

前立腺肥大症に対する経尿道的バルーンレーザー 高温度療法の治療成績

福島県立医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 山口 脩教授)

梅田 弘幸, 嘉村 康邦, 山口 脩

寿泉堂総合病院泌尿器科 (部長 : 熊川健二郎)

熊川健二郎, 白岩 康夫

TRANSURETHRAL BALLOON LASER THERMOTHERAPY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Hiroyuki UMEDA, Yasukuni YOSHIMURA and Osamu YAMAGUCHI

From the Department of Urology, Fukushima Medical College

Kenjiro KUMAKAWA and Yasuo SHIRAIWA

From the Department of Urology, Jusendou General Hospital

Between April 1994 and March 1995, transurethral balloon laser thermotherapy (TUBAL-T) using ProstateLase[®] was performed on 53 patients with benign prostatic hyperplasia. Clinical efficacy was evaluated at 3 months after TUBAL-T. The mean international prostate symptom score (I-PSS) decreased from 21.5 at baseline to 11.3 after 3 months ($p < 0.0001$). Irritative symptoms (the sum of items 1, 2, 4 and 7 of I-PSS) decreased by 55%, while obstructive symptoms (the sum of items 3, 5 and 6 of I-PSS) by 45%. However, other objective parameters such as maximum flow rate, voided volume, percent postvoid residual volume and prostate volume showed no significant change (7.8 to 7.2 ml/s, 130 to 147 ml, 33 to 28% and 39.7 to 41.0 ml, respectively). In conclusion, significant improvement after TUBAL-T was observed for subjective symptoms, especially irritative symptoms, but not for objective parameters.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 415-419, 1997)

Key words : BPH, Thermotherapy, Laser

緒 言

前立腺肥大症に対する TUR-P はほぼ確立された治療法として定着している。しかし、より侵襲の少ない治療法として尿道ステント、経尿道的バルーン拡張術、温熱療法、高温度療法、レーザー切除術など新しい方法が導入され始めている。高温度療法についても、その治療効果について報告が散見されるようになってきたが、古屋ら¹⁾は、自覚症状 他覚所見ともに改善がみられた、と報告し、鈴木ら²⁾は、自覚症状の改善はみられたが、他覚所見の改善はみられなかった、と報告している。報告者により評価が分かれているのが現状である。今回、わが国で開発された S.L.T. Japan 社製プロスタレーズ[®]によるバルーンレーザー高温度療法を施行する機会をえた。プロスタレーズは加熱装置に Nd : YAG レーザーを用いており、高温度療法治療機で一般的な microwave と比べ、水による減衰が少ない特徴がある。プロスタレーズによる臨床治療効果について検討したので報告する。

対象と方法

対象は排尿障害を主訴とし臨床的に前立腺肥大症と診断され、1994年4月より1995年3月までに TUBAL-T を施行した53例である。神経因性膀胱や前立腺癌が疑われたものは除外した。平均年齢は69.2歳(47歳~88歳)であった。

加熱装置に Nd : YAG レーザーを用いた前立腺高温度療法治療機、S.L.T. Japan 社製プロスタレーズ[®]を用いた。プロスタレーズ[®]は冷却水還流装置を装備したバルーン内より波長 1.064 μm の Nd : YAG レーザーを全周性に照射することにより前立腺を加熱する。Nd : YAG レーザーは前立腺内の蛋白質に吸収され発熱する特徴があり、加熱深度は約 2 cm と言われている。また、尿道および直腸にてリアルタイムに温度計測し、尿道温度が 37°C 以上、直腸温度が 40°C 以上になると、レーザーは連続照射から間欠照射になるように制御されている。

治療に先立ち経直腸の前立腺超音波検査を施行し、前立腺推定体積および前立腺部尿道長を測定する。さ

らに偶発癌の有無を確認するため経直腸的に4箇所前立腺生検を施行し、治療に入る。計測した尿道長より、レーザー照射長3 cm, 4 cm, 5 cmのうち適切なレーザーバルーンカテーテルを選択する。1%キシロカインゼリー15 mlによる尿道粘膜麻酔下にレーザーバルーンカテーテルを挿入し、アンカーバルーンを膨らませて固定する。灌流液にて尿道を冷却しながらレーザー照射を開始し、間欠照射になってから約40~60分間照射した。照射は前立腺推定体積1 cm³あたり2,000 Jを目標とした。治療終了後尿道カテーテルを留置し、翌日カテーテルを抜去し、自排尿が確認されれば退院とした。

