

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3577550号
(P3577550)

(45) 発行日 平成16年10月13日(2004.10.13)

(24) 登録日 平成16年7月23日(2004.7.23)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 N 5/06

F I

A 6 1 N 5/06

A

請求項の数 8 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平6-524488	(73) 特許権者	キャンサー・リサーチ・インスティテュート
(86) (22) 出願日	平成6年4月26日(1994.4.26)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1002
(65) 公表番号	特表平9-501327		2 ニューヨーク フィフス・アベニュー
(43) 公表日	平成9年2月10日(1997.2.10)		681
(86) 国際出願番号	PCT/US1994/004593	(74) 代理人	弁理士 北村 修一郎
(87) 国際公開番号	W01994/024952		(72) 発明者
(87) 国際公開日	平成6年11月10日(1994.11.10)		ロビンズ, エイチ, イアン
審査請求日	平成12年11月27日(2000.11.27)		アメリカ合衆国 ウィスコンシン 537
(31) 優先権主張番号	08/053,883		92 マディソン ハイランド・アベニュー
(32) 優先日	平成5年4月27日(1993.4.27)		600
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 全身高体温発生装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者の体温を加湿環境下において上昇させる全身高体温発生装置であって、

(a) 前記患者の頭部を除いて、前記患者の全身を囲う筒状チャンバ、

(b) 前記筒状チャンバを加湿する手段

(c) 前記患者を最高41.8 にまで効果的かつ再現可能に加熱する高発熱仕上を有する複数の直列状態に隣接配置されたコイル手段であって、前記コイル手段の夫々は分離された流体入り口及び流体出口を有している、

(d) 前記コイル手段の夫々を通過する加熱された流体を、連続的に循環させる加熱容器手段を有する全身高体温発生装置。

【請求項2】

前記高発熱仕上りが、つや消し黒色塗装である請求項1に記載の全身高体温発生装置。

【請求項3】

前記加熱容器手段は前記加熱された流体の前記温度を65 以下に維持する手段を備えている請求項1に記載の全身高体温発生装置。

【請求項4】

前記コイル手段は、前記高発熱仕上を施したスカラップ状表面を形成している請求項1に記載の全身高体温発生装置。

【請求項5】

前記スカラップ状表面が非スカラップ状の平坦な表面の1.57倍の表面積を有する請求項4

に記載の全身高体温発生装置。

【請求項 6】

前記加熱された流体は水である請求項 1 に記載の全身高体温発生装置。

【請求項 7】

前記加熱された流体は油である請求項 1 に記載の全身高体温発生装置。

【請求項 8】

前記コイル手段が銅である請求項 1 に記載の全身高体温発生装置。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、全身高体温を誘発させる全身高体温発生装置に関する。

10

発明の背景

高体温療法は、古代より、癌等の様々な病気に適用されてきた。過去20年間、腫瘍性疾患の治療における高体温療法の臨床上的利用を支持する証拠が、実験データによって提供されている。癌の治療様相としての高体温療法の可能性は、最初、いくつかの種類の癌細胞が、これらに対応する正常な細胞よりも41℃を越える温度に対してより敏感であることが観察された後に、予測された（ジョヴァネラ，ピー・ディ（Giovannella,B.D.）他 Cancer Res.33:2568 - 2578（1973），ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Cancer Res.43:4951 - 4955（1983）及びフレンチェ，エム（Flentje,M.）他 Cancer Res.44:1761 - 1766（1984））。

更にこれらの研究を越えて、高体温療法が、麻酔薬（ヤトヴィン，エム・ビー（Yatvin,M.B.）他 Science 205:195 - 196（1979）、ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他

