

## 前立腺疾患に対する凍結手術 (第1報)

京都市立病院泌尿器科 (部長: 久世益治博士)

伊 東 三 喜 雄\*  
 土 屋 正 孝\*  
 深 見 正 伸  
 宮 川 美 栄 子\*\*  
 久 世 益 治\*\*\*

### CRYOSURGERY IN THE TREATMENT OF PROSTATIC OBSTRUCTION: PART I

Mikio ITOH, Masataka TSUCHIYA, Masanobu FUKAMI, Mieko MIYAKAWA and Masuji KUZE

*From the Department of Urology, Kyoto City Hospital, Kyoto, Japan*

*(Chief: M. Kuze, M. D.)*

Thirty-one patients with the obstructive diseases of the prostate received cryosurgery, and the clinical follow-up was made.

- 1) An excellent result was observed in 19 cases.
- 2) No palliation was achieved in 6 patients.
- 3) Remaining 6 cases dropped out, so the results were uncertain.

In this series it was concluded that the cryosurgery is useful to the obstructive diseases of prostate, if the case was strictly selected even for the patient with implanted cardiac pace-maker or prostatic carcinoma. Carcinoma of the prostate is particularly indicated from the aspect of cancer immunology.

ヒトをはじめとして温血動物は低温にさらされたとき体温調節中枢のはたらきによってある程度まではその体温を維持することができる。しかしその限界を越えると体温はしだいに下降し、同時にいろいろの生体反応をきたす。この場合の低温とは何度ぐらいをいうのかということになると厳密な区切りはなく温度の低いほうは絶対0度から $-273^{\circ}\text{C}$ が限界であることは理解できるが、高いほうはどの程度までさすかはそれぞれの専門領域で異なり、農学関係では常温より少しでも低ければ低温といい、物理学関係では低温といえは前述の絶対0度に近いものをさすのが普通である。しかし医学関係では実にずさんで習慣的に $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ の低体温麻酔にみられるようにプラス範囲のものまでも低温と称しているようである。生体はその構成の80~90%が水分であるから、氷点以下に局所組織がおかれ

た場合は組織中の液体すなわち水分は固体の水に物理的に変化して、すなわち凍結という現象がおきる。凍結による細胞障害の機序は古くからいろいろいわれ機械的障害、塩害、pHの変動などいろいろあげられている<sup>1)</sup>。

凍結の基礎的原理、作用などに関しては考察の項でのべることにするとして cryosurgery (凍結手術) は約10年ほど前米国においてその装置の臨床化に成功して以来外科系各科で諸種疾患に応用され、従来の外科的開放手術方法によって不可能であった領域においてその有用さは推奨せられている<sup>2-4)</sup>。もちろんそれ以前にも紀元前から冷却、凍結が治療面に応用されており、例えば液体窒素や雪状炭酸が利用されている。しかし臨床的治療法のひとつとして確立されたのは1961年脳神経外科医の Cooper<sup>5,6)</sup> が組織を凍結させることによって脳腫瘍を破壊することができると報告したのが最初で、それ以後急速に外科系各科領域で応用さ

\* 医員, \*\* 医長, \*\*\* 部長

れない分野はないというぐらい普及してきた。泌尿器科領域ではそれより3年後 Gonder et al (1964)<sup>7)</sup> が前立腺疾患に対して利用したのが最初でありそれ以後泌尿器科系では腎、膀胱、前立腺の腫瘍に対して後述のごとく応用されている。欧米文献上前立腺疾患に応用した報告はまことに多く<sup>8-43)</sup>、概していえば1966年ごろの報告は報告者も症例数も少なく、1968年ごろから急速に増加し1970年、1971年代がピークでここ2～3年はその臨床面における使用法が確立されたせいか少なくなってきた。1961年以後約10年間を前、中、後の3期に分けてみると前期における報告者はわずかに2機関にすぎないが中期には、すなわち1966年から1970年ごろは各機関の報告も多くその各々の症例も数百例を越える報告をみ、cryosurgery 時の麻酔法、凍結術後の前立腺組織の変化について検討が加えられている。また後期では前立腺腫瘍に対してだいたい確立された治療法となってきたが適応症例を選ぶべきとされている。

症例を無選択的にきめた場合 open surgery (開放手術) と比べればその価値も下がるという報告もあるが<sup>42)</sup>、やはり cryosurgery の原則である70歳以上の高齢者で循環器疾患とか糖尿病などの合併症のある患者、poor risk で開放手術にたえられない患者に限定すれば凍結療法はきわめて有用であるといえる。さらに前立腺癌の場合は古く Cooper et al. (1963)<sup>6)</sup> ちがいうような癌組織の凍結によってできる免疫抗体生成の可能性、Soanes et al. (1970)<sup>25)</sup> および Gursel et al. (1973)<sup>43)</sup> によっても報告されているところの cryosurgery による癌の転移などに対する remission の効果といったようなことから凍結療法はまことに興味ありかつまた有力な前立腺癌の治療といえる。

外国で数多くの報告があるに反して本邦では約8年ほど欧米より遅れて臨床的に応用されはじめ、泌尿器科領域では前立腺肥大症に対しては1970年にやっと百瀬ら<sup>44)</sup>の報告にはじまり、その他まとまったものとしては野中ら (1971) の報告があるにすぎない。以前は国産の凍結手術装置がなく Union Carbide 社製 (アメリカ)、Linde 社 C.E. 4 型 (ドイツ、アメリカ)、Criotom 社 R89 (イタリア) があるがいずれも高価のため本邦医療機関で購入ができない難点があったが最近東理社理化研究所 (販売元武田薬品 K K) より低廉な凍結装置が国産化され、わが国でも1973年頃より多くの医療機関で試用されはじめている。

京都市立病院においても1974年の初めより東理社製の cryobar を用いて poor risk の前立腺疾患患者、延31例に用いて非常に有用であるという結論に達した

のでここに報告するとともにとくに興味あると思われた①従来の TUR でなかなか困難であった心障害のためペースメーカーを使用している患者、②前立腺癌患者の2例において一時的ではあるが良好な結果を得たので報告する。なお第2報では症例を重ねて統計的観察などをのべる予定である。

