

前立腺腫瘍に対する凍結療法

体液性免疫と尿流量測定による検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

郡 健二郎・永井 信夫・金子 茂男

井口 正典・南 光二・門脇 照雄

秋山 隆弘・八竹 直・栗田 孝

CRYOSURGERY OF THE PROSTATE WITH REFERENCE
TO CRYOIMMUNOLOGY AND UROFLOWMETRYKenjiro KOHRI, Nobuo NAGAI, Shigeo KANEKO,
Masanori IGUCHI, Kohji MINAMI, Teruo KADOWAKI,
Takahiro AKIYAMA, Sunao YACHIKU and Takashi KURITA*From the Department of Urology, Kinki University Hospital*

It was Ablin et al. who stressed the production of species specific and tumor specific antibody was engendered following to the cryosurgical intervention. Some clinicians have brought forward considerable evidences to support Ablin's hypothesis. Clinical observations of patients treated cryosurgically for prostatic cancer have revealed instances of partial or complete remission of metastatic lesions.

The levels of serum immunoglobulins, serum proteins, acid phosphatase, prostatic acid phosphatase alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase and cholesterol in patients with prostatic cancer were measured before and after the cryosurgery of prostate. Quantitative measurement of immunoglobulin in patients prior to cryotherapy disclosed a negligible difference between benign prostatic hypertrophy and prostatic cancer. Ablin et al. reported that decrease in α_2 -globulin and increases in γ -globulin, IgM, IgG and IgA, have been observed following cryosurgery. But these results have not been obtained. Increases in IgG and γ G were noted in 3 of 6 patients postoperatively. 4 of 8 patients with prostatic cancer had metastatic lesions, remissions of which have not been exhibited. Patients with prostatic cancer possess significantly elevated levels of α_1 -antitrypsin, levels of which and frequency of patients possessing significant elevation increased with a progression of the stage of their malignancy. Based on this finding, it is quite possible that α_1 -antitrypsin is the prognostic potential applied to stage identification and clinical responsiveness. Postoperative changes in acid and alkaline phosphatase, LDH and cholesterol were not observed. The significance of cryoimmunology has not been assumed but its study presents intriguing field for research.

Little work has been done to study uroflowmetry following to cryotherapy. There is considerable variation in complaints of dysuria of individual patients. Uroflowgrams were effective diagnostic methods to study the influence of cryotherapy on prostatism.

前立腺腫瘍に対する凍結療法は1963年, Gonder^らが初めておこなって以来本邦でもその有用性についての報告も多い²⁻⁴⁾。これらの報告に共通な点は高齢者、とくに呼吸器合併症や脳血管障害などの全身状態が悪いため根治的療法が不可能で、従来まではやむをえずバルーンカテーテルを留置するにとどめていた症例に凍結療法をおこなうことにより少なくとも自然排尿を可能ならしめ、不自由な日常生活から解放していることである。しかし凍結療法の効果判定としては自覚症状によるほかに、客観的な方法として残尿量測定、直腸内触診、レ線検査、内視鏡検査、それに経直腸的超音波検査などが利用されているが、排尿困難の程度を正確に判定するには難点があり、とくに患者の主観に基づいては正確を期しがたい。われわれの教室では生理的な排尿状態を記録する方法として八竹^らが報告している uroflowmetry による尿流量パターンを検討し、より客観的な診断、治療効果判定の指標としてはなほ有意義であったので報告する。

また近年、凍結療法はその免疫効果に注目されつつある。前立腺癌に凍結療法を施し、遠隔転移巣が消失したり、疼痛が軽減したという臨床報告がある⁵⁾。また Ablin^らは前立腺と免疫との一連の研究の中から前立腺癌に凍結術を繰り返すことにより抗体価が上昇し、血清免疫グロブリン値の増加、とくに IgM は90%も上昇したとし、また血清蛋白の α_2 -globulin の減少、 γ -globulin の増加をみた報告している。われわれも凍結術による免疫学的検索をおこなった中から、今回は体液性免疫面から検討を加えたのであわせて報告する。