20

Cancer Res.43:3187 - 3191及びロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Cancer 54:2831 - 2835（1984）や、化学療法剤（コーヘン，ジェイ・ディ（Cohen,J.D.）他 Cancer Letters 44:205 - 210（1989），ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Cancer Res.48:6587 - 6592,ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 AACR abs.31（1990）及びロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Cancer Res.44:4878 - 4883（1984））や、インターフェロン（ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Cancer Res.44:4878 - 4883（1984），グローヴマン，ディ・エス（Groverman,D.S.）他 Cancer Res.44:5517 - 5521（1984），及びロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Cancer Res.49:1609 - 1615（1989）や、更に、放射線（リー，ジー（Li,G.）他 Radiat.Res.67:491 - 501（1976），ミヴェッチ，エヌ・エフ（Mivechi,N.F.）他 Cancer 51:38 - 43（1983），スティーヴス，アール（Steeves,R.）他 Int.J.Radiation Biology 52:935 - 947（1987），ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.15:427 - 531（1988）及びロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.,18:909 - 920（1990）等の薬と併用することができるという前臨床試験による証拠や臨床上的提案もある。実験室での研究により、高体温による抗腫瘍活動が繰り返し実証されてきた（ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）,B.C.Decker,Philadelphia,PA pgs.371 - 373（1988））。

30

現在の全身高体温を発生するための放射熱技術は、電気加熱コイルによって被覆された金属筒体から発生するエネルギーを利用するものである。過去およそ10年間使用されてきたこの装置は、米国特許第4,501,275号に記載されている。しかしながら、この'275特許に記載されている装置と、実際に使用されている装置との間には1つの大きな違いがある。'275特許に記載されている装置は、患者の周囲の空気を加湿するための手段を有していないが、実際に使用されている装置はこの手段を有する。

40

患者の周囲の空気を加湿する手段を備えた前述の放射熱発生装置が、もっぱら、癌患者において全身高熱を発生するための臨床試験に使用されている（ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Cancer Res.45:3937 - 3944（1985），ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 IEEE/Engineering in Medicine and Biology Society,シカゴ,9月（1985）及びロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 in J.Overgaard（ed）,Taylor and Francis,ロンドン及びフィラデルフィア,pg.269 - 272（1984））。例えば、この装

50

置は、インターフェロンによる（ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Cancer Res.49:1609 - 1615（1989）、非小細胞（non - small cell）肺癌の局所放射線療法（ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.15:427 - 531（1988）、化学療法（ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Cancer Res.48:6587 - 6592（1988）及びロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 AACRabs.31（1990）、低級腫瘍に対する全身照射（TBI）（ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.,18:909 - 920（1990）及び切除全身照射（ablative TBI）（ロビンズ，エイチ・アイ（Robins,H.I.）他 The Cancer Journal 1:180 - 183（1986）による治療を受けている癌患者において全身体温を誘発させるために使用されている。この装置は、従来の全身体温発生装置に対して改善されたものであるが、この装置にはまだ多数の欠点がある。

10

第1に、放射熱源が電気、即ち、加熱ケーブルであるため、温度の制御が困難であり、この機械の較正も困難で時間がかかる。放射熱装置の較正の問題は、その加熱ケーブルの実際の表面放熱温度を測定する能力に限界があることによる。

第2に、放射表面が平滑であるため、放射熱交換の全体の効率が最適以下である。その結果、この装置は、比較的高い温度で比較的長い時間作動させなければならず、これによって患者に不快感と心臓に対するストレスを与える可能性がある。

従って、較正が簡単で、温度安定性に優れ、低い表面温度でしかも、高い放射熱交換効率で作動できる全身体温発生装置が求められている。

発明の要旨

20

本発明は、較正が簡単で、温度安定性に優れ、低い表面温度でしかも、高い放射熱交換効率で作動できる全身体温発生装置を提供するものである。

より詳しくは、本発明は、表面から放射熱を発生する手段を備え、患者の体温を、加湿環境において、最高41.8℃まで上昇させるための改良式全身体温発生装置であって、流体によって加熱された前記表面から放出される放射熱を使用することを改良点とする装置を提供するものである。

この目的を達成するための本発明の全身体温発生装置の特徴構成は、請求項1に記載してあるように、患者の体温を加湿環境下において上昇させる全身体温発生装置であって、（a）前記患者の頭部を除いて、前記患者の全身を囲う筒状チャンバ、（b）筒状チャンバを加湿する手段、（c）前記患者を最高41.8℃にまで効果的かつ再現可能に加熱する高発熱仕上を有する複数の直列状態に隣接配置されたコイル手段であって、前記コイル手段の夫々は分離された流体入り口及び流体出口を有している、（d）前記コイル手段の夫々を通過する加熱された流体を、連続的に循環させる加熱容器手段を有する点にある。上記特徴構成において、請求項2に記載されているように、前記高発熱仕上は、つや消し（flat）黒色塗装であることが好ましく、