## 臨床成績

### 1) 凍結装置

東理社製 “Cryobar” を用いた。容量 4 l の液体窒素を入れる専用ポンプを使用し温度計による先端の冷却部の温度を +40～-195.8°C に調節できる。液体窒素は沸点を -195.8°C にもつ無色・無臭・無害で化学的にも不活性な物質で安定しており液化ガスとして簡単にかつ安全に使用できる。タンク内圧も自動的に 2～2.5 kg/cm<sup>2</sup> に調節する electric monitoring system を備えており、液体窒素は flexible bellows unit (いわゆる導管) を経てプローベにはいる。前立腺用のプローベは尿道ブジー型で直径 24F (8 mm)、長さ 275 mm、冷却部 28 mm、また teflon tip をつけてあるので先端の約 15 mm は冷却されない。液体窒素は冷却部で気化して約 -195.8°C の極冷が得られ常水中では 6～10分間で約 65×45 mm 大の ice-ball を形成する。なお冷却部に電熱ヒーターが入れてあり凍結終了後に加温することができる。

### 2) 冷凍手術方法

さきに報告した百瀬ら (1970)<sup>44)</sup>、野中ら (1972)<sup>45)</sup> の方法とほとんど変わらず特別な知識および技術は全く必要としない。膀胱高位切開で直視下に膀胱側より冷却器を前立腺部に直接あてておこなう開放式と経尿道式の2通りがあるが著者はもっぱら後者の方法でおこなった。体位は碎石位で術後の副睾炎の予防のため精管切断術をおこなった症例もある。術前検査として全例残尿量、膀胱容量を計り、膀胱鏡検査をおこない、前立腺腫瘍の大きさ、形、尿管口の位置を確認する。その膀胱鏡を順に手前に抜き出しレンズが内尿道口に接する位置より外尿道口までの距離、すなわち尿道の長さを測定する。これの長さをプローベに目盛り尿道内挿入の場合の深さのよりどころとするわけである。次いで膀胱内を洗浄、空虚にして 150～200 ml の空気を充たす、その冷却部を尿道前立腺部に位置するようにするかさらに直腸診により左示指先端にてガイドボタン (reference knob) を触れることによって冷却部の位置を確認決定する。この位置と膀胱鏡によって測った尿道の長さとはいつも同一とは限らない。さて部位が決定されれば液体窒素の灌流をはじめ

Table 1. 凍結手術をおこなった前立腺疾患症例 (27例: 31回)

患者No.	凍結術No.	年齢	臨床診断	適応事項(別表3)	症状出現より処置までの期間	術前残尿量(ml)	術後残尿量(ml)	カテーテル抜去時期(W)	除去可能	内外尿道間距り(膀胱鏡)(cm)	直腸診Grade	凍結時間(分)	疼痛持続時間(時間)	出血持続時間(時間)	高熱	入院期間(日)	効果判定	麻酔	精結	副睾丸炎	備考
1	1 2	70	BPH	2, 3	1カ年(16週)	1,800 120	30 10	1 3		17.5	II	5 5	0 2	4 9	0 0	17	不成功	S S			
2	3	75	BPH, NB	1, 2, 3	1カ月	1,100	?	3	×	16.5	II	5	0	3	0	77	不明	S			
3	4	70	BPH, NB	2, 3	1.5カ年	total	10, 測定不能		×	15.5	I	5	0	0	0	9	不明	Sp	○		
4	5	81	BPH	1, 3	1カ年	total	50	6		15.5	I	7	0	0	0	9	良	Sp			
5	6	76	BPH	1, 2, 3	3カ年	total	?			19.0	II	6	0	4	0	7	死亡(他因)	Sp	○		
6	7	80	BPH	1, 2	1カ年	total	15	4		22.0	IV	7	0	0	0	50	死亡(他因)	S	(シロカイン使用)	食道癌	
7	8	68	PC	出血, 3	5カ月	100	30	1		17.5	II	4	2	2	0	23	良	S	○		
8	9	71	BPH	2, 3	3カ月	950	0	2		16.5	II	5	0	2	0	9	良	S			
9	10	73	BPH	2, 3	7カ月	total	15, 測定不能	4	×	20.0	III	6	0	24	0	10	不明	S			
10	11	83	BPH	1, 2, 3	6カ月	total	?	4	×	16.5	II	4.30	0	48	0	12	不明	S			
11	12	81	BPH	1, 3	1年3カ月	750	0	2		18.5	II	6	0	72	1日	10	良	S			
12	13	72	BPH	2, 3	1年4カ月	450	5	6		16.0	I	6	0	24	0	10	良	S			
13	14	73	BPH	2, 3	7カ月	600	5	8		16.0	I	6	0	24	0	10	良	S			
14	15	78	BPH	1, 2	4カ月	250	0	2		17.5	II	7	0	24	0	10	良	S			
15	16	70	BPH	2, 3	3カ年	600	5	2		17.0	II	6	0	24	0	20	良	S			
16	17	75	BPH	1, 2, 3	6カ年	1,200	5	6		16.0	I	7	1	7	0	10	良	Sp			
17	18	85	BPH	1, 2, 3	1カ年	300	0	2		18.0	II	6	0	72	0	12	良	S			
18	19	82	BPH	1, 2	1.5カ年	760	0	6		20.0	III	7	0	144	0	10	良	S			
19	20	72	BPH	2, 3	4カ月(8週)	350 200	150 25	6 3	×	17.5	II	7 6	0 0	169 24	0 0	46	不成功	S S		○	
20	21	79	BPH	1, 2, 3	2カ月	900	0	4		19.0	II	7	1	14	0	10	良	S			
21	23	77	BPH	1, 2, 3	1カ年	450	30	4		20.0	III	7	2	48	0	10	良	S			
22	24 25	70	BPH	2, 3	2カ月(6週)	200 300	300 0	4	×	18.0	II	7 6	0 0	0 0	0 0	50	不成功	S S		○	
23	26 27	82	BPH, NB	1, 2	3カ月(5週)	1,300 300	600 350	4 4	×	22.0	IV	7 6	0 0	24 24	0 0	50	不成功	S S	○		
24	28	75	BPH	1, 2, 3	1カ月	560	200	4	×	16.5	II	7	0	24	0	13	不成功	S			
25	29	75	BPH	1, 3	10日	300	0	3		20.5	III	7.30	0	24	0	30	良	Sp	○		
26	30	79	BPH	1, 3	1カ年	800	0	4		17.0	II	7	0	0	0	10	良	S			
27	31	63	BPH	3	3週	300	20	4		17.5	II	7	0	48	0	12	良	S			

