えられる。全身体温は42℃を越えると心拍数の増加、不整脈、アシドーシスの亢進などの副作用が強く起こることが知られているので<sup>25)26)</sup>、合併症の少ない安全な温熱療法のためには全身体温の上昇を最小限に押えることが重要である。肝の選択的な加温のためには、肝臓を腹腔内諸臓器と完全に分離することが理想的であるが、肝臓は横隔膜、後腹膜、小網、肝十二指腸靱帯と複雑に癒着しており、完全な分離は困難である。本法による分離も可及的なものであり、本法による分離を行い肝周囲のみを温水で灌流した基礎実験では全身体温の上昇は腹腔内全域を灌流した場合とほぼ同様で腹腔内分離の効果はほとんど認められなかった。それに対し、この方法で腹腔内を分離した上で肝臓側を温水で灌流し、腹腔内を室温水で灌流すると肝臓の分離は不完全であっても、肝臓を有効に加温しかつ全身体温の上昇と肝臓以外の腹腔内諸臓器の加温を最小限に押さえることができることが今回の実験で明らかとなった。選択的腹腔内分離温水灌流法と全腹腔内灌流法の間で血液ガス分析上加温後90分のpHに有意差が認められたのは、両者の全身体温上昇の程度の違いを反映していると考えられた。有効温度に達するのに時間を要することは、熱耐性を誘導するとの報告<sup>27)</sup>や転移の促進に関与するとの報告<sup>28)</sup>もあり今後の検討を要すると思われる。

Jamesらは42℃の全身温熱療法の生化学的検査に与える影響としてGOT、LDH、CPKの上昇をあげており、これに関しては肝の障害と赤血球の崩壊の両方の要素が関与していると報告している<sup>29)~31)</sup>。

血流は大きな熱拡散効果を持つことが確かめられているので、門脈腫瘍栓の存在により門脈血流の減少した状態や肝動脈塞栓術後には本法により効果的に加温されると考えられる。また、キセノンガスや二酸化炭素、スターチなどを用いて肝動脈や門脈を一時的に塞栓することも加温効果を高める上で有用と思われる。

麻酔および開腹を要すること、また頻回に反復治療することが困難なことなどは臨床上問題となるが、数多くの切除不能肝癌症例が存在する現況下で、肝動脈塞栓術や化学療法、放射線療法と併用でき相乗効果の期待できる本法は、肝癌集学的治療の一手段として考慮されるべき治療法と考えられる。

## ま と め

温熱療法の肝腫瘍への応用のため、選択的腹腔内分離温水灌流法について雑種成犬の肝臓での基礎的検討により以下の知見を得た。

1. 選択的腹腔内分離温水灌流法では全腹腔内温水灌流法と比較して、全身体温の上昇や肝以外の腹腔内諸臓器の温度上昇を最小限に抑えて、肝を比較的選択的に加温できることが明らかとなった。

