

前立腺肥大症に対する新しい経尿道的 温熱療法装置の臨床成績

東京医科大学泌尿器科学教室 (主任: 三木 誠教授)

伊藤 貴章, 並木 一典, 相沢 卓, 小川 正至

銚石 文彦, 大久保雄平, 三木 誠

NEW MICROWAVE TRANSURETHRAL HYPERTHERMIA FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA —CLINICAL EVALUATION—

Takaaki Ito, Kazunori Namiki, Taku Aizawa, Masashi Ogawa

Fumihiko Hokoishi, Yuhei Ohkubo and Makoto Miki

From the Department of Urology, Tokyo Medical College

Several types of hyperthermic apparatuses are employed to treat benign prostatic hyperplasia (BPH). As the prostate surrounds the urethra, we believed that transurethral heating allowed for more efficient and uniform heating. A new effective apparatus for this objective was developed. The size of our hyperthermic apparatus was about $52 \times 45 \times 20$ centimeters and the originating frequency was $2,450 \pm 30$ MHz. We used T-type thermocouples as temperature sensors. The transurethral applicator had a cooling system. Thirty patients complaining of obstructive symptoms due to BPH were treated. Hyperthermia was performed 3~6 times for each patients (two times per week). Each procedure was performed for 60 minutes. The temperature was controlled at 39°C on the urethral surface (43°C at prostate). The overall efficacy of this treatment was effective in 23 of the 30 patients (76.7%). In addition, there were no severe complications. As the size of this apparatus was miniaturized, it could be used at the bed side.

(Acta Urol. Jpn. 39: 997-1001, 1993)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Hyperthermia, Transurethral heating

緒 言

前立腺肥大症に対する治療法としては、従来手術療法と薬物療法が主として行われてきたが、最近新しい保存的療法として温熱療法の有用性が報告されている¹⁻⁹⁾。著者らもオリンパス社と経尿道的温熱療法装置“HT-2”を共同開発し、その装置の概要および基礎的実験の結果について報告してきた^{10,11)}。今回、この装置を小型化したオリンパス社製マイクロ波加温装置“UMW”を用いて前立腺肥大症患者の治療を行い、臨床効果について検討し良好な結果をえたので報告する。

対 象 と 方 法

1. 対象症例

対象は前立腺肥大症と診断され、手術が必要と判断

されるも何らかの理由により手術できなかった症例30例である。年齢は57歳から82歳(平均68.7歳)であった。前治療として非ホルモン性治療薬の投与されていた例が7例、ホルモン性治療薬の投与されていた例が2例ありいずれもその効果は不十分であった。合併疾患としては心疾患が2例、高血圧が9例、糖尿病が2例、高血圧と糖尿病の両者が2例、その他が5例であった。

2. 温熱療法装置

治療に用いた装置はオリンパス社製マイクロ波加温装置“UMW”で、先に著者らが報告した装置^{10,11)}を臨床に適するように小型化したものである。装置は $2,450 \pm 30$ MHzのマイクロ波を発生する本体と冷却水を灌流させるポンプ、さらに治療を記録するコンピュータよりなっている (Fig. 1)。

経尿道的のアプリーケーター (Fig. 2) は従来用いてき

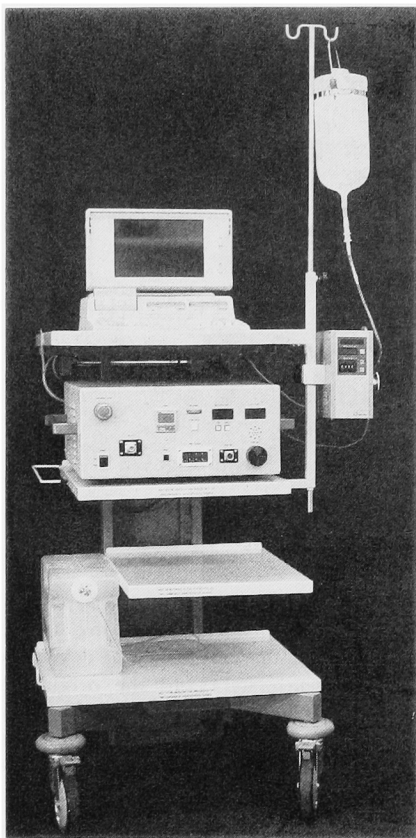


Fig. 1. The microwave generator.

