

前立腺肥大症に対する温熱療法

—特に長期成績とその適応について—

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

和田 誠次, 安本 亮二, 岸本 武利, 前川 正信

府中病院泌尿器科 (副院長: 西尾正一)

梁間 真, 西尾 正一

TRANSRECTAL HYPERTHERMIA FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Seiji Wada, Ryoji Yasumoto, Taketoshi Kishimoto
and Masanobu Maekawa

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

Makoto Harima and Shoichi Nishio

From the Department of Urology, Fuchu Hospital

Transrectal hyperthermia was performed on 30 patients with benign prostatic hyperplasia twice a week for a total of ten times with the temperature of the prostatic tissue set at 43.0°C. In our in vitro experiment using an agar phantom, the highest temperature was observed at approx. 1.5 cm from the point where the 915-MHz microwave was generated. Our histopathological study of the prostatic tissue, resected at open surgery after three days of hyperthermia, indicated that the effect of hyperthermia first occurred in the interstitial tissues, and then extended to the epithelial cells. Subjective symptoms and objective findings were evaluated. In almost all cases, improvement was observed in subjective symptoms after completion of the treatment. The residual urine volume improved significantly. Also, significant improvement was observed in our urodynamics study. In 16 out of 30 cases (53%), both subjective symptoms and objective findings were still improved after six months.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1441-1445, 1991)

Key words: Transrectal hyperthermia, Prostatic hyperplasia

緒 言

近年, 前立腺肥大症 (BPH) に対する非観血的治療法として, 温熱療法^{1,2)}, 尿道拡張術^{3,4)}, 尿道内ステント留置術⁵⁾などが試みられるようになってきた。日本人男性の平均寿命の延長, 食生活の欧米化に伴ない, 全身合併症を有する BPH 症例は, 今後ますます増加することが予想され, これらの非観血的治療法が日本においても盛んに施行されることが予想される。

このうち, BPH に対する経直腸的温熱療法はイスラエルの Yershalmi⁶⁾らにより1984年頃より始められ, 今日ヨーロッパでは前立腺疾患に対し, 広く行な

われている。今回, 30例のバルーン非留置の BPH 症例に経直腸的温熱療法を施行し短期および長期の臨床成績を自覚症状ならびに他覚所見の両面から評価した。

対象ならびに方法

50歳以上の排尿障害を主訴とする BPH 患者で, 自覚症状 score の合計値が10以上の患者を対象とした (Table 1)。患者の平均年齢は72.6歳 (56~84歳) で全員 balloon free であった。温熱療法に用いた装置はベルギー, Tecnomatix 社製 "PRIMUS" で, 915MHz の電磁波を発生する applicator と applicator 表面を冷却する装置および温度管理や治療全体の

Table 1. Symptom score scale

Scale	Daytime frequency	Nocturia	Quality of urinary stream	Urgency	Hesitancy	Protraction
0	1- 4	0	good	no	no	no
1	5- 7	1	satisfactory	slight	slight	slight
2	8-12	2-3	weak	mild	mild	mild
3	≥13	≥4	poor	severe	severe	severe

管理を行うコンピューター装置よりなっている。前立腺内部の温度はコンピューターにより半自動的に制御されているため、前立腺部尿道での温度を測定するための温度センサーは不要で、前立腺内部温度を 43°C になるよう設定した。週 2 回、43°C 60 分間の条件で計 10 回治療した。applicator の直径は 20 mm で、キシロカインの肛門周囲への局所麻酔のみで、applicator の挿入は容易であった。applicator の位置決めはあらかじめの直腸診および経腹的超音波で行なった。

自覚症状としては昼間および夜間排尿回数、尿線の状態、尿意切迫感、排尿遅延度、排尿再延度の 6 項目について質問形式にて、治療前、治療中、後 1 週間、1 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月で検討した。一方、他覚所見として、残尿量、最大尿流量率、平均尿流量率については、治療前後および後 1 週間、1 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月で、前立腺重量については、経直腸的超音波断層法にて治療前後と後 3 カ月で検討した。

