

教室における Cryosurgery の経験

川崎医科大学 外科

山本 康久, 遠藤 正三郎

磯本 徹, 佐藤 方紀

佐野 開三

(昭和49年12月2日受付)

Experiences in Cryosurgical Treatment

Yasuhisa Yamamoto, M. D., Seisaburo Endo, M. D.,

Toru Isomoto, M. D., Masaki Sato, M. D.

and Kaiso Sano, M. D.

Department of Surgery, Kawasaki Medical School

(Accepted on Dec. 2, 1974)

Cryosurgery とは、組織を凍結壊死に陥らせることにより、治療効果を期待する新しい方法である。

教室では、昭和49年6月より **Frigitronics** 社製 CE-2型、および **Krymedics** 社製 KR-5型を用いて、**Cryosurgery** に関する動物実験と臨床応用を行って来た。動物実験では、凍結壊死の発生機序について、光顕、電顕、走査電顕などを利用し2~3の知見を得た。臨床的には、昭和49年6月より11月までの半年間に、良性疾患8例、悪性疾患4例の計12例に本法を応用した。それらのうち、今回は直腸癌3例についてのみその成績を報告する。いずれも手術不能と診断された症例で、放射線や化学療法を強力に施行したが、疼痛、出血などの症状が軽快せず、**Cryosurgery** を行ったもので、3例のうち2例に上記症状の著明な改善をみ、本法の有用性が立証された。

Cryosurgery is a method of local necrosis of living tissue by freezing. The concept of using freezing, or cryosurgery, for medical purposes is certainly not new. Cryosurgery was actually introduced into medicine by a group of dermatologists. Their source of cold was carbon dioxide. However, great strides have been made in cryosurgery since when liquid nitrogen was introduced into the field.

Cryosurgery has been applied clinically for both cure and palliation of malignant neoplasms, of course benign diseases. Recent data indicate that cryosurgery as primary therapy may reliably and effectively eradicate oropharyngeal tumors, and often provides satisfactory palliation of rectal, prostatic, and head and neck tumors. Of additional interest is the differential tumor-specific immune

response to subsequent tumor challenge demonstrable in syngeneic mice after in situ cryonecrosis of tumor.

In our department, several experiments on animals and clinical applications have been started since June, 1974. In this report, we have demonstrated the experimental data on animals and three inoperable cases of rectal cancer treated by this technique. It can be emphasized here that cryosurgery is a treatment of choice for those cases, showing significant clinical improvements.

はじめに

Cryosurgery は、組織又は器官を何らかの方法で凍結し、壊死に陥らせることによって、ある種の効果を期待する 1 つの新しい治療方法であるが、その効果は、主として次の 2 つに大別できる。すなわち、凍結部の脱落壊死という現象と、細胞の凍結壊死によって発生するとされる免疫効果である。

生体を低温にしたり、凍結して疾病を治療しようという試みは、かなり古くから行われていたが、今日みる Cryosurgery の臨床応用という意味で、大きな役割を果たしたのは Cooper¹⁾ であり、彼は、1961 年液体窒素を使用した凍結

手術装置を開発し、これを一般に販売普及したため、悪性腫瘍の一治療法として Cryosurgery が、広く学会の注目を集めるようになったといえる。彼は、この装置で主として脳腫瘍を治療したが、直腸癌などもその対象として成績を発表している。一方、わが国ではこれより数年遅れ、1968 年凍結手術装置の導入により、田中²⁾、法貴³⁾らが臨床例の報告を行っているが、その後、他の諸施設でも幾多の症例に試みられ、その成績が発表されるようになった。

教室では、昭和 49 年 6 月より Frigitrionics 社製 CE-2 型 (写真 1)、および Krymedics 社製 KR-5 型 (写真 2) を用いて、凍結手術に関する動物実験並びに臨床応用を行っている。

