The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	微小血管系に対する放射線と温熱併用効果に関する研究 1. 小腸微小血管系に対する温熱効果
Author(s)	高麗, 文晶
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(7), p. 727-732
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17357
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

微小血管系に対する放射線と温熱併用効果に関する研究

1. 小腸微小血管系に対する温熱効果

徳島大学医学部放射線医学教室（主任：河村文夫教授）
高 麗 文 晶

（昭和54年12月28日受付）
（昭和55年2月13日最終原稿受付）

Studies on the combined effects of irradiation and heat on the fine vasculature

1. The effects of hyperthermia on the fine vasculature of the small intestine

Fumiaki Kohrai
Department of Medical Radiology, School of Medicine, The University of Tokushima

Research Code No.: *499*
Key Words: *Hyperthermia, Small intestine, Fine vasculature*

The microangiographic changes on the fine vasculature of the small intestine of mice by hyperthermia were reported.

1) On the microangiogram of villi in the small intestine immediately after heating at 36°C～38°C for 30 minutes, no changes of capillaries were observed. Immediately after heating at 42°C for 30 minutes, partial narrowing or dilatation of the capillaries in the small intestine and irregularity of the networks were observed. Immediately after heating at 44°C for 30 minutes, stenosis and dilatation of the capillaries, exudation at the distal end of villi and irregularities of capillaries networks were observed. Immediately after heating at 46°C for 30 minutes, edema and haemorrhage on the small intestinal loops were observed.

2) Immediately after heating at 42°C for 60 minutes, the dilatation and extravascular exudation of the capillary was observed at the distal end of villi of the small intestine. The increase of the heating time cause severe injuries of the capillaries.

3) The fine vasculature of the small intestine were heat sensitive.

細胞の増殖能障害に対する温熱の効果は古くより実験腫瘍，培養細胞などについて検討され，温熱処理によって細胞の増殖抑制[1)2)]，実験腫瘍の治療が可能であること[3)4)]が確かめられているが，癌の治療に重要な周囲正常組織に対する温熱処理による障害については，皮膚，軟骨[5)]等を除き研究は少ない[6)]．

放射線治療効果の増強のために，腫瘍の放射線感受性を高める修飾因子の一つとしても温熱併用が重視されている．温熱単独では殆ど影響を与え

ない程度の温熱処理により照射の効果を高めることがあり，培養細胞，実験腫瘍に有効であるという報告[4)6)]が多い．

教室においては，放射線治療時における温熱処理の基礎的検討として，腫瘍細胞の移植率，移植腫瘍の増殖に対する放射線照射と温熱処理の効果を検討し報告してきた[7)]．

今回は，実験小動物に対する加熱法として適当な温浴法を用いて，腹部の癌の治療制限因子となる小腸，特に，小腸微小血管系に対する温熱処理の影響を検討した．

実験方法

実験動物として体重約 20g の ddY 系マウス雄を用いた．実験マウスは固型飼料（オリエンタル MF）及び水にて飼育した．

マウスはネンブタール腹腔内麻酔後開腹し，小腸を取り出し，生理食塩水の温湯槽に浸し温熱処理を行った．マウス小腸の温浴時の槽内の温度変化は±0.1℃ 以内であった．

処理温度の影響は，30分の温熱処理時間にて，浴槽内温度を36℃，38℃，40℃，42℃，44℃ 及び46℃として検索し，処理時間の影響は，処理温度を42℃ として，処理時間を15分，30分及び60分と変化して検討した．温熱処理後の時間的経過をみるために，温浴処理を行った腸管は腹腔内に整復して腹壁を縫合し，42℃ 30分処理の直後，1日後，3日後及び7日後の小腸微小血管系の変化を検索した．

小腸微小血管系の造影は墨汁法[8)]により実施した．マウスを背臥位にて開胸し，左心室より40℃に加温した3％ゼラチン加墨汁2cc を定圧120 mmHg にて注入した．注入後小腸を摘出し，冷蔵庫にて冷却し，10％ホルマリンにて1日間固定した．標本はアルコール脱水後パラフィンに包埋し，厚さ50μ の組織標本を作製した．血管造影は一群につきマウス10匹を使用した．