30

更に、請求項3に記載されているように、前記加熱容器手段は前記加熱された流体の前記温度を65℃以下に維持する手段を備えていることが好ましく、

更に、請求項4に記載してあるように、前記コイル手段は、前記高発熱仕上を施したスカラップ（扇）状表面を形成していることが好ましく、

更に、請求項5に記載してあるように、前記スカラップ状表面が非スカラップ状の平坦な表面の1.57倍の表面積を有することが好ましく、

40

更に、請求項6、7に記載してあるように、前記加熱された流体は水又は油であることが好ましく、

更に、請求項8に記載してあるように、前記コイル手段が銅であることが好ましい。

【図面の簡単な説明】

図1は本装置の概略立面図、

図2は使用状態にある本装置の端面図、

図3はコイルの概略斜視図、

図4は前記コイルのターンを部分断面図、

図5は流体流の概略図、

50

図6は従来の放射熱装置の斜視図、

図7及び図8は本発明の高体温誘発装置によって処置した犬の時間 - 温度グラフである。

発明の詳細な説明

図1は、患者において全身体温を誘発させるための本発明の装置10を示す。この装置10は、フレーム30に搭載された筒状チャンバ21を形成する筒状ハウジング20を有する。

この筒状ハウジング20は、外側断熱層22と、互いに直列状態に配置され、かつ夫々が流体入口24と出口25とを備えた4つのコイル状金属チューブ23からなる中間層と、最大放出を容易にする高温塗装からなる内側層26とを有する。

加湿装置40により、前記筒状チャンバ21には、装置の後壁11に設けられた入口ポート（図示せず）を介して、殺菌加湿ミストが供給される。

10

液体は、流入マニホールド24と流出マニホールド25とを介して、前記4つの直列配置されたコイル23の夫々を通して、向流形流通システム中を循環する。図5は、銅コイルの様々な断面間の前記液体向流流通システムを示す垂直方向略図である。

容器51の中の流体は、所望の温度にまで加熱され、その後、液浸式循環装置52によって、前記流入マニホールド24へと送り込まれ、ここで、流体は該流入マニホールドの個々の流入口を通じて前述の4つの直列配置されたコイル23に流入する。流体は直列配置されたこれらコイルのそれぞれを通して循環し、次に、前記流出マニホールド25の夫々の流出口を通して流出し、ここで流体は前記容器51と戻る。これが連続したプロセスである。

カート60は、複数の脚62によって支持された平坦ストレッチャ61から構成されている。尚、前記脚はその1つのみを図示する。ベアリング63によって、前記装置10内において前記

20

カートをスライドする手段が提供される。

処置されるべき患者は、前記ストレッチャ上に横たわり、このストレッチャが前記筒状チャンバ内にスライド移動される。前記加熱チャンバ内には、患者がチャンバの内側熱放射面に接触することを防止するために非伝導性のプラスチックネットが設けられている。治療中の患者を最大限観察できるように、工業規格40ワットの電球が、装置の後壁に組み込まれている。前記装置の頭部には、二つの断熱性のプレキシガラス製のドアが設けられている。これらのドアによって、患者の頭を、常時、加熱チャンバの外側に維持することができる。更に、前記ドア構造には、患者の首の周りにフィットするソフトカラーが組み込まれており、これによって閉鎖したシステムを構成している。