注: S・キシロカインによる尿道表面麻酔 Sp・saddle block 麻酔



その開始とともに経直腸に左示指頭で前立腺部を触れている。そうすると凍結が進むにつれて前立腺部の硬度が強くなり、さらに冷却されるとまわりに比べて冷い感じが指先につたわってくる。なお、著者は凍結温度を  $-160^{\circ}\text{C}$ 、加温を  $+35^{\circ}\text{C}$  に設定している。前立腺腫瘍の大きさによってその時間はとうぜん変えるべきで小さければ膀胱粘膜に直接傷害をあたえやすいので短くし、巨大な前立腺腫瘍の場合は場所を変えたり、凍結時間を延長したりする。著者はだいたい4~7分間おこなった。凍結終了後すぐに冷却部につけられた電熱ヒーターによって加温をおこない、2~3分で抜去可能となる。冷却後の膀胱鏡検査は異常ない限り原則としておこなっていない。術後はバルーンカテーテルをおき膀胱洗浄をする。その留置期間も後述のごとくはなほ短期間でカテーテルをひっぱらなければいけないほどの出血をきたすことはなかった。以上全所要時間は1症例あたり20~30分ですむ。液体窒素は長期保存が不可能なため、いちどにまとめておこなうのが経済的である。

以上凍結術式の概略を述べたが方法そのものはなんのテクニックも必要としないがやはり最初ははなほだ心もとなかったので著者は千葉県がんセンターの長山博士にいてねに直接ご指導をいただいた。ここに感謝の意を表す。

### 3) 臨床結果

#### a) 前立腺疾患症例 (Table 1)

1972年の始めより11月までに京都市立病院でおこなった凍結手術は27症例延31回で年齢は63歳~85歳までで平均75.6歳、前立腺肥大症26例、うち神経因性膀胱を合併しているもの3例、前立腺癌1例である。排尿困難または完全尿閉を訴え始めて凍結療法までの期間は最短3週間、最長6年間である。術前残尿量については27例全例とも長期持続カテーテルによって生活していた患者で完全尿閉の経験をもっている。残尿測定のためカテーテルを試みに抜去して測定した場合完全尿閉が持続したのが6例、残りの21例は100~1,800 mlの残尿をもち残尿量の平均は約560 mlであった。膀胱鏡による内尿道口から外尿道口までの距離は27例平均179 mmであった。凍結手術を poor risk の患者に重点的にしほっているので前立腺腫瘍の大きさは grede I~IV まで種々である。術後入院期間は7日~77日間で平均20日であるが、だいたい1週間から2週間で退院させるのを原則とし、Table 1 中長期にわたっているものは老衰による歩行障害、悪性腫瘍、糖尿病の合併症のための長期入院であり、cryosurgery に

術者が熟練すれば外来手術でじゅうぶんであるともいえる。

なお、京都市立病院の凍結手術記録用紙はに Table 2 に示すごときものを作り使用している。

#### b) 凍結手術の適応 (Table 3)

著者は外来で前立腺肥大症の患者をみた場合は初めから cryosurgery にもって行くという考えではなく適応基準をもうけて open surgery が不能な症例にかぎって凍結療法をおこなっており、open surgery よりも cryosurgery が優先するという考えではなくどちらも優劣はきめがたいし、適応症例には歴然として差があるので比較はできない。だから Marshall et al. (1973)<sup>41)</sup> のごとくそれらをごっちゃにして批判しているのは理解できない。だいたい Table 3 のような3つの点についてチェックし2つ以上に該当するものについて原則的におこなうこととしている。すなわち 1) 年齢が75歳以上、2) 糖尿病、心疾患、悪性腫瘍例のほか歩行障害などがあって社会復帰できないいわゆる老衰などの poor risk のもの、3) open surgery が拒否された場合の3点で Table 1 の適応条件の項の1. 2. 3. はこれを意味する。国民の老齢化・長寿化にともなって前立腺の閉塞性疾患患者はどんどんふえていく傾向にあるが、老齢でも健在であれば open surgery がおこなえるが、寝たきり老人のような場合は cryosurgery か TUR しか方法がないといえ、その数は年を追って急速に増加して行くと思われる。TUR との比較はなかなかむずかしいが前立腺肥大症の場合は眼で見ながらできる TUR のほうが盲目でする cryosurgery よりも、もし心疾患がなければ好ましいといえる。前立腺癌の場合は TUR よりも免疫学的に何らかの抗体を産生するといわれている cryosurgery のほうがより合目的である。

Table 3. 凍結手術の適応

Indication of Cryoprostectomy
1) Age: over 75 yrs.
2) Diabetes mellitus
Cardiovascular disorders
Gastric ca. etc.
Poor risk
3) Refuse of open surgery

#### c) 麻酔

開放的凍結手術はおこなっていないので除外するが経尿道的術式の場合は尿道粘膜表面麻酔でじゅうぶんでありこれは百瀬ら<sup>42)</sup>の意見と同じである。31例中26例(84%)が尿道粘膜麻酔のみで残りの5例(16%)

が脊髄麻酔をおこなった。この5例も最初の頃の症例と患者の希望や疼痛の訴え方が大な症例（2例医師）におこなったものであり原則として局所粘膜麻酔でこと足りる。なお凍結中に  $-195.8^{\circ}\text{C}$  前後の ice ball が形成されれば知覚神経は完全に麻痺するとされる<sup>44)</sup>。ただし術後尿意を訴える症例はままあるがとくにそれに対しては坐薬とか尿道麻酔剤の注入はおこなっていない。

#### d) 凍結時間

腫瘍の大きさによって、また悪性か良性かによって変えられるべきであるが Table 1 に示すごとく4～7分で一般に6分前後である。凍結中止をするのは経直腸的に挿入した左手指頭にふれる前立腺部が他所に比べて冷く感じたときであるが、やはり指先に頼るよりも時間をみて中止していることが多い。欧米文献をみると凍結時間がさらにこれよりも長い壊死の範囲が大となり括約筋の損傷、尿失禁、直腸瘻などの後遺症の発生を防ぐため、より短く、より頻回におこなうことが好ましいと考える。またいちどで自排尿がみられなかった4例症例（1, 19, 22, 23）は2回ずつ試みられている。

#### e) 術後のカテーテル留置期間

最初の頃の報告の Gonder et al (1964)<sup>7)</sup> はカテーテルはできるだけ早期7日目の抜去をとえ、その他の報告もだいたい1週前後で抜いている。われわれはより慎重にかまえて1～6週間留置した。原則としては2週間を基準として抜去している。31回凍結手術をおこなっていちおう抜去したがふたたび尿閉をきたしたものが9例、残尿が減少したものが24例、うち0 ml となったのが9例、逆に2例においては術前より増加をしたのがあった。これは残尿測定の方法に問題があるようである。留置期間としては本邦の報告は外国例と比べてやや長く凍結時間は短い。著者27例をカテーテルの抜去成功と残尿量の減少などの面からみれば成功19例（80%弱）、不成功6例、不明6例であった（Table 4）。