2. 選択的腹腔内分離温水灌流法では全腹腔内灌流法と比較して、血液ガス分析上 pH の変動を小さく抑えることが可能であることが明らかとなった。

3. 選択的腹腔内分離温水灌流法では全腹腔内灌流法と比較して、有効温度に達するのに時間を要することが明らかとなった。

4. 肝腫瘍治療における集学的治療法の一手段として選択的腹腔内分離温水灌流法の臨床応用の可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Samulski TV, Lee ER, Hahn GM: Hyperthermia as a clinical treatment modality. *Cancer Treat Rep* 68 : 309-316, 1984
- 2) Hahn GM: Some responses of cell and tumors to elevated temperatures. *Front Radiat Ther Oncol* 18 : 23-28, 1984
- 3) Hahn GM, Strande DP: Cytotoxic effects of hyperthermia and adriamycin on chinese hamster cells. *J Natl Cancer Inst* 57 : 1063-1067, 1976
- 4) Song CW, Rhee JG, Levitt SH: Blood flow in normal tissue and tumors during hyperthermia. *JNCI* 64 : 119-124, 1980
- 5) 山根歳章: 温熱療法時における併用制癌剤の癌細胞内取り込みに関する基礎的研究. *日外会誌* 87 : 254-265, 1986
- 6) Coley WB: The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. *Am J Med Sci* 105 : 487-4511, 1983
- 7) Dewhirst MW, Sim DA, Sapareto S et al: Importance of minimal tumor temperature in determining early and long-term responses of spontaneous canine and feline tumors to heat and radiation. *Cancer Res* 44 : 43-50, 1984
- 8) Abe M: Review, localized hyperthermia and radiation in cancer therapy. *Int J Radiat Biol* 47 : 347-359, 1985
- 9) 古賀成昌: 癌に対する温熱化学療法—そと臨床評価と問題点—. *日消外会誌* 19 : 1849-1855, 1986
- 10) Overgaard J: Rationale and problems in the design of clinical studies. *Hypertherm Oncol* 2 : 325-338, 1985
- 11) Grandy DE, McLaren J, Auda SP et al: Combination of internal radiation therapy and hyperthermia to treat liver cancer. *South Med J* 76 : 1101-1105, 1983
- 12) 前田迪郎, 平井泰朗, 浜副隆一ほか: Hyperthermochemotherapy の基礎的, 臨床的検討. *日癌治療会誌* 14 : 1-9, 1979
- 13) 平岡真寛, 芥田敬三, 西村恭昌ほか: 肝癌の温熱療法. *外科診療* 28 : 1057-1062, 1986
- 14) Moffat FL, Gilas T, Calhoun K et al: Further experience with regional radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. *Cancer* 55 : 1291-1295, 1985
- 15) Storm FK, Kaiser LR, Goodnight JE et al: Thermochemotherapy for melanoma metastases in liver. *Cancer* 49 : 1243-1248, 1982
- 16) Storm FK, Silberman AW, Ramming KR et al: Clinical thermochemotherapy. *Cancer* 53 : 863-868, 1984
- 17) 福田善弘, 姫野泰雄, 瀬古修二ほか: 原発性肝細胞癌における局所温熱療法. *日消病会誌* 82 : 336, 1985
- 18) Baker HW, Snedecor PA, Gross JC et al: Regional hyperthermia for cancer. *Am J Surg* 143 : 586-590, 1982
- 19) Hugander A, Hafstrom L, Jonsson P et al: Local hyperthermia in treatment of experimental liver tumors. *Cancer* 53 : 1689-1691, 1984
- 20) Quebbeman EJ, Skibba JL, Petroff RJ: A technique for isolated hyperthermic liver perfusion. *J Surg Oncol* 27 : 141-145, 1984
- 21) Skibba JL, Condon RE: Hyperthermic isolation-perfusion in vivo of the canine liver. *Cancer* 51 : 1303-1309, 1983
- 22) Hugander A, Carlsson G, Hafstrom L et al: Total body hyperthermia technique. *Anticancer Res* 3 : 161-166, 1983
- 23) 古賀成昌, 浜副隆一, 前田迪郎: 胃癌腹膜転移予防のための持続温熱腹膜灌流療法の試み. *外科治療* 52 : 308-311, 1985
- 24) 浜副隆一: 癌の腹膜播種に対する持続温熱腹膜灌流療法に関する実験的研究. *日外会誌* 84 : 1117-1129, 1983
- 25) Pettigrew RT, Galt JM, Ludgate CW et al: Circulatory and biochemical effects of whole body hyperthermia. *Br J Surg* 61 : 727-730, 1974
- 26) Daly JM, Swith G, Frazier H et al: Effects of systemic hyperthermia and intrahepatic infusion with 5-Fluorouracil. *Cancer* 49 : 1112

- 1115, 1982
- 27) 加納永一, 古川雅代, 芳川伸治ほか: がん温熱療法の基礎. とくに制がん剤との併用. *Oncology* 12: 114—118, 1985
- 28) Yerushalmi A: Influence on metastatic spread of whole body or local tumor hyperthermia. *Eur J Cancer* 12: 455—463, 1976
- 29) Larkin JM, Edwards WS, Smith DE et al: Systemic thermotherapy: Description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects. *Cancer* 40: 3155—3159, 1977
- 30) 川原英之, 小田桐重遠, 藤田博正ほか: 悪性腫瘍に対する温熱療法. *J UOEH* 6: 307—315, 1984
- 31) Willis EJ, Findlay JM, Mcmanus JPA: Effects of hyperthermia therapy on the liver. *J Clin Pathol* 29: 1—10, 1976
-