

ハイパーサーミアによる前立腺肥大症の治療経験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

荒井 陽一, 西尾 恭規, 大石 賢二

竹内 秀雄, 吉田 修

CLINICAL EXPERIENCE OF LOCAL HYPERTHERMIA FOR
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIAYoichi Arai, Yasunori Nishio, Kenji Oishi,
Hideo Takeuchi and Osamu Yoshida*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

A total of 20 patients with benign prostatic hyperplasia underwent transrectal local hyperthermia. For heating of the prostate gland, the PROSTATHERMER (Biodan-Medical System, Israel) was used. Patients were treated twice weekly, for 1 hour, with 6 sessions on an outpatient basis. Four of the 20 patients who had acute toxicity such as urethral irritability due to urethral thermoprobe could not tolerate the treatment. In the majority of the patients who were completely treated, a significant decrease in frequency of nocturia, decrease in post-void residual urine capacity and increase in urine flow rate were observed. No significant change in prostate volume was noted. With a mean follow-up of 6 months, only 1 patient required subsequent prostatic resection. These findings indicate that local hyperthermia applied by this method is effective in the treatment of benign prostatic hyperplasia and that improvement of the thermometry system is needed.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1435-1440 1991)

Key words: Hyperthermia, Benign prostatic hypertrophy

緒 言

前立腺肥大症の治療法は薬物療法と観血的な手術療法が主流である。しかし最近、非侵襲的な新しい治療法がいくつか登場してきている。そのうちの一つにハイパーサーミアがある。

前立腺疾患に対するハイパーサーミアは、局所療法として前立腺癌患者に用いたことに始まり、その後、前立腺肥大症や慢性前立腺炎などにも効果があると報告されるようになった²⁻⁴⁾。

今回、われわれはイスラエル Biodan 社製 PROSTATHERMER を用いて前立腺肥大症の治療を行ったので、その成績、特に近接効果を中心に報告する。

対 象

1989年10月より1990年6月までに、排尿障害を主訴として前立腺肥大症と診断され患者20例を対象とした。患者の年齢は52~90歳、平均72歳であった。罹病

期間は1カ月~6年8カ月、平均28.5カ月であった。このうち前立腺肥大症に対する薬物療法が行われていたのは14例であるが、本治療前にはすべて中止し、全例でハイパーサーミア単独の治療とした。また1例では尿閉のため尿道カテーテルがすでに留置されていた。

ハイパーサーミアの方法

今回用いたハイパーサーミアの装置はイスラエル Biodan 社製の PROSTATHERMER である (Fig. 1)。本装置は、915 MHz の電磁波発生装置、アプリケーション、水冷却システム、温度プローブおよびこれらをコントロールするコンピュータより成る。直腸内に挿入されたアプリケーションから放射された電磁波にて前立腺を 42~43°C に熱し、一方、直腸壁そのものはアプリケーション表面を冷却する方法で低温度に保たれる。また、尿道留置カテーテルを通して前立腺部尿道に挿入された温度プローブにて前立腺の温度を常時知ることができる (Fig. 2)。これらの電磁波発生、冷却、直腸と前立腺の温度モニターはコンピュータによ

って監視され、操作はほぼ半自動化されている。

患者の体位は碎石位とし、尿道に温度プローブを設置したバルーンカテーテルを留置する。次にアプリータを直腸内に挿入し、前立腺部に固定する。コンピュータ画面でアプリータが最適の位置にあることを確認して治療を開始する。1回のハイパーサーミアは

1時間とし、週2回で3週間、計6回を1コースとし実施した。

治療の前後で、問診による自覚症状の聴取、ウロフロメトリー、残尿測定、経直腸的超音波断層法による前立腺重量の測定を行った。

結 果

6回の治療が完全に行われたのは20例中16例で、残る4例では何等かの合併症のため治療途中で中止された。評価可能症例16例で成績を検討した。

自覚症状 (Table 1): 夜間の頻尿感、残尿感、放尿力減退、の訴えでは50%以上の症例で改善がみられた。特に夜間の頻尿感の改善傾向が顕著であったのに対し、昼間の頻尿感の改善の見られたものが少なかった。

他覚的所見 (Table 2): 夜間の排尿回数は治療後に有意に減少していた。ウロフロメトリーによる検討では、最大尿流率および平均尿流率は Fig. 3 に示すように多くの症例で改善傾向がみられたが、統計的に有意ではなかった。また残尿量と残尿率についての検討でも Fig. 4 のように改善を見た症例が多かったが統計的有意差は得られなかった。治療前後で前立腺重量が測定されたのは8例であるが、大きな変化の見られた症例はみられなかった。