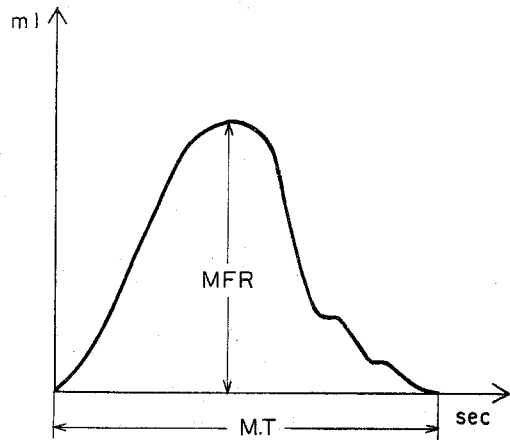
凍結法および対象

使用した凍結装置は Spempry Co. Ltd. DFS-30 で凍結プローベは V30-8CP25 を使用した。腰椎麻酔または仙骨麻酔にて液体窒素で -160°C で、凍結時間は前立腺腫瘍の大きさによって多少異なるが4分凍結、1分融解を3回繰り返した (freeze-defrost-freeze cycle)。術後の留置カテーテルの期間は最高31日、最低12日で平均21日であった。対象症例は前立腺肥大症については全身状態がかなり悪い症例に限って凍結術をしその数は8例で、前立腺癌症例は8例で術前に全例生検で癌と診断した。症例の年齢はおのおの、最年長83歳から最年少70歳 (平均76歳)、86歳から61歳 (平均70歳) であった。

uroflowmetry について

凍結前後に施行した uroflowmetry の方法、診断の

詳細はすでに報告している⁶⁾。使用装置は DISA Urological Investigation System の Mictrometer 14F-40 で、uroflowgram の正常パターンおよび各パラメーターは Fig. 1 に示すとおりである。以下代表的な症例を供覧する。



V.V : voided volume (ml)
MFR : maximum flow rate (ml/sec)
M.T : time of micturition (sec)
AFR : average flow rate (ml/sec)
(V.V./M.T.)

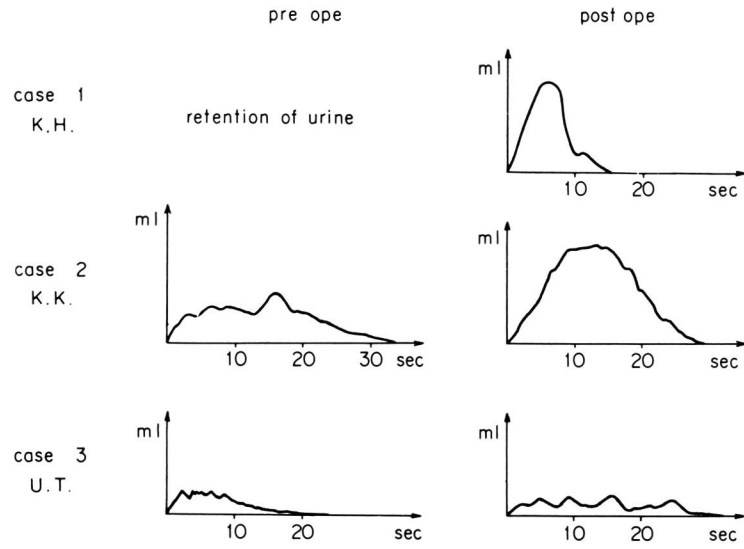
Fig. 1. Uroflowgram 正常パターンおよび各パラメーター略記号の説明

症例 1 K. H. 76歳

4年前から尿閉でカテーテルを留置中で3年前に心筋硬塞の既往歴もあり積極的な治療もされず放置されていた。今回凍結術を目的として当科を紹介された。凍結術とともに長期間カテーテルを留置していたためと思われる膀胱結石に対し経尿道的超音波膀胱結石砕石術を施行した。術前は尿閉のため uroflowmetry の検査はできなかったが、術後2ヵ月後の検査では著明な改善をみているのがわかる (Fig. 2)。また術前術後の尿道膀胱造影でも前立腺肥大の縮小がうかがえる (Fig. 3)。

症例 2 K. K. 67歳

排尿困難を訴え当科受診。生検を含む術前検査で前立腺癌と診断し、1日500mgの diethylstilbestrol (DES) を投与するとともに、既往歴に心筋障害があったために凍結術を施行した。術後約1ヵ月後の直腸診や超音波検査で前立腺の縮小を認めるとともに、uroflowmetry の検査でも術前後で排尿パターンの著明な改善を認めた (Fig. 2)。しかし術前骨スキャンで認められた数カ所への骨転移巣の消失はみられなかつ



case		VV	MFR	M.T	AFR
K. H.	pre ope				
	post ope	100	13.0	15	6.6
K. K.	pre ope	113	7.0	34	3.3
	post ope	250	14.0	30	8.3
U. T.	pre ope	60	3.0	25	2.4
	post ope	85	3.0	32	2.7

Fig. 2



Fig. 3a. Preoperative urethrocytogram shows elongation of the prostatic urethra and presence of bladder stones.