実験結果

1．正常マウス小腸微小血管像

墨汁法によるマウス小腸微小血管像は，絨毛先端部では5μ 程度の内径を有する毛細血管が規則正しい網目構造を形成し，絨毛中心部の1～2本の静脈から固有粘膜層の静脈叢に注ぐ構造が認められる（Fig. 1）．

2．処理温度の影響

36℃ 30分の温熱処理後の小腸微小血管は，絨毛先端部ではほぼ同一の内径を有する毛細血管が規則正しい網目構造を形成し，無処理の正常マウスとの差を認めなかった（Fig. 2）．

38℃ 30分の温熱処理でも，小腸微小血管像は無処理群と殆ど差を認めなかった．

40℃ 30分の温熱処理では，小腸微小血管は絨毛先端部の毛細血管の内径が不整になり，部分的な狭窄，及び一部に7μ 程度までの拡張を認める（Fig. 3）．

42℃ 30分の温熱処理により絨毛先端部の毛細血管は一部10μ までに拡張し，又，近位端の部分的な狭窄も増強している．一部微小血管に蛇行性走行異常が認められる．墨汁コロイドの血管外滲出も認められる（Fig. 4）．

44℃ 30分の温熱処理では，小腸微小血管の10μ 程度の拡張が広い範囲に認められ，蛇行性走行異常も増強し，墨汁コロイドの血管外滲出が明らかに認められる（Fig. 5）．

46℃ 30分の温熱処理では，腸管の表面に多数の出血巣が認められ，血管造影は不可能であった（Fig. 6）．

36℃及び38℃30分の温熱処理では小腸微小血管には殆ど変化は認められないが，40℃30分処理にてわずかの部分的狭窄及び拡張が認められ，42℃ 30分，44℃30分の温熱処理にて部分的狭窄及び拡張が増強し，毛細血管の蛇行性走行異常及び血管外滲出が認められた．46℃30分の温熱処理では，出血のため血管造影は不可能であった．

3．処理時間の影響

42℃の15分温熱処理では，小腸微小血管は絨毛先端部及び近位端の毛細血管の内径が不整になり，部分的狭窄及び軽度の拡張が認められる．

42℃30分温熱処理にて小腸微小血管の内径は更に不整になり，絨毛先端部の拡張及び狭窄は増強し，近位端の狭窄も強くなり，蛇行性走行異常も

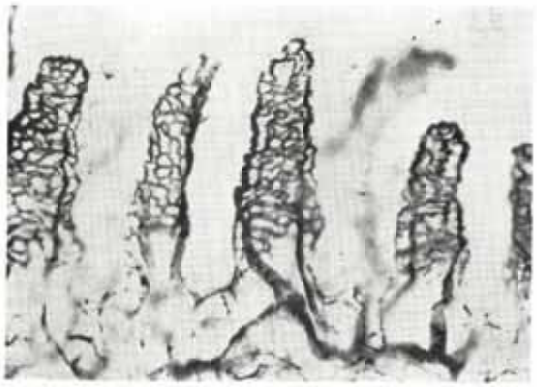

Fig. 1 Microangiogram of the small intestine of a normal mouse.

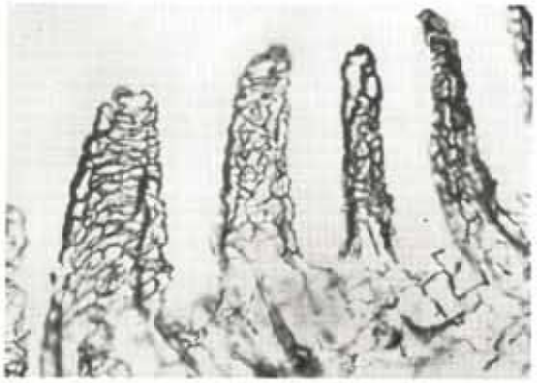

Fig. 2 Microangiogram of mouse small intestine immediately after heating at 36°C for 30minutes.

