

総説

人為的高体温の循環動態とその管理について

田中 彰* 斎藤 憲輝*
佐藤 暢* 青野 允**

1. はじめに

近年、本邦においても末期癌に対し全身温熱療法が試みられるようになった。高体温環境が抗腫瘍効果を発揮することについては1983年に Coley ら¹⁾ が細菌毒素を投与して数日間にわたる高体温状態 (39~40°C) を作製した結果、末期癌に対し有効な治療法であることを発表して以来、様々な加温法²⁾³⁾ が主に局所に対して行われてきた。その後1971年に Pettigrew ら⁴⁾ が表面加温に経気道的加温法を併用することにより従来より安全に全身を加温し、良好な治療成績を得たことを報告したのをきっかけとして、全身温熱療法は再び注目され、現在様々な加温法を用いて行われている。しかしながら本療法の安全性を含めて高体温下における生理学的変化については十分解明されていない。

本稿では、主に本療法の安全性に関し文献的な考案を行うとともに、臨床例について、高体温下での循環系の変化について述べ、その安全性を動物実験で臓器血流量変化より観察、検討を行う。

2. 有効治療温度及び致死温度

高温環境そのものの抗腫瘍効果に加えて、高体温下では化学療法や放射線療法の抗腫瘍効果も高まることが知られている⁵⁾⁶⁾。これら高体温療法を単独、及び他の療法の Adjuvant therapy として施行する際の有効な至適温度について、Giovonella ら⁷⁾ は 41°C 以上で有効としているが、一方 43°C が必要であるとする意見⁸⁾ もあり、一般に 41~43°C とする報告が多い。一方ヒトの致死温

度 (CTM: Critical thermal Maximum)⁹⁾ は、従来 41.6°C¹⁰⁾ から 42.0°C¹¹⁾ であると考えられていたが、その後 Pettigrew ら¹²⁾ は適正な全身管理を行うことによりヒトは 42°C 8時間の人為的高体温に耐え得ることを報告しており、ヒトの CTM については従来の報告より高く 42°C 以上で、かつ 43°C 12時間を超えるものではないとの意見が多い⁸⁾¹²⁾。しかしながらこれらの CTM が表わすものはその温度以上では熱射病、ショックが発現し死亡することを示す体温閾値 (CTMc: Clinical CTM) である¹³⁾ が、一方、従来の CTM 以下の温度でも様々な生体の障害が引き起こされることが報告されている。すなわち、脳、肝臓のミトコンドリア内での酸化的リン酸化は 41°C で阻害され¹⁴⁾、41.8°C 以上では肝障害が引き起こされる¹²⁾。また 42°C で細胞内蛋白は凝固しはじめ、 β -レセプタの機能¹⁴⁾ や血液凝固機能も障害され、赤血球の変形能の低下も起こる¹⁵⁾¹⁶⁾。さらに高温下では酵素の性質が変化したり、膜脂質の液化、蛋白質の変性やミトコンドリアの障害が起こることも予想される¹⁷⁾。これら個別の生体内での反応が起こる限界温度を subcritical CTM (CTMs)¹³⁾ と呼び、現在では CTM の概念は CTMc に限定したのではなく、CTMs を加えたものとして解釈される傾向にある。また、発生する熱障害の程度は、その温度のみならず熱被曝時間などその他の因子の影響をも受けると言われており、異なる加温条件や維持温度での熱被曝の程度を定量化して比較する目的で Atkinson ら¹⁸⁾ は、熱被曝をある標準体温 (42°C 深部体温) における被曝時間 (42°C equivalent time) として下のような式で表わすことを提唱した。

42°C equivalent time (Teq 42°C)

*鳥取大学医学部麻酔学教室

**金沢医科大学麻酔学教室

$$= (\sum \Delta t / 4.7178 \times 10^{24}) e^{-1.358T} \quad (T: \text{体温}^{\circ}\text{C})$$

Bynum ら¹³⁾はこの概念を用いて犬の CTM を測定し、320 Teq 42°C min (42°C で320分) が生存限界であると報告した。現在まで行われてきた臨床的な報告及び我々の経験から考え、臨床的な最大許容温度、時間は一応 42°C 20 時間位 (1200 Teq 42° min) と考えるべきであろう。

また CTMs を含めた、いわゆる拡大された CTM については 41.6°C~42.0°C 1 時間¹²⁾¹³⁾ または 41.8°C 4 時間以内¹⁹⁾ との意見があり、この範囲内であれば高体温による影響は生体に殆ど残らないと考えられている。

ともあれ本療法が治療効果を有する体温域と危険となる限界体温との間にある差は僅かであるので、その体温管理には十分な注意が必要である。

3. 加 温 法

本稿では局所温熱療法時に用いられる加温法については別稿に譲り、全身温熱療法にのみ絞って話を進める。

約 1 世紀前に用いられた発熱物質を注射することによる方法¹⁾ 以外に表面加温法²⁰⁾²¹⁾ などがあるが、Pettigrew ら⁴⁾ は体表面積の 20 倍の表面積を持つ肺胞を介しての気道内加温法に注目し、硬膜外麻酔下でパラフィンワックスエマルジョン法による表面加温と併用して 20~40 分間で 5~6°C の体温上昇を得ることを可能にした。しかし、この方法では複雑な加温、冷却操作は不可能であることから現在では、体外循環回路 (ECC) を用いて血液を加温、冷却し体温を調節する方法が多く施設で用いられる傾向にある。我々が用いている体外循環回路 (ECC) は Parks ら²²⁾ の回路と同様、熱交換器及び血液フィルターとからなっている。熱交換器内の細いステンレス管内を血液が通過し、その周囲を温度調節器で 20~45°C の任意の温度に調節された水が通過して血液を加温または冷却する。

