

前立腺 cryoresection と細胞性免疫

更生病院泌尿器科（医長：和志田裕人）

和 志 田 裕 人

上 田 公 介

渡 辺 秀 輝

THE CELLULAR IMMUNE RESPONSE FOLLOWING
CRYORESECTION OF THE PROSTATE

Hiroto WASHIDA, Kosuke UEDA

and Hideki WATANABE

*From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital**(Chief: H. Washida, M. D.)*

The purpose of this investigation was to verify the non-specific cellular immune responses after the cryoresection of the prostate. 1) Peripheral lymphocyte counts, 2) toxoplasma test, 3) Mantoux test and 4) PHA-induced blastoid transformation of peripheral lymphocyte at pre- and post-operation were examined in 70 patients with benign prostatic hyperplasia and 34 patients with prostatic carcinoma.

Peripheral lymphocyte counts of the patients with prostatic carcinoma was less than that of the patients with benign prostatic hyperplasia, especially at the second week after the cryoresection of the prostate, significantly ($p < 0.05$).

In other tests, there was no significant difference between benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma, as well as between pre- and post-operation.

緒 言 症 例

凍結手術は、凍結主病巣の破壊とともに、凍結後生体の免疫能が上昇するという特徴があるといわれている¹⁾。泌尿器科領域においても、1970年 Soanes らは、骨転移、肺転移のある前立腺癌患者の3症例において、前立腺 cryoresection 後、それらの転移病巣が寛解あるいは消失したという報告をしており、その機序に免疫が関与していることを示唆した^{2,3)}。今回、われわれは、前立腺肥大症および前立腺癌の患者において、前立腺 cryoresection 前後に、1) 末梢リンパ球数、2) toxoplasma test、3) Mantoux 皮内反応（ツ反）、4) PHA に対するリンパ球幼若化現象の4項目について測定することにより、前立腺 cryoresection の細胞性免疫能（非特異的）に与える影響について検索し、若干の知見を得たので、ここに報告する。

症例は更生病院泌尿器科に入院し、前立腺 cryoresection を受けた、前立腺癌患者 34 例および前立腺肥大症患者 70 例である。年齢分布は Table 1 のごとくであり平均年齢は前立腺肥大症で 69.2 歳、前立腺癌で 71.6 歳、全体では 70.0 歳であった。なお、前立腺肥大症および前立腺癌は、それぞれ組織学的に確認した。また、前立腺癌 34 例中には、骨転移のあるもの 1 例と、骨および肺への転移のあるもの 1 例を含んでおり、全例とも、高度の腎機能障害や重篤な感染症を認めなかった。

検査方法とその時期

末梢血リンパ球数は、術前および術後 4 週目までの各週に、他の 3 項目については、術前と、術後 4 週目に測定した。

Table 1

Age Range	BPH*	Pr.ca.**
40 ~ 49	6	2
50 ~ 59	3	3
60 ~ 69	16	8
70 ~ 79	36	14
80 ~ 89	8	7
90 ~	1	0
Total (cases)	70	34

*BPH=Benign Prostatic Hyperplasia

**Pr.ca.=Prostatic carcinoma

1. 末梢血リンパ球数の測定

末梢血リンパ球数に、リンパ球分画(%)を乗じて得た。

2. Toxoplasma test

われわれは、“榮研”による赤血球凝集反応を用い、 $\times 512$ 以上を陽性と判定した。

3. Mantoux 皮内反応

一般診断用精製ツベルクリン液(PPD) 0.1 ml (0.5 μ g/ml)を、前腕屈側皮膚に注射し、48時間後に局所の発赤の大きさを測定し、その直径が4 mm以下は陰性(-)、5~9 mmは疑陽性(±)、10 mm以上を陽性(+), さらに、硬結を触知するものを強陽性(++)と判定した。

4. PHA に対するリンパ球幼若化現象

ヘパリン加(約 0.1 ml)末梢血を約 10 ml 採取し、

滅菌試験管に移し、室温にて約3時間静置する。上層の leucocyte rich plasma を採取し、800 rpm で5分間 incubate した。5分間静置後、白血球血漿 1.5 ml に、阪大微研製の medium T.C. 199 を 3 ml と、Difco 製の PHA-M を約 6 滴加え、室温にて 72 時間培養した。1,000~1,500 rpm で5分間 incubate した後、沈渣をスバルヒン上に展開し、May-Giemsa 染色後、顕微鏡下に幼若化したリンパ球数を算定した。リンパ球 500 個中に、いくつの幼若化リンパ球が存在するかをもって、幼若化率を算出した。

前立腺凍結方法

われわれは、東理社製の Cryobar®を用い、液体窒素を冷却源として用いた。凍結が進行し、前立腺全体が石様硬となり、直腸診で指に冷感を感じられるようになった時をもって凍結終了とした。