前記デジタル液浸式循環装置は、患者の処置の約12時間前に所望の温度に設定される。前記デジタル液浸式電算機を読み取ることによって、流体温度が維持されモニタされる。

30

前記加熱段階中において、前記高体温発生装置は、前記デジタル液浸式循環装置によって作り出された流体温度によって直接的に決められる設定温度に維持される。前記計算機の温度設定は、65以下で、好ましくは、標準的な治療用としては60 ± 0.5 である。前記高体温発生装置が患者において発生させることのできる温度範囲は、37 から42 までである。最も好ましくは、患者の温度は、41.8 にまで加熱される。患者の温度は、当該技術において周知の手続きを使用してモニタされる。前記加熱段階の後、即ち、患者が目標温度を達成した後、前記ストレッチャを引き出すことによって患者を高体温発生装置から退避させ、この患者を、当該技術において周知の手続きによって蒸気/熱バリアでカバーする。ここに、その全部を参考文献として添付するロビンズ（Robins）他 Cancer Research, 45: 3937 - 3944 (1985) 参照。患者がピーク温度、即ち、例えば41.8 にある時、その体温を維持するのは、前記高体温発生装置ではなく、患者自身の増大した新陳代謝率である。

40

一好適実施例において、前記全身体温発生装置のコアは、銅のチューブ（外径5/8"、Lタイプ、内径1/2"、内壁厚0.040"）から構成された200×61cmのコイルからなる。このコイルは、スカラップ状面を形成し、これによって、平滑な面に比較して、放射熱発生面の表面積を1.57倍に増加させている。前記コイルは、互いに端部同士で接続された4つの副部分に分割されている（それぞれの副部分は100フィートのチューブ断面から展開された32のターンからなる）。前記4つの部分は、それぞれ別個の流体流入口と1つの共通の流体流出口とを有する。コイルのループ間の金属と金属との間の接触と、効果的に設計され

50

た前記流入口と流出口とによって向流式熱流通システムが形成されている。前記コイルの外表面と端部との断熱ライニングが、更に、本システムの優れた熱安定性に寄与している。熱の損失が最小であることと、前述したその他の特徴構成により、コイルに沿った温度勾配が無視できるレベルにまで減少される。流体と銅チューブとの質量と、総合的断熱構成とにより、本システムの熱「慣性 (inertia)」はかなりのものであり、その結果、その温度安定性は際だったものである。

前記銅コイルの表面は、コイル表面と患者との間の熱交換を最大にするために、高温 - 高発熱仕上げ、即ち、つや消し (flat) 黒色に塗られている。

前記流体の加熱と供給とは、共に、Neslab model EX - 810D液浸式循環装置 (Neslab Instruments, Newington, NH) によって行われる。この液浸式循環装置は、800ワットのヒータ (115ボルト、60Hz, 11アンペア) を備え、 ± 0.1 の温度安定性と毎分12リットルの供給率 (17'ヘッド) を有している。

2つのDevilbiss 65超音波噴霧器 (ペンシルヴァニア ソマーセットのデヴィルスビス・カンパニー (Devilbiss Company)) の使用に基づく加湿システム、前記高体温装置の後壁に設けられた殺菌加湿ミスト用の2つの流入ポートによって、蒸発による大きな熱損失を回避するのに適当な、90~100%の湿度が提供される。湿度百分率は、前記高体温発生装置の性能に決定的な影響を与えるものではない。実際には、最初の10分後に、湿度は100%になる。

前記高体温発生装置は、ステンレス鋼フレームによって支持されたステンレス鋼シートからなる主ハウジングを有する。これは、掃除と殺菌が容易にできるように構成されている。

本発明の高体温発生装置は、前記流体、即ち、水、最も好ましくは油、の比熱の熱慣性と前記向流式流体流とによって優れた温度安定性を示す。そして、この優れた温度安定性により、前記筒状部材内における対流を効果的に除去することができる。

更に、前記放射表面の表面積が増えたことにより、放射熱交換の全体効率を高め、これによって加熱時間が短縮される。そして、加熱時間が短縮されたことにより、患者にとって快適さが増し、更に、熱誤差が減る。放射面の表面積が増加したことによって、更に、作動温度におけるWBHの表面放射温度を数度下げることができ、その結果、WBH治療の加熱段階中における患者の快適さが増す。

