

原著

全身温熱療法の安全性に関する研究

—臓器血流量の変化について—

田中 彰* 増谷正人* 能見登志恵*

要 旨

雑種成犬を用い、高体温 (41°C) 下における、臓器血流量の変化をマイクロスフェア法を用いて測定した。

臓器血流量は、脳、左室心筋、心室中隔心筋、で増加したが、肝固有血流量、腎、胃、小腸、大腸では変化する事なく保たれていた。一方、直腸、脾、筋肉、皮膚の血流量は、高体温下で有意に減少した。重要臓器の血流が、保たれていたことから、臓器循環に関する限り、高体温療法は一応安全であると考えられた。しかし、門脈血流は低下することから、高体温下で発生する肝障害の原因として、熱による障害以外に、肝血流の低下によるものの可能性が示唆された。

はじめに

近年、末期癌患者に対する治療として全身温熱療法が施行されるようになった。しかし本療法により、中枢神経障害、心不全、肝機能障害等の臓器不全が引き起こされたとの報告もあり、本法の安全性については未だ十分な研究がなされているとは言えない。

我々は、以前の研究¹⁾において、高体温下では末梢血管抵抗が減少し、交感神経刺激も加わり心拍出量は増加することを報告したが、これら増加した心拍出量が体内でどの様に分配されているか、特に重要臓器の血流量が十分に保たれているのかについて検討した報告はない。

そこで今回我々は、高体温療法の安全性を主要

臓器の血流量の変化より観察し検討を行ったので報告する。

実験方法と材料

実験には、雑種成犬11頭を用い、実験群6頭、対象群5頭とした。麻酔はペントバルビタールナトリウムを用いて導入し、気管内挿管を行ったのち、人工呼吸器 (AKOMA AR-100) に装着し、実験の全経過を通じて、 F_iO_2 0.4 で 37°C に温度を補正後の $PaCO_2$ 値が 40 mmHg となるように調節呼吸を行った。また、麻酔はペンタゾシン $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ の静脈内投与と実験操作開始時に、筋肉内にパンクロニウム $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を投与する事によって維持した。

実験に先立ち、まず右大腿動静脈を切開して、動脈内及び静脈内に各々カテーテルを挿入し観血的動脈圧測定及び、輸液の投与ルートとした。さらに、右総頸動脈および外頸静脈を各々切開して、ピッグテールカテーテルを胸部大動脈を経て左心室内に挿入し、左心室内圧の測定、及び臓器血流量測定用のマイクロスフェアの注入に用いた。また、外頸静脈よりスワンガンツカテーテルを肺動脈内に挿入留置し、循環系パラメータの測定に供した。

以上の準備操作の後、実験動物を麻酔状態下に30分間放置し、循環動態を安定させた後、加温前 (38°C) 値の測定を行なった。

加温前値の測定の後、実験群については電気毛布による表面加温とベネット社製カスケード型加湿器を用いた気道内加温との併用により直腸温を指標に 41°C に加温した。測定は、体温上昇 1°C 毎に各測定項目について測定を行い、41°C で10

*鳥取大学医学部麻酔科

分間維持した後、高体温下での測定を行なった。対象群については、加温する事なく平温 (38°C) を保ち、実験群の測定時期に対応した時期に測定を行った。

測定項目は、動脈圧、心拍数、左心室内圧、中心静脈圧、肺動脈圧、心拍出量、臓器血流量、及び動脈血中カテコラミン値、動脈血及び混合静脈血ガス分析、血中乳酸値、ピルビン酸値であった。また、得られた各種循環系パラメータより、酸素消費量 ($\dot{V}O_2$)、心拍出量係数 (CI)、心仕事量係数 (CWI)、末梢血管抵抗 (TPR)、Triple Index (TI) を各々算出した。なお、臓器血流量測定、血中カテコラミン値、血中乳酸値、ピルビン酸値については、加温前 (38°C)、と高体温下 (41°C) の2回測定を行った。

41°C における測定の後、直ちに直流細動器、および液体窒素を使用して循環を停止させ、各臓器を凍結させてから摘出を行った。摘出臓器は、脳 (小脳を含む頭側嗅球を除く)、心臓、肝、脾、腎 (右)、胃、小腸、大腸、直腸、骨格筋 (両側大腿伸筋)、皮膚 (大腿部外側部) であった。