Fig. 3b. Urethrocytogram 3 months postoperatively.

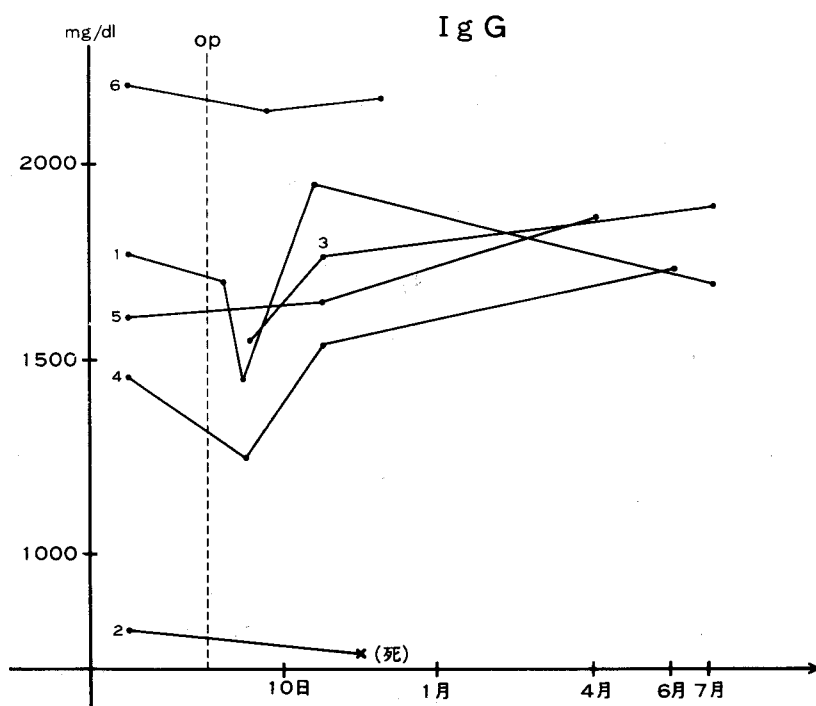


Fig. 4a. The variance of immunoglobulin values before and after cryosurgery of the patients with prostatic cancer. ×: death

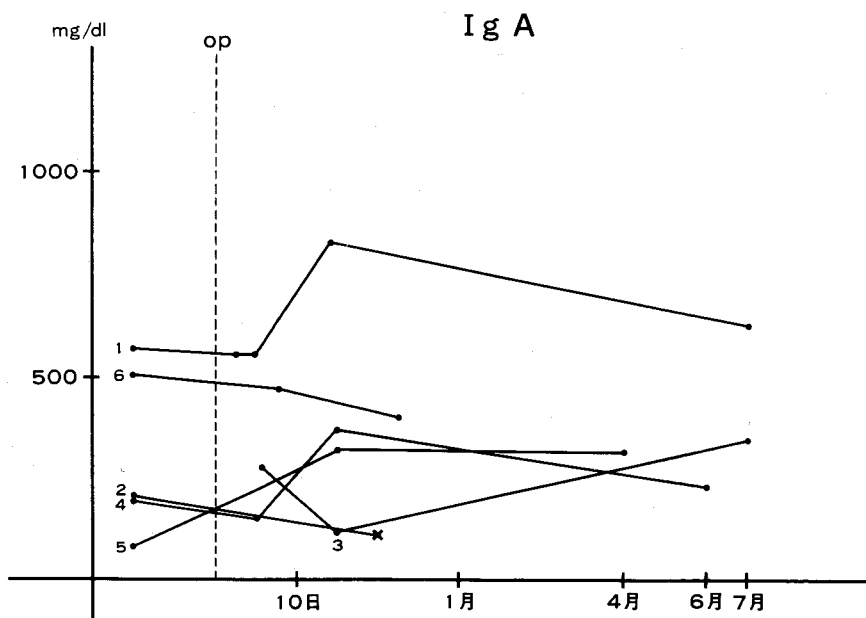


Fig. 4b.