結 果

agar phantom を用いての温度分布は大阪市立大学工学部電機工学科堤教授、黒田先生の協力を得て検討した。Fig. 1 のごとく、電磁波発生部位より約 1.5

cm 離れた部位で最高温度を認めた。これは applicator と本体の水タンクの間での冷却効果によるもので、温度分布の形態は前立腺のそれとよく類似していた。温熱療法の BPH に対しての作用機序についてはいまだ明確に証明されていないが、3 日間連続温熱療法施行後、開腹術にて前立腺を摘除した症例について、詳細に病理組織学的に検索した結果、一部で平滑筋線維や結合組織など間質部に変性のみられる部位や前立腺部尿道に近い部位で間質のみならず上皮細胞まで変性をうけているのが観察された (Fig. 2)。

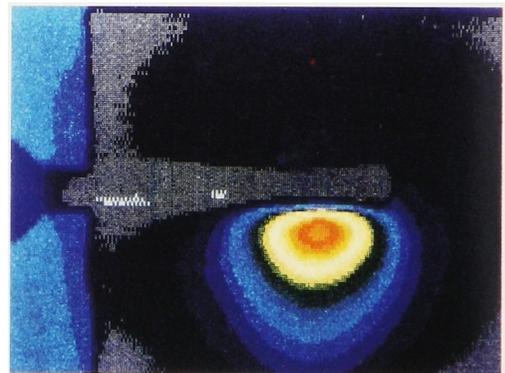


Fig. 1. Temperature distribution pattern created in the agar phantom.

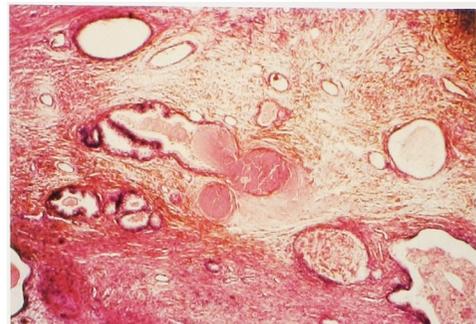


Fig. 2. Histopathological finding in the prostate tissue after transrectal hyperthermia. left: mild degeneration was observed in the smooth muscles and connective tissues. right: severe damage was seen in both interstitial tissues and epithelial cells near the prostatic urethra.

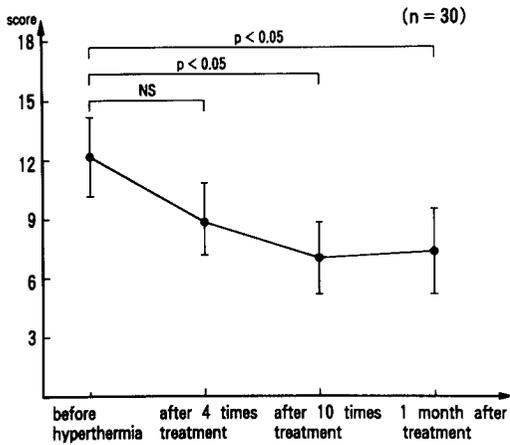


Fig. 3. Changes of symptom scores before, during and after hyperthermia.

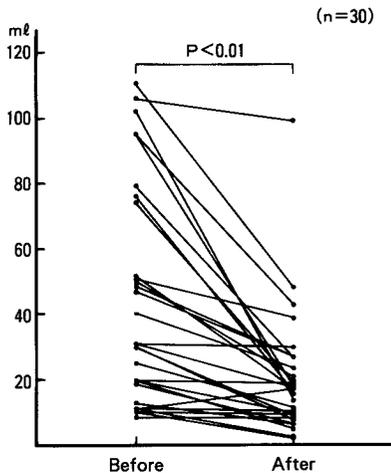


Fig. 4. Residual urine volume before and after hyperthermia.