成 績

1. 末梢血リンパ球数

末梢血リンパ球数の測定は、前立腺肥大症66例、前立腺癌 34例の計 100例についておこない、術前および術後4週目までの変動を Fig. 1 に示した。術前・術後を通じて、前立腺肥大症と比べ、前立腺癌のほうがやや低値である傾向がみられ、とくに術後2週目では、推計学的に有意の差 ($P<0.05$) をもって前立腺癌のほうが前立腺肥大症よりも低値であることが示された。

2. Toxoplasma test

Toxoplasma test の値の変化は、Fig. 2 に示すとおりで、前立腺肥大症において、術後4週目に $\times 2048$ と高値を示したものが4例みられ、逆に前立腺癌では、術前の $\times 512$ から術後 $\times 32$ へ、あるいは術前

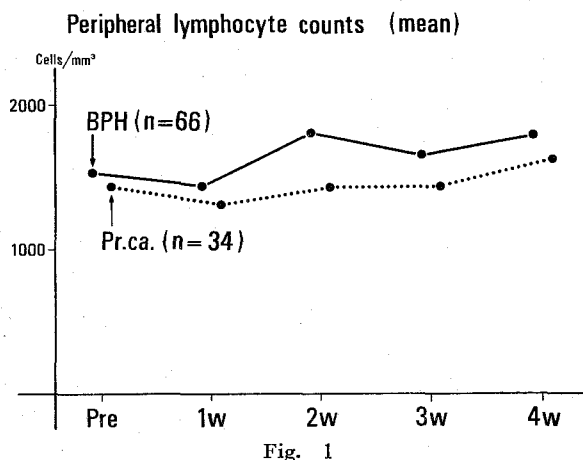


Fig. 1

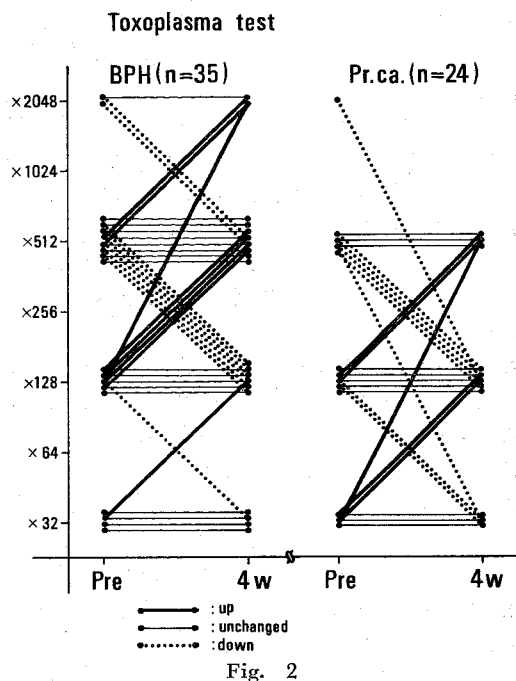


Fig. 2

の $\times 2048$ から術後の $\times 128$ へと大きく低下した例がみられたが、両疾患とも、特別有意な傾向はみられなかった。

3. Mantoux 皮内反応

Mantoux 皮内反応は、前立腺肥大症29例、前立腺癌17例についておこない、Fig. 3 に示す結果を得た。術後4週目に、前立腺肥大症では10例 (34.5%) に、前立腺癌では5例 (29.3%) に反応が強くなった。また、術後に反応の低下の認められたものは、前立腺肥大症で3例 (10.3%)、前立腺癌では5例 (29.4%) で