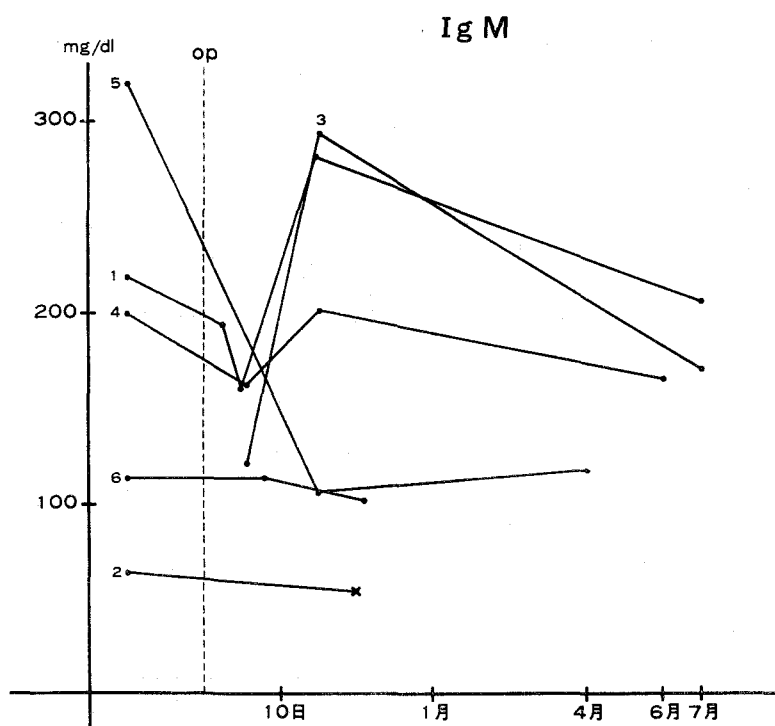


Fig. 4c.

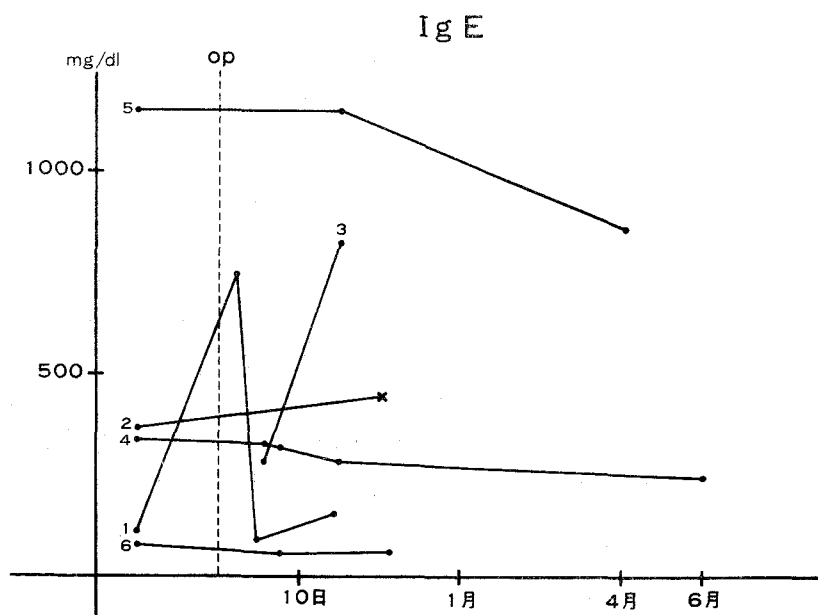


Fig. 4d.

た。

症例3 U.T. 83歳

排尿困難、血尿、頻尿を主訴として受診。比較的大きい前立腺肥大症と膀胱結石に、高齢のこともありそれぞれに対し凍結術および超音波膀胱結石砕石術を施行した。術後患者の自覚症状は改善されたが、術前後の uroflowmetry を比較すると排尿状態は改善をみていない (Fig. 2)。この理由として結石除去により膀胱刺激症状が消失し、訴えの1つとしての排尿困難があまり感じられなくなったものと思われる。また前立腺肥大の縮小があまりみられなかった原因としては大きい腺腫にしては凍結時間が13分と短かったこと、腺腫の縮小は、時に、時期を経てから得られることがあり経過をもうすこしみていく必要があると思われる。