そして人工血管を用いて予め作製した大腿動脈シャントの動脈側から血液を ECC 内に導き、加温後静脈側へ還血することにより全身を加温する。この熱交換器は血流量が 2 l/分の時に熱交換水流量が 10 l/分で熱効率が 70% となる様に設計されており、通常体温 37°C から 42°C の間を

20~30 分で加温又は冷却することができる。さらに熱交換器の血液充填量は 70 ml と小さく、回路全体でもプライミング量は約 500 ml 弱であるので、無輸血下に ECC を回すことが可能である。Parks ら²²⁾ は TDMAC-heparin コーティングを施した体外循環回路を用いたにもかかわらず血小板が著明に減少することを報告したが、著者らは、プロスタグランディン E₁ (1 ng~5 ng/kg/分) を回路内の熱交換器の直前よりポンプで持続的に注入して回路内での血小板の凝集能の抑制をはかり好結果を得ている²³⁾。しかし血小板は 42.0°C 以上で¹⁶⁾、また赤血球は 45°C 以上で非可逆的な変化を起こす²⁴⁾ と言われており、また著者らの研究²³⁾でも高体温下では、血小板機能の低下を認めていることから熱交換器内でも血液温は、45°C を超えないように充分注意して管理する必要がある。

4. 適 応 及 び 禁 忌

本療法が適応となる患者は、他の通常の抗腫瘍療法が無効であった患者であるが、本療法自体の潜在的危険性を考え、特に心肺機能、肝機能を中心に一応の基準を設けている。肝障害は比較的低い温度でも始まり、かつ後述するように高体温中は肝血流量が減少するので術前の肝障害は危険因子となる。Lee ら²¹⁾ は僧房弁疾患では心拍出量の増加を期待し得ないことから同疾患を禁忌とし、一方軽度の大動脈弁狭窄症患者、心筋梗塞既応患者、伝導障害のある患者は本療法に良く耐えたと報告している。高体温下で、代償器管として働く心臓については特にその予備力を中心とした機能検査を行う必要があるが、現在この心機能の予備力は心エコー、負荷心電図を参考にするとともに、さらに本療法施行の 1 週間前に作製する大腿動脈シャント (シャント流量約 2 l/分) 造設後の動悸、息切れ等の代償不全の症状の有無から判断している。さらに最大酸素摂取量は肺合併症のない場合は心予備力を表わす最も良い指標とされており、術前にその患者の酸素摂取量をあらかじめ算出しておくことによりさらに正確な術前評価が可能である。具体的には、トレッドミル法により Physical fitness index (PFI) を測定するか、または心拍が 150/分に達する仕事をさせた時の physical working capacity (PWC/150) を測定す

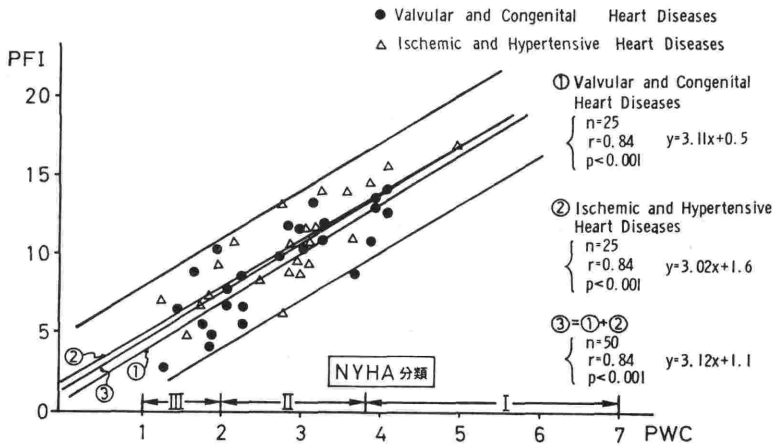


図1 PFI と Physical Working Capacity (RMR で表示)
(池用らの図³⁴⁾に著者らが一部変更を加えたもの)

ると、PFI と PWC/150 ないし、エネルギー代謝率 (RMR: retative metabolic rate) の間には良好な直線的関係が認められることから RMR 値が得られる(図-1)。

一般にこの RMR 値の50~80%値が持続可能な仕事量とされている²⁵⁾。一方、本療法中必要な RMR は平均で1 (最大3) であるから、求めた RMR 値の50~80%値が1以下の患者では、本療法は禁忌となる。さらに RMR は NYHA 分類とよく相関している²⁵⁾ため NYHA 分類より RMR 値を求めることも可能である。すなわちエネルギー代謝率から本療法の適応禁忌を考えると、RMR が0.2~1.2となる NYHA 分類 class III 以上では原則的には禁忌と考えられる。ASA 分類からみた本療法の適応について Lee ら²¹⁾は症例のうち80%は ASA class II, III であり、さらに ASA class II, III, IV と分類された症例の各々25, 50, 75%と高率に肺転移が認められたにもかかわらず、術後の肺合併症は少なかったと報告している。しかし肺水腫や心筋虚血発症の報告もあり、本療法の安全性が主に呼吸循環系の代償能力、即ち予備力に依存していることから、我々は ASA class IV のものは原則として禁忌としている。また体温下降期より PaO₂ の低下を来す症例も少なくないので、術前 PaO₂ 70 mmHg 以下のものは適応外としている。