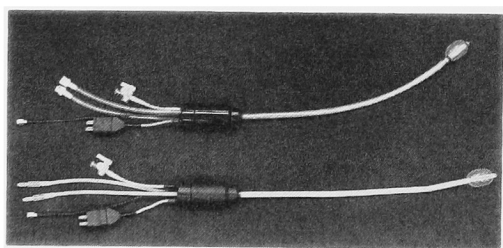


Fig. 2. The transurethral applicators.

た2重管型冷却水灌流装置付き軟性アプリーター（シリコン製）と硬性アプリーター（テフロン製）¹⁰⁾を症例に応じて使い分けた。これらのアプリーターは冷却水を灌流させることにより尿道粘膜を保護できるようになっている。温度測定にはT型熱電対を用い、アプリーターの先端で2カ所の測温が可能になっている。

3. 治療方法

キシロカインゼリーにて尿道粘膜麻酔を施行した後、アプリーターを挿入し、その先端に付いているバルーンをふくらませアプリーターを適切な部位に固定した。

本装置は設定温度によって自動的に on, off するように制御されており、著者らは寒天ファントムや犬を用いた基礎実験で尿道表面を 39°C、冷却水 7 ml/min に設定すると前立腺内部は 43°C に加温されることを確認し、実際の治療でもアプリーターの測温部の最もマイクロ波のアンテナに近い部の尿道表面の温度を 39°C に設定した¹⁰⁾。

治療は1回60分で、原則として週2回、合計3回から9回外来にて施行した。前治療が行われている例では、それらをすべて中止し4週を経過した後、温熱療法を施行した。

尿路感染防止のため治療中は抗生物質の投与を行った。

4. 有効性の評価

自覚的所見は Table 1 に示すようにスコア値として算出し、他覚的所見は残尿量と平均および最大尿流量率を測定した。さらに自覚的所見を刺激症状（昼間排尿回数、夜間排尿回数）と閉塞症状（尿線の状態、排尿開始遅延、排尿時間延長）に分け治療前後でのスコアの変化を調べた。これらは、治療前および治療後1か月目に測定し効果を判定した。

評価基準として、自覚的所見はスコア値の合計が50%以上減少した場合を“著効”、25%以上50%未満の減少を“有効”、25%未満の減少を“無効”、スコア値が増加した場合を“悪化”とした。

他覚的所見の評価基準として、残尿量が25%以上減

Table 1. The score of subjective symptom

スコア	0	1	2	3	4
昼間排尿回数	4回以下	5-6回	7-9回	10回以上	
夜間排尿回数	0回	1回	2回	3回	4回以上
尿線の状態	良好	やや良好	減弱	常に減弱	
排尿開始遅延	—	+	+	+	
排尿時間延長	—	+	+	+	

Table 2. The overall evaluation criteria of subjective and objective symptom

自覚的所見		他覚的所見	総合評価基準	
著	効	改	善	非常に有効
著	効	やや改善		
有	効	改	善	有 効
有	効	やや改善		
著	効	不	変	やや有効
無	効	改	善	
上記以外の組み合わせ				有効でない

少し残尿量の差が 30 ml 以上の場合を“改善”, 25% 以上減少しているが, 残尿量の差が 30 ml 未満の場合を“やや改善”, それ以外を“不変”とした. 尿流量率は平均尿流量率を Siroky¹²⁾のノモグラムを用いて評価した. ノモグラム上の SD 区分で 1SD 区分以上の改善があった場合を“改善”, 1SD 区分以内の改善があった場合を“やや改善”, それ以外を“不変”とした. これら残尿量と尿流量率を合わせて評価し, 最終的な他覚的所見の評価とした. すなわち残尿量, 尿流量率のいずれも改善した場合を“改善”, いずれか一方が改善した場合, またいずれもやや改善の場合をやや“改善”, いずれも改善しない場合を“不変”とした.

これら自覚的所見および他覚的所見を合わせて総合評価を行った. 評価基準は Table 2 に示したごとくである.

副作用については自覚症状に加えて, 治療前後の血算, 血液生化学, 前立腺腫瘍マーカー, つまり pros-

tatic specific antigen (PSA), γ -seminoprotein (γ -Sm), prostatic acid phosphatase (PAP) の測定, 検尿を治療前および治療後 1 カ月目に行い検討した.