以上の症例から、凍結術による治療効果判定のより客観的な方法として今までにみられなかった uroflowmetry は有効なものであると思われる。

凍結術による癌免疫効果について

前立腺癌患者8名に対し、Ablin らが指摘した体液性免疫としての血清 immunoglobulin 値および血清蛋白分画につき検討を加えた。同時に免疫電気泳動法により血清各種蛋白の半定量、酸フォスファターゼ (TSAP)、前立腺性酸フォスファターゼ (PSAP)、アルカルフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、コレステロール、を凍結術前後に測定し、検討を加えた。患者には前立腺癌と診断がついた時点で diethylstilbestrol-diphosphate の500 mg静注を2週間おこない、また術前には ^{99m}Tc -EHDP による骨シンチスキャンを施行し、骨転移の有無を調べた。

凍結術後6ヵ月を経た6例の immunoglobulin の各値の変動は Fig. 4a~d に示すごとくである。IgG 値が術後上昇傾向をみるほか、とくに変化はみられない。また患者の全身状態や前立腺癌の stage と各 Ig 値との間にも相関はみられない。前立腺肥大症10例と凍結術施行前の前立腺癌患者8例との各 Ig 値を比較しても有意差は認めなかった (Table 1)。 ^{99m}Tc -EHDP による全身骨シンチスキャンにより術前骨転移がある

と診断した症例は4例 (50%)、19カ所であったが、これら転移巣の明らかな消失箇所はみられなかった。TSAP、PSAP の値が術前高値を示した症例は1例であるが凍結術により低下はみず、ALP については骨転移巣が数カ所以上にわたる2症例で高値であったが、TSAP 同様凍結術による変動はみられなかった。LDH、コレステロール値も同様であった。血清蛋白、とくに Ablin らが指摘した α_2 -globulin と γ -globulin の変化については α_2 -globulin の減少はみられなかったが、 γ -globulin は3例に上昇傾向をみたが今後の経過観察が必要である (Fig. 5a, b)。ただし免疫電気泳動法による各種血清蛋白の変動をみている作業の中から、転移巣を多く認めた症例や全身状態がかなり悪い症例では α_1 -antitrypsin が正常より増加し、また α_1 -antitrypsin が正常値を示した症例でも前立腺癌の進行とともにその値が増加したことが示されているが、凍結術により変化をうけていない点は興味深く今後の検討を要する問題である。

考 察

今後さらに高齢者社会になるにつれ、前立腺腫瘍による排尿困難が快適な日常生活の弊害になるものと思われるが、従来からなされてきた前立腺摘除術や経尿道的な前立腺切除術をするには全身状態がよくない症例に、手術的侵襲が少ないため合併症も少なく、また巨大な前立腺腫瘍でない限り、ほぼ全例に自然排尿を可能とする凍結術の効果は福音といえる。しかし排尿困難を自覚するのは、前立腺疾患に限らず個人差があり、診断や治療効果の判定に苦慮することが多いが、われわれは凍結術の前後に uroflowmetry により排尿パターンを検査し、客観的に判断でき効果的であった。ただし、特記すべき術後合併症として前立腺肥大症患者2名に術後2日目より3~5日間仮性無尿が続いた。また前立腺癌患者1名に尿失禁をきたした。仮性無尿になった原因は2例とも術前腎機能が悪いうえに、膀胱三角部や尿管口に凍結が波及し浮腫のために尿管口が閉塞したものと思われ、今後この対策として、従来からのプローベの位置決定を確実にし、プローベ先端

Table 1. Levels of serum immunoglobulin in patients with benign prostatic hypertrophy (BPH) and prostatic cancer.

	IgG	IgA	IgM	IgE
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	IU/ml
BpH(n=10)	1433.5±334.0	289.4±100.7	116.3±37.1	260.8±70.3
prostatic ca. (n=8)	1638.8±265.0	254.6±86.1	125.0±59.3	275.3±81.5
	0.2 > p > 0.1	0.5 > p > 0.4	0.6 > p > 0.5	0.4 > p > 0.3