Fig. 3 Microangiogram of mouse small intestine immediately after heating at 40°C for 30minutes.

Fig. 4 Microangiogram of mouse small intestine immediately after heating at 42°C for 30minutes.

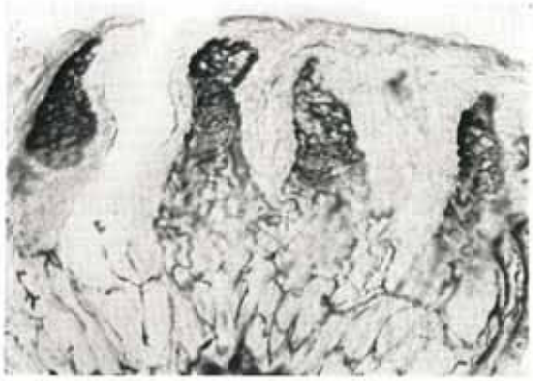

Fig. 5 Microangiogram of mouse small intestine immediately after heating at 44°C for 30minutes.

Fig. 6 Photograph of mouse small intestine immediately after heating at 45°C for 30minutes.

Fig. 7　Microangiogram of mouse small intestine immediately after heating at 42℃ for 60minutes.

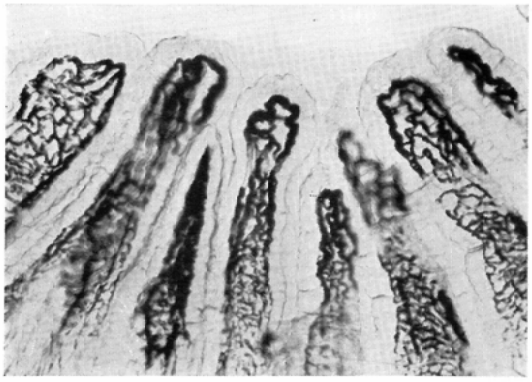

Fig. 8　Microangiogram of mouse small intestine three days after heating at 42℃ for 30minutes.

認められる.

42℃60分の温熱処理では，小腸微小血管の全体に蛇行性走行異常及び絨毛先端部の広範囲に10～15μ の拡張が認められ，墨汁コロイドの血管外滲出を認め，全体に嚢状を呈している (Fig. 7).

処理時間が長くなると小腸微小血管は拡張が著明となり，蛇行性走行異常及び墨汁コロイドの血管外滲出を認めるようになる.

4.　温熱処理後の経時的変化

42℃30分の温熱処理の直後では小腸微小血管系の内径は不整で，絨毛先端部の拡張及び狭窄が認められ，近位端の狭窄及び蛇行性走行異常が認められる.

42℃30分の温熱処理後24時間にては，小腸微小血管の内径は不整で絨毛先端部の拡張及び狭窄が混在するも，処理直後の変化と比べ変化は軽度となっている.

42℃30分の温熱処理後3日にては，小腸微小血管の内径はわずかに不整で，処理後1日の変化に比べ更に軽度となっていた (Fig. 8).

42℃30分の温熱処理後7日では，絨毛先端部近くで軽度の拡張及び狭窄を認める以外に変化を認めなかった.

42℃30分の温浴では，小腸微小血管系の変化は温熱処理直後が最も強く，時間経過と共に変化は軽減していた.

考　察

マウス小腸微小血管系に対する温熱処理の影響を墨汁法により検討した．温熱処理の影響は，38℃30分処理にては殆ど正常と差を認めなかったが，40℃30分処理にて小腸微小血管の部分的狭窄と拡張が軽度に認められ，42℃30分処理では拡張が著明となり，44℃30分処理では変化は高度となり血管外滲出が認められ，46℃30分処理では腸管表面の出血が著明で，血管造影は不可能であった.

Song は，皮膚血管系において43℃1時間の温熱処理により，血管内腔容積の2.9倍の増加と血管透過性の3.6倍以上の増強を認め，筋肉内血管系でも1.6倍の血管内腔容積の増加と2.5倍の透過性の増強をみている[9].