Table 4. 凍結手術の効果判定

Conditions after Cryoprostatectomy	
Successful	19
Unsuccessful	6
Uncertain	6

#### f) 術直後の症状

Table 5 に示すように出血に関して open surgery とくらべることは少量すぎて比較にならないがいちおう肉眼的にみられたもの25例、全然なかったのが6例

でもっとも長くて7日間ほとんどが24時間以内に消失している。疼痛を訴えたのがわずか5例でいずれも2時間以内に消えている。高熱をきたしたのはわずか症例11の1例のみであった。とくに留意するほどの合併症はなかった。いちおう術前両側精管切断術をおこなったのが5例、おこなわなかったのが22例であり、2例（9%）に副睾丸炎を経験したが切断術による有意の効果はみられなかった。

Table 5. 凍結手術直後症状

Conditions after cryoprostatectomy		
	Yes	No
Pain	5	26
Bleeding	25	6
High fever	1	30

#### g) 術前術後尿道撮影

劇的に効果のあったと思われる症例19の術前術後の尿道膀胱撮影像を Fig. 1 および Fig. 2 で示したが前立腺部尿道および内尿道口近辺の開大がみられた。しかしこれは長期にわたる持続カテーテルでも、すこしは尿道の拡張をおこなうことになるので割引する必要がある。尿道が cryosurgery によって拡張されたにもかかわらず長期にわたる排尿障害のため膀胱機能障害がある場合は自尿不能のことがある。

#### h) 興味ある症例

次いで興味あると思われた2症例について簡単に紹介する。

i) 房室ブロック、食道癌を合併症とする前立腺肥大症患者：患者番号12622, 80歳, 1965年より Adams-stokes 症候群の診断をうけ1969年より demand type pace-maker の埋込みをうけ2年おきにすでに2回 generator の交換をうけている。本年（1974）4月、食道癌手術施行以後尿閉をきたし、当科紹介される。尿道撮影にて前立腺肥大症の診断をうけたが poor risk のため TUR か cryosurgery の適応と判定した。一般に pace-maker は徐脈疾患、例えば房室ブロック、洞房ブロックに対して用いられ2つの型があり①いつもきまった刺激を出す fixed rate type と②異常をきたしたときのみ作動する demand type の2つで、②の demand type は高周波によわく、TUR をおこなうさいには慎重な心機能の監視が必要である。その点 cryosurgery は心機能に刺激をあてえないので非常に有利である。Fig. 3 は術前の尿道撮影像である。血液化学などの全身所見にとくに変わったものはなく直腸診で grade IV の前立腺肥大症であった。精管切断術はおこなわず、尿道長は 220 mm、

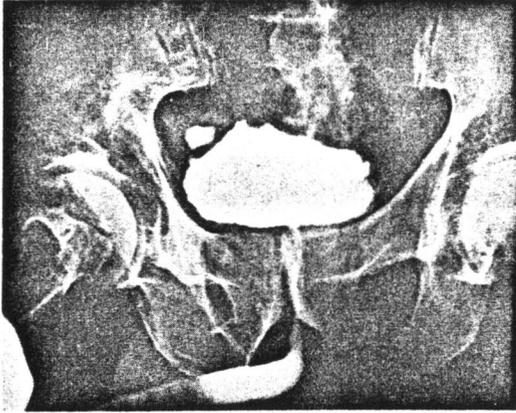


Fig. 1. 術前尿道撮影

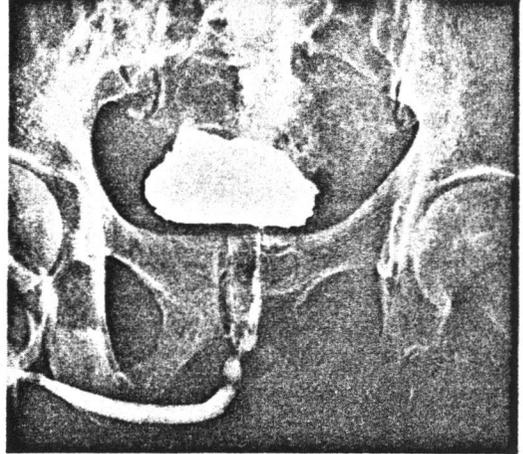


Fig. 4. 前立腺癌術前尿道撮影

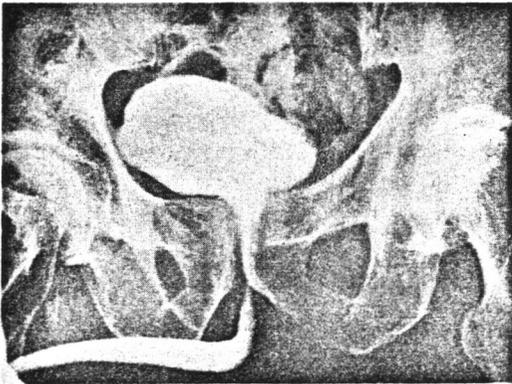


Fig. 2. 術後尿道撮影 (尿道拡張)