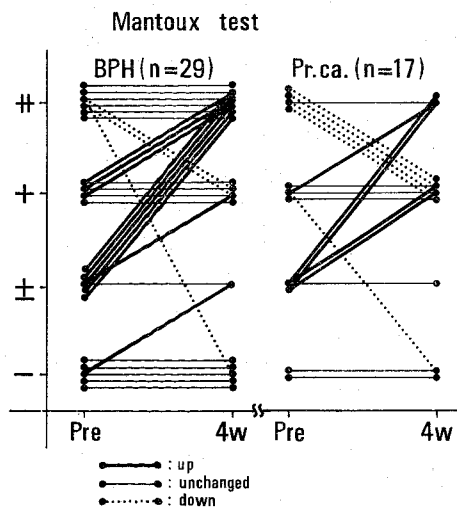


Fig. 3

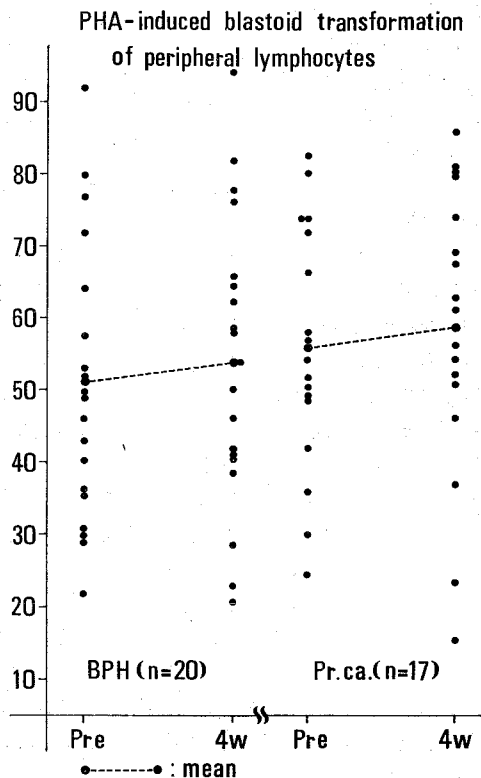


Fig. 4

あった。

4. PHA に対するリンパ球幼若化現象

Fig. 4 に示すように、前立腺肥大症と前立腺癌との間には、幼若化率、変動、平均値とも、特別な傾向あるいは差を認めなかった。

考 察

オス家兎の prostatic tissue complex (seminal vesicle and coagulating gland) の局所凍結実験で、凍結組織に対する circulating antibody の形成をみたこと^{1,2,4)}、さらに凍結組織と反応する抗体は、自己抗体であること^{2,4)}、前立腺の multiple freezing による抗体産生にみられた “booster phenomenon”^{2,3)} などの一連の報告がなされ、前立腺 cryoresection 後、前立腺癌の転移巣が寛解、消失したという事実に対して、体液性免疫に関する因子の存在が、実験的にじゅうぶん示唆されている。しかしながら、生体の局所的凍結という一種の侵襲形態が、免疫機構のどの段階に影響、作用し、いかなる機序で抗体産生がなされるのかという点についてはまだ不明の点が多いところである。

一方、周知のごとく、前立腺肥大症、前立腺癌ともに aging に伴い、その発生頻度が高まり、前者では、

50歳以上の男性の約50%，後者は、70～80歳代に発症のピークをもつ¹¹⁾とされている。最近では、老化という現象を免疫学の立場から追究する試みも多く、それらは、加齢とともに免疫能がそのすべてではないが、低下することを報告している^{5,6)}。そして従来、多くの報告はT細胞系免疫能の低下を示唆する結果を示している^{7,8)}。

われわれが今回検討した4項目の検査結果の中で、とくに注目し、有意な差があると考えられるのは、末梢血リンパ球数の変動に関する成績についてである。すなわち、前立腺 cryoresection の前後を通じて、前立腺癌例での末梢血リンパ球数の平均値が、前立腺肥大症例のそれを下回ったこと、とくに術後2週目での成績では、推計学的に有意な差 ($P<0.05$) をもって低値を示したことである。小島らの報告⁹⁾では、前立腺癌患者の末梢血リンパ球数は、手術により著明に影響を受け、術後初期に減少し、その後リバウンドして増加すると述べ、われわれの得た前立腺 cryoresection での成績との類似をみる。また、Riesco¹³⁾、白神ら¹⁴⁾が、担癌生体の末梢血リンパ球数について、リンパ球数の常在的減少所見は、細胞性免疫不全症の可能性があり、癌患者の予後の悪さを推定させると述べている。今回の成績での前立腺肥大症例と前立腺癌例の末梢血リンパ球数に術後2週目に有意な差を認める点は一過性の細胞性免疫不全に陥ったのか否か興味深いところであり、さらに今後は、リンパ球についての検査が必要と考えられる。

Mantoux 皮内反応は代表的な遅延型過敏反応であり、悪性疾患では陽性率の低下がみられ^{10,11)}、Steward¹²⁾は消化器癌や乳癌では、術前に比して術後の反応陽性率が有意に上昇すると述べている。われわれの成績からは、術前の陽性率では前立腺肥大症例 55.2%，前立腺癌 58.8%で、有意な差はなく、悪性疾患での陽性率の低下という傾向はみられなかった。これは、症例数が少なかったためなのか、前立腺癌の stage が低かったのか、不明の点である。また Steward¹²⁾のいう、術後の反応陽性率の有意な上昇とは反対に、われわれの前立腺 cryoresection での成績では、反応の低下した例が多い傾向である。このことは、前立腺肥大症例との比較でより著明で、反応の低下は、前立腺肥大症で 10.3% (3例)、前立腺癌で 29.4% (5例) という数値で示されるごとくであった。

PHA に対するリンパ球幼若化現象の結果では、前立腺肥大症、前立腺癌とも、著明な変動、一定の傾向などはみられなかった。多くの報告で述べられている担癌生体での幼若化率の低下¹⁴⁻¹⁸⁾ということも、われ

