前立腺肥大症に対する温熱療法の臨床成績

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

安本 亮二 和田 誠次 清田 敦彦 上川 禎則
河野 学 阪倉 民浩 飴野 靖 浅川 正純
吉原 秀高 坂本 亘 仲谷 達也 岸本 武利
前川 正信

大阪市立大学工学部電気工学科 (主任: 堤 四郎教授)

堤 四 郎

HYPERTHERMIC TREATMENT IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Ryoji Yasumoto, Seiji Wada, Atsuhiko Kiyota, Sadanori Kamikawa, Manabu Kawano,
Tamihiro Sakakura, Yasuhi Ameno, Masazumi Asakawa, Hidetaka Yoshihara,
Wataru Sakamoto, Tatsuya Nakatani, Taketoshi Kishimoto
and Masanobu Maekawa

Department of Urology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. M. Maekawa)

Shirou Tsutsumi

Division of Electronics, Osaka City University

Hyperthermic treatment was performed in 31 patients with benign prostatic hypertrophy (BPH). Eight patients of them had a urethral catheter because of urinary retention. The prostate was heated transrectally to 43~45°C. The treatment consisted of 10 sessions of 60 min. each. To evaluate this treatment, the following parameters were determined before, during and one week after the last hyperthermia session: subjective symptoms score, and residual urine volume, uroflowmetry and transrectal ultrasound of the prostate as objective data. Symptoms score improve in all patients. Of 8 patients with a catheter, the catheter could be removed from 4 patients. There was no significant change in prostate volume, but significant decreases of residual urine volume, and increases of maximum flow rate and mean flow rate were observed. No adverse reactions were seen. Judging from the above results, this treatment is considered to be useful for patients with BPH.

Key words: hyperthermia, BPH, obstructive uropathy

要旨: Tecnomatix 社製経直腸的温熱療法装置 primus を用い, 30例の BPH についてその臨床成績を評価した。うち 8 例は留置カテーテルのある症例であった。温熱条件は, 計算上の前立腺内温度が 43~45°C で 60 分間持続するように設定し合計 10 回行った。自覚症状をスコア値にして評価した結果, 留置カテーテルのない全症例に改善が観察された。留置カテーテルのあった 8 症例中 4 例 (50%) にカテーテル抜去が可能であった。前立腺容積については治療前後で有意差は認められなかったが, 残尿量に明らかな減少傾向が観察された。最大尿流量率・平均尿流量率に明らかな改善が 26% に見られた。留置カテーテルのない 22 症例について他覚的改善度を調べてみると, 改善 10 例 (45%), やや改善 6 例 (27%), 不変 6 例 (27%) と, 改善傾向を示した症例は 72% であった。合併症や副作用は見られず, 有用率は 63% であった。温熱機序についてはまだ不明な点があるが, この方法は前立腺肥大症に伴う排尿障害に対し試みてもよい治療方法の一つと思われた。

キーワード: 温熱療法, 前立腺肥大症, 排尿障害

I. 結 言

前立腺肥大症に対する非観血的または保存的治療として、前立腺凍結術¹⁾、温熱療法^{2)~4)}、尿道拡張術⁵⁾さらに尿道内ステント留置術⁶⁾などがあげられている。このうち、温熱療法は電磁波で局所温度を高め、細胞の増殖を抑制しようと考えられた新しい治療法である。今回、前立腺肥大症症例に対し、経直腸的温熱療法装置を用いた温熱療法を施行し、その臨床成績を自覚症状ならびに他覚所見両面から評価したので報告する。

II. 対象ならびに方法

1. 対象について

対象の条件として、50歳以上の排尿障害を主訴とする前立腺肥大症患者で、自覚症状のスコア値（表1）の合計が10点以上を示し、しかも他の観血的治療の困難な症例や全身性合併症を有する症例を選択した。対象の中には前治療として非ホルモン性治療剤が投与されておりその効果が不十分の症例も7例含まれていた。その平均年齢は73.5歳（54～85歳）であった。

2. 温熱療法の装置と治療条件について

温熱療法に用いた装置はtecnomatix社製のprimusで、915MHzの電磁波を発生するアンテナとアンテナ表面及び内部を冷却する装置、さらに温度管理や治療全体の管理を行うコンピュータ装置からなっている（図1）。治療条件としては、Yerushalmiら²⁾の行っている条件を参考にして行った。すなわち、計算上の前立腺内温度が43～45℃を示したのち、60分間その温度が持続するよう設定した。なお、その設定温度に達するには約20分間要するため、実際の治療時間は80分を要した（図2）。