術前の血小板数は 75000/mm³ 以上とする意見もあるが、我々の研究²¹⁾では全身温熱療法によ

り血小板数が減少するのみならず血小板機能も障害され、この影響は、復温後も持続する。そのため術前に血小板輸血を行うことは無意味であり、現在では活動性の出血がない場合、2~3万/mm²程度でも温熱療法を行い、復温後に血小板輸血を施行して良好な結果を得ている。

5. モニター

高体温状態で得られる抗腫瘍効果は、43°C 付近では 0.1~0.2°C の温度の変化で数倍異なる²⁶⁾とされており、可及的に高い温度で体温を維持することが求められる。一方、温度が上昇するに従い様々な障害が段階的に起こってくる為、41.5~42°C 付近の領域では、生体の安全と抗腫瘍効果は微妙なバランスの上に成り立っている。そこで体温管理は、厳密を要す。いわゆる深部体温として肺動脈、食道内温度、直腸内温度、膀胱内温度、また脳内温度を示すものとしての鼓膜温が用いられるが、肺動脈血温は食道内温度とともに吸入気の温度の影響を強く受け、体外循環加温法では深部体温というよりは、還血された血液温度のモニターとしての意義のほうが大きい。一般に直腸温は食道温に比べ遅れて上昇し、安定期では 0.3~0.4°C 高値となる。現在多くの施設では深部体温として、直腸温ないしは膀胱温が採用されている。直腸温、膀胱温は平行して変化しどちらもよい指標となるが、いずれにせよ、深部体温は安全性の点から 0.1°C の精度をもつ2系

統の体温計を用いて二重に監視する必要がある。また、組織により温度分布の速度は異なっており²⁷⁾、深部体温は必ずしも各組織の温度を様に反映しない。そこで比較的表在性の腫瘍などでは、深部体温計 (Coretemp®) を用いて腫瘍内温度を測定することは有用である。呼吸循環系については、観血的動脈圧測定、Swan-Gantz カテーテルを用いた循環管理、肺内水分量測定 (Edwards 社製 Lung Water Computer)、終末呼気 CO₂ 濃度測定等を施行する。Swan-Gantz カテーテルの適応については、本療法中酸素消費量の変化を監視する必要があることや高体温下では右心不全傾向が強いことから我々は必須のものと考えている。高体温下では代謝の亢進にとまらぬ CO₂ 産生の増加に対し適時分換気量を増加させる必要があり、その連続的のモニターとしてのカプノメーターの意義は大きい。

動脈血ガス分析値は Kelman & Nunn のノモグラムを用いて温度補正を行う。また血液中の酸素含量測定については、血液ガス分析装置は通常 37°C の条件下で測定するよう設計されているので、ODC (酸素解離曲線) のシフトが起こる高体温下での酸素含量を直接測定することはできない。そこで Lex O₂ con にて直接測定するか、またはヘモグロビン分画の各々の量を直接測定し、酸素飽和度を計算した後 37°C における酸素含量として求めるのが妥当であろう。

6. 全身温熱療法中の循環系の変化について

ここで我々が行っている全身温熱療法中の管理の概略を示す。

前投薬はスコポラミン 0.5 mg、ジアゼパム 10 mg を麻酔導入30分前に筋注、麻酔はジフェンヒドラミン 30 mg の静注の後、サイアミラルナトリウムとサクシニルコリンを用いて導入、気道内挿管後、GO (笑気 4L/分、酸素 2L/分)-フェンタニールにて維持する。さらに適時非脱分極性筋弛緩剤を投与し、5 cmH₂O の PEEP 下に体温の上昇に対応して適正換気を保つとともに、呼吸回路内に組み込んだ加湿加湿器で相対湿度が70%となるよう加湿、加湿する (40°C)。ついでヘパリン 2 mg/kg の投与の後、体外循環に接続し 1000~2000 ml/分の血流量にて加湿し、直腸温で 42°C を4時間維持することを目標に全身温熱療法

表1 全身温熱療法中の輸液プロトコール

輸液剤	加温前 (ml/kg/hr)	加温、高体温 維持及び冷却 (ml/kg/hr)	復温後 (ml/kg/hr)
25%ブドウ糖液	1.1	2.2	1.1
10% Lipid.	0.2	0.4	0.2
Na ₂ HPO ₄ (2)	—	—	—
+ K ₂ HPO ₄ (1)	—	0.6	0.2
ハルトマン液	5.7	—	2.5
生食	—	3.8(~5.8)	—
ハルトマン液 (化学療法剤注 入用)	1	1	1
合計	8	8(~10)	5