治療後の平均観察期間は6カ月であり、9例は追加



Fig. 1. PROSTATHERMER の本体

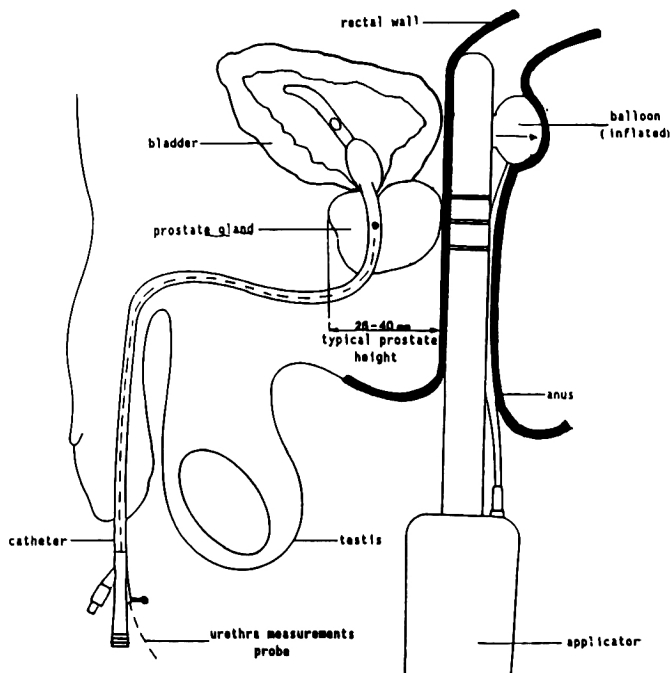


Fig. 2. 治療法の略図

Table 1. 自覚症状改善度

	頻尿感 (昼)	頻尿感 (夜)	残尿感	放尿力 減退	排尿時間 延長
訴えのあった 人数	8	16	8	11	7
著明改善	0	0	0	0	0
改 善	2 (25 %)	4 (25 %)	2 (25 %)	4 (36 %)	3 (43 %)
やや改善	0	8 (50 %)	3 (38 %)	5 (45 %)	2 (29 %)
不 変	6 (75 %)	4 (25 %)	3 (38 %)	2 (18 %)	2 (29 %)

Table 2. 他覚的所見の変化

	治療前 (mean $\pm$ S.E)	治療後 (mean $\pm$ S.E)	paired-t-test
夜間頻尿 (回) (n = 16)	3.3 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 1.2	有意差あり (P < 0.01)
残尿量 (ml) (n = 14)	50.5 $\pm$ 39.6	35.4 $\pm$ 32.3	N. S
Max Flow Rate (ml/sec) (n = 13)	9.1 $\pm$ 5.8	10.1 $\pm$ 6.6	N. S
Average Flow Rate (ml/sec) (n = 13)	4.0 $\pm$ 2.9	4.5 $\pm$ 3.2	N. S
前立腺の大きさ (g) (n = 8)	25.1 $\pm$ 4.1	25.2 $\pm$ 3.8	N. S

治療を必要とせず経過観察中である。6例では何等かの薬物療法にて治療継続中である。1例はハイパーサーミアや薬物療法でも改善が得られず手術療法の適応となった。

全般的改善度: 自覚症状と検査所見の改善度を総合的に評価するために Table 3 に示すスコア表を用いて判定を試みた。評価可能症例16例で検討すると、著明改善2 (13%), 中等度改善3 (25%), 軽度改善7 (44%), 不変3 (19%), 悪化0 (0%) であった (Table 4)。

合併症: 合併症の見られた症例は4例でいずれも治療が中止された。前立腺温度をモニターするために用いられた尿道留置カテーテルによる排尿痛が著明であったもの2例、施行中に口渇、呼吸困難を訴えたものの1例、肛門の熱感を訴えたものが1例であった。最初の2例は尿道留置カテーテルによる刺激が原因とな

ったものである。肛門の熱感を訴えた症例は、アプリケーションの位置が適切でなかったことによると考えられた。呼吸困難を生じた症例は他に循環器系の合併症があり、本治療との直接的関係については不明である。血精液症が2例にみられ、1例はハイパーサーミア3回目に生じ、他の1例は治療終了後45日目に見られたものである。

考 察

前立腺肥大症に対するハイパーサーミアの成績についてはすでに多くの報告がある²⁻⁴⁾。われわれの成績では、自覚症状で60~70%の改善が認められ、特に夜間の排尿回数は有意に減少していることが注目された。ウロフロメトリーや残尿測定などの検査所見でも統計的有意差は得られなかったものの約70%の症例で改善が認められた。これらは諸家の報告とも大差ない