3. 経過観察項目と評価基準について

前述の条件で、温熱療法を原則として週2回、合計10回行った。尿閉のため留置カテーテルのある症例では治療中並びに治療終了後、カテーテルを抜去し、排尿状態を観察すると共に、排尿可能ならばそのまま経過観察とすることとした。経過中の観察項目ならびに検査は表2に示すように行い、自覚症状の変化はスコア値として算出し、他覚的検査として残尿測定、尿流量測定、そして直腸診や前立腺超音波検査を行った。

評価基準として、自覚症状についてはその合計点数が50%以上改善した場合を著効、50から25%までを有効、25%未満でも自覚症状の改善の見られたものをやや有効、合計点数の変化のないものを無効、合計点数が増加したものを悪化と評価した。他覚所見の評価として、残尿量は25%以上減少しかつ前後の残尿量の差が30ml以上の改善を示す場合を「改善」、25%以上の減少を示すが前後の残尿量の差が30ml未満の改善を「やや改善」、それ以外を「不変」とした。一方、排尿機能検査の評価として、個々の症例での一回排尿量が異なるためSiroky⁷⁾のノモグラムを用いて改善度を評価した。すなわち、ノモグラム上のSD区分で1区分以上改善した場合を「改善」、同一区分内での改善が見られた場合を「やや改善」、SD区分で1区分以上悪化した場合を「悪化」、それ以外を「不変」として評価した。そして、残尿量と尿流量検査成績の評価を用いて、他覚所見の改善度とした。すなわち、いずれも改善を示した場合を「改善」、いずれか一方しか改善が見られなかった場合を「やや改善」、やや改善・不変のいずれかである場合を「不変」とした。

主治医による主観的総合評価（以下主治医判定と略す）以外に、自覚症状・他覚所見の改善度の組合せに

表1 自覚症状スコア値表

項目 \ 点数	0点	1点	2点	3点
昼間排尿回数	正 常 (1～4回/日)	やや頻繁 (5～7回/日)	頻 繁 (8～12回/日)	極めて頻繁 (13回/日以上)
夜間排尿回数	正 常 (0回/日)	やや頻繁 (1回/日)	頻 繁 (2～3回/日)	極めて頻繁 (4回/日以上)
尿意逼迫感	無 し	時々感じる	頻回に感じ、まれに失禁する	つねに尿意を感じ、時々失禁する
尿線の状態	良 好	時々感じる	減 弱	極めて減弱
排尿遅延度	無 し	時々遅延する	頻回に遅延する	つねに遅延する
排尿再延度	無 し	時々再延する	頻回に再延する	つねに再延する

図1 温熱療法に用いた装置の説明図および治療の実際

表2 観察項目および観察時期

観 察 項 目		観 察 時 期				
		治療開始前	4回目	5回目	6回目	治療終了時
自覚症状スコア		○	○		○	○
他 検 査 的 項 目	残 尿 測 定	○				○
	前立腺超音波検査	○				○
	尿 流 量 測 定	○				○
留置カテーテル抜去試行		○		○		(○)

図2 治療中の温度変化

による評価（以下委員会判定と略す）を行い、「有用」，「やや有用」，「有用でない」の3群に分け，「有用」以

上を有用度とした（図3）。

III. 成 績

1. 総合評価について
遠距離のため通院が困難となりこの治療法の評価ができないまま中止となった1例を除いた30症例について評価した。主治医による総合評価としては有用が12例（40%），やや有用が14例（47%），有用でないが4例（13%）であった。一方，委員会判定による総合評価としては，有用が19例（63%），やや有用が7例（23%），有用でないが4例（13%）と，主治医判定で40%，委員会判定で63%の有用率であった（図4）。
2. 自覚症状の変化について
自覚症状の変化をスコア値で評価すると，排尿困難を訴えた留置カテーテルのない22症例についてみると，治療開始後2ないし3回目からすでに改善傾向が観察され治療回数が4回後には25%減少（ $p<0.01$ ），

6 回後には33%減少し ($p<0.01$) 治療終了時には治療開始前の値の58%を示していた ($p<0.05$)。また、排尿に関し正常状態を示す症例の占める割合も治療につれて多くなった(図5)。このように、治療後の自覚症状の改善度は著効5例 (23%)、有効17例 (77%)、全例有効以上を示した。