有意差の検定には Wilcoxon の符号付き順位検定および paired-t 検定を用いた.

結 果

1. 自覚的所見

著効 16 例, 有効 11 例, 無効 2 例, 悪化 1 例であった. 治療前後のスコア値は, 治療前 10.5 ± 2.7 (mean $\pm$ SD) から治療後 5.7 ± 3.4 となり有意 ($P < 0.01$) に減少していた (Fig. 3).

刺激症状スコアの平均値は治療前 4.9 から治療後 3.1 となり, 閉塞症状スコアの平均値は治療前 5.0 から治療後 1.6 と減少し, 症状の改善は閉塞症状に大きい傾向があった.

2. 他覚的所見

改善 2 例, やや改善 18 例, 不変 10 例であった. 尿閉状態であったなど何らかの理由で測定できなかった例を除き統計学的検定を行った. 残尿量は治療前 68.3 ± 57.1 ml (mean $\pm$ SD) で, 治療後 53.5 ± 55.0 ml となり有意 ($P < 0.01$) に減少していた (Fig. 3). 平均尿流量率および最大尿流量率は, それぞれ治療前 2.7 ± 1.2 ml/sec (mean $\pm$ SD), 6.0 ± 2.8 ml/sec で治療後 4.4 ± 2.3 ml/sec, 8.8 ± 3.9 ml/sec となり両者ともに有意 ($P < 0.01$) に増加していた (Fig. 3). また, 治療前に尿閉でバルーンを留置していた例は 4 例あり, うち 2 例でバルーン抜去可能となった.

3. 自覚的所見と他覚的所見の総合評価

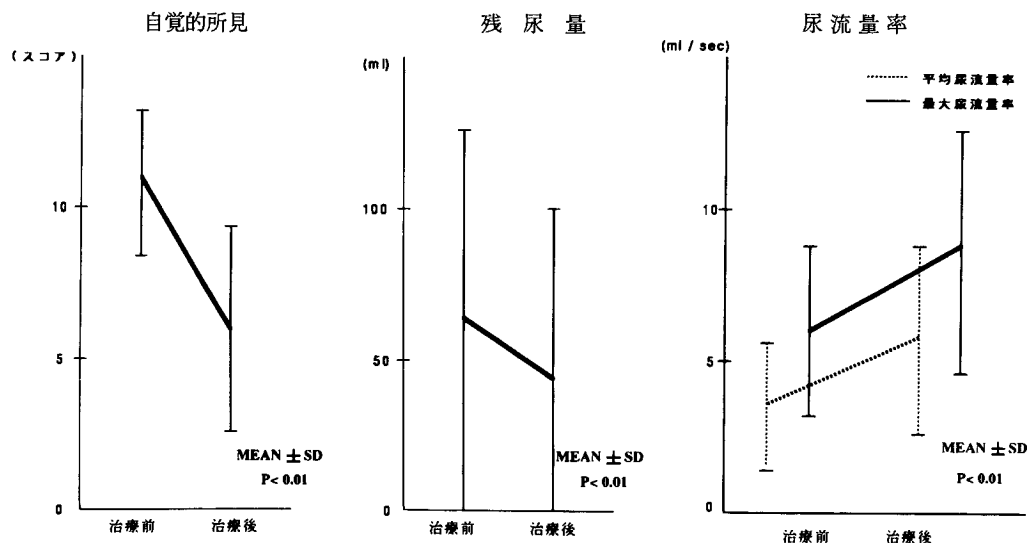


Fig. 3. The change of subjective symptom score, residual urine volume and urinary flow rate

自覚的所見と他覚的所見を合わせた総合評価では、非常に有効 2 例、有効 17 例、やや有効 4 例、有効でない 7 例であり、30 例中 19 例 (63.3%) が有効以上の結果を示し、やや有効例を含めると 23 例 (76.7%) に何らかの効果が認められた。

4. 副作用

副作用の認められた症例は 5 例 (16.7%) であった。各治療ごとに認められたのは 2 例のみで、5 例とも副作用に対する特別な処置は必要とせず、治療を中断せざるをえなかった症例はなかった。副作用の内訳はのべ症例数で、尿意切迫感 2 例、排尿時痛 2 例、血尿 2 例、下腹部痛 1 例であった。血算、生化学、前立腺腫瘍マーカーに異常の見られた例はなかった。