治療効果判定は自覚症状としてはIPSS (international prostate symptom score)を用い、他覚所見であるurodynamic parameterは最大尿流率(MFR)、排尿量および残尿率を用いた。また、経直腸超音波検査による前立腺推定体積を求め、前立腺の大きさの指標とした。最大尿流率は排尿量の影響を受けるため、最大尿流率については排尿量で補正した八竹のノモグラム³⁾を用い、正常男性における排尿量と最大尿流率の散布図より求められた回帰曲線より何S.D. 偏位しているかで表されるnomogram unit (N.U.)を用いたものについても評価した(以後、最大尿流率はMFR (ml/sec)、排尿量で補正した最大尿流率をMFR (N.U.)と略す)。これらを用いて、治療前および治療3カ月後のIPSS, MFR (ml/sec), MFR (N.U.), 排尿量, 残尿率, 前立腺体積を対応のあるT検定, およびWilcoxon's rank sum testにて有意差の有無を検定した。また、自覚症状についてはIPSSの質問項目のうち残尿感, 昼間排尿間隔, 尿意切迫感, 夜間尿回数を刺激症状項目とし, 尿線途絶, 排尿力, 排尿躊躇を閉塞症状項目とし, 刺激症状スコアと閉塞症状スコアに分けて, 治療前後間の有意差および刺激症状スコア, 閉塞症状スコア間のスコア減少率を比較した。一方, 効果判定基準として, IPSS, MFR (ml/sec)については長寿科学総合研究河邊班試案⁴⁾を用い, MFR (N.U.)については独自の判定基準(Table 1)を用いて, IPSS, MFR (ml/sec) および MFR (N.U.) について有効率を算出した。

結 果

(1) 治療効果

各症例の治療前および治療3カ月後の各parameterの変化を(Fig. 1)に示した。IPSSは治療前21.53±9.30点から治療3カ月後11.30±7.94点と有意に改善した(p<0.0001)。IPSSを刺激症状スコアと閉塞症状スコアに分けて評価すると, 治療前がそれぞれ12.45±5.33, 9.09±4.71, 治療3カ月後がそれぞれ5.64±4.45, 5.04±4.42と治療前後で有意差を認めた(いずれもp<0.0001)。また, スコア減少率では刺激症状スコア, 閉塞症状スコアそれぞれ54.7%, 44.6%と刺激症状スコアの方が減少率がやや高かった。一方, MFR (ml/sec) および MFR (N.U.) はそれぞれ治療前平均7.06 ml/sec, -3.09 N.U. 治療後平均6.70 ml/sec, -3.48 N.U. と改善は認められなかった。排尿量は治療前平均129 ml, 治療後平均146 mlと有意ではなかったが, 増量する傾向を認めた。また, 残尿率は治療前平均33.3%, 治療3カ月後平均28.4%と改善は認められなかった。前立腺体積は平均39.7 cm³, 治療3カ月後平均41.0 cm³と改善は認められなかった。有効率についてはIPSSについては57.4%, やや有効まで含めると72.3%の有効率であった。また, MFR (ml/sec) および MFR (N.U.) についてはそれぞれ10.6%, 15.8%, やや有効まで含めた有効率はそれぞれ23.4%, 26.3%であった(Fig. 2)。

(2) 合併症

術中合併症は尿意感を強く訴えたものが3例(5.7%)に認め, 鎮静剤の投与を要したが治療に支障はなかった。術後合併症としては, 一過性尿閉4例(7.5%), 血尿2例(3.8%), 包皮浮腫2例(3.8%), 精巣上体炎1例(1.9%)であった。重篤な合併症は認めなかった。