一方、留置カテーテルのある8 例中4 例 (50%) にカテーテルを抜去可能であったが、それら症例の自覚

症状値は1 例を除いて正常範囲内にあった。一方、抜去できなかった残り4 例のうち2 例は留置カテーテルのまま、2 例には尿道内ステントを行い経過観察している。

3. 自覚症状項目別変化について

自覚症状の項目別変化についてみると、治療4 回を終了した時点では昼間排尿回数、夜間排尿回数、尿線の状態、排尿遅延度、排尿再延度、いずれの項目についても改善傾向が見られ、さらに治療を加えると夜間排尿回数や排尿再延度が良くなる傾向が観察された(図6)。

4. 他覚所見について

直腸診での前立腺の変化や経直腸的超音波前立腺断層法による容積を治療前後比較してみると推計学的に有意差は認められなかった。しかし、残尿量については、治療前後明らかに減少する傾向が観察された(図7)。また、尿閉を示した8 症例中留置カテーテルを抜

図3 総合評価(有用度)の判定基準

自覚的所見	著効	有効	やや有効	無効	悪化
他覚的所見 (小指評価)					
改善	有用	有用	やや有用		
やや改善	有用	有用	やや有用		
不変	やや有用	有用	有用でない		
悪化					

図4 総合評価について

図5 自覚症状の変化について

図6 自覚症状項目別変化について

図 7 前立腺容積と残尿量の変化

表 3 排尿機能検査の成績

最大尿流量率 MFR		平均尿流量率 AFR		MFR と AFR の 評価の組合わせ	症例数 (%)
評 価	症例数 (%)	評 価	症例数 (%)		
改 善	7例 (37)	改 善	7例 (37)	両 方 と も 改 善	5例 (26)
				改 善 + や や 改 善	3例 (16)
				改 善 + 悪 化	1例 (5)
やや改善	6例 (32)	やや改善	2例 (11)	両方ともやや改善	1例 (5)
				やや改善 + 不変	3例 (16)
小 計	13例 (69)		9例 (48)		13例 (68)
不 変	6例 (31)	不 変	9例 (47)	両 方 と も 不 変	6例 (32)
悪 化	0例 (0)	悪 化	1例 (5)		
合 計	19例 (100)		19例 (100)		19例 (100)

去しえた 4 症例での残尿量はそれぞれ10, 80, 80, 79 mlであった。

ノモグラムを用いて排尿機能検査の評価した結果、MFR については19症例中 7 例 (37%) に改善が、 6 例 (32%) にやや改善が観察され、全体的には13例、69% に改善をみた。一方、AFR についてみると、19症例中 7 例 (37%) に改善が、 2 例 (11%) にやや改善が観察され、全体的には 9 例、48% に改善が観察された。また、MFR や AFR の両者を組み合わせた評価では、両者とも改善またはやや改善を示した症例それぞれが 5 例 (26%)、 1 例 (5 %) で、一方が改善で他方がやや改善または悪化を示した症例がそれぞれ 3 例 (16%)、 1 例 (5 %) であった。さらに、一方がやや改善を示し、他方が不変を示した症例は 3 例 (16%) で、全体として13例 (68%) の症例に排尿機能検査上の改善が観察された (表 3)。

留置カテーテルのない22症例について他覚的改善度

を調べてみると、改善10例 (45%)、やや改善 6 例 (27%)、不変 6 例 (27%) と、改善以上を示した症例は45%であった。留置カテーテルのある 8 症例についてみると、改善および不変はいずれも 4 例 (50%) であった。

5. 血液検査成績および副作用について

治療前の腎機能評価が正常を示す症例が大多数であったが、血中クレアチニン値が1.5mg/dl 以上を示し腎機能障害が示唆される症例は 8 例あった。しかし、今回の治療にてその数値が増悪した症例はなかった。また、他の血液生化学、尿検査上、この療法に関すると考えられる異常は観察されなかった。また、治療に関する副作用は観察されなかったが、痔を併発している症例にアンテナ挿入時の疼痛が観察された。

IV. 考 察

高齢化社会を示す本邦において、前立腺肥大症などの排尿障害を示す症例は急速に増加しつつある。しか

図8 アンテナよりの電磁波の分布

図9 ファントム実験における温度分布

も、食生活の欧米化に従い多くの全身性合併症を有する症例も増え、必ずしも手術療法のみで対処できる訳にはいなくなりつつある。このような前立腺肥大症に対する非観血的または保存的治療として、前立腺凍結術、温熱療法、尿道拡張術、尿道内ステント留置術^{1)~6)}さらにホルモン剤や漢方薬を中心とした内服治療などが検討され始めてきた。