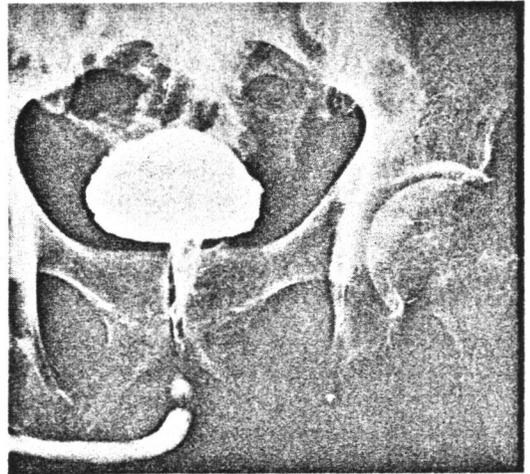


Fig. 5. 前立腺癌術後

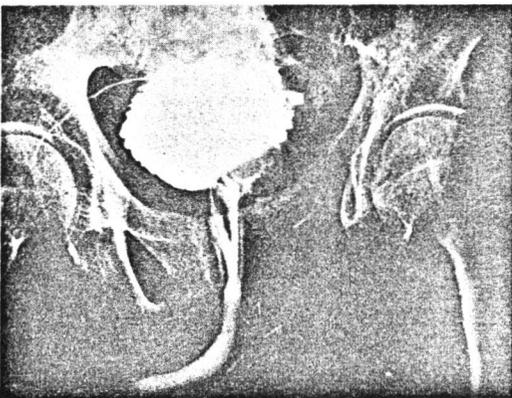


Fig. 3. 術前尿道撮影

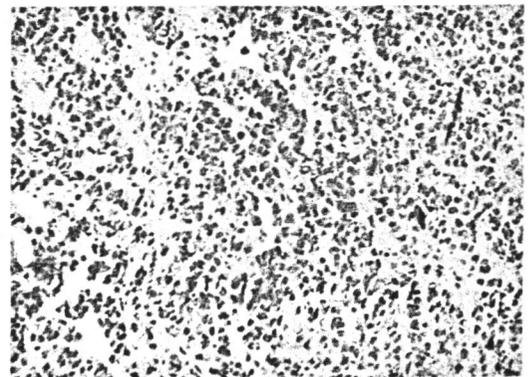


Fig. 6. 前立腺癌組織所見

凍結時間は7分、術後疼痛はなく高熱もきたさなかった。当科的処置はうまく行き、術後3週目の残尿15 ml でカテーテル抜去に成功したが原疾患の食道癌のため4週目不幸な転帰をとった。

ii) 前立腺癌症例：患者番号12847, 68歳, 本症例は前立腺癌であることは本人が医師であるため熟知しており open surgery を拒否され2年前より排尿困難があり, 女性ホルモン療法を長期にわたりおこなったが無効で肉眼的血尿が約5カ月間続いているため cryosurgery をおこなった。術前術後の尿道撮影像は Fig. 4, 5 で示す。

全身の骨に転移なく, 血液所見も正常で, 酸フォスファターゼはほぼ正常値であった。尿道粘膜麻酔のもとに cryosurgery (凍結時間4分) をおこなった。尿道長 175 mm, 精管切断術はすでに除鞏術が施行されてあったため不要, 術後経過としては疼痛が2日間, 血尿が2日間, 高熱はきたさず, 2週間でカテーテル抜去, 自覚症状としての疼痛, 肉眼的血尿も消失, 排尿が楽になった。尿所見はまだ膿尿が続いているがいちおう初期の目的である血尿と排尿障害に対してはドラマティックな効果を得たし, 転移もそのごきたしてないということは一時的であるにせよ特筆されるべきで, このことは凍結療法が単なる局所の物理的障害による壊死効果のみでなく Cooper (1963)<sup>6)</sup>, Soanes et al. (1970)<sup>25)</sup>, Gursel et al. (1973)<sup>43)</sup> の述べているように癌組織の凍結によって免疫抗体生成による結果ともいえその面からも前立腺癌には数回以上の凍結療法が好ましいと思われる。Fig. 6 はその組織像であるがこのようなタイプの前立腺癌には凍結療法が免疫抗体を生成して有効であるという結果が症例を積み重ねることによって認められるかもしれないので参考までに示した。

## 考 察

次の3項目についてのべてみたい。

- 1) 凍結の定義と外科的治療への応用
- 2) 泌尿器科領域における凍結手術
- 3) 自験例の検討

### 1) 凍結の定義と外科的治療への応用

医学界で一般におこなわれている低温というのは平常体温以下の 20~30°C のようなプラス温度も含んでいることは前述したが氷点に達しないもの, たとえば解熱, 消炎の目的でおこなう氷罨法や低体温法を冷却療法 (cooling, hypothermia, refrigeration) といひ, さらに温度を下げ凍結現象をおこす寒冷麻酔と凍

結外科を凍結療法 (freezing) といっている。Rand (1968)<sup>46)</sup> のまとめた眼科領域での Kelman の報告によると凍結現象の根本は

- ① cryoadhesion
- ② cryosolidification
- ③ cryo-inflammation
- ④ cryo-degeneration or necrosis

とされている。また *in vitro* および *in vivo* に限らず凍結は直接的傷害 (破壊) 作用と間接的傷害 (破壊) 作用に分けられ, 一方, 細胞内液凍結および細胞外液凍結の差, slow freezing および rapid freezing の差, およびその協力などにより破壊作用をきたすとされる。

Gonder (1947)<sup>7)</sup> は極度の低温がもたらすその化学および形態的变化を5つの機転に, すなわち

- 1) Dehydration and toxic concentration of electrolytes
- 2) Crystalization and rupture of cellular membranes
- 3) Denaturation of liquid protein substances within the cell structure
- 4) Vascular stasis with subsequent cell death
- 5) Thermal shock causing cellular death

にまとめられるとした。限られた肉体の一部の生体組織を破壊することは Cooper (1961)<sup>5)</sup> によって始められ凍結手術を cryogenic surgery または cryosurgery と呼んだ。cryo とは *Kpuos* (ギリシャ語) に発し意味は cold または freeze などの意味であり邦語では凍結, 冷凍, 低温, 超低温とよばれる。低温による局所組織破壊をおこなった最初は Rand et al. (1968)<sup>46)</sup> および Leden et al. (1972)<sup>47)</sup> によると, 1851年に London の外科医 James Arnott が冷たい食塩水によって -23°C で悪性腫瘍の治療をおこなったものでありとされ, 歴史的考察を簡単におこなうと 1889年に White がアデノイドや皮膚疾患に液体空気, 1903年 Juliusberg は皮膚病にドライアイスを使用, 1942年 Smith<sup>48)</sup> は 4°C 前後の長期冷却法を悪性腫瘍に対しておこない, 1959年 Rowbotham<sup>49)</sup> はドライアイスによる脳腫瘍治療をおこなった。やはり本格的な臨床応用は Cooper (1961)<sup>5, 6)</sup> が開発した液体空素使用の凍結装置以後である。それから約3年ほどして眼科, 皮膚科および脳神経外科領域から泌尿器科領域に應用されるようになってきた。

### 2) 泌尿器科領域における凍結手術

いちおう今までおこなわれているのは腎, 膀胱, 前立腺が主である。

### ①腎臓

前立腺と同じように最近10年間にいろいろな試みがおこなわれているが前立腺と比べて腎臓や膀胱に対してはかなり少ない。1968年 Lymberopoulos<sup>50)</sup>が腎の cryosurgery, 1971年 Lutzeyer et al.<sup>51)</sup>はイヌやウサギの動物実験ではあるが術前術後の組織所見, 腎機能, IVP, 血管撮影などをおこなって腎基部の血流遮断を必要としない本術式は腎障害の度合いも少なく, 血栓形成もなく出血および腎実質の荒廃化はきわめて少なくすむといふ腎部分切除にむいているとしているがその臨床応用は少ない。また直接腎に対してではないが腎癌末期の骨転移の病巣に cryosurgery を Marcove et al. (1972)<sup>60)</sup>がおこない8例のほとんどに一時的ではあるが苦痛の消失に効果があったとしている。このことはやはり免疫学的にも意義があるといえる。