実験中の輸液については、両群共に $3\text{ml kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ で維持した。

測定方法

動脈圧、左心室内圧、中心静脈圧、肺動脈圧の測定には、strain gauge transducer を用い、三菱測器製 polygraph にて記録した。血液ガスの分析には、IL 社製、全自動血液ガス分析装置を用いた。酸素消費量の測定は、 $\dot{V}O_2 = \dot{Q} \times (\text{CaO}_2 - \text{C}\dot{V}O_2)$ なる式を用いて算出し、動静脈の酸素含量は、LEX O2 CON にて測定した。

さらに、臓器血流量測定には、マイクロスフェア法を用い、直径50ミクロンで ^{125}I [$5\mu\text{Ci}(0.5\text{ml})$]、 ^{51}Cr [$5\mu\text{Ci}(0.5\text{ml})$] で標識した2種類の radioactive microsphere (3M社) を使用し、左心室内に注入した。摘出臓器の放射能活性は、ガンマカウンター (Packard 5320) を用いて測定し、単位乾燥重量当りの血流量として表わした。臓器乾燥重量は、乾燥器内 (110°C) にて臓器を乾燥させて重量変化がなくなった時の臓器重量として求め、各々半減期より実験当日の放射能活性として

表1 循環諸値の変化

| | | 38°C | 39°C | 40°C | 41°C |
|--|---|-----------|-----------|-----------|------------|
| 収縮期血圧 (mmHg) | E | 210±13 | 236±18 | 208±15 | 215±18 |
| | C | 211±10 | 210±11 | 213±6 | 215±6 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | E | 117±3 | 138±18 | 128±4 | 125±4 |
| | C | 115±8 | 120±8 | 125±6 | 122±8 |
| 心拍数 (min ⁻¹) | E | 191±8 | 177±12 | 188±14 | 196±11 |
| | C | 193±5 | 180±10 | 183±11 | 190±7 |
| 平均肺動脈圧 (mmHg) | E | 16±4 | 20±5 | 15±3 | 14±3 |
| | C | 14±6 | 18±8 | 16±5 | 12±3 |
| 中心静脈圧 (mmHg) | E | 8±1 | 11±2† | 8±1 | 7±1 |
| | C | 9±2 | 10±2 | 10±2 | 8±1 |
| 左室拡張終末期圧 (mmHg) | E | 7.8±2.0 | 8.5±1.3 | 6.8±1.2* | 7.1±2.0 |
| | C | 9.0±1.2 | 11.0±2.0 | 11.0±1.5 | 9.8±2.1 |
| 心係数 (l·m ⁻² ·min ⁻¹) | E | 4.7±0.6 | 5.0±0.6* | 5.6±0.6* | 6.0±1.0* |
| | C | 4.7±1.0 | 4.7±1.0 | 5.1±1.2 | 4.7±1.3 |
| 末梢血管抵抗 (dyns·sec·cm ⁻⁵) | E | 4200±600 | 4100±700 | 4100±600 | 3100±1200* |
| | C | 4100±1000 | 5300±1500 | 4900±1200 | 5400±2000 |
| 心仕事量係数 (kg·m·m ⁻²) | E | 9.3±1.8 | 10.3±4.0 | 13.0±3.0* | 13.3±4.0* |
| | C | 10.4±4.3 | 10.0±3.0 | 9.8±2.0 | 8.9±2.9 |
| 酸素消費量 (ml·m ⁻² ·min ⁻¹) | E | 84±25 | 111±31* | 110±28* | 112±31* |
| | C | 70±17 | 50±16 | 59±17 | 70±30 |
| Tripple Index (×10 ⁴) | E | 31±9 | 35±20 | 35±16 | 37±23 |
| | C | 37±10 | 36±6 | 35±25 | 34±29 |

