

## 腹腔内温熱灌流を応用した肝局所加温法の実験的検討

神戸大学第1外科

北川 哲司 具 英成 斉藤 洋一

腹腔内温熱灌流 (intraoperative hyperthermic perfusion : 以下, IPHP と略記) の肝加温効果を検討した。ビーグル犬 (n=6) を腹部正中切開にて開腹し, 灌流液注入カテーテル (14F) を上腹部に, 排液カテーテル (12F) をダグラス窩に留置した。灌流液には生食水を用い47~52°Cの恒温槽に浸漬した加温コイルを介し, 100~300ml/min の流量で60分間灌流した。温度測定は恒温槽, 灌流液腹腔流入部, 腹腔内, 肝実質 (深さ5mm および30mm), 門脈, 直腸の7か所で行った。腹腔内温は, 灌流後20分で平均41.6°Cとなり, 40分以降は42.6~42.7°Cで安定した。門脈血および肝実質 (深さ30mm) の平均温度はほぼ同じ値で推移し, いずれも20分後に39.6°Cに達した後, 45分以降は42~42.5°Cの範囲に維持された。一方, IPHP 中の直腸最高温は40.4°Cにとどまった。以上より IPHP によって温熱療法の至適温度域の肝加温が可能なが示された。

**Key words:** regional liver hyperthermia, intraoperative hyperthermic perfusion

### 緒 言

温熱療法は以前より悪性腫瘍の治療に用いられ, その有効性が報告されてきた。その実施に際しては, 正常組織への不可逆的障害を防止し良好な抗腫瘍効果を得る上で42~42.5°Cの至適温度をいかに得るかが課題となっている。加温法のうち全身温熱療法は諸臓器への影響が大きく, 肺水腫や肝・腎不全などの重篤な合併症が制約となり広く普及するには至っていない<sup>1)</sup>。これらの全身加温法の欠点を除外する上で radio-frequency (以下, RF と略記) など諸種の局所加温法<sup>2)3)</sup>が開発され日常臨床の場でも広く普及している。しかし, これらの局所加温法はいずれも肝臓などの深部臓器に対しては, 均一で十分な加温が得にくいのが問題であった<sup>3)</sup>。

腹腔内温熱灌流療法 (intraoperative hyperthermic perfusion : 以下, IPHP と略記) は近年, 消化器癌の腹膜播種に対し試みられ, 良好な治療成績が報告されている<sup>4)~14)</sup>。今回著者らは, IPHP では腹腔内臓器が heat exchanger となり間接的な門脈血の加温が可能になること, また腹腔内を満たした温水により肝が直接温浴加温されることに着目した。そこで本研究では, 従来報告のなかった IPHP による肝加温効果を実験的に検討したので報告する。

### 材料と方法

#### 1. 実験動物および実験モデル

実験動物にはビーグル犬 (n=6, 体重7.2~13.0kg) を用いた。前日夕より12時間の絶食後 ketamine (10 mg/kg) を筋注後 pentobarbital (25mg/kg) および pancronium bromide (0.1mg/kg) を追加静注し気管内挿管した。術中はレスピレーターにて調節呼吸し, 頸動・静脈におのおの, 6F のカテーテルを留置し動脈圧を測定するとともに, 乳酸加リンゲル液を10ml/kg/hr にて点滴した。

正中切開にて開腹し, 灌流液の注入用カテーテル (ネラトンカテーテル, 14F) を上腹部に留置し, 人工心肺用金属製加温コイルに接続した。灌流液の加温は加温コイルを47~52°Cに維持した恒温槽に浸漬することによった (Fig. 1)。灌流液には生食水を用い, ローラーポンプにて100~300ml/min の流量で腹腔内を60分間灌流した。その際, 灌流液は下腹部に留置した2本のカテーテル (トロッカーカテーテル, 12F) より自然流出させて回収し, 再び加温灌流液として用いた。