### ②膀胱

1950年 McDonald et al.<sup>52)</sup>の引用している de Quervain (1927)の報告は雪状炭酸を膀胱の乳頭腫におしつけることによって消失せしめたとし, 膀胱壁に対する液体窒素応用の凍結療法は Kaplan et al. (1967)<sup>53)</sup>, Siegel et al. (1967)<sup>54)</sup>, Hochberg et al. (1969)<sup>55)</sup>, Reuter (1970)<sup>56, 61)</sup>らの試みがある。イヌを用いて野中ら (1972)<sup>45)</sup>は膀胱高位切開をおこなって凍結をおこない肉眼的, 組織的所見よりその臨床的応用は考えられるとしている。しかし臨床的には内視鏡的におこなう方法と膀胱高位切開または trocar cryoprobe を用いる3通りの方法があるが, いずれも大規模な臨床経験の報告はなく従来よりポピュラーにおこなわれている膀胱腫瘍に対する電気凝固法や TUR 法よりも有利だとは特殊な場合をのぞいて考えにくい。そのほか膀胱大出血に対して凍結療法を応用した報告もある<sup>57)</sup>。免疫学的に膀胱腫瘍に対して凍結療法が優れているということが確認されたら話は別であるが TUR-Bt や電気凝固にまさるとはいえない。

### ③前立腺

前立腺に対する文献としての本邦の報告は百瀬ら<sup>44)</sup>, 野中ら<sup>45)</sup>の2機関のみであるが欧米ではまことに多く1964年の Gonder et al.<sup>7)</sup>以後枚挙にいとまがない。凍結手術後の前立腺はウサギおよび臨床例で肉眼的には凍結した部の白色硬化, それがとけると実質内に出血がおこり剖面ではクサビ形の硬塞に似た出血破壊巣をみる。また組織学的にその部の出血性凝固壊死の像をみ, 1週後で結合織の増殖, 4週後で一部再生がおこなわれるとされる。Reuter et al. (1970)<sup>56, 61)</sup>は trocar を用いて cryosurgery をおこなっているが確か

に高位切開術をおこなった場合と同様安全性および凍結部位範囲の確実性では優れているが著者はそれほどの必要はないと考えている。また poor risk 患者では Rouvalis (1971)<sup>28)</sup>は膀胱瘻を作るのをすすめる臨床的に前立腺肥大症や前立腺癌患者に有用であると述べている。

### 3) 自験例の検討

27例31回の凍結手術をおこなったが適応はあくまでも open surgery ができない Table 3 に示す3項目のうち原則的には2つ以上に該当するものとしており, 凍結手術と観血的前立腺手術と比較することはできない。日本人の平均寿命が長くなればなるほど高齢男子の前立腺性閉塞性疾患が多くなっていくことは明らかで観血的手術が不可能の場合が多く TUR および cryosurgery の症例はどんどん増えてくるものと思われる。麻酔に関しては野中ら<sup>45)</sup>は腰椎麻酔下が多く, 百瀬ら<sup>44)</sup>は尿道粘膜麻酔をおもにおこなっている。著者は原則として尿道粘膜麻酔をおこなった。凍結時間は一般に6分前後としているが Dow<sup>26, 27, 29, 33)</sup>は前立腺を経尿道的に触れ被膜が $-10\sim-20^{\circ}\text{C}$ になるまで凍結すべきといい, 野中ら<sup>45)</sup>は著者よりやや長く前立腺肥大症では平均13.6分, 前立腺癌では18分としている。また Reuter は6分以下と短く, Rouvalis<sup>28)</sup>は2週間おきに4分前後の凍結を数回繰り返すこととしている。また百瀬ら<sup>44)</sup>は腫瘍の大きさによって変えているが前立腺肥大症および癌では5~11分である。いちどに腫瘍のすべての凍結を企てて合併症をきたすよりも安全を期するため著者は短く凍結し, 再凍結をおこなう方法のほうがよいと考える。術後のカテーテル抜去時期であるが Gonder et al.<sup>7, 9)</sup>は7日目, Jordan ら<sup>14)</sup>は8日目に抜去している。また Walker ら<sup>16)</sup>や百瀬ら<sup>44)</sup>, 野中ら<sup>45)</sup>は平均3週間以内であるので著者は2週間を基準として抜去したがこれはあくまでも膀胱機能障害のないものに限られ, またあっても軽度なものに適される。カテーテル留置期間を短くするために Ortved ら<sup>13)</sup>, Rouvalis<sup>28)</sup>, Reuter<sup>57)</sup>, Marshall ら<sup>42)</sup>は TUR との併用をすすめている。TUR を先にしてそのあとに凍結をおこなうと出血も少なくなり尿道管腔が広くなり排尿がうまく行きカテーテル留置期間が短くなるという利点があるとされる。術後の出血はほとんどなく, Jordan ら<sup>14)</sup>の報告では約80ml としているがバルーンカテーテルをひっぱりなくてはならないような出血は著者は経験していない。術後の尿道撮影は典型的なものを Fig. 1, 2 に示したが Hascheck (1971)<sup>32)</sup>, 百瀬ら<sup>44)</sup>の所見と同様の結果を得た。術後の合併症は27例ともなく, 有効

率としては80%弱であった。TUR との比較では凍結手術がなかば盲目的操作であるに対して TUR は眼でみながらおこなえるという安全な利点があるが、凍結療法に比して麻酔も腰椎麻酔が必要で手術時間が長いという欠点がある。前述のごとき心臓疾患に対する pace-maker 使用患者の場合は TUR は不適當であり、TUR と cryosurgery を比較する場合 cryosurgery のほうがより poor risk の患者に用いることができる。前立腺癌患者の場合は後者のほうが免疫学的機序は不明であるが有利といわれている<sup>5-7, 43)</sup>。