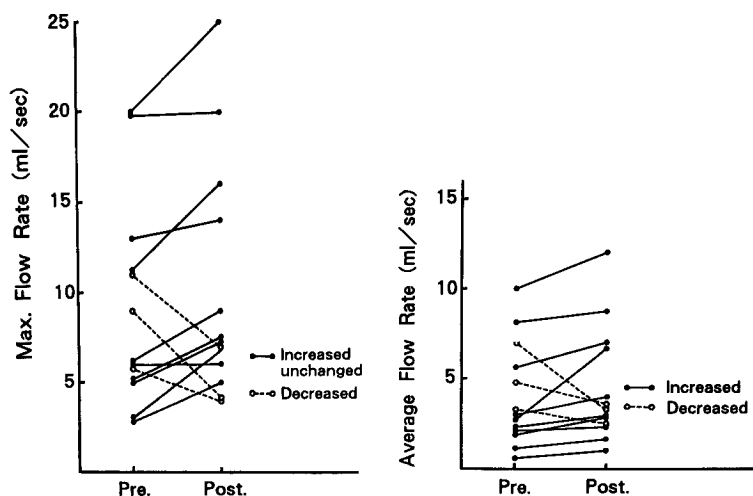


Fig. 3. The result of pre- or post-treatment uroflowmetry.

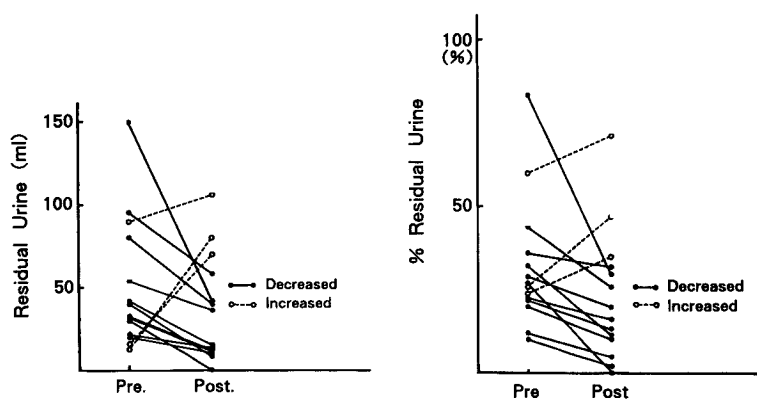


Fig. 4. Pre- or post-treatment residual urine and % residual urine.

ものである。

本治療の作用機序については、前立腺の細胞障害を示す動物実験などが報告されているが⁵⁾、正確には不明である。Fig. 5は、前立腺被膜下摘除術の前に今回と同じ方法で1コースのハイパーサーミアを施行した症例の摘出標本の病理組織である。腺上皮の壊死・脱落や間質の浮腫、リンパ球の浸潤などが散見される程度であり、組織構築上の著明な変化は見だし得なかった。実際、われわれの検討では前立腺の大きさについて治療前後で大きな変化はみられず、症状改善のメカニズムは明らかではない。

今回、ハイパーサーミアの近接効果を中心に検討したが、本治療が確立されるためには長期的な観察による治療効果が明らかにされなければならない。Servadioらは、6カ月間の観察でもその効果は持続されることを示している⁴⁾。またLindnerらは尿閉のため

に尿道留置カテーテルを行っていた患者にハイパーサーミアを行い、1カ月後で50%、1年後でもなお40%がカテーテル・フリーであったと述べている⁶⁾。しかしどのような症例に本治療法が適応かを検討する意味でもさらに長期的な観察が必要である。われわれは今回適応を限定せずに行った。しかし現時点では、従来の手術療法が困難であったり、あるいはこれを希望しない症例などが本治療の適応になると考えられる⁷⁾。また一回のハイパーサーミアの時間、頻度、治療期間などについても最適の方法が確立されているわけではなく、今後多くの症例で検討される必要がある。

ハイパーサーミアそのものに起因すると考えられる副作用はいずれも重篤なものではなかった。しかしわれわれが使用した機種に特徴的な合併症を経験した。すわち前立腺の温度モニターのために用いた尿道留置カテーテルによる尿道痛がほとんどの患者に認められ、

Table 3. スコア評価表

自覚症状スコア (5項目)		患者の印象スコア	
著明改善	1.5	非常によくなった	1.5
改善	1.0	よくなった	1.0
やや改善	0.5	少しよくなった	0.5
不変	0	変わらない	0
悪化	-1.0	悪くなった	-1.0

尿 流 試 験 ス コ ア			残尿率スコア	
Average Flow Rate の試験前後の測定値の差A (試験前値-試験後値)			改善	1.0
A $\leq$ -1 (sec/ml)	改善	1.0	やや改善	0.5
-1 (sec/ml) < A < 1 (sec/ml)	不変	0	不変	0
A $\geq$ 1 (sec/ml)	悪化	-1.0	悪化	-1.0
	判定不能	0	判定不能	0