考 察

近年、社会の高年齢化に伴い、前立腺肥大症は増加していくと考えられる。また、心疾患や糖尿病などの基礎疾患を持った例も増え、手術困難な症例も増えてくることが予想される。そのような症例に対する保存的療法として、尿道バルーン拡張術¹³⁾、尿道ステント¹⁴⁾、温熱療法¹⁻⁹⁾などの有用性が報告されている。

温熱療法は、前立腺内部の温度を 43°C 前後に加温し、複数回施行する方法¹¹⁻⁹⁾と 45°C 以上に加温し、1 回施行する方法 (高温度治療と呼ばれている)^{15,16)}に分けられる。

前者ではおもに経直腸的アプリーケーターが用いられ^{1-5,7-9)}、治療成績は、本邦では、自覚的所見、他覚的所見を総合評価で岡田ら⁸⁾が 70%、本間ら⁹⁾が、67.7%、安本ら⁷⁾が 63% と報告しているが、Strohmaier ら⁴⁾、Sranga ら⁵⁾の報告では、それぞれ 7.1%、28% であり、Strohmaier ら⁴⁾はあまり有効ではないと報告しており、評価はまちまちである。一方、経尿道的アプリーケーターを用いた Sapozink ら⁶⁾らは、10 回の複数回施行により、自覚的所見で 81%、他覚的所見で 71% の高い有効率をえたと報告している。前立腺が尿道を取り囲むように存在するという解剖学的特徴から、経尿道的に加温したほうがより効果的と考え、著者らも経尿道的アプリーケーターを利用する装置を開発した¹⁰⁾。そして自覚的所見では 30 例中で 27 例で何らかの改善が見られ、自覚的所見と他覚的所見を合わせた総合評価でも 76.7% に何らかの効果を認め、良好な結果を示した。また、Sapozink ら⁶⁾の用いたアプリーケーターは冷却機能がないが、本装置においては 2 重管型の冷却水灌流装置がついており¹⁰⁾尿道粘膜を保護できる利点がある。

45°C 以上に加温する高温度治療に関して、福庭

ら¹⁰⁾が経尿道的アプリーケーターを用いた装置で、有効性 80% と報告している。Devonec ら^{17,18)}によると、前立腺を 45°C 以上に加温すると前立腺内部に変性壊死が生じ、それが線維組織に置き変わりその結果前立腺が縮小すると報告されており、馬場ら¹⁹⁾も前立腺を 45°C 以上に加温する単回治療後の TUR 標本に肉眼的な壊死を認めたと報告している。一方、われわれの装置をはじめ前立腺を 43°C に加温する複数回治療では、著明な組織変化は生じないとされており¹⁰⁾、著者らの成犬前立腺による検討でも熱による組織変化はなく¹⁰⁾、より非侵襲的といえる。

前立腺肥大症に対する温熱療法の作用機序はいまだによく解明されていない。前立腺内部の α -receptor の障害^{7,19)}や平滑筋の障害⁷⁾、などが上げられているが、推測の域を脱していない。このようなことから現段階では、ある程度 placebo 効果があることは否定できないが、他覚的所見で明らかな効果が認められた症例や、尿閉でバルーンを留置していた例で自排尿が可能になった例もあり、治療効果があったことは明らかである。今後さらに症例数を増やし、詳細な検討をする予定である。

われわれの装置は他の報告⁷⁻⁹⁾の 915MHz と異なり 2,450±30MHz のマイクロ波を用いているため、小型で安価な装置が作製可能である¹⁰⁾。今回使用した装置もマイクロ波発生装置本体は高さ 20×幅 45×奥行 52 cm と小型で、治療に際し、ベッドサイドで簡単に実施でき便利である。

本装置の有効性を他の装置と比較することは統一された基準がないため困難である。前立腺肥大症の重症度の分類についてもいくつか試みられている^{20,21)}が各報告で異なっている現状である。今後統一した基準で有効性を判断すべきであるが、少なくとも今回の検討では、本装置による前立腺肥大症に対する治療は、重篤な合併症もなく安全で、有効な治療法のひとつと考えられる。