微小血管系に対する温熱処理の効果は，処理後早期にみられる拡張と血管外滲出で，40℃30分処理においてすでに認められ，43℃～44℃，30分～60分処理では変化は極めて高度となる.

細胞レベルにおける温熱処理の影響は種々なる腫瘍系で観察され[1)10)]，細胞増殖能は42℃～45℃の温度で障害され，温度上昇に対し細胞増殖能は指数関数的に減少する[1)].

加熱温度を1℃上昇させた場合に増殖能障害を同じ程度にする加熱時間は半分となり[4)]，これより細胞増殖能障害に対する活性化エネルギーは

140Kcal/mol 程度と計算される[6].

担癌動物において，44℃30分の温熱処理により，移植腫瘍の大半に治癒がみられるとの報告がある[3]．組織学的には，移植腫瘍は局所温熱処理により，処理中あるいは直後に浮腫を伴ったうっ血が起こり，1～数週間以内に腫瘍の硬化と縮小がみられるという[4]．腫瘍内血管の変化は，血管内腔容積，透過性ともに，皮膚，筋肉に比し温熱処理による変化が少ないとの報告がある[9].

マウス下肢の皮下移植腫瘍において，44℃30分の温熱処理により移植腫瘍の大半が治癒したが，下肢脱落を起こすには200分以上の処理が必要で，腫瘍の温度感受性が高かったとの報告[3]もみられるが，Suit は，移植腫瘍のジアテルミーによる局所加熱により，組織耐容量である42.5℃90分処理あるいは43.5℃60分処理により移植腫瘍の1/4の症例のみに局所治癒が得られたと報告している[11].

正常組織における処理時間と温度との関係は，幼若ラットの尾椎の成長阻止を指標とした結果では，処理時間を2倍に延長することにより温度の1℃上昇と同じ結果が得られたという[5].

下半身の温湯加熱による温熱処理の小腸死の実験において，腹腔内温度43℃60分の処理のみにより，6時間以内に50％の死亡がみられたが，この致死の原因は粘膜障害ではないと報告されている[12]．小腸に対する43℃60分の温熱処理は本実験における44℃30分の処理に相当し，この際の小腸微小血管系にみられた高度の変化を考慮すると，下腹部加熱による致死の原因として血管系の障害が重視される.

放射線照射と温熱処理の併用は，生体内における腫瘍細胞の破壊が，正常組織にわずかの障害しか起こさないような加熱処理で放射線効果が増強されることが期待されている.

Robinson らは，C3H 乳癌腫瘍を使用した実験で，皮膚に対する温度効果（TER：Thermal Enhancement Ratio）と比較して，温熱併用による治療効果比は，41℃で1.2，42℃で1.8，43℃では2.1に向上すると報告している[13].

マウスにおける致死効果（$LD_{50/30}$）についての実験では，300～800rad の照射と温熱併用では，41.5℃の処理では照射単独と殆ど差はないが，42℃の温熱併用では数時間以内に殆ど全てのマウスは死亡したという[10].

ラットの放射線脊髄炎に対する全身温熱併用の影響として，2,000rad の照射単独では脊髄炎の発生はみられなかったが，2,000rad 照射と42℃30分の温熱併用により50％以上に脊髄麻痺の発生が報告されている[14].

小腸死を指標としたマウス $LD_{50/5}$ の実験では，Thermal Enhancement Ratio は，照射単独に比し，41.8℃1時間で1.2，42.1℃1時間で1.6となったが，腹腔内温度42.3℃の1時間処理単独で10％のマウスのみが生き残り，実験不能であったと報告されている[12].

組織障害に対する温熱併用による放射線効果の増強は，温度及び処理時間のわずかの変化に対し大きく変化する[1)10)12)15)].

腫瘍に対する温熱併用として42℃～43℃の30分～60分処理が用いられているが[4)7)16)]，放射線治療の制限因子となる脊髄，小腸などの臓器，あるいは小腸微小血管系において，42℃30分の温熱併用がすでにかなりの変化を起こしていることより，表在性腫瘍を除き，放射線治療に温熱を併用することは慎重でなければならないと考える.