考 察

前立腺肥大症において薬物療法にて改善しない症例の治療はTUR-Pがgold standardと言われてきたが, 高齢化社会の到来とともに循環器や呼吸器などにさまざまな合併症を抱える患者が増加し, より低侵襲な治療法が検討されてきた。尿道ステント, 前立腺バルーン拡張術, 前立腺温熱療法, 前立腺高温療法,

Table 1. Criteria for efficacy in transurethral balloon laser thermotherapy

		著効	有効	やや有効	無効
IPSS (point)	Symptom index の前後比: 前/後	≤ 0.25	≤ 0.5	≤ 0.75	> 0.75
MFR (ml/sec)	MFR の前後差: 後-前 (ml/sec)	≥ 10	≥ 5	≥ 2.5	< 2.5
MFR (N.U.)	MFR の前後差: 後-前 (N.U.)	≥ 1.2	≥ 0.6	≥ 0.3	< 0.3

IPSS: international prostate symptom score

MFR (ml/sec): maximum flow rate

MFR (N.U.): corrected MFR by voided volume with Yachiku's nomogram

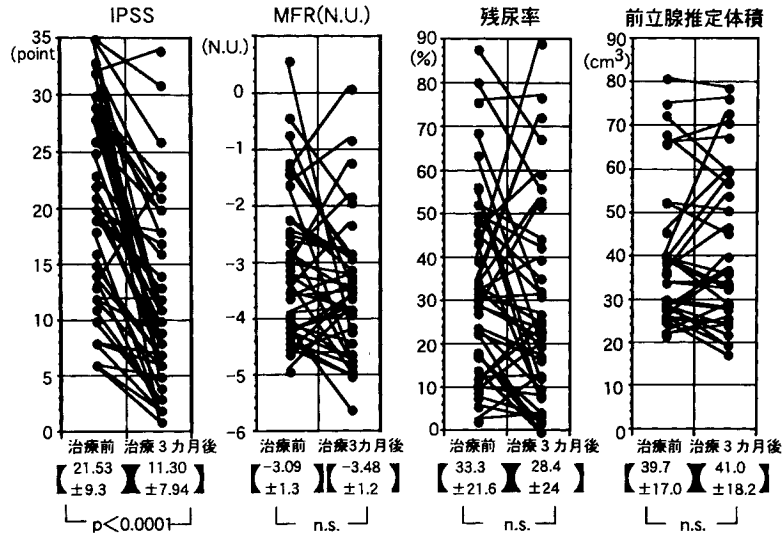


Fig. 1. Change of parameters in transurethral balloon laser thermotherapy
 IPSS: international prostate symptom score
 MFR (N.U.): corrected MFR by voided volume with Yachiku's nomogram
 []: average ± standard deviation
 n.s.: not significant

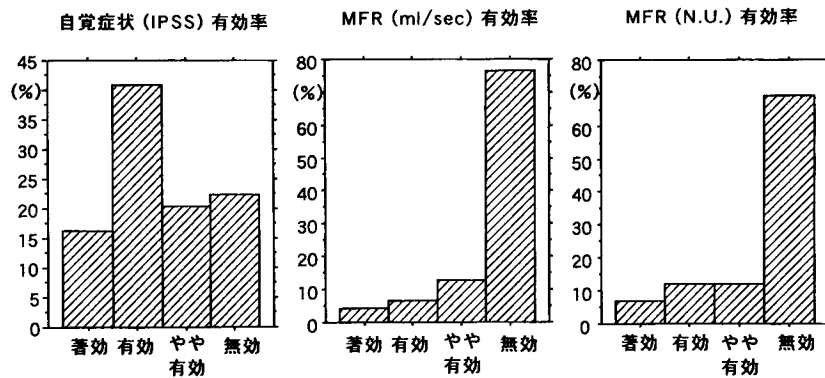


Fig. 2. Relative proportions of success and failure
 IPSS: international prostate symptom score
 MFR (ml/sec): maximum flow rate
 MFR (N.U.): corrected MFR by voided volume with Yachiku's nomogram