結 語

著者らがオリンパス社と共同開発した装置を小型化した、オリンパス社製マイクロ波加温装置“UMW”を用いて前立腺肥大症に対し経尿道的温熱療法を施行した。自覚的所見、他覚的所見を合わせた総合評価で 76.7% の症例に何らかの効果を認め、重篤な副作用もなく、安全で有効な治療法と考えられた。

文 献

1) Yershalmi A, Fishelovitz Y, Singer D, et

- al.: Localized deep microwave hyperthermia in the treatment of poor operative risk patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **133**: 873-876, 1985
- 2) Servadio C, Leib Z and Lev A: Disease of prostate treated by local microwave hyperthermia. *Urology* **30**: 97-99, 1987
- 3) Linder A, Braf Z, Lev A, et al.: Local hyperthermia of the prostate gland for the treatment of benign prostatic hypertrophy and urinary retention. *Br J Urol* **65**: 201-203, 1990
- 4) Strohmaier WL, Bicher KH, Fluchter SH, et al.: Local microwave hyperthermia of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **144**: 913-917, 1990
- 5) Saranga R, Matzkia H and Braf Z: Local microwave hyperthermia in the treatment of prostatic hypertrophy. *Br J Urol* **65**: 349-353, 1990
- 6) Sapozink MD, Boyd SD, Astrahan MA, et al.: Transurethral hyperthermia for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **143**: 944-949, 1990
- 7) 安本亮二, 和田誠次, 清田敦彦, ほか: 前立腺肥大症に対する温熱療法の臨床成績. *日泌尿会誌* **82**: 196-203, 1991
- 8) 岡田清己, 吉田利夫, 遠藤真琴, ほか: 前立腺肥大症に対する経直腸的温熱療法の意義. *日泌尿会誌* **82**: 455-461, 1991
- 9) 本間之夫, 小澤輝晃, 東原英二, ほか: 前立腺肥大症に対するプロスタサーマーによる温熱療法の治療成績. *日泌尿会誌* **82**: 1761-1764, 1991
- 10) Ito T, Namiki K, Akiyama A, et al.: New transurethral hyperthermia for benign prostatic hyperplasia. *Jpn J Endourol ESWL* **5**: 36-39, 1992
- 11) Ito T, Namiki K and Miki M: Newly developed transurethral microwave hyperthermia for benign prostatic hyperthermia. *Jpn J Endourol ESWL* **5**: 10-11, 1992
- 12) Siroky MB, Olsson CA and Krane RJ: The flow rate nomogram: II Clinical correlation. *J Urol* **123**: 208-210, 1980
- 13) Castaneda F, Reddy P and Wasserman N: Benign prostatic hypertrophy: Retrograde transurethral dilation of the prostatic urethra in humans. *Radiology* **3**: 649-653, 1987
- 14) Lepor H: Non operative management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **141**: 1283-1289, 1989
- 15) 馬場志郎, 大東貴志, 橘 政昭, ほか: 経尿道式高温治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
- 16) 福庭雅洋, 本間之夫, 阿曾佳郎: 前立腺肥大症に対する経尿道的単回温度治療の治療成績. *日泌尿会誌* **83**: 1410-1416, 1992
- 17) Devonec M, Berger N, Bringeon G, et al.: Short and long term histological effects of transurethral microwavetherapy (TUMT) on benign prostatic hypertrophy. *J Urol* **145**: 363A, 1991
- 18) Devonec M, Berger N and Perrin P: Transurethral microwave heating of the prostate from hyperthermia to thermotherapy. *J Endourol* **5**: 129-135, 1991
- 19) 吉井慎一, 藤井徳照, 齊藤 隆, ほか: 前立腺肥大症に対する局所温熱療法の治療経験. *日泌尿会誌* **83**: 374-382, 1992
- 20) Madsen PO and Iversen P: A point system for selection operative candidates.: Benign prostatic hypertrophy. Edited by Hinman F, Boyarsky S. pp. 763-765, Springer-Verlag, New York, 1983
- 21) 本間之夫, 今莊智恵子, 高橋 悟, ほか: 前立腺肥大症の重症度分類の試み. *日泌尿会誌* **84**: 272-279, 1993

(Received on May 31, 1993)
(Accepted on July 30, 1993)

(迅速掲載)