前記高体温発生装置は、全身性癌の治療における多様相アプローチに適している。その内容全部を参考文献としてここに添付するロビンズ、エイチ・アイ (Robins, H.I.) 他 Cancer Res. 44:4878 - 4833 (1984)、ロビンズ、エイチ・アイ (Robins, H.I.) 他 Cancer Res. 48:6587 - 6592、ロビンズ、エイチ・アイ (Robins, H.I.) 他 Cancer Res. 49:1609 - 1615 (1989) ロビンズ、エイチ・アイ (Robins, H.I.) 他 Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15:427 - 531 (1988)、(ロビンズ、エイチ・アイ (Robins, H.I.) 他 Cancer Res. 45:3937 - 3944 (1985) 等の当該技術における周知の技術を使用することにより、患者が本発明装置で全身体温処理を受ける前、あるいは受けている間、又は受けた後、この癌患者に抗腫瘍剤を投与する。ここにその全部を参照文献として添付する、ロビンズ、エイチ・アイ (Robins, H.I.) 他 AACR abs. 31 (1990) ; ロビンズ (Robins) 他「全身体温：生物学的及び臨床的側面」Springer Verlag, Berlin, Germany, 1 - 84 (1992) を参照。尚、ここで「抗腫瘍剤」とは、全身照射、局所照射、メトトレキサートとシス形白金化合物などの化学治療剤や、インターフェロンや腫瘍壊死因子などの生物反応変異遺伝子などを、これらに限定されることなく、含むものである。

前記高体温発生装置は、更に、関節炎や乾せん等のコラーゲン血管新生病の治療や、高体温の治療にも有用である。更に、前記高体温発生装置は、麻酔剤リドカインやチオペンチル等のラビライザー (labilizers) の効果を高めるにも有効である。

例 1

1. 麻酔

7匹の犬を、全身体温処理のために、全身麻酔前に18時間断食させた。チオペンタル (5mg/kg IV) とフェンタニール (0.4mg/kg IV) の静脈注射による全身麻酔を行う20~30

10

20

30

40

50

分間前に、アトロピン (0.04mg/kg IM) と、ジアゼパム (0.04mg/kg IM) と、フェンタニール (10mcg/kg IM) とを前投薬として与えた。非復極神経筋阻害剤 (nondepolarizing neuromuscular blocking agent) であるアトラキリウム (アメリカ合衆国 ノース・カロライナ 27709 リサーチ・トライアングル・パークのトラキリウム・パローズ・ウェルカム・カンパニー (Tracurium, Burroughs Wellcome Co.)) を投与 (0.4mg/kg IV) して呼吸器系筋肉を麻ひさせた。呼吸は、正圧機械式呼吸装置 (毎分20~25の潮波の呼吸に対して15~20mg/kg) (Edco Model 821 大動物呼吸装置、アメリカ合衆国 ノース・カロライナ 27514 チャペル・ヒルのエドゥコ・サイエンティフィック・インコーポレイテッド (Edco Scientific, Inc.)) によって維持した。麻酔状態と麻ひ状態とを、フェンタニール (1.0mcg/kg/分) とアトラキリウム (8.5mcg/kg/分) の連続注入によって維持した。関節血圧、心拍数、及び瞳孔拡張を評価して必要な場合には、チオペンタール (総投与量30mg/kgまで2.5mg/kg IV) を投与した。5分毎に生命徴候を記録した。神経筋閉塞の程度を、間接的尺骨 (ulnar) 神経 train-of-four 刺激 (アメリカ合衆国 テキサス ヒューストンのライフ・テック・インコーポレイテッド (Life Tech Inc.)) に対する手根収縮 (carpal twitch) によって評価した。実験全体を通じて、5% デクストロース含有水 (D5W) (アメリカ合衆国 イリノイ 60015 ディアフィールドのバクスター・ヘルスケア・コーポレイション (Baxter Healthcare Corp.)) の静脈注射用流体を10ml/kg/時の率で投与した。この処理の最後に、前記フェンタニール・アトラキリウム注入を停止し、アトロピン (0.05mg/kg IM) を投与し、その後、ネオスチグミン (0.05mg/kg IV) を投与した。呼吸器系筋肉機能の回復後、機械式呼吸を停止した。