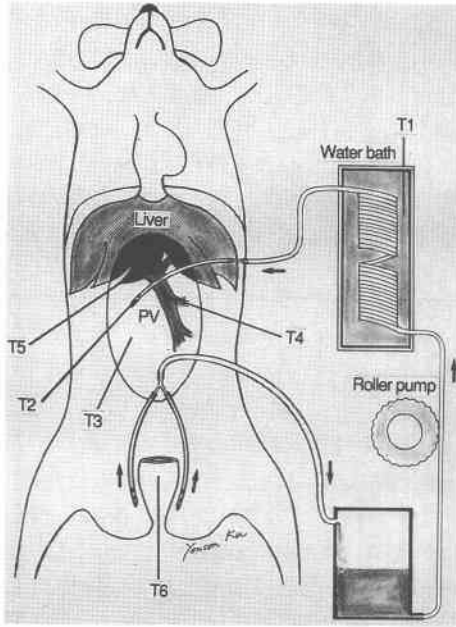
#### 2. 検討項目

##### a) 温度測定

恒温槽 (水銀温度計), 灌流液腹腔流入部 (Unique Medical 社サーミスタ温度計 PCT-101, フレキシブルタイプ温度センサ PBTE-033), 腹腔内 (テルモ社電子体温計 CTM-303, カテーテル4号プローブ), 肝実質 (Shibaura Electronics Co., Ltd. Digital Thermome-

**Fig. 1** Experimental model of regional liver hyperthermia using intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP)

Temperatures are monitored at seven measuring points; T1: water bath, T2: peritoneal inflow line, T3: peritoneal cavity, T4: portal venous blood, T5: liver parenchyma (at 2 points), T6: rectum.



ter TD-300, 針型温度センサーを肝表面から約30mmの肝実質深部に刺入およびUnique Medical社ポータブル熱電対温度計PTW-100, 画鋏タイプ温度センサPTE-400を肝表面から5mmの深さに刺入), 門脈(Unique Medical社ポータブル熱電対温度計PTW-100, カニューレタイプ温度センサPTI-200を胃十二指腸静脈より門脈本幹内へ留置), および直腸(テルモ社電子体温計CTM-303, カテーテル4号プローブ)の7か所で経時的に行った。

b) 血液生化学検査

開腹時, IPHP直後, 術後1, 3および6日目に採血し, 白血球数(WBC), 赤血球数(RBC), 血小板数(PLT), 血清総蛋白(TP), 血清アルブミン(Alb), 血清総ビリルビン(T-Bil), glutamate oxaloacetic transaminase (GOT), glutamate pyruvate transaminase (GPT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP) および血清クレアチニン(Cr)を測定した。

3. 統計学的検討

数値はとくに断わりのない限り平均値±標準偏差で示した。有意差の検定にはStudent's-t testを用い, 危険率5%未満( $p < 0.05$ )をもって有意と判定した。

結果

1. IPHP中の各部の経時的温度変化

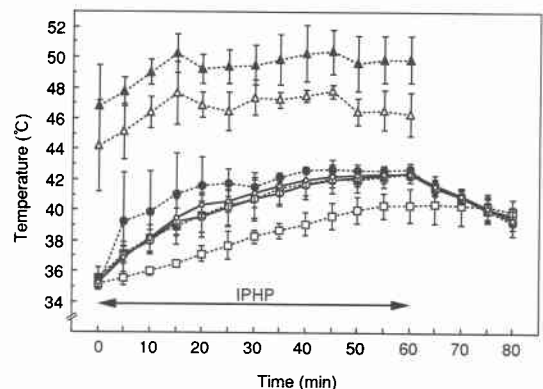
灌流液流入部温は, 恒温槽温度およびポンプ流量の調節により, IPHP開始5分以降は $45.2 \sim 47.8^\circ\text{C}$ の温度域に維持された(Fig. 2)。平均腹腔内温はIPHP開始30分後に $41.5 \pm 1.0^\circ\text{C}$ に達した後, 40分以降は $42^\circ\text{C}$ 台で安定した。平均門脈血温は腹腔内温よりやや遅れて上昇し, IPHP開始40分後に $41.8 \pm 1.0^\circ\text{C}$ に達した後, 50分および60分ではおのおの,  $42.0 \pm 0.8$ および $42.4 \pm 0.5^\circ\text{C}$ となり45分以降は $42^\circ\text{C}$ 台の値を示した。