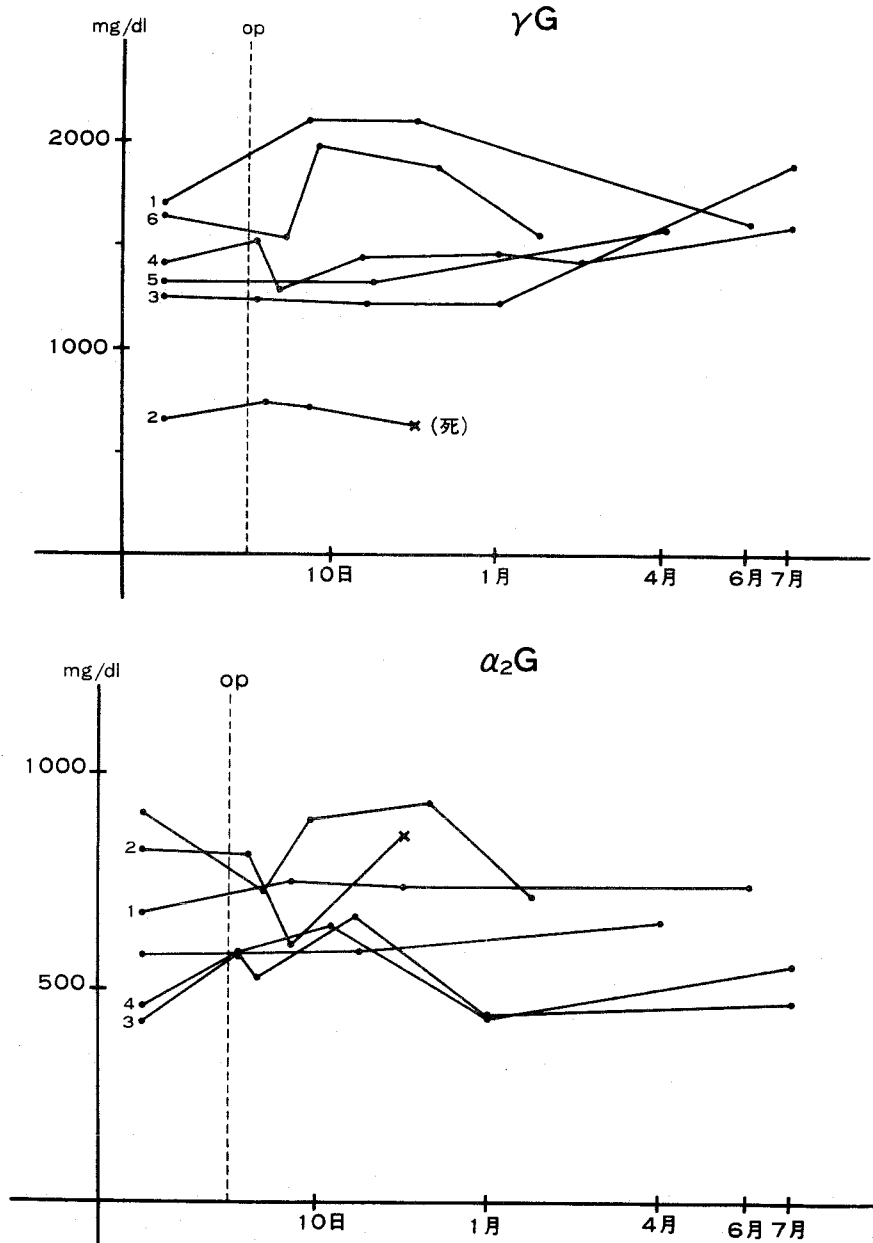


Fig. 5a, b. Graphical illustrations of alterations in the levels of α_2 - and γ -globulin before and after cryosurgery.

を膀胱三角部よりじゅうぶん離すように体外に出ているプローベをできる限り下方に下げることを守るとともに、術中膀胱三角部に尿が留まり、そのために凍結することを予防するため、可能な限りで術前術中の水分摂取を制限する必要があると思われる。またこのような合併症が考えられる時はじゅうぶんな抗炎症剤の投与も必要と思われる。

前立腺癌に対する凍結術の効果は排尿障害を取除くほかに免疫作用に注目されている。これらの研究のものは、Ablin 一派の一連によるもので、まず凍結による前立腺抗体を証明し⁸⁾、Drylie⁹⁾や、Riera ら¹⁰⁾もラットの精囊に対する凍結術で抗体産生をみている。Ablin は臨床面においては、抗体産生を30日間隔で3回繰り返すことにより (multiple freezing)、予防接種の