結　論

マウスの小腸微小血管系に対する温熱処理の影響を墨汁法により検討した.

1．36℃～38℃30分の温熱処理では小腸微小血管には殆ど変化は認められないが，40℃30分処理にてわずかの部分的狭窄及び拡張が認められ，42℃30分，44℃30分の温熱処理にて部分的狭窄及び拡張が増強し，毛細血管の蛇行性走行異常及び血管外滲出が認められた．46℃30分の温熱処理では腸管表面の出血が著明で，血管造影が不可能であった.

2．処理温度を一定の42℃とし，処理時間を15分，30分，60分と延長するにつれて小腸微小血管の部分的狭窄及び拡張が著明になり，60分処理で

は走行異常，壁透過性の亢進が認められた．

3．42℃30分の温熱処理後の小腸微小血管系の変化は処理直後に強く認められ，1日後，3日後，7日後と，時間の経過と共に変化は軽度となっていた．

文　献

1) Leith, J.T., Miller, R.C., Gerner, E.W. and Boone, M.M.: Hyperthermic potentiation. Cancer, 39: 766—779, 1977
2) 御園生圭輔：「オイドリナ」ニ対スル熱作用ニ就イテ，附．「エックス」線作用トノ比較．日本医放会誌，4：155—199, 1943
3) Crile, G.: The effect of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. Cancer Res., 23: 372—380, 1963
4) Overgaard, J.: The effect of local hyperthermia alone, and in combination with radiation, on solid tumors. (In) Cancer therapy by hyperthermia and radiation. pp. 49—61, 1978, Urban & Schwarzenberg, Baltimore
5) Morris, C.C., Myers, R. and Field, S.B.: The response of the rat tail to hyperthermia. Brit. J. Radiol., 50: 576—580, 1977
6) Field, S.B.: The response of normal tissues to hyperthermia alone or in combination with X-rays. (In) Cancer therapy by hyperthermia and radiation. pp. 37—48, 1978, Urban & Schwarzenberg, Baltimore
7) 竹川佳宏，藤原寿則，麻植淳治，長瀬正彦，秋山　元，渡辺紀昭，高麗文晶，矢部　勇，嶋津秀樹，吉田秀策：放射線治療における温熱併用療法の経験．癌の臨床，24：958—964, 1978
8) 藤原寿則：正常組織に対する放射線の作用，2．腎毛細血管に対する作用．日本医放会誌，29：547—552, 1969
9) Song, C.W.: Effect of hyperthermia on vascular functions of normal tissues and experimental tumors. J. Natl. Cancer Inst., 60: 711—713, 1978
10) Hofer, K.G., Choppin, D.A. and Hofer, M.G.: Effect of hyperthermia on the radiosensitivity of normal and malignant cells in mice. Cancer, 38: 279—287, 1976
11) Suit, H.D.: Hyperthermic effects on animal tissues. Radiology, 123: 483—487, 1977
12) Field, S.B., Hume, S.P., Law, M.P. and Myers, R.: The response of tissues to combined hyperthermia and X-rays. Brit. J. Radiol., 50: 129—134, 1977
13) Robinson, J.E., Wizenberg, M.J. and Mc Cready, W.A.: Radiation and hyperthermal response of normal tissue in situ. Radiology, 113: 195—198, 1974
14) Miller, R.C., Leith, J.T., Veomett, R.C. and Gerner, E.W.: Potentiation of radiation myelitis in rats by hyperthermia. Brit. J. Radiol., 49: 895—896, 1976
15) Myers, R. and Field, S.B.: The response of the rat tail to combined heat and X-rays. Brit. J. Radiol., 50: 581—586, 1977
16) Muckle, D.S. and Dickson, J.A.: Hyperthermia (42°C) as an adjuvant to radiotherapy and chemotherapy in the treatment of the allogeneic VX2 carcinoma in the rabbit. Brit. J. Cancer, 27: 307—315, 1973