*Hypovolemia 時はハルトマン液を輸液する基本的には血漿蛋白製剤は用いない

を行う。なお、適正ヘパリン量の指標には ACT を用い、同値が 300 秒以上となるよう管理した。本療法中の輸液プロトコールを表-1 に示す。高体温下では高アルドステロン症²⁸⁾や体液分布の異常²⁹⁾に加え代謝の亢進が起こるため、耐熱能を高めるための脂肪乳剤や、特に P⁻, Na⁺, K⁺ の補充を考慮した高カロリー輸液が必要であるが詳しいことは別の機会に譲る。呼吸循環系の測定は加温前、加温30分後、同90分後、同150分後、冷却直前、復温後に行いコンピューターを用いて各種パラメーターの演算を行なっている。そこで以下、我々が行った全身温熱症例23例の循環系の変化について述べる。

高体温による循環系の変化は患者により異なるが同一の患者では、複数回の高体温療法下で、ほとんど同一の反応を示す。

血圧は、高体温により低下する傾向を示すが特に拡張期圧の低下がみられる。一方心拍数は、加温前 (平均37°C) に比し 39°C で1.4倍、42°C で1.7倍に増加した。加温途中の心拍数の増加は、加温速度に影響され、加温速度が早い (6°C/hr) 程、心拍数の増加は少ないが高体温維持期に入ってしまうと、加温速度の如何にかかわらず心拍数の増加率は一定で、平均 11 beats/分/°C (8-18 beats/分/°C)¹²⁾ とされている。この交感神経心臓枝の緊張による³⁰⁾心拍数の増加は、1回拍出量がほとんど増加しない高体温下では、直線的な相関をもち心拍出量を増加させ、代償作用を果している。

ニトログリセリンの点滴投与により前方負荷の

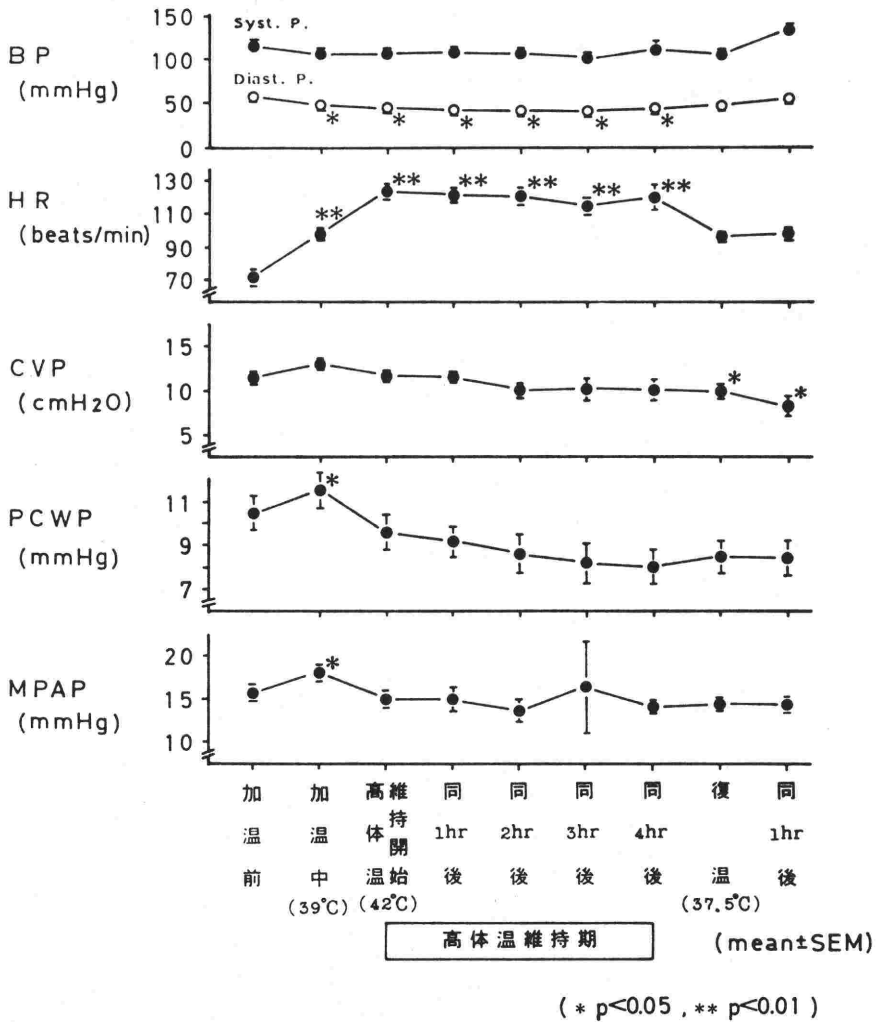


図2 全身温熱療法中の循環動態の変化—(1)

調整を行なった結果、中心静脈圧、肺動脈圧、同楔入圧はグラフ上では著しい変化は認められないが、加温期及び冷却期には著明に増加することが多い(図-2)。

これらの加温、冷却時の循環系の変化について、Pettigrew ら¹²⁾は、血圧、中心静脈圧の上昇がパロレセプターよりの求心性インパルスを抑制した結果、交感神経の緊張を来し前毛細血管抵抗の上昇と静脈還流量の増加を引き起こしたものと説明している。しかし、動脈圧が低下する症例もあり、我々は、一過性の両心不全特に右心不全状態が起こるのではないかと考えている。現在、加温期のこれらの反応は、体外循環流量の低下とニトログリセリンの投与に加えて冷却前の水分バ