温熱療法はさきほど述べたように915MHzの電磁波を用いた新しい治療法の一つとして注目をあびつつあるが、一般には悪性腫瘍治療器として使用されている。しかし、Yerushalmi ら²⁾は前立腺肥大症に、Servadio ら³⁾は前立腺肥大症や前立腺炎に、さらに Van Erps⁴⁾は前立腺肥大症にこの機器を使用し治療を行い、すばらしい臨床成績を報告している。私たちが予報としてその臨床成績を報告してきた⁸⁾⁹⁾。今回、30例の前立腺肥大症症例での臨床成績を評価した。

1. 使用した機器及び治療条件について

今回の装置はベルギー製で、図1に示すように915

MHzの電磁波を発生するアンテナとそれを冷却する装置、さらに温度管理や治療全体の管理を行うコンピュータ装置からなっている。このうち使用したアンテナの性能について、共同研究者の一人である堤の検討では、電磁波はアンテナより一定の方向に分布しており、その減衰曲線より判断すると精巣への影響はほとんどないものと考えられた¹⁰⁾(図8)。また、ファントムを用いて得られたサーモグラムより温度分布はほぼ前立腺と一致しているのが観察された(図9)。

さて、治療条件としては、Yerushalmi ら²⁾の行っている条件を参考にして行ったが、治療前の予備実験で計算上の前立腺内温度が43.5℃では尿道内温度が39から40℃を、45℃では41℃を示し、Proutの尿道および前立腺内温度の測定結果¹¹⁾や Van Erps らの尿道内温度測定の結果⁴⁾から、この機器を使用時の尿道内温度は40から43℃に達し、これよりアンテナとの間にある前立腺内温度は、尿道内温度が40℃程度を示しても42℃

前後を示していると考えられた。自他覚的にも非常に改善が見られた点をも含めて考えると、今回の治療条件は十分前立腺内温度を高め、しかも排尿障害を治療しうる条件であると考えた。

自覚症状のスコア値の減少と治療回数についてみると、4回治療後より昼間排尿回数、夜間排尿回数、尿線の状態、排尿遅延度、排尿再延度が改善し、治療回数を増すごとに良くなった。その後のスコア値は著しく減少しなかった点より考えると、温熱療法の回数は少なくとも4回以上必要かと考えられた。しかし、尿閉症例において6回後判定でも排尿ができなかった症例が10回施行後の判定にて排尿が可能となった点からみて、特にこのような症例の治療には少なくとも10回以上行うのが好ましいと考えられた。

2. 臨床成績について

臨床成績としては自覚症状の面ではほぼ全員になんかの程度にて改善が観察され、少なくとも1ヵ月間は持続していた。この成績は、Yerushalmi ら²⁾や Van Erps ら⁴⁾が報告している成績とほぼ同様の結果であった。一方、他覚的には残尿量の減少、尿流量面での改善⁴⁾などがあるとされており、今回の検討した結果でも同様であった。

しかし、このような治療の評価を行うには諸々の問題点が残っている。例えば他覚的評価としての尿流量検査では検査を受ける者の精神的状態がその結果に反映され易く、また自覚症状を症例の言葉のみで判断すると客観性に乏しく評価に苦勞するが、今回行った自覚症状のスコア値化や尿流量検査のノモグラム使用の評価は比較的客観的に評価しうる方法かと考えられた。以上の要因にて委員会判定と主治医判定での有用度との間に差が現れたものと考えられる。また、有用度の評価成績についてみると、比較的よい成績であったが、その理由としては他覚的所見の評価に残尿量や尿流量検査などウロダイナミックスを取り上げた点、さらに自覚症状の改善度を他覚的所見の成績とほぼ同等とした判定基準を用いたためと考えられた。今後、自覚症状面での改善については、二重盲検試験などを行いながら、本治療の評価をする必要があると思われる。

いずれにしても、本治療は自他覚症状・所見の改善が見られ、また留置カテーテルのある症例の半数にカテーテル抜去を行えたことより考えて見ると、排尿の“Quality of life”の面からみて非常に有用な治療法の一つと考えられ、排尿障害を訴えている症例に対し、