平均肝実質温は深部(深さ30mm)および表層(深さ5mm)の部位にて, IPHP開始後40分でおのおの,  $41.7 \pm 0.7$ および $42.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , IPHP開始後60分でおのおの,  $42.4 \pm 0.3$ および $42.4 \pm 0.3^\circ\text{C}$ と, 45分以降は温熱療法における至適温度域の肝加温が得られた。他方, 直腸温はIPHP終了後に最高 $40.4 \pm 1.3^\circ\text{C}$ に達したものの, 肝実質および門脈血温に比べその上昇の程度は小さく, 5分以降は明らかな差を認めなかった( $p < 0.01$ )。各部位における温度はIPHP終了後20分で腹腔内:  $39.2 \pm 0.8^\circ\text{C}$ , 門脈血:  $39.6 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 肝実質深部(深さ30mm):  $39.7 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 肝実質表層(深さ5

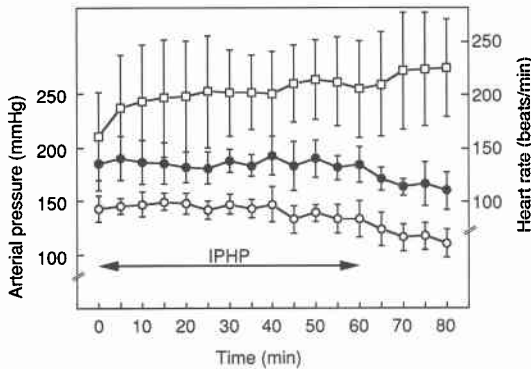
**Fig. 2** Changes in temperatures during intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP)

Values are indicated as mean  $\pm$  SD.

---▲---: water bath, ---△---: inflow line, ---●---: peritoneal cavity, ---○---: liver parenchyma (30 mm in depth), ---○---: liver parenchyma (5 mm in depth), ---■---: portal venous blood, ---□---: rectum



**Fig. 3** Hemodynamic changes during intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP)  
 —●—: systolic arterial pressure, —○—: diastolic arterial pressure, —□—: heart rate



mm) :  $39.4 \pm 0.6^\circ\text{C}$  および直腸 :  $39.9 \pm 0.8^\circ\text{C}$  となりいずれも速やかに低下した。

2. 循環動態の変化

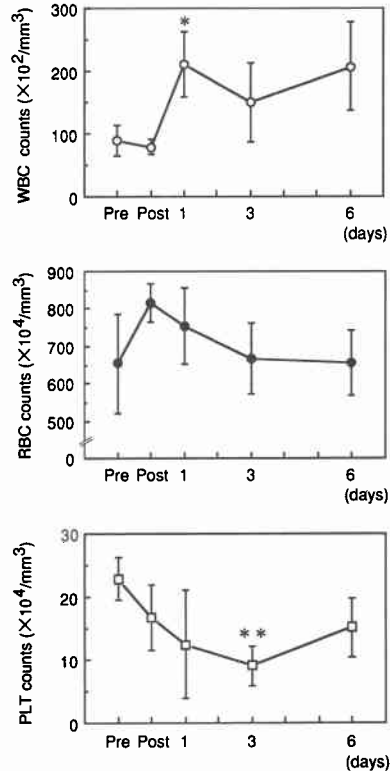
動脈圧は、IPHP 中は施行前とほぼ同様の値を示し、終了後やや低下する傾向を示したが、いずれも前値に比べ有意差はなかった (Fig. 3)。心拍数は IPHP 開始後速やかに上昇し、終了後はさらに上昇傾向を示したが、いずれも前値に比べ有意差はなかった。また、IPHP 終了後全例とも犠死させるまで1か月以上生存した。

3. 血液生化学検査

WBC は術後1日から6日目までの測定期間中  $150 \times 10^2/\text{mm}^3$  以上の高値を示した (Fig. 4)。RBC は術直後より軽度の上昇を示したが有意差はなく、3日目には前値に復した。同様に PLT は3日目まで漸減したが、6日目までに前値のレベルに回復し、血球成分への影響はいずれも耐容できる範囲であった。