われの成績では認められなかったが島田ら¹⁹⁾も同様の成績であった。平均年齢、症例数とも両疾患例に大差はなく、平均値の上で前立腺 cryoresection 前後とも、前立腺癌例のほうがわずかに高い値を示したことは前立腺癌の特殊性を示すものであるのか、また cryoresection が、術後においてなんらかの影響を与えていたのか不明である。

一般には PHA に対するリンパ球の幼若化現象は、60～70%とされ、三輪ら²⁰⁾の報告でも、健康人の平均幼若化率として、65%という数値を示している。われわれの得た前立腺肥大症での術前平均値 51.7%は、やや低値とも思われるが、香川ら¹⁴⁾は、泌尿器科疾患でのリンパ球幼若化現象を調べ、結論として、良性疾患群（前立腺肥大症、尿路結石など）と、正常人群には細胞性免疫能の差をみなかったとしており、前立腺肥大症での幼若化率は正常人群の幼若化率とほぼ同じと考えられ、さらにわれわれの前立腺肥大症例の平均年齢が約70歳であることを考慮すると、むしろ、これぐらいの値が老人での正常値と考えられる。

今回われわれの検索からは、前立腺 cryoresection が前立腺肥大症、前立腺癌の患者の（非特異的）細胞性免疫能に与える影響について、有意な差のある結果は得られなかった。しかし、前立腺 cryoresection と細胞性免疫能についての報告はきわめて少なく、今後さらにいっそうの追究、検討をおこなっていく予定である。

結 論

前立腺 cryoresection の細胞性免疫能に与える影響について知る目的で、1) 末梢血リンパ球数、2) toxoplasma test、3) Mantoux 皮内反応、4) PHA に対するリンパ球幼若化現象の4項目について検討を加えた。

1) 末梢血リンパ球数：術前・後を通じて前立腺肥大症よりも前立腺癌のほうが低値を示し、とくに術後2週目において、前立腺癌のほうが有意に低かった ($P<0.05$)。

2) Toxoplasma test, Mantoux 皮内反応, PHA に対するリンパ球幼若化率の3種類の検査では前立腺肥大症、前立腺癌ともに、何らの著明な傾向も示さなかった。

稿を終るにあたり、ご協力いただいた当院中央検査室山口久子氏と泌尿器科外来および病棟の看護婦諸嬢に深謝します。

なお、本論文の要旨は、第110回東海泌尿器科学会、第5回 Cryosurgery 研究会、第65回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Yantorno, C., Soanes, W. A., Gonder, M. J. and Shulman, S.: *Immunol.*, **12**: 395, 1967.
- 2) Ablin, R. J., Soanes, W. A. and Gonder, M. J.: *Gerontol. Clin.*, **12**: 302, 1970.
- 3) Soanes, W. A., Ablin, R. J. and Gonder, M. J.: *J. Urol.*, **104**: 154, 1970.
- 4) Shulman, S., Yantorno, C., Soanes, W. A., Gonder, M. J. and Witebsky, E.: *Immunol.*, **10**: 99, 1965.
- 5) 広川勝昱：医学のあゆみ, **97**: 519, 1971.
- 6) Makinodan, T., Perkins, E. H. and Chen, M. G.: *Adv. Gerontol. Res.*, **3**: 171, 1971.
- 7) Goodman, S. A. and Makinodan, T.: *Clin. Exp. Immunol.*, **19**: 533, 1975.
- 8) Kishimoto, S., Tsuyuguchi, I. and Yamamura, Y.: *Clin. Exp. Immunol.*, **5**: 525, 1969.
- 9) 小島弘敬・和久正良：臨床免疫, **7**: 140, 1975.
- 10) 神原武志：岡山医会誌, **79**: 425, 1967.
- 11) Huges, L. E. and Mackay, W. D.: *Brit. Med. J.*, **2**: 1346, 1965.
- 12) Steward, A. M.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **50**: 625, 1973.
- 13) Riesco, A.: *Cancer*, **25**: 135, 1969.
- 14) 白神 隆・岩尾憲人・今川大仁・橋詰博仁・小浜 貴良・久次米隆司・渋谷和彦：最新医学, **24**: 1664, 1969.
- 15) 香川 征・只野五月・野田益弘：西日泌尿, **36**: 402, 1974.
- 16) Garrioch, D. B., Good, R. A. and Gatti, R. A.: *Lancet*, **1**: 618, 1970.
- 17) 西尾正一：日泌尿会誌, **67**: 589, 1976.
- 18) 折田薫三：臨床科学, **8**: 477, 1972.
- 19) 島田宏一郎・久住治男・黒田恭一：第65回日本泌尿器科学会総会，予稿集，p. 142.
- 20) 三輪恕昭・神田範三・小川 潔・折田薫三・田中 早苗：医学のあゆみ, **89**: 328, 1974.

(1977年5月27日受付)