ランス調整を行なうことで回避しているが数例で、400 ml 程度の緊急しゃ血の施行や 2000 ml 程度の ECUM による除水を必要とした症例を経験した。また高体温安定期においても中心静脈圧は一般に高めで右心不全傾向を呈しており、右室仕事量が負になる症例もみられる。心拍出量は加温前に比べ増加し 39°C で1.76倍、41°C で1.9倍に増えるが、末梢血管抵抗、肺血管抵抗の低下にもかかわらず1回拍出量係数は変化せず、この心拍出量の増加は専ら心拍数の増加によっている。また左室前方負荷は変わらず、末梢血管抵抗が著明に低下したにもかかわらず、1回拍出量係数は増加しなかったことにより、高体温下で心筋収縮力は低下していると考えられる(図-3)。一方

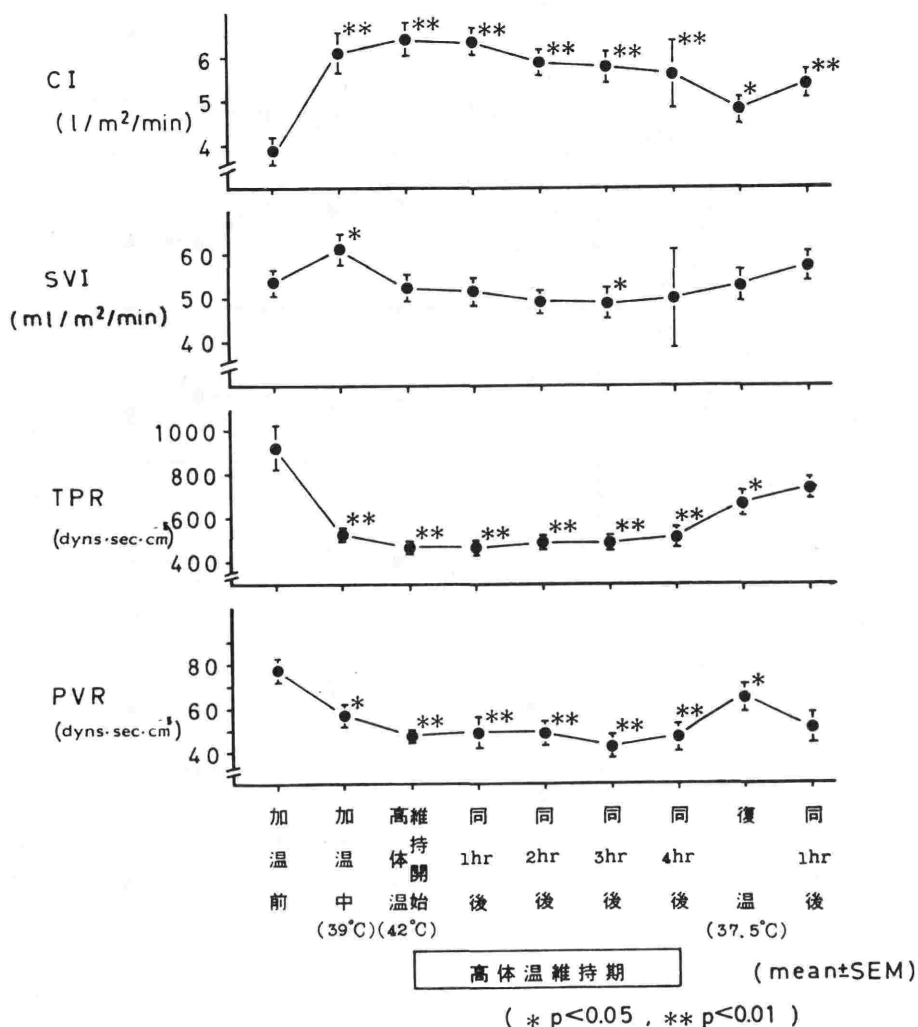


図3 全身温熱療法中の循環動態の変化一(2)

酸素消費量は、体温の上昇に伴い 37°C 時に比し 39°C 時で1.4倍、42°C で1.9倍と増加するが、心拍出量の増加によりよく代償されている。温熱療法中血漿中 lactate, pyruvate 値は各々 4.57 m mol/l, 0.13 m mol/l と著しく増加するが、L/P 比は上昇することはなかった。すなわち一般に組織での嫌気性代謝の進行はないものと思われる。しかし酸素消費量が加温前の4倍にもなった症例では進行性のアシドーシスなどの代償不全が認められた。これらの代償不全例では、ドパミンを投与し、心拍出量を上げるとともに、体温を 40°C 程度に下降させ、酸素の需給バランスをとった。一般に高体温下では皮膚を始めとする動静脈シャントの開放によるものと思われる動静脈血酸

素含量較差の低下や静脈血酸素含量の増加が認められるが、代償不全症例では代謝性アシドーシスの出現に加え、a-vDo₂ の増大、P_vO₂ の低下が認められた。これらの代償機転の発動機序は血中カテコラミンの変化からみると、分泌されたアドレナリンによるものではなく、交感神経心臓枝の緊張によるものと考えられている³⁰⁾(図-4)。さらにこれらの代償機構発動時の心臓の酸素消費量は、RPP 13400, TI 112000 と心筋虚血を来す領域にあった。Euler-Rolle³¹⁾ らは、心拍数が120を越えた場合にβ-ブロッカーを使用し有効に循環系の調整を行ない得たと報告している。しかし彼らは、全身への酸素の需給バランスの適否についてはこれを測定していない。現在著者らは、心拍