TP は IPHP 直後より軽度低下する傾向を示したが有意差なく、6日目には前値に復した (Fig. 5)。また Alb 値も同様の低下を示したが TP に比較し回復が遅延する傾向を示した。血清中の GOT, GPT は1日目でおのおの、 $529 \pm 238$  (IU/l),  $656 \pm 294$  (IU/l) と上昇したが ( $p < 0.01$ )、その後速やかに低下し6日目にはおのおの、 $47 \pm 21$  (IU/l) および  $199 \pm 104$  (IU/l) の値まで低下した。LDH は3日目で  $150 \pm 61$  (IU/l)、ALP は1日目で  $616 \pm 171$  (IU/l) と上昇したが、6日目には前値のレベルまで低下した。また T-Bil および Cr は経過中明らかな変化を認めなかった。以上より血

**Fig. 4** Changes in blood cell counts  
 —○—: WBC counts, —●—: RBC counts, —□—: PLT counts, \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , compared to the baseline level



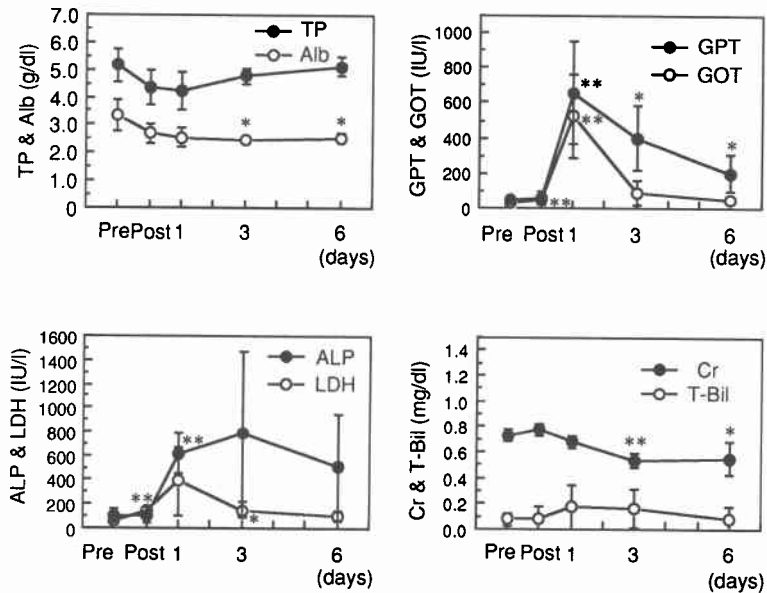
液生化学検査上も IPHP による影響は耐容できる範囲と考えられた。

考 察

温熱療法はそれ自体の抗腫瘍効果に加えて、放射線や抗癌剤との相乗効果を有することから、悪性腫瘍に対する集学的治療の1つとして近年改めて注目されている。全身加温法としては、大腿動静脈シャントによる加温法<sup>15)</sup>が主流となっており、本邦でも多くの治療経験が報告されている<sup>11)6)17)</sup>。その利点としては、主病巣だけでなく全身に潜在的に存在する微小転移巣への効果が期待できることがあげられる。しかしその反面、全身への影響も大きく肺水腫や肝不全など致命的な合併症が報告されており<sup>11)7)</sup>、広く普及するには至っていない。

局所加温法としては、主としてマイクロ波や RF 波が用いられ、近年これら加温機器の改良にはめざましいものがある<sup>18)</sup>。肝腫瘍に対しても RF 誘電加温や深

Fig. 5 Changes in blood chemistries

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , compared to the baseline level

部加温性能に優れている annular phased array system (APAS)<sup>19)</sup>による RF 誘導加温が用いられている。しかし、いずれも現段階では腫瘍の種類や大きさによる血流量の違いや腫瘍内の血流分布の差によって、標的腫瘍に限っても均一で安定した加温が得にくいという問題点が指摘されている<sup>3)</sup>。さらにこれらの方法では肝臓全体を均一に加温することは難しく、豊富な血流による冷却効果のため治療上有効な温度域の加温が得にくいのが欠点とされている。