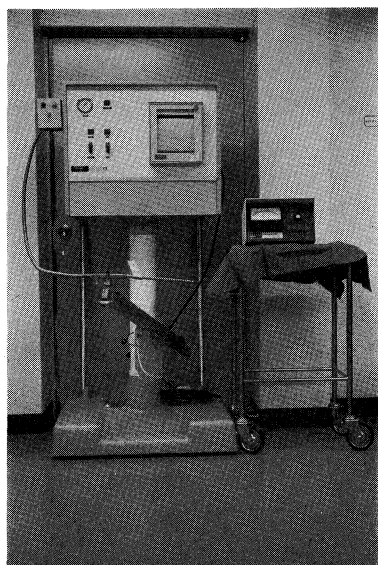


写真 1. Frigitrionics 社製 CE-2 型
右は組織内温度計
本体に備え付けているのは
外科用 probe

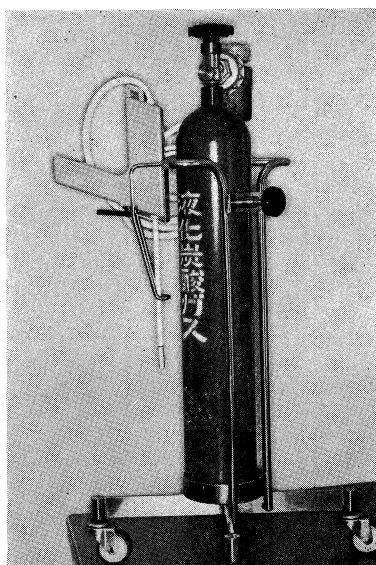


写真 2. Krymedics 社製 KR-5 型と
炭酸ガスボンベ

凍結装置

一般に使用されている凍結装置は、その冷却原理から、低温常圧型（液体窒素型）と常温高圧型に分けることができる。前者は、低温液化ガスが気化する際に、熱が奪われることを利用したもので、不活性で冷却力の強い液体窒素が用いられている。液体窒素を用いた高性能の装置では、 -180°C 以下という低い温度を得ることができ、長時間、広範囲にわたる凍結手術が可能となるが、真空にして probe の断熱効果を保つため装置が複雑となり、高価で大型化するのは止むを得ない。後者は、圧縮ガスが小孔より噴出して断熱膨張する際に、温度が低下する現象 (Joule-Thomson Effect) により冷却する方法で、炭酸ガス、笑気などを用いる。この装置は、構造が簡単で持ち運びに便利であるが、冷却温度に限界があり、多くは良性疾患を対象に利用されている。

冷却剤

凍結手術の冷却剤として、現在使用されている主なものは、液体窒素、炭酸ガス、フロン、笑気（表1）などであるが、教室では、液体窒素と炭酸ガスを利用している。これらを使用する場合、病巣の種類、性状、大きさ及び冷却剤の特性、手術時間などをも考慮して、前者は主として癌を中心とした悪性疾患に、後者は痔核などの良性疾患に用いることが多い。

表1. 冷却剤

Cryogen	Minimum Attainable Temperature	Mode of Refrigeration
Liquid Nitrogen (N_2)	-195.8°C	Change of Phase
Nitrous Oxide (N_2O)	-89.7°C	Joule-Thomson Effect
Carbon Dioxide (CO_2)	-78.5°C	Joule-Thomson Effect
Freon-22 (CHClF_2)	-70.0°C	Joule-Thomson Effect

手術手技

凍結手術の手技としては、圧抵法、刺入法、注入法、噴霧法の4つがある。圧抵法は、凍結子 (probe, 写真3) を病巣に押し当てる方法で、広範囲の比較的浅い病巣の破壊に適している。刺入法は、probe を病巣に刺入するもので、比較的深い病巣に用いて有効であるが、出血しやすい腫瘍に本法を行うと、術後出血をみることが多いため、このような場合は圧抵法を反復するのがよい。注入法は、空洞などに直接冷却剤を流し込む方法であり、噴霧法は、冷却剤を病巣に直接吹きつけるものである。教室にて、悪性腫瘍の治療に主として使用している CE-2 型の probe には、5種類の tip (写真3) がとりつけ可能であり、それらの組み合わせにより上記の方法を適宜使い分けている。われわれが行っている手術条件は、冷却温度 -180°C 、2~3分間 2-Cycle Freezing を原則とし、組織破壊を確実にするようにしている。さらに、深達度を決定するために、組織温度計 (写真1) を用いてモニターし、腫瘍縁から1cm以上離れたところで、少なくとも -30°C ~ -40°C になるようにしている⁴⁾。

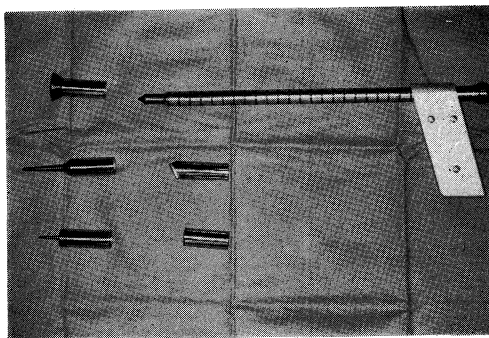


写真3. 外科用 probe と 5種の tip

凍結壊死 (Cryonecrosis)

Cryosurgery による組織の障害は、凍結後きわめてすみやかにあらわれる。Cryobiology の立場からみると、凍結による細胞の壊死に陥る原因として、1) 細胞外凍結による細胞脱水と電解質異常、2) 細胞内凍結による細胞膜破