ごとく1回ごとに抗体価が上昇することを認め、体液性免疫の検討では、術後 IgM が90%も上昇したのをはじめ、IgG 21%, IgA 4%の上昇を認めており、血清蛋白では α_2 -globulin は約半分に減少し、 γ -globulin の増加を報告している。 α_2 -globulin については前立腺癌の縮小、疼痛軽減、転移の消失をみた14例中11例に減少をみている¹¹⁾。確かにこの α_2 -globulin と悪性腫瘍との関係は前立腺癌に限らず、腎細胞癌、胃癌などでも認められており注目される点である。

凍結術による Ig 値の検討の文献は2, 3本邦にのみだが、中村ら¹²⁾は子宮頸癌Ⅲ～Ⅳ期9例に対し、子宮頸部凍結後、制癌剤単独使用群では IgM, IgA, IgG, の各値は低下したが、凍結を併用すると IgM を主として下降が抑制されたとしている。前立腺癌に対しては、松本¹³⁾は5例について検討し、IgG, 補体 C₄ の下降傾向、死亡例で IgA のみの低値、 α_1 -globulin が全例に高値を示した以外著明な変化をみず、三品ら¹⁴⁾は1例の経験からであるが α_2 -globulin の下降、 γ -globulin の上昇を報告している。

臨床面で凍結術が癌に対し免疫作用としてはたらくと思われる報告は、Soanes ら⁹⁾は前立腺癌患者3名の転移巣(おのおの肺、骨、リンパ節)の消失を経験し、Gursel¹⁵⁾も骨転移巣の緩解例を報告している。Tramoyeres¹⁶⁾は下肢浮腫の消失や疼痛軽減をみているが、前立腺癌以外の臓器でも、骨へ転移した症例に骨への凍結で疼痛の軽減や消失の報告もみられる¹⁷⁾。Bullock ら¹⁸⁾は基底細胞癌25例に対し93%の治癒を、田中¹⁹⁾も、甲状腺癌、乳癌、悪性黒色腫の各1例に治癒や縮小をみている。関場ら²⁰⁾は子宮頸癌に対し、補助的手段として将来考慮されるべき治療法だとしている。以上、凍結術が効を奏したと思われる事例を列挙したが、凍結術による免疫作用という限りにおいて、凍結部以外の病変の変化が必要でその点では転移消失例は、Soanes ら⁹⁾と Gursel¹⁵⁾の症例だけで、他は腫瘍の多くは表在性で、低温による癌細胞の崩壊によるものとも考えられる点に問題がある。

今後われわれは前立腺凍結術を排尿障害を排除く目的のほかに、前立腺癌に対する免疫作用を次の3点に留置しつつ、慎重に検討を加えたい。

まず diethylstilbestrol (DES) 治療の既往のある症例や治療中の症例では、DES は凍結免疫の阻害にはたらくのではないかという点である。Robinson ら²¹⁾は DES 投与群と非投与群とで、PHA に対するリンパ球の幼若化率から免疫効果を比較し、DES 投与群では幼若化率は低く免疫効果は少なかったとし、Ablin²²⁾も estrogen は凍結免疫の障害になり、逆に

免疫応答には androgen が必要とさえ述べている。Flocks らは1972年の報告²³⁾では凍結術施行11例中、転移消失や抗体産生は1例もみられなかったとしているが、1975年の報告²⁴⁾では前立腺癌 stage C,D で以前に DES 治療をうけた症例群は、非治療群に比して前立腺凍結術の生存率は悪かったと報告している。しかし Seria ら²⁵⁾は手術無効例に凍結術は有効であったが、DES 治療併用群と非併用群との間に生存率は有意差をみていない。前立腺癌に対し抗男性ホルモン療法は著効を示すことが多く、現段階で凍結術のみの治療で前立腺癌患者の経過をみるには慎重を要するところであるが、症例によっては(例えば肝機能が悪い症例など)、凍結術単独療法の効果を検討したい。

次に、血中の抗体価の変動は、抗原刺激に应答して約1週間後に抗体は見いだされ、1～3週間が極期で数カ月後から数年後には流血中には検出できなくなるとの報告²⁶⁾があることから、今後は凍結術後1カ月間にはさらに頻回に検査をするようにしたい。

最後に、今回は体液性免疫面から凍結免疫能について検討を加えたが、細胞性免疫に関与する T-cell 系が発癌または癌増殖に対する免疫制御機構を有し、B-cell 由来の血清抗体産生細胞は固型癌には殺腫瘍性にはたらくことは少なく、逆に血清抗体の存在は細胞性免疫の作用を抑え、腫瘍の増殖を促すとされている。折田ら²⁷⁾はさらに T-cell 機能の測定がヒト癌の免疫を調べる場合必要としている。以上からわれわれは体液性免疫だけでなく細胞性免疫についても検討を加えていきたい。