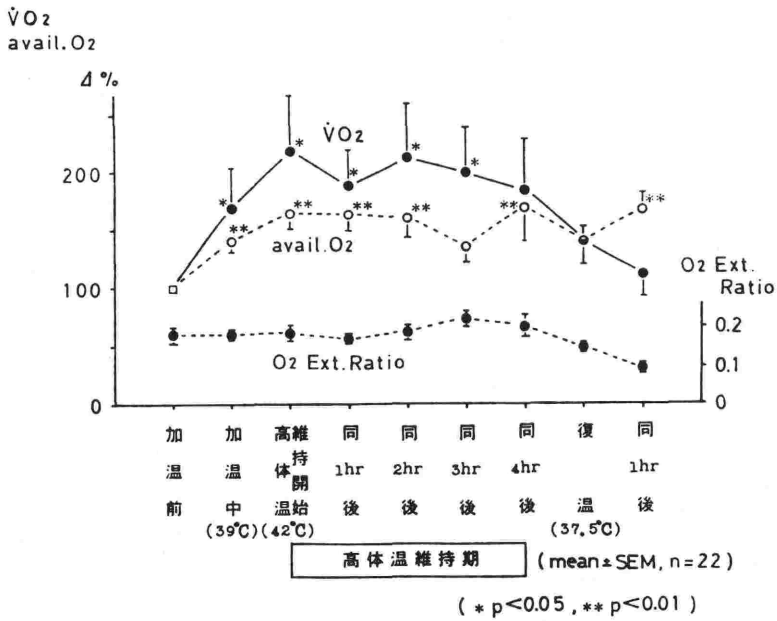


図4 全身温熱療法中の酸素需給バランスの変化

数が140/分を越えた場合には心拍出量を測定しつつ O₂ ext. ratio が0.26以下に保てる範囲の量の塩酸アセプトロールを静脈内に投与し、心拍数調整を行い、良好な結果を得ている。しかし、前述のように、高拍量状態による代償機構が主に心拍数の増加により得られているものであることから β-ブロッカーの投与は心収縮力の低下のみならず、心拍数の減少によっても直線的に心拍出量の低下を来し代償不全を来す恐れがある。そこで、O₂ ext. ratio, $\dot{V}O_2$, SVI, PCWP, P $\dot{V}O_2$, a-vDo₂ を参考に、β-ブロッカーの投与量を慎重に決定する必要がある。著者らの経験でも高体温では β-respecter の感受性が低下するため¹⁴⁾ β-刺激剤の効果は平温時に比べ弱いようであり、β-ブロッカーの投与は過量にならないよう厳重に注意する必要がある。さらに心筋への酸素運搬能の改善法として輸血は重要であり、ヘモグロビン量 10 g を目標に輸血を行なっているが、ヘモグロビン量が 8 g/dl 付近では加温期の心負荷により、しばしば心不全状態に陥る症例があるので出血が少なくとも加温前より輸血を行う。

また Edwards 社製 Lung Water Computer を用いて肺血管外水分量を測定した結果、高体温下での肺毛細血管の透過性の亢進を示唆する所見が認められたため現在では術中血漿蛋白製剤の投与

を行わず PEEP を用いて管理しているが、Pao₂ は良好に保たれている³²⁾。すなわち高体温中の酸素消費量の増加は全身的には心拍出量の増加による酸素供給能の増加でよく保たれていることが明らかとなった。そこで以下の項では全身温熱療法の安全性を重要臓器に対する血流量の変化及び代償器管として主要な役割を果す心筋の血流量の変化より検討を行う。

7 高体温中の臓器血流量変化について

著者ら³³⁾は高体温 41°C における臓器血流量の変化を、雑種犬でマイクロスフェア法を用いて測定した。その結果臓器血流量は、脳、左室心筋、心室中隔心筋で有意に増加し、また心仕事量の増大した高体温下においても心筋内血流分布 end/epi 比には変化はみられず、心筋内血流は良好に保たれていることを確認した。一方肝固有血流量及び腎、胃、小腸、大腸の血流量は変化することなく保たれたが、直腸、脾、筋肉、皮膚の血流量は有意に減少していた(図-5)。また血漿ノルアドレナリン値の変化と、これら臓器の血流量変化との関係から、これらの脾臓、直腸における血流量の調節は、ノルアドレナリンを介する局所的な交感神経活動の関与により行われていることが明らかとなった。一方門脈血流を含む肝血流量につ