E : 実験群, C : 対照群, Mean±SD, * p < 0.05, † p < 0.1

表2 動脈血中カラコラミン値

| | | 38°C (加温前) | 41°C (高体温) |
|--------------------------------|---|------------|------------|
| ノルアドレナリン (ng·m ⁻¹) | E | 0.16±0.12 | 0.95±0.6 |
| | C | 0.24±0.1 | 0.22±0.11 |
| アドレナリン (ng·m ⁻¹) | E | 0.05±0.05 | 0.02±0.46 |
| | C | 0.07±0.09 | 0.09±0.09 |
| 乳酸 (m mol·l ⁻¹) | E | 2.4±1.38 | 3.3±1.31* |
| | C | 1.8±0.74 | 2.1±1.69 |
| ビルビン酸 (μ mol·l ⁻¹) | E | 12.6±7.82 | 33.3±14.8* |
| | C | 15.0±15.4 | 16.2±9.84 |
| L/P | E | 244±165 | 119±0.62 |
| | C | 227±157 | 253±1.43 |

E: 実験群, C: 対照群, Mean±SD, *p<0.05

表3 臓器血流量の変化

| | | 38°C (加温前) | 41°C (高体温) |
|------|---|------------|------------|
| 脳 | E | 7.4±5.8 | 14.0±11.0* |
| | C | 4.1±0.5 | 4.0±1.3 |
| 心筋左室 | E | 39.8±29.1 | 39.7±14.0 |
| | C | 31.1±13.1 | 17.2±5.9 |
| 右室 | E | 17.8±10.0 | 17.1±8.9 |
| | C | 11.6±6.0 | 13.1±5.6 |
| 中隔 | E | 44.3±36.2 | 40.2±24.9 |
| | C | 28.8±14.1 | 18.3±6.4 |
| 胃 | E | 8.1±8.5 | 4.6±2.6 |
| | C | 5.8±4.0 | 5.1±2.4 |
| 小腸 | E | 14.6±20.0 | 9.3±7.7 |
| | C | 10.6±8.1 | 6.6±2.3 |
| 大腸 | E | 10.8±6.0 | 5.9±3.1 |
| | C | 8.0±4.5 | 6.2±3.3 |
| 肝 | E | 6.4±6.4 | 7.5±5.5 |
| | C | 2.0±2.5 | 4.0±1.6 |
| 脾 | E | 27.6±16.8 | 11.5±8.8* |
| | C | 24.1±15.1 | 24.4±6.7 |
| 直腸 | E | 10.8±5.9 | 5.9±3.1* |
| | C | 0.8±4.5 | 7.2±3.3 |
| 腎 | E | 54.1±42.8 | 36.9±10.5 |
| | C | 22.7±16.8 | 24.9±9.5 |
| 皮質 | E | 98.5±81.9 | 41.1±32.4 |
| | C | 62.3±16.9 | 37.1±11.0 |
| 髄質 | E | 9.6±13.5 | 4.1±4.2 |
| | C | 11.3±7.7 | 12.7±9.1† |
| 筋肉 | E | 0.9±0.7 | 0.5±0.3 |
| | C | 1.5±1.8 | 5.5±2.2 |
| 皮膚 | E | 0.6±0.2 | 0.4±0.1 |
| | C | 0.6±0.2 | 1.6±1.1 |

E: 実験群, C: 対照群, Mean±SD, *p<0.05,

†p<0.1, ml·100 g DW⁻¹·min⁻¹

補正し, 算出した. また, 血漿カテコラミンの定量は, ラジオエンザイムアッセイ²⁾ によった. また, 血中乳酸値, ビルビン酸値の測定は, UV 法によった.

統計学的処理には, paired t-test, Student t-test を用い, 危険率5%以下を有意な変化とした.

結 果

循環系諸値の変化

加温により 39°C で中心静脈圧が上昇傾向を示した以外, 41°C までの加温によっては, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数, 平均肺動脈圧には有意な変化は認められなかった. 加温前 7.8±2.0 mmHg であった左室拡張終末期圧は, 39°C では変化しなかったが, 40°C では加温前に比べ, 6.8±2.0 mmHg と有意 (p<0.05) に減少した. しかし 41°C では, 有意の変化はみられなかった.

4.7±0.6 l·m⁻²·min⁻¹ であった心拍出量は, 39°C で増加 (p<0.05) し, その後もその変化を維持し 41°C で 6.0±1.0 l·m⁻²·min⁻¹ となった. 心仕事量係数は, 40°C 以上で加温前に較べて有意 (p<0.05) に増加した. また末梢血管抵抗値は, 加温後も 40°C までは変化しなかったが, 41°C で有意 (p<0.05) に低下した. TI には有意な変化はみられなかった.

