

(81)

氏名(生年月日)	スミ 住	ヅ 田	メグミ 恵
本 籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第1809号		
学位授与の日付	平成9年12月19日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	TNF- $\alpha$ and endotoxin serum levels in cancer patients undergoing intraperitoneal hyperthermic perfusion (消化器癌患者に対する腹腔内温熱灌流療法における TNF- $\alpha$ とエンドトキシンの動態に関する研究)		
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 英弘 (副査) 教授 香川 順, 村木 篁		

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

進行性消化器癌の治療のひとつに腹腔内温熱療法(intraperitoneal hyperthermic perfusion: IPHP)がある。この治療法の抗癌作用の機序はいまだ明らかにはされておらず、その安全性についても十分な検討はなされていない。著者らは IPHP の生体に与える影響について免疫学的手法を用いて検討した。

#### 〔対象および方法〕

対象は、進行性消化器癌患者11例とした。IPHP による体温上昇を防ぐため、表面冷却による低体温麻酔を用いた。外科的侵襲のみ、低体温の付加、IPHP 直後、翌日(IPHP 後12時間)の4時点で肺動脈血を採取し、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法で TNF- $\alpha$  を、limulus amoebocyte lysate assay (endospey) 法でエンドトキシンを測定し、同時に末梢動脈血より、pH, base excess (BE), 白血球数, 血小板数を測定した。統計処理は、one-way ANOVA, Dunnet's test を用いた。

#### 〔結果〕

肺動脈血の血清 TNF- $\alpha$  濃度が IPHP 終了時、他の測定点に比較して有意に上昇していた ( $42.8 \pm 26.6$  pg/ml: mean  $\pm$  SD)。エンドトキシンはすべての測定点で基準値以下だった。低体温による影響は統計学的に有意なものは認められなかった。IPHP を施行することにより、pH, BE は IPHP 直後から代謝性アシ

ドーシスを呈した。白血球数は翌日有意に増加し、血小板数は直後より有意に減少した。

#### 〔考察〕

実験的高体温では、皮膚の血流が増加するとそれを代償するために腸管の血流が減少し、腸管から門脈へエンドトキシンが漏れてマクロファージ等を刺激し、TNF- $\alpha$  の産生が誘導されることが知られている。今回、IPHP を施行すると、エンドトキシンを介することなく内因性 TNF- $\alpha$  が血流中に増加すること、外科的侵襲のみでは増加しないことが示された。代謝性アシドーシスは末梢循環不全や組織での酸素需要増大に対し嫌気性代謝が起こり、乳酸、ピルビン酸が上昇したことにより生じる。血小板減少は、TNF- $\alpha$  が血小板活性化因子 (PAF) 産生を誘導することによると思われる。実験的に TNF- $\alpha$  を投与すると thromboxane B の分泌を刺激し、白血球の血管内皮細胞への接着を加速するため白血球減少症が生じるといわれるが、本研究ではむしろ増加した。白血球数は TNF- $\alpha$  の動向のみならず様々な要因により影響を受けると考えられる。

#### 〔結論〕

IPHP は代謝性アシドーシス、白血球増多、血小板減少を起こし、無菌性全身性の過剰な炎症反応 (aseptic SIRS) を誘導したが、いずれも致死的なものではなかった。これらの生体反応のメディエーターとして、内因性 TNF- $\alpha$  が重要であり、その産生はエンドトキ

シン刺激によらない可能性が示された。

## 論文審査の要旨

末期の悪性腫瘍に対する高温療法の有効性は確立されているが、45°C以上の高温の生体に対する影響に関しては不明の点が多い。しかも局所加温、全身冷却という複雑なストレスに対する生体の反応についての研究はほとんどみられない。本研究は臨床実験で免疫学的手法を用い、腹腔内高温療法が無菌性全身性の過剰な炎症反応を誘導する可能性を示唆したことは、麻酔管理上からも価値ある研究であると思われる。今後更にこの研究が継続発展されることを期待したい。

### 主論文公表誌

TNF- $\alpha$  and endotoxin serum levels in cancer patients undergoing intraperitoneal hyperthermic perfusion (消化器癌患者に対する腹腔内温熱灌流療法における TNF- $\alpha$  とエンドトキシンの動態に関する研究)

International Journal Hyperthermia Vol 12 No 5, 607-615頁(1996年10月発行)Sumida M, Isawa E, Kobayashi K, Inaba H, Fujimoto S

### 副論文公表誌

- 1) Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery (腹腔内温熱化学灌流療法と外科手術を組み合わせた治療を受けた

腹膜播種のある胃癌患者の死亡率の改善に関する研究). Cancer 79(5) : 884-891(1997)Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K,

Toyosawa T, Isawa E, Sumida M, Ohkubo H

- 2) 腹腔内温熱灌流における部位別体温の比較. 麻酔 44(11) : 1472-1476 (1995) 伊澤英次, 住田 恵
- 3) 全身麻酔中に出現した房室接合部調律の解析. 日臨麻会誌 14(6) : 499-507 (1994) 住田 恵, 伊澤英次
- 4) 低体温麻酔下の腹腔内温熱灌流における循環動態. 麻酔 43(11) : 1693-1700 (1994) 伊澤英次, 住田 恵
- 5) 複数の脳神経障害を合併したラムゼイハント症候群 3 例. ペインクリニック 13(5) : 671-673 (1992) 伊澤英次, 住田 恵