短期の臨床効果では、治療4回終了頃より、まず夜間排尿回数、ついで昼間排尿回数および尿線の状態など自覚症状の改善のみられる症例が多かった。ほとんどの症例で治療後1カ月間、自覚症状の改善が持続した (Fig. 3)。一方、他覚所見では治療後有意に残尿の減少 (Fig. 4)、最大尿流量率および平均尿流量率の改善を認めたが (Fig. 5)、前立腺重量では減少がみられなかった (Fig. 6)。

治療に伴う副作用としては、applicator 挿入時の痛みと加温時における肛門内の熱感を一部の症例で訴えたのみで治療を中止する症例はなかった。血液生化学検査で治療後、肝機能、腎機能に異常をきたした症例は1例もなかった。

一方、長期 follow up での自覚症状の推移は Table 2 のごとくであり、他覚所見については Table

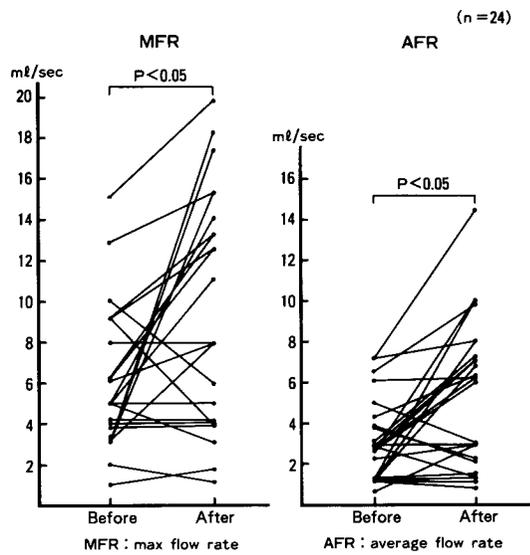


Fig. 5. Uroynamics study before and after hyperthermia.

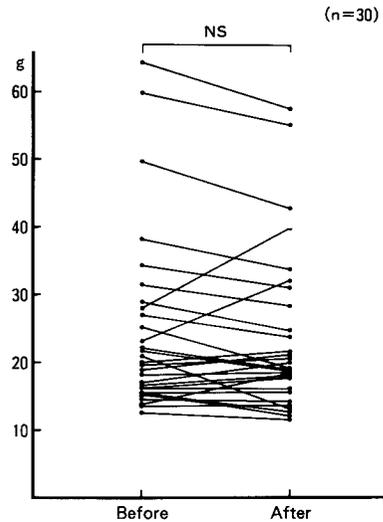


Fig. 6. Prostatic weight measured by ultrasonography before and after hyperthermia.

3 に示すごとくで治療後、時間の推移とともにその効果は減弱するものの、6カ月後においても30例中24例で自・他覚所見のどちらかで改善の持続がみとめられ、自・他覚所見とも改善の持続した症例は16例 (53%) であった。さらに12カ月を経過した17例について検討した結果、6例 (35%) で自・他覚所見とも改善が持続していた。

考 察

“PRIMUS” の agar phantom 実験での温度分布

Table 2. The effect of hyperthermia on 30 BPH patients

	Before treatment	After treatment			
		1 week	1 month	3 months	6 months
Q ₁	2.2±0.5	1.3±0.6	1.3±0.5	1.7±0.5	1.9±0.2
Q ₂	2.3±0.6	1.0±0.5	1.0±0.5	1.3±0.5	1.6±0.6
Q ₃	1.7±0.6	1.0±0.6	1.0±0.6	1.0±0.6	0.8±0.6
Q ₄	2.1±0.5	1.3±0.5	1.3±0.5	1.6±0.5	1.7±0.6
Q ₅	1.9±0.4	1.0±0.4	1.0±0.4	1.3±0.5	1.6±0.6
Q ₆	2.0±0.5	1.3±0.6	1.2±0.6	1.1±0.5	1.3±0.4