加温前 84±25 ml·m⁻²·min⁻¹ であった酸素消費量は 39°C で, 111±31 ml·m⁻²·min⁻¹ へと有意 (p<0.05) に増加し, その後もその変化を維持した (表1).

血漿カテコラミン値

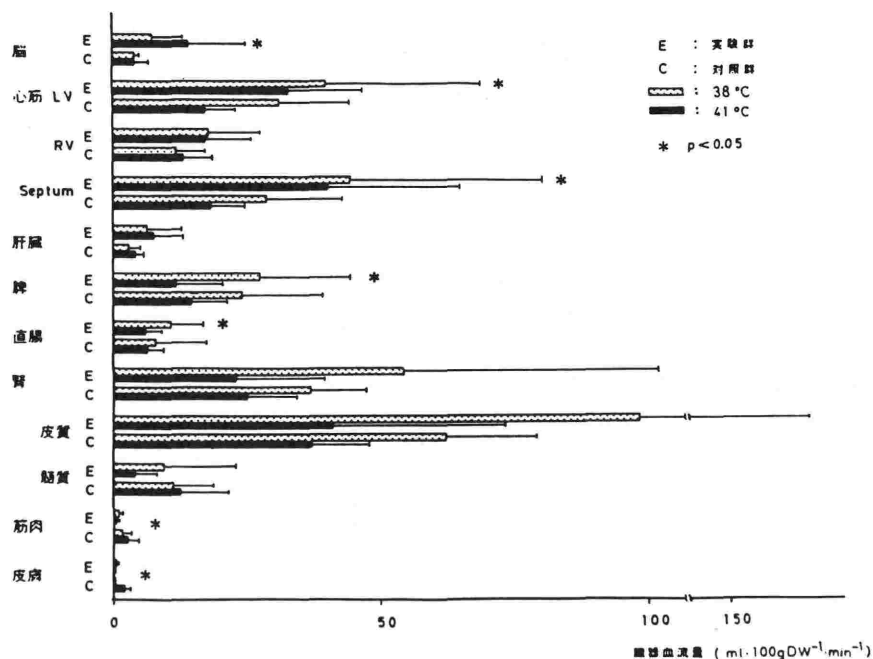


図1 主要臓器の血流量変化

血漿ノルアドレナリン値は、加温前値の $0.16 \pm 0.12 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ に対し、 41°C では $0.95 \pm 0.6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ へと有意に増加し、対象群に比しても有意の変化を示したが、アドレナリン値は、統計学的には有意な変化を示さなかった(表2)。

臓器血流量

臓器血流量は、 41°C の高体温下で、脳、左室心筋、左室中隔心筋において有意 ($p < 0.05$) な増加を示した。一方、肝固有血流及び腎臓、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、脾臓、筋肉、皮膚の血流量は有意な減少を示した。また、加温前 21.4 ± 17.5 であった腎臓の皮質血流量/髓質血流量比は、加温後も 2.5 ± 16.0 と有意な変化を示さなかった(表3, 図1)。

さらに、血漿中のノルアドレナリン値の変化と、これらの臓器血流量変化との間で、その相関性について検討を行ったが、観察された全ての臓器について、両者間には有意な相関は認められなかった。

血清乳酸値、ピルビン酸値

血中乳酸値は、 41°C では増加したが、ピルビン酸値も同様に増加しており、その結果 L/P 比は変化しなかった(表2)。

考 察

体温の上昇が、血流分布に影響を与えることは、良く知られている事実である³⁾。しかし、どの臓器にどの程度の血流量変化を来すかについての詳細な報告はない。Kim ら⁴⁾ は、ヒトの皮膚静脈血と混合静脈血の間のノルアドレナリン値の差から高体温下で皮膚血流が増加する一方、脾臓領域の血流が低下することを予測していた。本研究の結果は、脾臓領域の血流変化については、概ね彼らの研究結果と一致するものであった。すなわち、高体温下においては脾臓、直腸、筋肉、皮膚への血流量の減少により、脳、心臓、腎皮質等の重要臓器の血流は良く保たれている事が明かとなった。高折ら⁵⁾ は、出血性ショックモデルにおける実験結果から、乏血状態の発生と共に、送血優先臓器と節減臓器とが生じ、一般に脳、心臓は優先され、骨格筋、皮膚、肺、腹部臓器は、節減されると報告し、腎臓については、血流量は、不変または増加するとしている。犬を用いた三木ら⁶⁾ の研究では、高体温下でも循環血液量は、減少する事なく平温時と同様に保たれているとしており、本研究の結果、高体温下における状態では循環血液量の絶対量においては不変であっても、出血性