図10 3日間温熱療法施行後の前立腺組織像

試みても良い治療法かと思われた。

さて、温熱療法が効果を示す機序はいまだ解明されていない。現在、推測されているのは前立腺内にある α -receptorの障害や平滑筋組織の障害、さらに前立腺組織の血流が改善され代謝が正常化したとの考え、さらに温熱による微小血管の変化に伴う組織学的変化などが考えられている。多くの場合は温熱による α -receptor障害などの機能的変化と考えられるが、私たちは前立腺摘出術を行う症例に3日間連続しての温熱療法を行ったのち得られた前立腺組織像に腺上皮の凝固壊死性変化や平滑筋や線維細胞などの間質に対する変化などの像を得ており(図10)、また、間質の細胞からのbasic fibroblast growth factorが前立腺上皮の増殖に関与するとのLawson¹²⁾の意見などから判断すると、温熱による器質的変化も症状改善に何等かの関与をしているものと考えている。今後、症例を重ねてこの療法の長期成績をも調べるとともに、治療効果発現機序の解明もあわせて検討していく方針である。

V. 結 語

30例のBPHについて経直腸的温熱療法装置の有用性ならびに安全性、さらにその臨床成績を評価した。自覚症状はほぼ全員に改善が観察された。また、留置カテーテルのある症例の半数にカテーテル抜去が可能であった。前立腺重量に治療前後で有意差は認められなかったが、残尿量には明らかな減少傾向が観察された。量大尿流量率や平均尿流量率にも一部の症例に明らかな改善が見られた。以上より温熱療法は前立腺肥大症による排尿障害に対する非観血的療法の一つとして有用な方法と考えられた。

本論文の要旨の一部は第39回日本泌尿器科学会中部総会(富山, 1989), THE 8TH JOINT CONGRESS OF THE

ASIAN-PACIFIC FEDERATIONS OF THE INTERNATIONAL COLLEGE OF SURGEONS (BANGKOK, 1989)及び前立腺温熱療法シンポジウム(大阪, 東京, 1990)にて発表した。

文 献

- 1) 安本亮二, 小早川等, 川喜多順二, 山本啓介, 前川正信, 糸井壮三: 前立腺凍結術の実際とその問題点. 泌尿紀要, 32, 1599—1604, 1986.
- 2) Yerushalmi, A., Singer, F.D., Reiner, I., Arielly, J., Abramovici, Y., Catsenelson, R., Levy, E. and Shani, A.: Localized deep microwave hyperthermia in the treatment of poor operative risk patients with benign prostatic hyperplasia. J. Urol., 133, 873—876, 1985.
- 3) Servadio, C., Leib, Z. and Lev, A.: Diseases of prostate treated by local microwave hyperthermia, Urology, 30, 97—99, 1987.
- 4) Van Erps, P.M., Dourcy, B.Z. and Denis, L.J.: Local hyperthermia in benign prostatic hyperplasia (BPH) (abstract), J. Urol., 143, 414a, 1990.
- 5) Castaneda, F., Reddy, P. and Wasserman, N.: Benign prostatic hypertrophy: retrograde transurethral dilatation of the prostatic urethra in humans. Radiology, 3, 649—653, 1987.
- 6) Nordling, J., Holm, H.H., Klaskov, P., Nielsen, K.K. and Andersen, T.: 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.
- 7) Siroky, M.B., Olsson, C.A., and Krane, R.J.: The flow rate monogram: II Clinical correlation, J. Urol., 123: 208—210, 1980.
- 8) 安本亮二, 秋田誠次, 清田敦彦, 上川禎則, 浅井省和, 河野 学, 田部 茂, 浅川正純, 吉原秀高, 坂本 亘, 井関達男, 仲谷達也, 岸本武利, 前川正信, 堤 四郎: 前立腺肥大症に対する温熱療法の試み, 日泌尿会誌, 81, 933, 1990.
- 9) Wada, S., Yasumoto, R., Kiyota, A., Kamikawa, S., Kishimoto, T., Maekawa, M., Kuroda, K. and Tsutsumi, S.: The experience of the transrectal hyperthermia for treating benign prostatic hyperplasia. abstract of the 8th joint congress of the asian-pacific federations of the international college of surgeons, 1989.
- 10) 堤 四郎: 前立腺温熱治療システム PRIMUS の生殖器に与える影響に関する擬似実験結果, 1990.
- 11) Prout, G. and vanHooydonk, N.: Report on intra-operative measurements of intraprostatic temperatures during transrectal thermal therapy, 1990.
- 12) Lawson, R.K.: Benign prostatic hyperplasia and growth factors, Urology, 29: 5—7, 1990.
(1990年11月12日受理, 特別掲載)