壊, 3) 蛋白, リポ蛋白の変性, 4) 温度ショック, 5) vascular stasis などがあげられている。写真4は, C₃H 純系マウスの肝臓を炭酸ガスにて, -70°C, 1 分間, 2 回凍結し, 24 時間後に作った標本である。光顕的には, 凍結後 24 時間を経過すると明らかな壊死を証明できるが, 電顕的に検索すると, 凍結, 融解直後にすでに著しい変化がみられる (写真5)。C₃H 純系マウスを用いた凍結直後の, 肝被膜の走査電

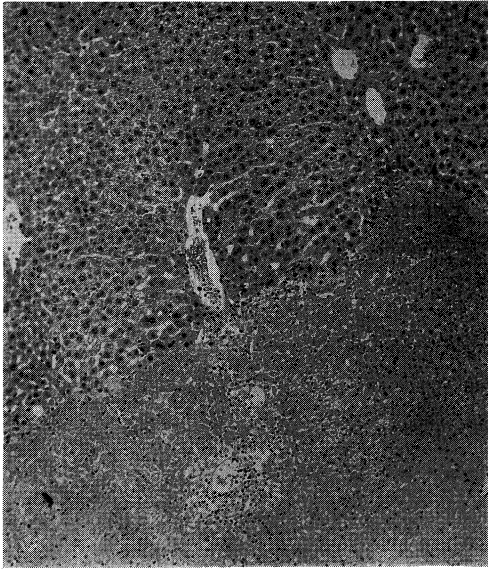


写真4. HE 染色 (×160)
上方の正常肝細胞と明らかに区別できる壊死領域

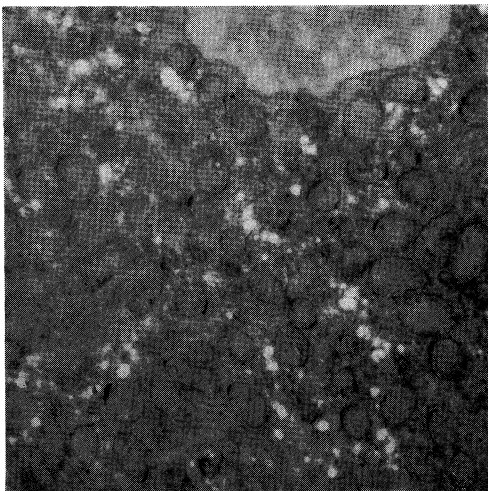


写真5. 凍結, 融解直後の電顕像 (×10,000)



写真6. 凍結, 融解直後の C₃H マウス肝被膜の走査電顕像 (×5,000)
右半の正常被膜と明らかに区別される左半の凍結部

顕像 (写真6) でも, 正常構造が破壊されていることがわかる。凍結壊死をおこさせる最良の条件は, 毎分 100°C 前後の温度勾配で急速に凍結し, 毎分 1~10°C の温度勾配にて徐々に融解させた時に, 最も効果的であるとされている⁵⁾。実際に手術する際には, 氷球の大きさと凍結壊死に陥る範囲とがほぼ一致するため, 肉眼的にその範囲を確め, 組織内温度計でモニターしながら深達度を推定すればよい。

臨床例

われわれの教室にて, 昭和49年6月より11月末までの半年間に, 凍結手術を行った症例は, 良性疾患8例, 悪性疾患4例の計12例 (表2) である。このうち, 直腸癌3例について報告する。これら3例は, いずれも疼痛, 出血などを伴った切除不能の症例であり, 放射線治療,

表2. 臨床例 (昭和49年6月~11月)

	症例数	凍結手術回数
痔核	6	8
疣	1	1
直腸ポリープ	1	1
直腸癌	2	4
直腸肛門癌	1	4
頸部腫瘍	1	1
	12	19

化学療法などによっても顕著な効果はなく、Cryosurgery を行ったものである。

〔症例1〕

46歳の女性で、1年9カ月前より下血があり、注腸造影により直腸癌と診断、紹介され入院した。入院後、精査の結果切除不能と考えられたため、 ^{60}Co 2,150 rad 照射したのち、狭窄症状を除く目的で、人工肛門造設術を施した。その後、5-FU 5g, ^{60}Co 3クール、計7,750 radを照射したが、肛門部痛や血性排液をみるようになり、凍結手術を行った。手術は、陰部神経ブロックで、腫瘍面に対し -180°C 、3分間2-Cycle Freezing 法にて2回施行した結果(写真7)、疼痛、排液ともに軽快し退院した。