2. 生理機能のモニタ

心拍数、間接心収縮、心拡張、平均全身動脈血圧 (アメリカ合衆国 フロリダ 33630 タンパのディナマップ・クリティコン・インコーポレイテッド (Dinamap, Critikon Inc.)) を連続的にモニタし、10分毎に記録した。lead II 心電図 (Strathem Model SM 1057 モニタ) を連続的にモニタした。舌の末端部に載置したパルス酸素濃度計 (アメリカ合衆国のオーメダ・ボウルダー・カンパニー (Ohmeda, Boulder, CO.)) が、10分毎にモニタされた動脈酸素率飽和を連続的にモニタした。

3. 温度プローブ

前記犬を麻酔した後、前記高体温誘導装置 (RHD) 内に移動させる前に、熱電対 (Bailey Thermalert TH-6, アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー クリフトンのセンサー・テック・インコーポレイテッド (Sensor Tek Inc.)) を有効な位置に (strategically) 配置した。下行結腸の途中まで直腸プローブを挿入した。腹部の触診によって位置を確認した。骨髄温度プローブを、腸骨、右近位上腕、右内側近位脛骨の翼に載置した。骨髄部位は、クリッピング、クロロヘキシジンによる洗浄 (アメリカ合衆国 アイオワ 50501 フォート・ドッジのノルヴァサン・フォート・ドッジ・ラボラトリーズ・インコーポレイテッド (Nolvasan, Fort Dodge Laboratories, Inc.))、及び外科的準備 (Prepoddyne Povidone Scrub, アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア 16514 エリーのアメリカン・スターライザー・カンパニーのディヴィジョンであるアムスコ、メディカル・プロダクツ・ディヴィジョン (AMSCO, Medical Products Division, Division of American Sterilizer Co.)) によって予め無菌状態にしておいた。1.5~2cmの切開と、上部の皮下および筋肉組織のプルント解剖 (blunt dissection) とによって骨髄部位を露出させた。滅菌4mmトレフィン骨バイオプシ器具 (アメリカ合衆国 テネシー メンフィスのリチャーズ・マニファクチュアリング・カンパニー・インコーポレイテッド (Richards Manufacturing Co., Inc.)) によって骨の芯を1.5~2.0cmの深さで除去した。次に、予め消毒しアルコールに浸漬しておいた温度プローブを、骨髄にしっかりと打ち込んだ。すべての温度プローブは、粘着テープによって犬に固定した。熱電対を使用して、実験における温度を測定した。温度は、直列接続された3台の5 - プローブ・スイッチボックスと、0.1 刻みで温度を表示する熱電対リーダとによってモニタした。上記検温システムは、白金抵抗温度装置 (アメリカ合衆国 オハイオ デイトン

のインストルラブ・インコーポレイテッド (Instrulab, Inc.)) に対して校正した。校正データを使用して、記録された実験温度測定結果を補正した。この検温システム全体の精度は、 ± 0.1 であった。

4. 全身体温処置手順

温度プローブと生理状態モニタセンサが正確に配置されていることを確認した後、犬をストレッチャに乗せて予熱しておいた高体温発生装置内にスライド移動させた。

高体温処置は、加熱段階と、目標温度下におけるプラトー段階と、冷却段階とからなる。加熱段階 (75 - 100分間) 中、犬は高体温発生装置内に置かれた。前記プラトー段階は、目標直腸温度 (41.8) に60分間維持する段階である。目標直腸温度に達すると、犬を熱反射ブランケットで包み、高体温発生装置から引き出した。目標温度における犬の基礎代謝率の非直線の上昇は、包まれた犬からの熱損失に等しく、従って、高体温発生装置の加熱チャンバの完全に外部に置かれた包まれた犬の直腸温度は安定していた。必要な場合、コア温度が連続して上昇した場合には、犬の一部の十分な熱損失を許容することによって、温度制御を行った。コア温度が低下した場合には、包んだ犬を、部分的に高体温発生装置内に移動させ、伝導熱の損失を減らした。処置時間とは、プラトー温度での経過時間 (即ち、60分間) として定義された。

前記プラトー段階の終了後、イヌのカバーを除去し、その皮膚を水またはアルコールで濡らして、積極的に蒸発冷却させ、犬を室内空気に晒すことによって放射熱損失を最小限にした。コア温度の約38~39 への冷却段階は、40~50分間であった。この冷却段階後、動物を処分した。この時点で、温度プローブの配置を確かめるべく解剖を行った。典型的な全身体温処理は、全部で4~6時間かった。