法, 前立腺レーザー切除術などである。

前立腺内温度を 42°C~43°C に加温することにより, おもに自覚症状を改善する温熱療法を発展させた高温度療法は, 前立腺内温度を45度以上に加温することにより前立腺組織を変性壊死に陥らせ, 尿道抵抗を減じ, 他覚所見も改善すると言われている。組織学的変化について, 馬場ら⁵⁾は, 前立腺肥大症患者に加熱装置にマイクロウェーブを用いた装置による前立腺高温度療法 (TUMT) 施行後に採取した標本において, Furuya et al.⁶⁾ は, TUBAL-T を施行後に採取した標本において前立腺組織の壊死を確認した, と報告している。また, われわれの用いたプロスタレーズは加温装置に Nd:YAG レーザーを用いており, microwave に比べ, 水や血液による減衰が少なく, 尿道表面の冷却, および前立腺組織の加温がしやすいといわれている。

自験例では, 術前および術後3カ月の比較検討で自

覚症状 (IPSS) に著明かつ有意な改善が認められたものの, 他覚所見においては MFR (ml/sec), 八竹のノモグラムで補正した MFR (N.U.), 残尿率, 自排尿量, 前立腺体積いずれも有意な改善が認められなかった。われわれの検討では高温度療法は有意な他覚所見改善効果は認められないという結果であった。しかし, それぞれの症例を検討すると, 明らかに urodynamic parameter の改善がみられた症例があり, 症例の選択によっては, urodynamic parameter 改善効果も期待できるかもしれない。

前立腺高温度療法の既報告例を検討すると, 自覚症状改善効果は一様に, 著明かつ有意であるが, 最大尿流率, 残尿, 前立腺体積などの他覚所見改善効果は報告者により意見の分かれるところである。プロスタレーズは国内メーカーのものであることもあり, 海外の報告例はわれわれの検索したかぎりみられず, 国内においても散見される程度である。機種が異なるもの

も含め、高温度療法における自覚症状および他覚所見の改善効果についての報告を紹介する。古屋ら¹⁾は、66名の前立腺肥大症患者に TUBAL-T を施行し12カ月後に評価し、AUA symptom score は、88%の症例で50%以上改善し、平均尿流率は60%の症例に50%以上改善し、残尿は有意な改善を認めなかったと報告している。久保田ら⁷⁾は、前立腺肥大症患者21名に TUBAL-T を施行し、3カ月後に術前抗アンドロゲン剤投与群と非投与群に分け評価し、自覚症状として Madsen symptom score、他覚所見として最大尿流率、残尿率は有意に改善したが、前立腺体積はホルモン非投与群で有意に縮小したが投与群では縮小はみられなかった、と報告している。一方、Suzuki et al.²⁾は、7名の前立腺肥大症患者に TUBAL-T を施行し、3カ月後に AUA symptom score は、著明な改善をみたが、最大尿流率、残尿、前立腺体積は改善がみられなかったと報告している。また、馬場ら⁵⁾は、31名の前立腺肥大症患者に TUMT を施行し8週後に評価し、独自の symptom score は有意に改善したが、最大尿流率、平均尿流率、残尿は有意な改善を認めなかった、と報告している。Blute et al.⁸⁾は、多施設で150名の前立腺肥大症患者に TUMT を施行し、12カ月後に評価し、Madsen symptom score は有意に改善したが、最大尿流率、残尿、前立腺体積は有意な改善を認めなかった、と報告している。

自験例および諸家の報告において前立腺縮小効果が小さいことより、高温度療法における最大尿流率改善効果については前立腺組織の変性壊死により物理的な尿道抵抗の低減効果より、馬場ら⁵⁾、Blute et al.⁸⁾が指摘するように前立腺平滑筋または神経末端の変性による α -ブロッカー用効果によるのかもしれない

Trucci et al.⁹⁾は、TUMT 前および治療6カ月後に自覚症状聴取、尿流測定とともに pressure-flow (P-F) study を施行し、高温度療法による自覚症状の改善とともに有意な尿道抵抗の減弱を報告している。一方、Hofner et al.¹⁰⁾は、TUMT 前および治療3カ月後に自覚症状聴取、尿流測定とともに P-F study を施行し、自覚症状および最大尿流率の改善は認められたものの尿道閉塞の改善は認められなかったと報告している。尿道抵抗低減効果についても評価が分かれている。また、諸家の報告例では、最大尿流率改善効果における排尿量の影響についてあまり検討されていないが、前立腺高温度療法が著明な刺激症状改善効果があるため、排尿量の増加による最大尿流率改善効果も考慮に入れなければならない、とわれわれは考える。