Subjective score : from 0 (best) to 3 (worst) (m±SD)
 Q₁, daytime frequency Q₂, nocturia Q₃, urgency
 Q₄, quality of the urinary stream Q₅, hesitancy Q₆, protraction

は Fig. 1 のごとく良好であるが, "PRIMUS" では尿道内への温度センサーの挿入を行わないため患者にセンサー挿入時の不快感を与えない利点はあるものの, 電磁波の伝達様式の面から考慮する時, applicator の正確な位置や直腸内のガスの有無の状態は把握できず, 日本人の場合, 平均して前立腺重量が小さい点からも効率よく治療できているかどうかの問題点が残る。

3日間連続の温熱療法後, 開腹して摘除した前立腺標本より得られた病理組織学的検索の結果 (Fig. 2) では, 温熱効果はまず平滑筋線維や結合織などの間質部でみられ, それが上皮細胞におよぶことが推測された。温熱の良性腫瘍への機序がはっきりしない現在, このことは有用な知見と考える。

さて, 経直腸温熱療法の BPH への試みは, Yerushalmi⁶⁾ らによって始められて以後, Servadio⁹⁾, Lindner¹⁾, Saranga⁷⁾ らヨーロッパを中心に盛んに行なわれている。とくに, 最近長期 follow の結果が相次いで発表された (Table 4)^{8,9)} が, 彼らによれば自・他覚所見より判断して, 6カ月での有効率は約60%, 12カ月では30~70%と報告している。また, わわれと同機種である "PRIMUS" を用いて, 積極的に BPH に対して温熱療法を施行している, Van Erps⁹⁾ によれば 4.5カ月後の有効率は56%と報告しており, われわれの結果とほぼ同様であった。

最近, 日本においても尿道拡張術¹⁰⁾, 尿道ステント留置術^{11,12)} が試みられ, 今後, BPH に対して, これら非観血的治療法が盛んに行なわれることと思われる。とくに, 温熱療法については, 非常に簡便かつ安全に施行できることより, 年齢を問わず, また, 合併症の有無にかかわらず容易に外来で施行できる利点を持つものの, 1回の治療に60分以上を有し, かつ10回近い治療を必要とすることと, われわれの印象として, 膀胱内突出型の BPH に対しては, あまり効果が期待できないこと, および前立腺予想重量が 30g 以上では効果が小さかった点などが気になる点である。今後, これらについてより詳細な検討が必要と思われる。

結 語

30例のバルーン非留置の BPH 患者に計10回, 経

Table 3. The effect of hyperthermia on 30 BPH patients

	Before treatment	After treatment			
		1 week	1 month	3 months	6 months
Maximal flow rate (ml/s)	5.8±3.5	9.7±4.8	10.3±4.2	9.8±3.9	9.3±4.1
Average flow rate (ml/s)	2.8±1.6	5.1±2.9	5.9±2.2	5.4±2.5	4.9±2.8
Residual urine volume (ml)	58.8±36.7	26.2±22.1	23.0±15.6	28.8±19.5	31.0±23.2
Prostatic volume (cm ³)	24.2±15.6	23.4±11.9		25.1±14.2	

(m±SD)

Table 4. 温熱療法長期 follow-up データ

報 告 者	症例数	follow-up 期間	器 種 (Mz)	改善症例数 (自, 他覚所見)
1. Yerushalmi, A., et al (イスラエル)	128	1年以上	(915)	22名
2. Lindner, A., et al (イスラエル)	72	1年以上	Prostathermer (915)	30名 (31%)
3. Szmigielski, S., et al (ポーランド)	16	1~2年	(434)	11名 (69%)
4. Braf, Z.F., et al (イスラエル)	132	1年	Prostathermer (915)	1/3以下
5. Tenaglia, R., et al (イタリア)	30	1年	Prostathermer (915)	60%
6. Servadio, C., et al (イスラエル)	140	6ヶ月	Prostathermer (915)	94名 (67%)
7. Zerbib, M., et al (フランス)	50	6ヶ月	Prostathermer (915)	60%
8. Van Erps, P.M., et al (ベルギー)	23	4.5ヶ月	Primus (915)	13名 (56%)
9. 自験例	30	6ヶ月	Primus (915)	16名 (53%)