Changes in Organ Blood Flow

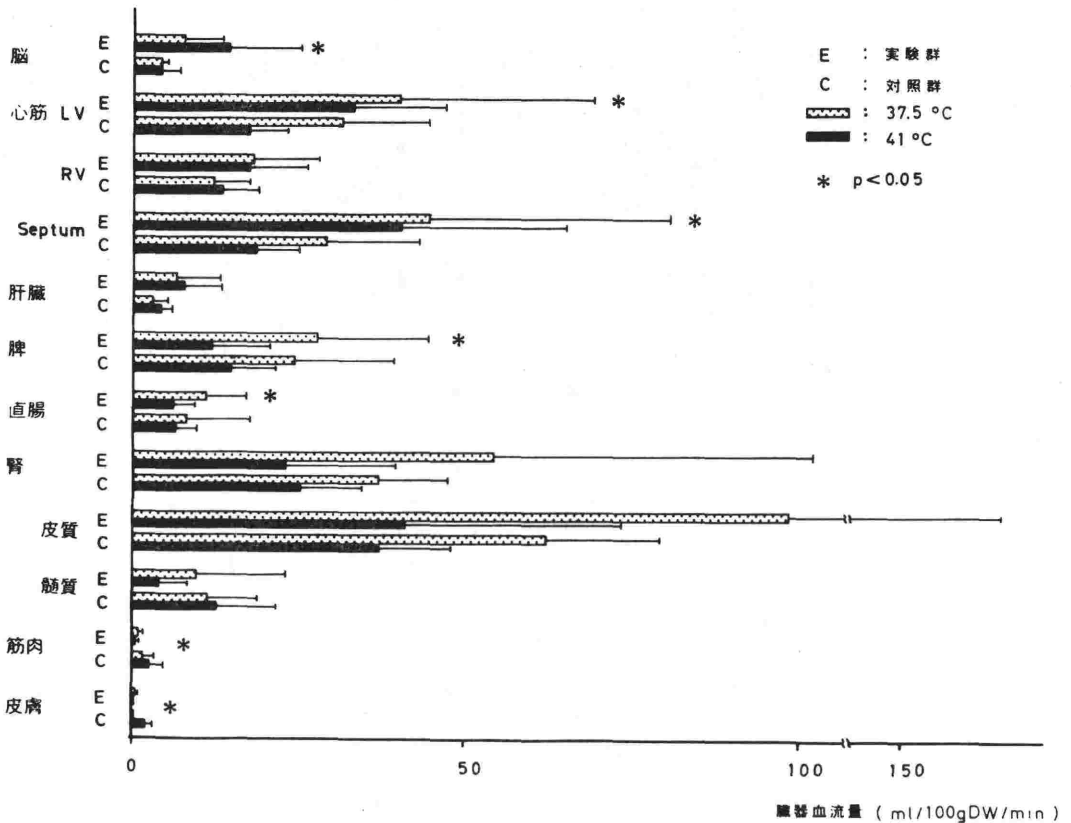


図5

いては、明らかに低下するものと考えられることから、ヒトでは 41.8°C ですでに発生するものと言われている肝障害の発生が、必ずしも直接的な thermal injury によるものだけでなく、肝血流量の減少もその原因の内の1つと考えられる。Kimら³⁰⁾は高体温下で内臓領域の血流量が低下することを予測していた。著者ら³¹⁾の研究の結果は、彼らの予測と一致し、脾、直腸への血流量の減少により、高体温下においても脳、心臓、腎皮質等の重要臓器の血流は保たれたことから全身温熱療法が安全に行ない得る可能性が示唆された。

おわりに

以上本稿では全身温熱療法の安定性を主に循環系の変化及び重要臓器の血流量の変化より述べた。

全身温熱療法は、その臨床的必要性ゆえにその安全性についての基礎的研究が十分になされない

まま臨床的な応用が開始された感がある。現在、米国、日本を中心として多くの施設で臨床への応用とともに、その安全性に関する基礎的研究が急ピッチでなされつつあるが、すでに全身温熱療法は、単独使用の時期より化学療法、放射線療法などの併用療法の時代に入っており、今後の課題は高体温下での安全性の確立とともに、選択的に癌組織への血流を増加させるなど特殊な循環管理を行うことにより、癌に対する治療効果を一層高める方法の開発などを含めて総合的に進む必要がある。

文 献

- 1) Coley, W. B.: The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. *Am. J. Med. Sci.* 105 : 487-511, 1893.
- 2) Hall, R. R., Schade, R. O. K., Swinney, J.: Effects of hyperthermia on bladder cancer. *Br. Med. J.*