Gursel et al. (1973)<sup>43)</sup> は39例の痛みをともなう進行した前立腺癌症例に対して cryosurgery をおこなったがこれはいずれも除勢術および女性ホルモン療法をおこなって無効であったものでその20例にいちおう痛みの緩解をみており、これは免疫学的 response すなわち凍結によって抗体ができるのではないだろうかと思像している。免疫学的アプローチが Mancini et al. (1965)<sup>58)</sup> や Shulman ら (1967)<sup>59)</sup> によって試みられたがいまだははっきりしていない。臨床家の報告にあるごとく、著者の例でもよい結果を得たということは、こういう経験をするまでは信じていなかったが前立腺癌と凍結療法との間にはなんらかの免疫学的関連があることは明らかといえる。

## 結 語

1) 閉塞性前立腺疾患患者27例のべ31例に凍結手術をおこないその約80%に効果をみとめ、すなわち自排尿に成功した。6例は無効であった。

2) 凍結手術療法は観血的手術とその対象がはっきりとちがうので比較するべきではなく、TUR と比較した場合心疾患で pace-maker をつけているようなより poor risk、合併症のある患者にその手術時間の短さ、麻酔の問題などの面で適していると思われる。あくまで観血手術不能の場合、はじめて凍結療法にうつすべきで始めから凍結療法を推奨するべきでない。しかし TUR よりもその安全度からいえばかなり有利である。

3) 前立腺癌患者に対してはその免疫学的機序は不明である。しかしわずか1例ではあるが明らかによい結果を得たということはこの方面での凍結外科の前途は明るいものであると考える。

本論文の要旨は1974年5月18日第67回日本泌尿器科学会関西地方会、および1974年11月17日第24回泌尿器科中部連合地方会において宮川が報告した。

## 主要参考文献

- 1) 根井外喜男：低温外科特集序論。最新医学，27：624～626，1972。
- 2) 宇都宮謙二・八重樫寛治・浜口栄祐・小川伸一郎・内田正興・金田浩一・津屋 旭・清水正嗣：凍結外科の経験，外科診療，10：908～919，1972。
- 3) 宇都宮謙二・八重樫寛治・小川伸一郎・内田正興・高根宏展・緑川浩祥：多目的型液体窒素凍結装置とその臨床応用の試み。最新医学，27：681～654，1972。
- 4) 亀谷寿彦：Cryosurgery の現況と将来。外科治療，28：461～467，1973。
- 5) Cooper, I. S. and Lee, A. St. J.: Cryothalamectomy-hypothermic congelation: A technical advance in basal ganglia surgery. preliminary report. J. Amer. Geriat. Soc., 9: 717, 1961.
- 6) Cooper, I. S.: Cryogenic surgery—A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. New Engl. J. Med., 268: 743, 1963.
- 7) Gonder, M. J., Soanes, W. A. and Smith, V.: Experimental prostate cryosurgery. Invest. Urol., 1: 610～619, 1964.
- 8) Madsen, P. O., Kaveggia, L. and Atassi, S. A.: The effect of estrogens (premarin) and regional hypothermia on blood loss during transurethral prostatectomy. J. Urol., 92: 314～316, 1964.
- 9) Gonder, M. J., Soanes, W. A. and Smith, V.: Chemical and morphologic changes in the prostate following extreme cooling. Ann. N. Y. Acad. Sci., 125: 716～729, 1965.
- 10) Robson, C. J. and Sales, J. L.: The effects of local hypothermia on blood loss during transurethral resection of the prostate. J. Urol., 95: 393～395, 1966.
- 11) Calams, J. A., Flanagan, M. J. and McDonald, J. H.: Rapid freezing of the prostate: An experimental study. J. Urol., 96: 512～518, 1966.
- 12) Jordan, W. P., Miller, G. H. and Drylie, D. M.: Cryosurgery of the prostate: A preliminary report. J. Urol. 98: 512～515, 1967.
- 13) Ortvad, W. E., O'Kelly, F. W., Todd, I. A. D., Maxwell, J. B. and Sutton, M. R.: Cryosur-

- gical prostatectomy: A report of 100 cases. *Brit. J. Urol.*, 39: 577~583, 1967.
- 14) Jordan, W. P., Walker, D., Miller, G. H. and Drylie, D. D.: Cryotherapy of benign and neoplastic tumor of the prostate. *Surg. Gynec. & Obst.*, 125: 1265~1268, 1967.
  - 15) Dow, J. A.: Effects of surgical capsular temperature on cryosurgery of the prostate. *J. Urol.*, 100: 66~71, 1968.
  - 16) Walker, D., Jordan, W. P., Drylie, D. M. and Miller, G. H.: Blood loss following cryosurgery of the prostate. *J. Urol.*, 100: 188~189, 1968.
  - 17) Soanes, W. A. and Gonder, M. J.: Ure of cryosurgery in prostatic cancer. *J. Urol.*, 99: 793~797, 1968.
  - 18) Roberts, M., Tannenbaum, M., Girgis, A., Longo, F. and Lattimer, J. K.: Experimental cryosurgery of ureteral orifices in rabbits. *J. Urol.*, 99: 551~555, 1968.
  - 19) Rouvalis, P.: Cryosurgery of the prostate under local anesthesia. *J. Urol.*, 102: 244~245, 1969.
  - 20) Soanes, W. A. and Gonder, M. J.: Cryosurgery in benign and malignant disease of the prostate. *Internat. Surg.*, 51: 104~116, 1969.
  - 21) Sesia, G., Ferrando, U., Laudi, M. and Tempia, G.: Use of nitrous oxide as a freezing agent in cryosurgery of prostate. *Internat. Surg.*, 53: 82~99, 1970.
  - 22) Norrel, H., Alres, A. M., Winternitz, W. W. and Maddy, J.: A clinicopathologic analysis of cryohypophysectomy in patients with advanced cancer. *Cancer*, 25: 1050~1060, 1970.
  - 23) Kischev, S. V., Coughlin, J. D. and Dow, J. A.: Late results following cryosurgery of the prostate (A clinical and panendoscopic study of 80 patients). *J. Urol.*, 893~897, 1970.
  - 24) Dow, J. A. and Waterhouse, K.: An experimental study in lethal freezing temperatures of the prostate gland. *J. Urol.*, 103: 454~457, 1970.
  - 25) Soanes, W. A., Ablin, R. J. and Gonder, H. J.: Remission of metastatic lesions following cryosurgery in prostatic cancer Immunologic considerations. *J. Urol.*, 104: 154~159, 1970.
  - 26) Dow, J. A., Coughlin, J. D. and Waterhouse, K.: Lethal freezing temperatures of the surgical capsule and cryosurgery of the prostate. *J. Urol.*, 104: 459~462, 1970.
  - 27) Dow, J. A.: The functional anatomy of urologic cryosurgical unit and its relation to the technique, complications and results of cryosurgery of the prostate. *J. Urol.*, 104: 572~577, 1970.
  - 28) Rouvalis, P.: Prostatectomy; Comparisons between plain cryosurgery, transurethral resection, combined transurethral resection and cryosurgery and open surgery. *Internat. Surgery*, 54: 4~5, 1970.
  - 29) Dow, J. A. and Waterhouse, K.: Effects of thermal conductivity and solute concentration on cryosurgery of the prostate. *Internat. Surgery*, 53: 251~257, 1970.
  - 30) Sesia, G., Ferrando, U., Laudi, M. and Tempia, G.: A new method for cryotherapy of the prostate under ritual control. *Internat. Surg.*, 54: 112~115, 1970.
  - 31) Gill, W., Fraser, S. J., Long, W. and Less, P.: An experience with cryoprostatectomy. *Surg. Gynec. & Obst.*, 131: 877~884, 1970.
  - 32) Haschek, H.: Cryosurgery of prostatic hypertrophy. *Internat. Surg.*, 56: 331~340, 1971.
  - 33) Dow, J. A.: The technique of cryosurgery of the prostate. *J. Urol.*, 105: 286~290, 1971.
  - 34) Feminella, J. G., Tomashefsky, P., Tannenbaum, M. and Lattimer, J. K.: Differences in regeneration of the prostate after cryoprostatectomy, fulguration and excision. *J. Urol.*, 105: 291~294, 1971.
  - 35) Rouvalis, P. J.: Experimental combination of electroresection and cryosurgery for prostatectomy, clinical appliance of cryosurgery as a tool for better prostatic electroresections. *J. Urol.*, 105: 826~830, 1971.
  - 36) Maddy, J. A., Winternitz, W. W. and Norrel, H.: Cryohypophysectomy in the management of advanced prostatic cancer. *Cancer*, 28: 322~328, 1971.
  - 37) Reuter, H. J.: Endoscopic cryosurgery of prostate and bladder tumor. *J. Urol.*, 107: 389~393, 1972.