結 語

1. 前立腺腫瘍患者に凍結療法を施行し、その客観的な治療効果の判定として uroflowmetry を使用し有効であった。
2. 前立腺癌患者8名に凍結療法を施し、長期間の経過を観察した6例について術前後の免疫グロブリン、血清蛋白、TSAP, PSAP, ALP, LDH, コレステロールを測定し IgG, と γ G が一部の患者で上昇傾向をみた以外、対照(前立腺肥大症)と比較しても著変はみなかった。ただし、 α_1 -antitrypsin 値が前立腺癌患者の high stage や全身状態の悪い症例で正常人に比して高値を示したが、この α_1 -antitrypsin 値も凍結術によって変化はみられなかった。
3. 今後、DES の非投与群との比較をおこなうとともに細胞性免疫についても検討を加えていきたい。

本論文の要旨は第78回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

- 1) Gonder, M. J., W. A. Soanes & V. Smith: Invest. Urol., **1**: 610, 1964.
- 2) 百瀬剛一・神谷定治・長山忠雄：臨泌，**24**: 689, 1970.
- 3) 野中 博・高橋博元：臨泌，**27**: 719, 1973.
- 4) 永原 篤・郡健二郎・長船匡男・河西 稔：臨泌，**29**: 409, 1975.
- 5) 八竹 直・秋山隆弘・門脇照雄・南 光二・井口正典，金子茂男・郡健二郎・栗田 孝：日泌尿会誌，**68**: 737, 1977.
- 6) Soanes, W. A., Ablin R. J. & Gonder M. J.: J. Urol., **104**: 154, 1970.
- 7) Ablin, R. J.: Cryosurgery in Urology, p. 4 Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1974.
- 8) Ablin, R. J.: Cancer, **29**: 1570, 1972.
- 9) Drylie, D. M., Jordan, W. P. & Robbins, J. B.: Invest. Urol., **5**: 619, 1968.
- 10) Riera, C, Brandt, E. J. & Shulman, S.: Immunol., **15**: 779, 1968.
- 11) Ablin, R. J.: Low Temp. Med., **2**: 3, 1976.
- 12) 中村興太郎・小笠原二郎：低温医学，**1**: 291, 1975.
- 13) 松本 泰：低温医学，**3**: 67, 1977.
- 14) 三品輝男・ほか：西日泌尿，**38**: 699, 1976.
- 15) Gursel, E. O.: Cryosurgery in Urology, p. 67, Stuttgart, 1974.
- 16) Tramoyeres, C. A.: Cryosurgery in Urology, p. 72, Stuttgart, 1974.
- 17) Marcove, R. C., Sadrich, J., Huvos, A. G., & Grabstald, H.: J. Urol., **108**: 540, 1972.
- 18) Bullock, J. D., Beard, C., & Sullivan, J. H.: Am. J. Ophthal., **82**: 6, 1976.
- 19) 田中茂男：低温医学，**3**: 59, 1977.
- 20) 関場 香・新太喜治：低温医学，**3**: 9, 1977.
- 21) Robinson, M. R. G. et. al.: 16th Congr. Int. Soc. Urology, vol. 2, p. 177, 1973. cited by Urol. int., **31**: 383, (Ablin, R. J.) 1976.
- 22) Ablin, R. J.: 低温医学，**2**: 61, 1976.
- 23) Flocks, R. H., Nelson, C. M. K., & Boatman, D. L.: J. Urol., **108**: 933, 1972.
- 24) Flocks, R. H.: The Urologic Clinics of North America, The Prostate. p. 163, Saunders. Philadelphia, Feb., 1975.
- 25) Seria, G., Ferrando, U., Fontana, G., Laudi, M. & Cauda, F.: Tumors of the Male Genital System. p. 84, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1977.
- 26) 松橋 直：Medical View, **7**: 2, 1977.
- 27) 折田薫三・林 茂夫・湯村正仁・三輪恕昭・万波徹也・田中早苗：手術，**29**: 9, 1975.

(1977年9月17日受付)

本論文訂正

p. 792 Fig. 1. frow を flow に訂正

p. 796 Table 1. BpH を BPH に訂正