ショックと近似した血流のシフトが起こることが観察された。

静脈血中のノルアドレナリンは、肺を通過する際、その25%は代謝されるが⁷⁾、大部分は、動脈血中に残る。このため動脈血中のノルアドレナリン値は、高体温下での交感神経心臓枝の活動を一部表すと共に、体全体の交感神経活動を反映する⁸⁾とされている。さらに、高体温下での血流分布の調節機序については、熱刺激で引き起こされた血管の拡張に対し、局所的な交感神経活動により分泌されたノルアドレナリンが血管を収縮させたことによるものである⁹⁾とされ、血中ノルアドレナリン値は、これら交感神経活動の程度の指標と考えられている。本研究においては、高体温下での脾臓、直腸血流の減少と血中ノルアドレナリン値との間には、 $r=0.4$, $p<0.1$, $r=0.5$, $p<0.1$ と有意な相関は得られなかった。しかし、門脈血中のカテコラミンは、肝通過中に、その80%が血中より除去されるため、混合静脈血より、門脈系の臓器の交感神経活動の程度を推し量ることは、容易ではなく、大きな変化のみ感知し得ると言える。本研究では、行っていないが、門脈血でのカテコラミン測定を行えば、あるいは両者の間に相関が得られたかも知れない。

これら、重要臓器への血流のシフトは、高温下での一応の安全性を示唆するものであるが、同時にこのような非生理的な臓器還流状態が長時間にわたる場合には、様々な障害を生む可能性を示唆している。

Reed ら¹⁰⁾は、犬を用い、サーボコントロールポンプにより肝血流量を変化させ、肝血流量、体温変化が肝機能障害発生に及ぼす影響を検討した結果、肝血流が保たれた状態では短時間の45°Cの高体温に耐えられるが、41°C以上で死亡率が高くなり、特に肝血流量を低下させた状態では、前例が死亡したとしている。人においては、肝細胞の障害が41.8°C以上の高体温下で発生する¹¹⁾。本研究の結果から、41°Cで、門脈血流を含む肝血流量の低下が認められたことを考え合わせると、人での肝細胞障害の発生機序についても、必ずしも直接的な thermal injury による障害のみではなく、高体温下での肝血流量の低下が関与している可能性が強い。今後、肝血流を増加させ得るような全身管理法の検討が必要であろう。

高体温下での、尿量の減少については、著者ら¹⁾によるものを含め、報告されている。しかし、本研究では、腎血流量には変化はなく、特に腎皮質/髄質血流も変化しなかった事から、尿量の低下が、腎血流低下によるものとは考えにくい。著者ら¹⁾は、高体温療法中に、2次性高アルドステロン症が起こることを報告しており、乏尿の機序については、ADHの分泌も含め、これら、ホルモンの分泌異常など体液性因子の関与によるものとする。

高体温に伴う、酸素消費量の増加は、専ら心拍出量の増加により代償されるため、左室仕事量、心筋酸素消費量は増加する。これに対し、左室心筋、心室中隔心筋の血流量は、41°Cでは、有意に増加しており、酸素消費量の増加に対し十分代償しうるものと考えられた。

皮膚血流の変化については、体温上昇にともない増加するとの報告¹²⁾が多いが、プレシスモグラフィでは、皮膚血流と筋肉血流を区別することは困難である。また、ほとんどの研究は、意識下で行われており、本研究のような全身麻酔下での結果とは、異なる可能性がある。長坂ら¹³⁾は、レーザードップラー血流計を用い高体温下の皮膚血流を測定し、皮下の深部組織では動静脈シャントが増加し血流は増加するが、表層の皮膚では、血流は逆に減少すると報告している。今回の結果は、Rowell ら⁹⁾の研究結果とも一致し、表層の皮膚血流は、高体温下で減少した。さらに、この結果は、我々が、水素クリアランス法を用いて臨床上測定したデータの結果(著者未発表データ)とも一致した。