- 38) Flocks, R.H., Nelson, C.M.K. and Boatman, D. L. : Perineal cryosurgery for prostatic carcinoma. *J. Urol.*, **108** : 933~935, 1972.
- 39) Mebust, W.K. and Damico, C. : Prostatic desiccation; A preliminary report of laboratory and clinical experience. *J. Urol.*, **108** : 601~602, 1972.
- 40) Gursel, E., Roberts, M. and Veenema, R.J. : Regression of Prostatic cancer following sequential cryotherapy to the prostate. *J. Urol.*, **108** : 928~932, 1972.
- 41) Drylie, D.M. and Hahn, G.S. : Stimulation of prostatic antibodies by cryosurgery. *J. Urol.*, **110** : 324~325, 1973.
- 42) Marshall, A., Brown, A.K., Jones, W.W. and Lindsay, R.M. : An assesment of cryosurgery in the treatment of prostatic obstruction. *J. Urol.*, **109** : 1026~1028, 1973.
- 43) Gursel, E. O., Roberts, M. S. and Veenema, R. J. : Cryothrapy in advanced prostatic cancer. *Urology*, **1** : 392~396, 1973.
- 44) 百瀬剛一・神谷定治・長山忠雄：泌尿器科領域，特に前立腺疾患に対する Cryosurgery の応用。臨泌，**24** : 25~31, 1970.
- 45) 野中 博・湯沢純治：泌尿器科領域の凍結手術—とくに前立腺凍結手術について。最新医学，**27** : 707~713, 1972.
- 46) Rand, R. W., Rinfret, A. P. and Van Leden, H. : Cryosurgery, C.C. Thomas, Illinois, 1968.
- 47) Leden, H. and Calrn, W. G. : Cryogenics in Surgery. Igakushoin LTD., Tokyo, 1972.
- 48) Smith, L. W. : The use of cold in medicine. *Ann. Inn. Med.*, **17** : 618~636, 1942.
- 49) Rowbotham, H.A.L. and Leslie, W.G. : Cooling cannula for use in the treatment of cerebral neoplams. *Lancet*, **1** : 12~15, 1959.
- 50) Lymberopoulos, S. : Die Kryochirurgie der Niere, I. Das "Kryoskalpell" zur Durchführung kryochirurgischer Parenchymeingiffe (vorläufige Mitteilung) *Urologe*, **7** : 224~225, 1968.
- 51) Lutzeyer, W. and Lymberopoulos, S. : The cryocalpel for renal surgery; an experimental study. *Invest. Urol.*, **8** : 462, 1971.
- 52) McDonald, J. H., Taylor, C. B. and Heckel, N. J. : Rapid freezing of the bladder; an experimental and clinical study. *J. Urol.*, **64** : 326~337, 1950.
- 53) Kaplan, J.H. and Kudish, H.G. : Endoscopic cryoprobe. *J. Urol.*, **95** : 588~589, 1966.
- 54) Sigel, S., Schrott, K. M. und Heller, G. : Die Reaktion der gesunden Harnblase auf extreme Kälteläsion Experimentelle Untersuchungen mit flüssigem Stickstoff. *Urologe*, **6** : 312~321, 1967.
- 55) Hochberg, K. und Bleyl, U. : Die Kältechirurgie der Harnblare; Eine experimentelle Studie. *Urologe*, **8** : 211~217, 1969.
- 56) Reuter, H. J. : Die endoskopische Kältechirurgie von Prostata-und Blasentumoren. (Erfahrungen an 300 Fällen) *Zschr. Urol.*, **63** : 531~540, 1970.
- 57) Cahan, W. G., Adam, Y., Mackenzie, R. A., Brockunier, A. and Clark, D.G. : Intractable bladder hemorrhage treated by cryosurgery; A preliminary report. *J. Urol.*, **103** : 626~611, 1970.
- 58) Mancini, G., Carbonara, A.O. and Heremans, J.F. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, **2** : 235~254, 1965.
- 59) Shulman, S., Yantorno, C. and Tissue, P.B. Cryo-Immunology; A method of immunization to autologous. *Proc. Soc. Exp. Bio. and Med.*, **124** : 658~661, 1967.
- 60) Marcove, R. C., Sadrieh, J., Huvos, A. G. and Grabstald, H. : Cryosurgery in the treatment of solitary or multiple bone metastase from renal cell carcinoma. *J. Urol.*, **108** : 540~547, 1972.
- 61) Reuter, H. J. : Cryosurgery in urology, George Thieme Publishers, Stuttgart, 1974.  
(1974年12月27日迅速掲載受付)