最近、著者らはこれら従来の局所加温法の欠点を克服する方法として大腿動脈-肝動脈加温バイパスによる肝局所加温法<sup>20)</sup>を考案した。本法の長所としては体外循環による全身加温法と同様に血流を介して加温することにより均一な肝局所加温が可能になる点があげられる。また肝流入血行である肝動脈を介した加温であることから全身諸臓器への影響がより少なく、選択的な肝加温が可能となった。一方、肝流入血行を加温する方法としては、肝動脈以外にも経門脈性加温が選択肢となり得る。そこで、今回著者らは、比較的簡便に門脈血を加温する方法として IPHP に着目しその肝局所加温効果を本研究で検討した。実際に IPHP により肝局所加温が可能になれば、腹膜播種及び肝転移を同時に合併した消化器領域の末期癌に対する合理的な治療法としてその臨床的意義は少なくないと考えら

れる。

IPHP は 1980 年 Spratt ら<sup>4)</sup>が化学療法と併用し pseudomyxoma peritonei の症例に初めて臨床応用している。本邦でも 1981 年前田ら<sup>5)</sup>が胃癌の腹膜播種例の治療に用いたのに始まり、以後その有用性が数多く報告され<sup>6)~14)</sup>、近年、末期癌の有望な治療法として改めて注目されている。今回の実験的検討により IPHP では、腹膜のみでなく肝実質も有効に加温されることが明らかとなった。これは IPHP では腹腔内臓器が heat exchanger となり、加温された門脈血が肝へ流入すること、および腹腔内を満たした温水により肝が直接温浴加温されることによると考えられる。本法では腹膜、腹腔内臓器、門脈血なども同時に加温されることから、著者らが考案した大腿動脈-肝動脈加温バイパスに比べると、肝臓の局所的加温という点では選択性に劣る。しかし直腸温を  $41.5 \sim 42.0^{\circ}\text{C}$  に維持する全身加温法に比べると、直腸温は最高でも  $40.4 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$  とより低いレベルにとどまり、全身諸臓器への影響は比較的少ないと考えられた。実際にイヌは全例とも生存し、血液生化学検査上の変化も一過性であった。また IPHP の加温領域は肝臓および漿腹膜など消化器癌の転移好発部位でもある。したがって腹膜播種および肝転移を合併した消化器末期癌に対してはまさに合理的な治療法になると考えられる。また、本法では門脈血

が加温されるため、RF加温時のような血流による冷却効果が少なく肝臓全体が均一に加温されることも利点としてあげられる。とくに消化器癌の肝転移は経門脈性転移が大半であることや、微小肝転移巣は肝動脈よりも主として門脈によって栄養されている時期を有することを考慮すると、経門脈性の加温効果を有するIPHPはこれらの初期病巣に対しても有効性が期待される。

今後臨床応用するには、ヒトでの加温効果を含めてより詳細な検討が必要となるが、本法は装置・手技ともに簡便であり腹膜播種と肝転移を合併した消化器癌の新しい治療法となる可能性が示唆された。