5. 温度モニタ

各犬につき、直腸と骨髓 (腸骨、右近位上腕、右内側近位脛骨の翼) からの温度を記録した。犬を高体温発生装置に入れる前に得た基線値から始めて、上記手続きを通じて10分毎にすべてのプローブから温度の読み取り値を記録した。

6. 統計的分析

直腸と、腸骨、右近位上腕及び右内側近位脛骨の骨髓から得た温度データを、校正データに基づいて補正した。校正データの分析は、熱電対温度プローブが、十分に製造業者の自称精度の範囲にあることを示した。これらのデータを、統計的有意性を $p < 0.001$ とした反復測定の分散分析を使用して比較した。前記プラトー段階中の各時間期間毎に、補正直腸温度と補正腸骨、上腕、脛骨骨髓温度との差 (即ち、骨髓マイナス直腸) を算出した。これらの派生値を、夫々相対腸骨、上腕、脛骨骨髓温度と称する。各部位 (即ち、直腸及び骨髓) における温度の比較は、統計的有意性を $p < 0.001$ として、Tukey's Studentized range testで行った。

真の熱「投与量」は測定しなかったが、比較の目的の為に、WBHプラトー段階中における前記補正骨髓および直腸時間 - 温度グラフを、サパレト (Sapareto) およびデューイ (Dewey), サパレト (Saparato) 他 Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.10:787 - 800 (1984) の方法によって43 における等価分数 (t_{43}) に変換した。

$$t = 60$$

$$t_{43} = \sum t = 0 (\delta t) R (43 - T)$$

ここで、 t_{43} は、43 における等価時間、T は時間 $\delta t = 10$ 分間中における平均温度 ()、そして、R は、 $T > 42.5$ の場合0.25であり、 $T < 42.5$ の場合0.5である。直腸と、腸骨、上腕、脛骨骨髓について平均 (mean) t_{43} 値を算出し、Student's t - テストによって比較した。

7. 結 果

前記高体温発生装置は、7匹の犬においてWBH中に容易に再現可能な加熱曲線を発生した。目標温度 (41.8) への時間は、85~100分であった。目標温度への時間のばらつきは、主として、生理状態および温度モニタ機器が固定された時点における犬の初期コア温度によるものであった。加熱速度は、毎分 0.058 ± 0.002 であった (平均 $\pm$ 標準誤差平均 [SEM])。6匹の犬のコア温度は、強制冷却を始めるまでの60分間の安定したプラトー段階

10

20

30

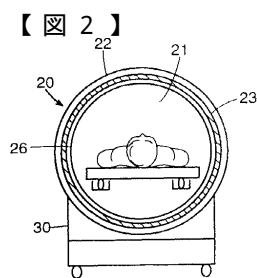
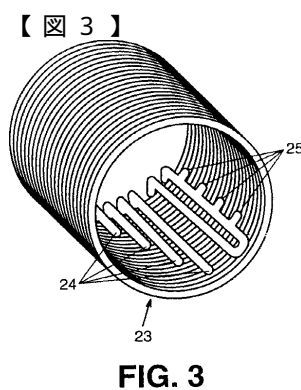
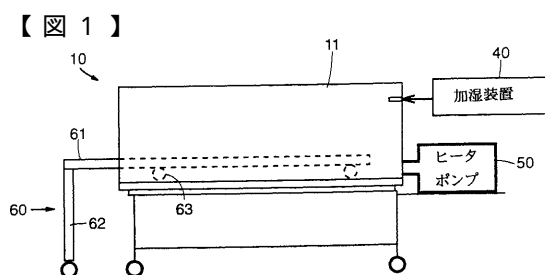
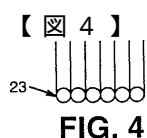
40

50

階において上昇状態に維持された。しかし、一つの処置において、犬の直腸温度は41.8の目標温度以下に降下し、犬をRHDに戻す必要があった。41.8のプラトー段階中において、 41.9 ± 0.06 の平均直腸温度を、41.4～42.2の範囲で維持した。