直腸的温熱療法を行ない, 自・他覚所見より短期および長期成績について検討した。

1) 短期成績としては, ほとんどの症例で治療後自覚症状の改善, とくに夜間排尿回数, 昼間排尿回数および尿線の改善がみられ, 1カ月間持続した。一方, 他覚所見としては, 残尿量, 最大尿流量率, 平均尿流量率の改善を多くの症例で認めたが, 前立腺重量では治療前後で差はなかった。

2) 6カ月の長期 follow 例では, 24例で自・他覚所見のいずれかで改善が持続し, 両方とも改善の持続した症例は16例 (53%) であった。

3) 治療に伴なう合併症としては applicator 挿入時の痛みと温度上昇に伴なう肛門内熱感程度で, 局所麻酔のみで applicator 挿入も容易で, 治療による肝, 腎障害などは全例で認められなかった。

4) 以上のことより, 今後, 本治療法は合併症を有し, 手術困難症例の BPH に対し, 有用な治療法の1つと考えられた。

本論文の要旨は, 日本泌尿器科学会中部総会第40回記念大会のミニシンポジウムにおいて発表した。

なお, agar phantom を用いて温度分布に関する実験において, 御協力頂いた大阪市立大学工学部電機工学科, 堤 四郎教授ならびに黒田輝先生に深謝致します。

文 献

- 1) Linder A, Golomb J, Siegel Y, et al.: Local hyperthermia of the prostate gland for the treatment of benign prostatic hypertrophy and urinary retention. *Br J Urol* **60**: 567-571, 1987
- 2) Servadio C, Lindner A, Lev A, et al.: Further observations on the effect of local hyperthermia on benign enlargement of the prostate. *World J Urol* **6**: 204-208, 1989
- 3) Castaneda F, Reddy P and Wasserman N: Benign prostatic hypertrophy: retrograde transurethral dilatation of the prostatic urethra in humans. *Radiology* **3**: 649-653, 1987
- 4) Klein LA and Lemming B: Balloon dilatation for prostatic obstruction. *Urology* **33**: 198-201, 1989
- 5) Nordling J, Holm HH, Klaskov P, et al.: The intraprostatic spiral: A new device for insertion with the patient under local anesthesia and with ultrasonic guidance with 3 months of followup. *J Urol* **142**: 756-758, 1989
- 6) Yerushalmi A, Singer FD, Reiner I, et al.: Localized deep microwave hyperthermia in the treatment of poor operative risk patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **133**: 873-876, 1985
- 7) Saranga R, Matzkin H and Braf Z: Local microwave hyperthermia in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* **65**: 349-353, 1990
- 8) 第11回 Conference of european society of hyperthermic oncology (Abstract) *Strahlenther Onkol* **166**: 505-541, 1990
- 9) Van Erps PM, Dourcy BZ and Denis LJ: Local hyperthermia in benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Urol* **143A**: 414, 1990
- 10) 安本亮二, 堀井明範, 熊田憲彦, ほか: 前立腺肥大症に対する拡張バルーンによる治療経験. *泌尿器科外科* **2**: 1069-1071, 1989
- 11) 稲葉繁樹, 小倉治之, 竹内弘幸: 手術不能前立腺肥大症患者に対するステンレス製スパイラル・コイル後部尿道留置法について. *泌尿器外科* **3**: 773-776, 1990
- 12) 吉原秀高, 安本亮二, 岸本武利, ほか: 前立腺肥大症に対する尿道内ステント留置の経験. *日泌尿会誌* **82**: 388-394, 1991

(Received on April 9, 1991)
(Accepted on April 30, 1991)