#### 文 献

- 1) 前田勉郎, 古賀成昌, 横山正義ほか: 本邦集計例からみた癌に対する全身温熱療法の臨床評価. *J Jpn Soc Cancer Ther* 22: 763-770, 1987
- 2) 菊地 眞: 加温原理と臨床加温装置. 松田忠義編. *ハイパーサーミアマニュアル*. マグプロス出版, 東京, 1991, p7-17
- 3) 柄川 順: 局所加温装置の現況. 古賀成昌編. *温熱による癌治療法*. 消病セミナー29. へるす出版, 東京, 1987, p94-106
- 4) Spratt JS, Adcock RA, Muskovin A et al: Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 40: 256-260, 1980
- 5) 前田勉郎, 古賀正昌, 清水法男ほか: 胃癌の腹膜播種に対する持続温熱腹膜灌流療法. *J Jpn Soc Cancer Ther* 16: 1346-1350, 1981
- 6) 金野千行, 藤本 茂, セレスト RD ほか: 低体温下腹腔内温熱灌流の進行胃癌症例に対する生存率の検討. *癌と化療* 18: 1804-1807, 1991
- 7) 鈴木英登士, 宮城島堅, 賀佐富二彦ほか: 進行胃癌に対する局所温熱化学療法. *癌と化療* 18: 1769-1772, 1991
- 8) 米村 豊, 藤村 隆, 竹川 茂ほか: 腹膜播種を有する胃癌に対する持続温熱腹膜灌流の効果. *癌と化療* 18: 1769-1772, 1991
- 9) 井上康裕, 山城 寛, 澤田 隆ほか: 腹腔内温熱化学療法の臨床効果と薬剤動態. *癌と化療* 17: 1551-1554, 1990
- 10) Yamaguchi A, Tsukioka Y, Fushida S et al: Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 35: 964-968, 1992
- 11) Kokubun M, Fujimoto S, Shrestha RD et al: Intraperitoneal hyperthermic perfusion treatment for patients with gastric cancer and peritoneal implantation. *Reg Cancer Treat* 3: 316-319, 1991
- 12) Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S et al: Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 15: 530-536, 1991
- 13) Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M et al: Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. *Ann Surg* 212: 592-596, 1990
- 14) Koga S, Hamazoe R, Maeta M et al: Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 61: 232-237, 1988
- 15) Parks LC, Minaberry D, Smith DP et al: Treatment of far-advanced bronchogenic carcinoma by extracorporeally induced systemic hyperthermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78: 883-892, 1979
- 16) 前田勉郎, 古賀成昌, 清水法男ほか: 癌に対する体外循環を応用した血液加温による全身温熱療法. *癌の臨* 27: 614-619, 1981
- 17) 前田勉郎, 古賀成昌, 清水法男ほか: 全身温熱療法の成績と問題点. *癌と化療* 13: 1372-1376
- 18) 築山 巖, 田中良明, 山下 孝ほか: 各種電磁波加温装置の概要. 松田忠義編. *ハイパーサーミアマニュアル*. マグプロス出版, 東京, 1991, p19-42
- 19) 芥田敬三, 阿部光幸: 臓器癌の温熱療法. 腹部臓器癌. 柄川 順編. *新編, 癌温熱療法*. *癌の臨*, 別集14. 篠原出版, 東京, 1987, p270-280
- 20) Ku Y, Nishida T, Fukumoto T et al: Efficacy of the femoro-hepatic arterial heated bypass in liver hyperthermia. *Int Hepatol Commun* 1: 233-236, 1993

### **An Experimental Study on Liver Hyperthermia Using Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion**

Tetsushi Kitagawa, Yonson Ku and Yoichi Saitoh  
First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

We evaluated the efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP) in regional hyperthermia of the liver. In beagles ( $n=6$ ), an infusion catheter (14 F) and drainage catheters (12 F) were placed in the upper abdominal cavity and the Douglas pouch, respectively. Physiological saline ( $46-48^{\circ}\text{C}$ ) was infused into the abdominal cavity at a flow rate of  $100-300\text{ ml/min}$  through blood warmer coils in a water bath ( $47-52^{\circ}\text{C}$ ). The temperature was continuously monitored at seven measuring points including water bath, peritoneal inflow line, abdominal cavity, liver parenchyma (5 mm and 30 mm in depth), portal vein and rectum. The mean temperature of the abdominal cavity reached  $41.6^{\circ}\text{C}$  20 minutes after the start of IPHP and was stabilized in a range of  $42.6$  to  $42.7^{\circ}\text{C}$  after 40 minutes. The temperatures of the portal venous blood and liver parenchyma (30 mm in depth) increased similarly and were kept in a range of  $42$  to  $42.5^{\circ}\text{C}$  after 45 minutes. On the other hand, the temperature of the rectum remained less than  $40.4^{\circ}\text{C}$  throughout the course. In conclusion, IPHP is a simple and effective method that permits optimum heating of the liver parenchyma in hyperthermia.

**Reprint requests:** Tetsushi Kitagawa First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine  
7-5-2 Kusunokicho, Chuoku, Kobe, 640 JAPAN

---