一方、他覚所見の改善効果が小さいのにも関わらず、自覚症状はなぜ著明に改善するのだろうか。諸家の報告と自験例を検討すると他覚所見の改善とは独立

して自覚症状が改善していることが示唆される。つまり、高温度療法による自覚症状の改善機序は神経末端の変性により膀胱頸部や前立腺部尿道の知覚神経の易刺激性の抑制が関与している可能性がある、とわれわれは考える。われわれの検討において、自覚症状改善効果について閉塞症状より刺激症状の方が改善効果が大きかったことも、これを支持するものと思われる。しかし、その解明にはさらに生理学的病理的検討が必要と思われる。

このように現時点では、諸家の報告およびわれわれの検討では前立腺高温度療法は自覚症状改善効果は優れているが、他覚症状改善効果には疑問が残る。つまり、他覚所見重症例においてはあまり利益がないと思われる。前立腺高温度療法は入院期間が短く高度な合併症を認めなかったことより他覚症状軽症で自覚症状重症例に利益をもたらすと思われる。

前立腺高温度療法を進展させるため、症例を改善群と非改善群に分け検討し、適応症例を選択することによって有効率を高めようとする試みがなされている。Tubaro et al.¹¹⁾は100症例の前立腺肥大症患者に TUMT を施行し、術前の P-F study にて compressive type と constrictive type の2群に分け retrospective に検討した結果、自覚症状、他覚症状ともに改善したものは constrictive type の41%に対し、compressive type は7%と有意に低かった、と報告している。de Wildt et al.¹²⁾は、292例の前立腺肥大症患者に TUMT を施行後12カ月間経過観察し、自覚症状、残尿量、最大尿流率を比較し、改善群と非改善群に分け検討した結果、改善群は非改善群に比べ、施行中の尿道温度の高値、施行後の PSA 値が高値を示した。これは改善群は前立腺組織に、よりエネルギーが吸収され前立腺組織が破壊されたことが示唆された、と報告している。前立腺肥大症は間質成分、上皮成分および腺腔より成るが、その割合は症例により違う¹³⁾。また、Arai et al.¹⁴⁾は、42名の前立腺肥大症患者に TUMT を施行し、術前前立腺生検組織より形態計測にて求められた上皮成分に対する間質成分の比が、IPSS の改善率と正の相関を認めた、と報告し、治療効果は前立腺組織の組織成分に依存している可能性を指摘している。組織成分割合の違いにより熱吸収率の違い、または熱抵抗性の違いがあるのかもしれない。また、朴ら¹⁵⁾は兔前立腺切片を用い、in vitro にて加温後の収縮力を測定する実験を施行し、45度の加温では収縮力に変化はなく、48度の加温にて収縮力の低下を認めた、と報告している。また、Carter et al.¹⁶⁾は、経会陰的に前立腺内に温度センサーを留置し TUMT を施行し、施行時の前立腺温度と自覚症状の改善効果を検討した結果、48度以上群が47.9度以下群より有意に改善したことを報告している。これ

らのことは、P-F study などにより症例を選択し、高温療法施行時のよりの確な温度モニタリングによる前立腺内の高温維持、または、より高熱量による高温療法により他覚所見改善効果が高められる可能性があることを示唆している。現在、われわれは付加熱量を高めて、他覚所見の改善効果を検討中である。

前立腺高温療法の効果を明らかにし、さらに発展普及させるためには、多施設による大規模な、TUR-Pを対象とした prospective randomised study が必要と思われる。その際重要なことは症例の評価基準である。諸家の報告およびわれわれの検討では、前立腺高温療法施行により排尿量が増大する傾向がみられた。したがって、われわれの検討では有意な変化は認められなかったものの、最大尿流率は排尿量に依存した parameter であることを考慮し、排尿量で補正された何らかの nomogram を用いて比較すべきである。このような study により症例の選択基準が確立され、有効率が向上することが望まれる。