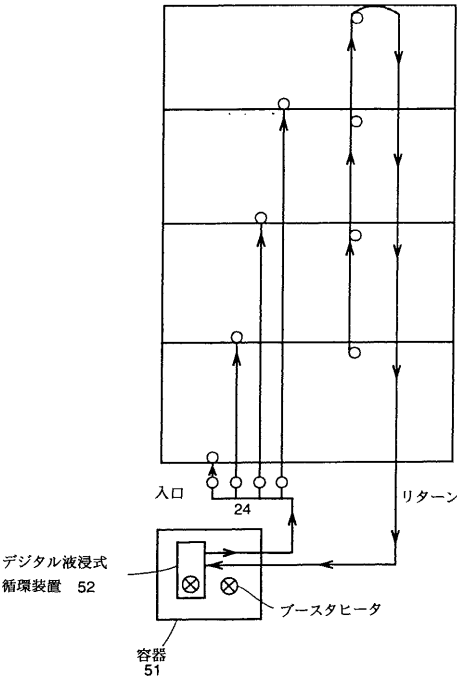
WBH中における前記直腸および骨髓（腸骨、上腕および脛骨）部位の時間 - 温度グラフは、プラトー段階中の相対骨髓温度（骨髓マイナス直腸）とともに、2匹の代表的な犬に関して図7及び図8に示されている。

本発明の精神および範囲から外れることなく他の実施例を本発明に組み込み可能であろう。本発明は、記載した実施例にのみ限定されるものではない。これらの実施例の改変も当業者にとって認識されるであろう。むしろ、本発明は従属請求項によって範囲を決定されるべきものである。



【 図 5 】

FIG. 5



【 図 6 】

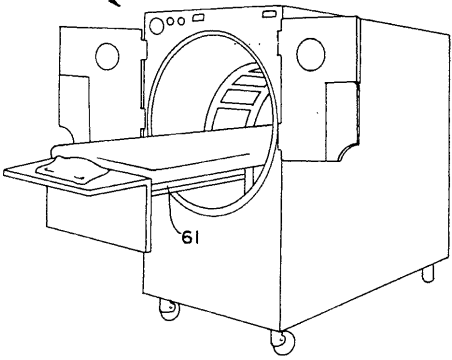
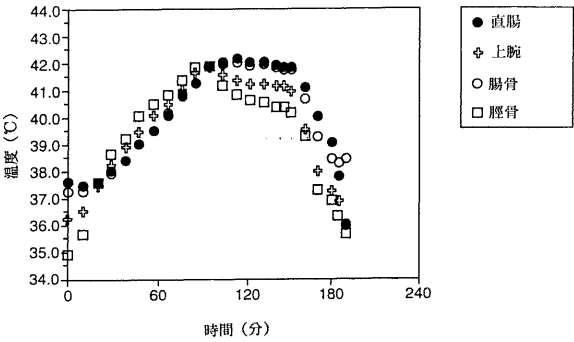


FIG. 6

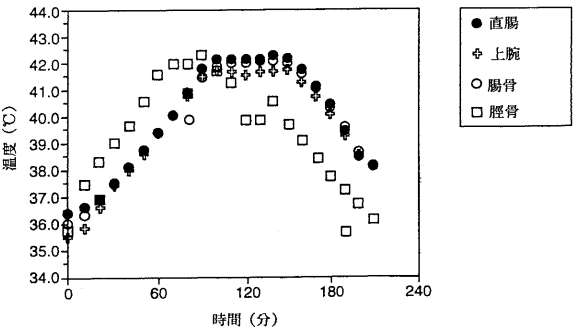
【 図 7 】

FIG. 7



【 図 8 】

FIG. 8



フロントページの続き

(72)発明者 コーヘン, ジャスティン, デイ
アメリカ合衆国 コロラド 80220 デンヴァー クラームント・ストリート 1055

審査官 北村 英隆

(56)参考文献 特開昭58-015858(JP, A)
実開昭62-180427(JP, U)
実開昭60-88917(JP, U)
特開昭61-25571(JP, A)
特開昭61-290949(JP, A)
実開昭62-183822(JP, U)
実開昭63-163819(JP, U)
特開平4-319366(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61N 5/06

A61F 7/00