- 2 : 593-594, 1974.
- 3) Overgaard, K., Overgaard, J.: Investigations on the possibility of a thermic tumor therapy short-wave treatment of a transplanted isologous mouse mammary carcinoma. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **8** : 65-78, 1972.
 - 4) Henderson, M. A., Pettigrew, R. T.: Induction of controlled: Hyperthermia in treatment of cancer. *Lancet* **1** : 1275-1277, 1971.
 - 5) Hofer, K. G., Choppin, D. A., Hofer, M. G.: Effect of hyperthermia on the radiosensitivity of normal and malignant cells in mice.: *Cancer* **38** : 279-287, 1976.
 - 6) Hahn, G.M., Braun, J., Har-kedar, I.: Thermochemotherapy: Synergism between hyperthermia (42-43°C) and adriamycin (or bleomycin) in mammalian cell inactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**(3) : 937-940, 1975.
 - 7) Giovannella, B. C., Lohman, W. A., Heidelberger, C.: Effects of elevated temperatures and drugs on the viability of L 1210 leukemia cells. *Cancer Res.* **30** : 1623-1631, 1970.
 - 8) Bligh, J.: Aspects of thermoregulatory physiology pertinent to hyperthermic treatment of cancer. *Cancer Res.* **39** : 2307-2313, 1979.
 - 9) Cowles, R. B., Bogert, C. M.: A preliminary study of the thermal requirements of desert reptiles. *Bull. Am. Museum Nat. Hist.* **83** : 265-296, 1944.
 - 10) Ferris, E. B., Jr., Blankenhorn, M. A., Robinson, H. W., Cullen, G. E.: Heatstroke: Clinical and chemical obserbations on 44 cases. *J. Clin. Invest.* **17** : 249-262, 1938.
 - 11) Shibolet, S., Lancaster, M. C., Dannon, Y.: Heatstroke: a review. *Aviat. Space Environ. Med.* **47** : 280-301, 1976.
 - 12) Pettigrew, R. T., Galt, J. M., Ludgate, C. M., Horn, D. B., Smith, A. N.: Circulatory and biochemical effects of whole body hyperthermia. *Br. J. Surg.* **61** : 727-730, 1974.
 - 13) Bynum, G. D., Pandorf, K. B., Schuette, W. H., Goldman, R. F., Lees, D. E., Mhang-peng, J., Atkinson, E. R., Bull, J. M.: Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum. *Am. J. Physiol.* **235**(5) : 228-236, 1978.
 - 14) Reinhardt, D., Wagner, J., Schumann, H. J.: Changes of the betareceptor binding sites of the rabbit ileum under the influence of high temperature. *Experientia* **29** : 830-832, 1973.
 - 15) Stefanini, M., Spicer, D.: Hemostatic breakdown, fibrinolysis and acquired hemolytic anemia in a patient with fetal heatstroke: pathogenetic mechanisms. *Am. J. Clin. Pathol.* **55** : 180-186, 1971.
 - 16) White, J. G.: Effects of heat on platelet structure and function. *Blood* **32**(2) : 324-335, 1968.
 - 17) Evans, P. R., Bowler, K.: Thermal death and the denaturation of proteins. *Subcell Biochem.* **2** : 91-95, 1973.
 - 18) Atkinson, E. R.: Microwave induced hyperthermia dose definition. *IEEE. Trans. Microwave Theoty Tech.* **26** : 595-598, 1978.
 - 19) Bull, J.: Combined modelities. *Cancer Res.* **39** : 2337, 1979.
 - 20) Larkin, J. M., Edwards, W. S., Smith, D. E., Clark, P. J.: Systemic thermotherapy. Description of a method and physiological tolerance in clinical subjects. *Cancer* **40** : 3155-3159, 1977.
 - 21) Less, D. E., Kim, Y. D., Bull, J. M., Whang-Peng, J. W., Schuette, W., Smith, R., Macnamara, T. E.: Anesthetic manafement of whole-body hyperthermia for the treatment of cancer. *Anesthesiology* **52** : 418-428, 1980.
 - 22) Parks, L. C., Minaberry, D., Smith, D. P., Neely, W. A.: Treatment of far-advanced bronchogenic carcinoma by ex tracorporeally induced systemic hyperthermia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **78** : 883-892, 1979.
 - 23) 田中 彰, 久場良也, 岡崎直人, 小田 貢, 佐藤 暢: 体外循環加温による全身温熱療法中の血小板減少に対するプロスタグランディン E₁ 投与の効果について. 第30回日本麻酔学会総会にて発表, 投稿中.
 - 24) Mikkelsen, R. B., Verma, S. P., Wallach, D. F. H.: Hyperthermia and the Membrane Potential of Erythrocyte Membranes as Studied by Raman Spectroscopy, Streffer, C.: Cancer therapy by hyperthermia and radiation. *Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich*, 160-162, 1978.
 - 25) 池田泰裕: 心疾患患者の rehabilitation に関する基礎的研究. 日内誌 **58**(6) : 469-483, 1969.
 - 26) Christensen, D. A.: Thermal dosimetry and temperature measurements. *Cancer Res.* **39** : 2325-2327, 1979.
 - 27) Luk, K. H., Phillips, T. L.: Thermal dosimetry and clinical requirements. *Cancer Res.* **39** : 2300-2303, 1979.
 - 28) 津田一男, 田中 彰, 中山睦美, 増谷正人, 小田 貢, 佐藤 暢: 全身温熱療法中のレニン, アルドステロン分泌及び電解質代謝に及ぼす影響. 昭和58年集中治療学会総会にて発表, 投稿中.
 - 29) Miki, K., Morimoto, T., Nose, H., Itoh, T., Yamada, S.: Canine blood volume and cardiovascular function during hyperthermia. *J. Appl. Physiol.* **55**(2) : 300-306, 1983.
 - 30) Kim, Y. D., Lake, C. R., Lees, D. E., Schuette, W. H., Bull, J. M., Weise, V., Kopin, I. J.: Hemodynamic and plasma catecholamine responses to hyperthermic cancer therapy in human. *Am. J. Physiol.* **237**(5) : 570-574, 1979.
 - 31) Euler-roll, J., Priesching, A., Vormittag, E., Tschakaloff, D., Polterauer, P.: Prevention of cardiac complication during wholebody hyperthermia by beta receptor blockage, Streffer, C.: Cancer therapy by hyperthermia and radiation. *Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich*, 302-305, 1978.
 - 32) 田中 彰, 坪 浩子, 上平 敦, 久場良也, 斉藤憲輝, 小田 貢, 佐藤 暢: 全身温熱療法中の肺間質水分量の変化についての検討. 第11回日本集中治療学会にて発表.

33) 田中 彰, 能見登志恵, 増谷正人, 小田 貢, 青野
允, 佐藤 暢: 全身温熱療法 (41°C) の安全性に関

する検討—特に心筋内血流分布及び臓器血流量につ
いて—, 第29回日本麻酔学会総会にて発表, 投稿中.

*

*

*

*

*