全身の代謝の亢進により、血中乳酸値、ピルビン酸値とも増加した結果、L/P比は変化しなかった。しかし、高体温下ではエネルギー代謝は、糖代謝のみではなく、脂質代謝にも依存しているため、エネルギー代謝が全体として正常に保たれているかどうかは不明であり、現在進行中の、著者らのこの点に関する研究結果を待ちたい。

ま と め

雑種犬を用い、高体温(41°C)が、臓器血流量に及ぼす影響を観察した。高体温下では、血流は、直腸、脾、筋肉、皮膚より、脳、左室心筋、心室中隔心筋、などの重要臓器にシフトする現象が認

められた。

参考文献

- 1) 田中 彰, 齊藤憲輝, 青野 充, 佐藤 暢: 人為的高体温の循環動態とその管理について, 循環制御 **5** (4): 433-442, 1984.
- 2) 山谷金光, 二川原和男, 八木橋勇治, 稲積秀一, 鈴木唯司, 舟生富寿, 工藤達也: カテコールアミンのラジオエンザイマチックアッセイ法に関する研究. ホルモンと臨床 **30** (4): 383-388, 1982.
- 3) Folkow, B, Neil, E.: 皮膚循環, 循環. 入内島十郎. 東京. 真興交易医書出版部.
- 4) Kim, Y. D., Lake, C. R., Lees, D. E., Schuette, W. H., Bull, G. M., Weise, V., I. J.: Hyperdynamic and plasma catecholamine responses to hyperthermic cancer therapy in humans. *Am. J. Physiol.* **237** (5): 570-574, 1979.
- 5) 岩破一博, 高折益彦: 出血ならびに輸血に伴う体内血液分布の変化. 循環制御 **3** (2): 471-476, 1982.
- 6) Miki, k., Morimoto, T., Nose, T., Itoh, T., Yanada, S.: Canine blood volume and cardiovascular function during hyperthermia. *J. Appl. Physiol.* **55** (2): 300-306, 1983.
- 7) Gillis, C. N., Green, N. M., Cronau L. J., Hammond G. L.: Pulmonary extraction of 5-hydroxy-tryptamine and norepinephrine before and after cardiopulmonary bypass in man. *Circ. Res.* **30**: 666-674, 1972.
- 8) Lade, C. R., Ziegler, M. G., Kopin, I. J.: Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neural function in man. *Life Sci.* **18**: 1315-1326, 1976.
- 9) Rowell, L. B.: Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol. Rev.* **54**: 75-159, 1974.
- 10) Reed, W. A., Manning, R. T., Hopkins, L. T. Jr.: Effects of hypoxia and hyperthermia on hepatic tissue of the dog. *Am. J. Physiol.* **206** (6): 1304-1308, 1964.
- 11) Burger, F. J.: The effect of hyperthermia on serum enzyme activity. *S. Afr. Med. J.* **44**: 889-901, 1970.
- 12) Edholm, O. G., Fox, R. H., Macpherson, R. K.: The effect of body heating on the circulation in skin and muscle. *J. Physiol.* **134**: 612-619, 1956.
- 13) 長坂鉄夫, 平田耕造, 布村忠広: 人手指の局所的加温によって誘発された血管収縮への動脈吻合の寄与 (abstract).

The Effect of Total Body Hyperthermia on Organ Blood Flow

Akira Tanaka, Masato Masutani and Tosie Noumi

Department of Anesthesiology, Tottori University,
School of Medicine, Yonago, Japan.

This work was done to evaluate the changes of the organ blood flow during hyperthermia (41°C). Eleven mongrel dogs were anesthetized and warmed up to 41°C by means of surface warming as well as trans-airway warming. Organ blood flow was measured by radio-active microsphere method.

1) The organ blood increased in brain, left ventricular myocardium and ventricular septal myocardium at 41°C, but did not change in liver, kidney, stomach, small intestine and large

intestine, However, organ blood flow decreased in spleen, rectum, muscles and skin.

2) No significant co-relation were observed between changes of the organ blood flow and plasma catecholamin level.

3) Significant reduction of the blood flow in portal organs suggests that hypoperfusion of the liver as well as the direct heat injury may play an important role as a major factor in the development of liver damage during hyperthermia.

Key words: Total body hyperthermia, Organ blood flow, Norepinephrine, Epinephrine