結 語

前立腺肥大症患者53例に経尿道的バルーンレーザー高温療法 (TUBAL-T) を施行し、自覚症状、他覚所見および前立腺推定体積の改善度および有効率を術前後で比較検討した。

自覚症状は有意かつ著明な改善を認めたが、他覚所見としての urodynamic parameter は改善を認めなかった。また、前立腺推定体積の縮小は認めなかった。

現時点では他覚所見軽症で自覚症状重症の前立腺肥大症に有用と思われた。経尿道的バルーンレーザーの高温療法による他覚所見の有効率を高めるために症例の選択法や負荷熱量の増量の検討が必要と思われた。

文 献

- 1) Furuya S, Tsukamoto T, Kumamoto Y, et al.: Transurethral balloon laser thermotherapy for symptomatic benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical results. *J Endourol* **9**: 145-149, 1995
- 2) Suzuki T, Kurokawa K, Takazawa Y, et al.: Transurethral balloon laser therapy for prostatic diseases; experimental and clinical results. *Jpn J Endourol ESWL* **8**: 6-9, 1995
- 3) 八竹 直: 尿流量測定の臨床的意義について. *泌尿紀要* **27**: 1019-1024, 1981
- 4) 本間之夫, 河邊香月, 阿曾佳郎: Symptom score と重症度・治療効果の判定基準作成の動向. *臨泌* **50**: 49-53, 1996
- 5) 馬場志郎, 大東貴志, 橘 政昭, ほか: 経尿道式高温療法による前立腺肥大症の単回治療成績. *日泌尿会誌* **82**: 1916-1923, 1991
- 6) Furuya S, Ogura H, Tsukamoto T, et al.: Ultrasonographic and pathologic changes in the prostate of patients with benign prostatic hyperplasia after transurethral balloon laser therapy. *J Endourol* **9**: 325-331, 1995
- 7) 久保田茂弘, 田崎 亨, 南 祐三, ほか: 前立腺肥大症に対するプロスタレーズによる単回経尿道的高温療法の治療成績. *日泌尿会誌* **86**: 1610-1615, 1995
- 8) Blute ML, Tomera KM, Hellestein DK, et al.: Transurethral microwave thermotherapy for management of benign prostatic hyperplasia: results of the United States prostatron cooperative study. *J Urol* **150**: 1591-1596, 1993
- 9) Trucci A, Begani A, Trucci E, et al.: Transurethral microwave thermotherapy and benign prostatic obstruction: the urodynamic standpoint. *J Urol* **149**: Part 2, 357A, 1993
- 10) Hofner K, Kramer G, Kuczyk M, et al.: The changes of outflow obstruction and bladder power utilisation after transurethral microwave thermotherapy. *J Urol* **151** part 2: 416A, 1994
- 11) Tubaro A, Cardur S, Rossette J, et al.: The Prediction of clinical outcome from transurethral microwave thermotherapy by pressure-flow analysis: A European multicenter study. *J Urol* **153** 1526-1530, 1995
- 12) De Wildt MJAM, Tubaro A, Hofner K, et al.: Responders and nonresponders to transurethral microwave thermotherapy: as multicenter retrospective analysis. *J Urol* **154**: 1775-1778, 1995
- 13) Shapiro E, Becich MJ, Hantinto V, et al.: The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol* **150**: 1293-1297, 1992
- 14) Arai Y, Fukuzawa S, Terai A, et al.: Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hypertrophy: relation between clinical response and prostate histology. *Prostate* **28**: 84-88, 1996
- 15) 朴 英哲, 橋本 潔, 大西規夫, ほか: 前立腺高温療法の効果発現メカニズムに関する基礎的研究. *日泌尿会誌* **86**: 1360-1367, 1991
- 16) Carter S and Ogden C: Intraprostatic temperature V. Clinical outcome in T.U.M.T. Is the response heat-dose dependent? *J Urol* **151**: Part 2, 416A, 1994

(Received on December 5, 1996)
(Accepted on March 24, 1997)