上記の各スコアを集計, 全般的改善度を下記のように判定する。

各スコアの合計	全般的改善度
5.5 以上	著明な改善
3.0~5.0	中等度改善
1.0~2.5	軽度改善
-0.5~0.5	不変
-1.0 以下	悪化

Table 4. スコア評価に基づく全般的改善度

スコア評価	
著明改善	2 例 (13 %)
中等度改善	3 例 (25 %)
軽度改善	7 例 (44 %)
不変	3 例 (19 %)
悪化	0 例 (0 %)

うち2例では治療継続が困難であった。この点でより侵襲の少ない温度モニターの方法を開発する必要がある。これに対して, 温度プローブを使用せずに経直腸的ハイパーサーミアを行う機種も登場している。しかし治療中は患者のわずかな体動や直腸内のガスの影響などで前立腺温度が容易に低下してしまうことがしばしば経験された。したがってなんらかの温度モニターシステムがなければハイパーサーミアそのものの効果を正確に評価するのは難しいのではないと思われる。また最近, マイクロ波のアンテナとサーモメトリーを一体化して, 経尿道的に加熱する方法も報告されるよう

になっている⁸⁾。今後これらアプローチ法の違いによる成績も検討されなければならない。

前立腺のハイパーサーミアの機種は増加しているが, その多くは操作が半自動化されているものが主流で誤操作がある場合は安全装置が働いて治療が一時中断されるようになっている。治療する医師にも特別な技量を必要としない。この意味で前立腺の評価が充分に行なわれないままに症状緩和のために安易に施行される危険もはらんでいる。とくに癌病巣の有無については従来の治療法の場合にもまして治療前に細心のチェックが必要である。われわれはハイパーサーミアの前には, 直腸診の他に経直腸的エコー, 腫瘍マーカーの測定を行い, 少しでも前立腺癌が疑われた場合まず生検を行い, これを否定してから治療を開始するようになっている。

前立腺肥大症の治療法は多様化しつつある。それぞれの治療法が正しく位置づけされるためには効果や安全性を含めた正しい評価がなされなければならない。諸家の報告ではそれぞれ独自の評価法を行っているのが現実であり, この事が成績の比較検討を困難にしている。治療評価法の国際的な統一の必要性が痛感され

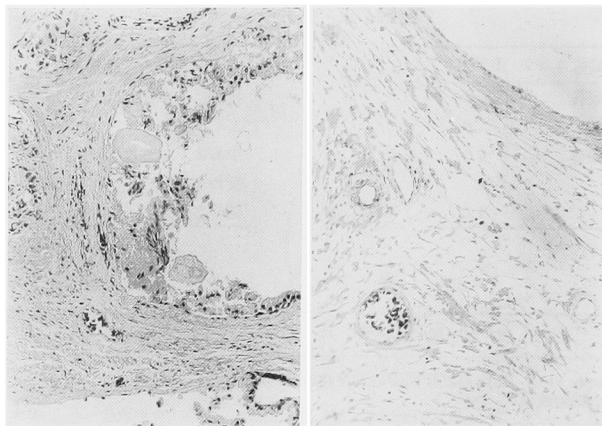


Fig. 5. Histopathological finding of the prostate treated by local hyperthermia.

る。

文 献

- 1) Servadio C and Leib Z Hyperthermia in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 5: 205-211, 1984
- 2) Linder A, Golomb J, Siegel Y, et al.: Local hyperthermia of the prostate gland for the treatment of benign prostatic hypertrophy and urinary retention: A preliminary report. *Brit J Urol* 60: 567-571, 1987
- 3) Servadio C, Leib Z and Lev A.: Disease of prostate treated by local microwave hyperthermia. *Urology* 30: 97-99, 1987
- 4) Servadio C, Lindner A, Lev A, et al.: Further observation on the effect of local hyperthermia on benign enlargement of the prostate. *World J Urol* 6: 204-208, 1989
- 5) Leib Z, Rothem A, Lev A, et al.: Histopathological observations in the canine prostate treated by local microwave hyperthermia. *Prostate* 8: 93-102, 1986
- 6) Lindner A, Braf Z, Lev A, et al.: Local hyperthermia of the prostate gland for the treatment of benign prostatic hypertrophy and urinary retention. *Brit J Urol* 65: 201-203, 1990
- 7) Yerushalmi A, Fishelovitz Y, Singer D, et al.: Localized deep microwave hyperthermia in the treatment of poor operative risk patients with benign prostatic hyperthermia. *J Urol* 133: 873-876, 1985
- 8) Sapozink MD, Boyd SD, Astrahan MA, et al.: Transurethral hyperthermia for benign prostatic hyperplasia: Preliminary clinical results. *J Urol* 143: 944-950, 1990

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