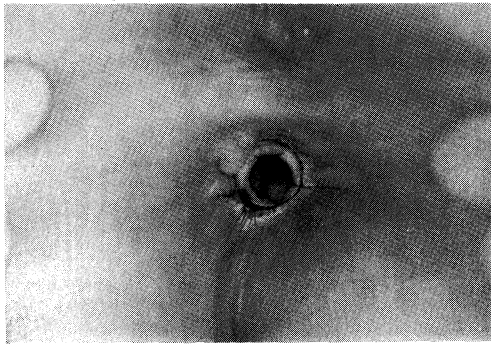


写真7.〔症例1〕第1回目凍結直後

〔症例2〕

79歳の女性で、主訴は下血、貧血である。約10カ月前より内痔核からの出血があり、坐薬にて加療中であったが、次第に便通異常を生じはじめ、精査目的にて紹介され入院した。入院時、直腸診でわずかに触れる、移動性のない、硬い腫瘤を前壁に、また3個の内痔核を認めたため、他に合併する冠不全、肝障害、高齢であることなどを考慮し、凍結手術にて症状の軽快をはかった。手術は、陰部神経ブロックで、腫瘍部と痔核部へ -180°C 、2-Cycle Freezing 法にて2回行った結果(写真8)、施術後間もなく下血は止まり、貧血も改善されて退院した。

〔症例3〕

64歳の男性で、2年前から排便時に無痛性の下血を訴えていた。約1年前からは肛門部痛が

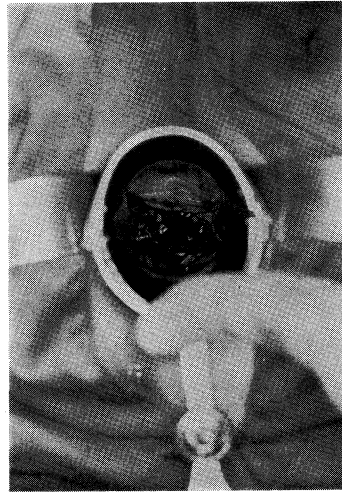


写真8.〔症例2〕肛門輪より約7cmの前壁に易出血性の腫瘤

始まり、ソ径部にリンパ節と思われる硬い腫瘤を触れはじめ、同時に歩行も困難となって来た。5カ月前、当科外来受診時に、直腸肛門癌の手術不能例と診断し、 ^{60}Co 9,000 rad 照射したが、疼痛は多少軽快するも、肺転移、陰嚢転移と両下肢浮腫を来し、凍結手術を行った。手術は、腰麻下に腫瘍部と転移部に -180°C 2-Cycle Freezing 法で4回施した結果(写真9)、浮腫は軽減したが、疼痛は現在も続いている。そのため、リニアックにて肛門部へ1,000 rad 照射し、肺転移に対しては5-FUの施注中である。



写真9.〔症例3〕2回凍結後前回凍結部は既に脱落

おわりに

Cryosurgery の利点、特長としては、

- 1) 出血、疼痛、炎症反応が少ない。
- 2) 腫瘍塊を縮小し、閉塞症状を除く。
- 3) 瘢痕を残しにくく、術後の変形、機能障害が少ない。
- 4) 腫瘍細胞の播種を防ぐ。
- 5) 全身状態の良くない患者にも使用できる。
- 6) 自己免疫反応による残存腫瘍や遠隔転移の制御。

などがあげられている⁶⁾。

この反面、深達度の大きい腫瘍では病巣全体を凍結することが困難である、広範囲のものは凍結や融解に時間を要する、primary cure としての限界がある、などの欠点もある。しかしながら、今後 Cryosurgery の適応を明確にし、十分な深達度を得ることにより、従来の治療法に加え、主として悪性腫瘍に対する新しい治療法として、甚だ興味深い方法と思われる。今後さらに症例を加え、本法による治験を重ねる所存である。

文 献

- 1) Cooper, I. S.: Cryogenic surgery of the basal ganglia, J. A. M. A., 181: 600-604, 1962.
- 2) 田中茂男他：癌の Cryosurgery, 外科診療, 15: 1070-1080, 1973.
- 3) 法貴 昭他：凍結手術の検討, 第2回 Cryosurgery 研究会講演集, 31-35, 1973.
- 4) 田中茂男他：一般外科領域における Cryosurgery; 5年間の臨床経験, 第2回 Cryosurgery 研究会講演集, 1-2, 1973.
- 5) Mazur, P.: Cryosurgery, Rand, R. W., et al. (Eds), Charles C. Thomas, 32-51, 1968.
- 6) 田中茂男：Cryosurgery, 大塚薬報, 256: 32-40, 1973.