前立腺肥大症に対する経尿道的単回高温度療法の治療成績

浜松医科大学泌尿器科教室 (主任: 藤田公生教授)

栗田 豊 影山 慎二 牛山 知己
鈴木 和雄 藤田 公生

東京大学医学部泌尿器科 (主任: 河邊香月教授)

河 邊 香 月

TRANSURETHRAL MICROWAVE THERMOTHERAPY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: A 1-YEAR FOLLOW-UP STUDY

Yutaka Kurita, Shinjui Kageyama, Tomomi Ushiyama, Kazuo Suzuki and Kimio Fujita

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

(Director: Prof. K. Fujita)

Kazuki Kawabe

Department of Urology, The University of Tokyo

(Director: Prof. K. Kawabe)

The authors studied a 1-year effect of transurethral microwave thermotherapy (TUMT) using the PROSTCARE apparatus (Bruker Spectrospin Wissembourg, France) on 35 patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH). The device is equipped with a unique non-invasive system "radiometry" for the measurement of the intraprostatic temperature to regulate the microwave emission power and to eliminate classic surface controls. All of the 35 patients received a single thermotherapy session (60 minutes), the average intraprostatic temperature was $43.6 \pm 1.2^{\circ}\text{C}$ (mean $\pm$ SD) and the average power output was 43.9 ± 4.1 Watt. The clinical effects were evaluated at 2 months, 6 months and 1 year after TUMT by a specially designed score scale for subjective symptoms and objective findings as compared with the pretreatment score. Assuming that more than a 25% reduction of the total score indicates "effective", 71.4%, 71.4, and 48.6% of the treatments remained effective at 2 months, 6 months, and 1 year after TUMT, respectively.

The maximum prostatic urethral pressure profile decreased from 64.1 ± 17.1 to 51.7 ± 15.6 cmH₂O ($p < 0.05$) at 2 months after TUMT.

The thermotherapy by PROSTCARE is effective in approximately 50% of patients at least 1 year and there were no major complications associated with TUMT during the follow up period.

Key words: benign prostatic hyperplasia, thermotherapy, microwave

要旨: Bruker Spectrospin 社製プロストケアを用いて35例の前立腺肥大症症例に経尿道的高温度治療法 (TUMT) を試み, その1年間の効果を検討した。前立腺の加温は915MHzのマイクロ波により行われ, 尿道粘膜は冷却した循環水により保護しながら, 前立腺内部を高温に加熱することが出来る。また本装置はラジオメトリー法により前立腺内温度を非侵襲的に測定を行い, マイクロ波の出力を制御している。このため, 直腸内に温度センサーを留置する必要がないのが特徴である。治療はすべて単回1時間で行った。平均前立腺内温度は $43.6 \pm 1.2^{\circ}\text{C}$ (mean $\pm$ SD) で平均出力は 43.9 ± 4.1 Wattであった。治療効果の判定は自覚症状, 他覚的所見をスコア化し, 両者の合計を各々治療後2ヵ月, 6ヵ月および1年で治療前と比較検討した。スコア減少率が25%以上のものを有効とすると, 治療後2ヵ月, 6ヵ月,

1年目で各々71.4%, 71.4%, 48.6%の有効性を認めた。最大前立腺部尿道内圧は治療2カ月目で $64.1 \pm 17.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ から $51.7 \pm 15.6 \text{ cmH}_2\text{O}$ と有意に減少($p < 0.05$)した。本療法は重篤な副作用もなく、約50%の症例に対し、すくなくとも1年間効果が持続した。

キーワード：前立腺肥大症、高温度治療法、マイクロ波

結 言

前立腺肥大症に対する治療法として、従来より薬物療法や手術療法があるが、近年非観血的治療法として温熱療法の有用性が種々検討されている。今回前立腺肥大症症例に対し、フランスBRUKER SPECTROSPIN社製経尿道的な前立腺高温度療法装置“プロストケア”を使用し、その1年間の治療効果について検討したので報告する。

対象と方法

1：対象

対象は1992年12月より1993年3月までに浜松医科大学泌尿器科を受診した前立腺肥大症35例である。これらの症例は尿線細小、頻尿、残尿感、排尿時間延長などの愁訴があり、触診および超音波診断で前立腺肥大症と診断され、排尿量が150ml以上の場合の平均尿流率が10ml/sec以下のものとした。

患者の年齢は51～87歳(平均70.4歳)、経直腸的超音波断層像による前立腺容積は17.9～72.0ml(平均34.6ml)、前立腺部尿道長は3.3～5.4cm(平均3.9cm)であった。治療は単回で原則として外来通院で行った。前立腺肥大症以外の排尿困難を来す疾患を有する症例、前立腺癌、前立腺炎などの他の前立腺疾患を有する症例、活動性の尿路感染症を有する症例、尿閉の症例、尿道狭窄の症例、腎機能異常(血清クレアチニン2mg/dl以上)を呈する症例、その他重篤な合併症のある症例は対象から除外した。前立腺腫瘍マーカー(prostatic specific antigen: PSA)が高値を示した症例あるいは触診上硬結を触知した症例は、あらかじめ前立腺生検を施行し、前立腺癌でないことを確認した。薬物療法を行っていたものは高温度療法の4週間前から休薬とした。また治療後2カ月間は前立腺肥大症治療薬および排尿障害治療薬の併用は行わなかった。

2：装置

今回治療に用いた装置はフランスBRUKER SPECTROSPIN社製プロストケアでその外観をFig. 1に示す。重量は230kgで220Vの電源を要する。前立腺の加温は915MHzのマイクロ波により行われ、最大出力は50W(機器としての最大可能出力は100W)に設定されている。経尿道的加熱方式では直径6mm(18Fr)

Fig. 1 The Prostcare is an integrated unit consisting of a microwave generator, a urethral cooling system and a radiometric temperature-monitoring system.

の尿道カテーテルにマイクロ波アンテナと尿道周囲を20°Cに冷却するための水循環回路を備えており、本装置では尿道粘膜を冷却した循環水により保護し、前立腺内部を高温に加熱することが出来る。

前立腺に対する治療温度を測定するために、本装置ではラジオメトリーシステムを採用している。治療用尿道カテーテルに備えられたマイクロ波アンテナが前立腺に対する加熱機能と前立腺への治療温度測定機能の両方を備えており、54秒間の加熱の後、次の6秒間で前立腺内の温度をラジオメトリー法により非侵襲的に測定を行いマイクロ波発信器の出力を制御する。なお、本機のラジオメトリー法では、生体組織が熱雑音として放射するマイクロ波をラジオメーターによって受診して、体表からの距離の関数として生体内の温度分布を算出する。

3：治療方法

治療は単回1時間の加熱とした。まず、キシロカインゼリーによる尿道粘膜麻酔を施行後、カテーテルを尿道に挿入、先端のパルーンに15mlの蒸留水を注入してカテーテルを固定した。次に加熱用アンテナをカテーテル内に挿入した。アンテナは前立腺部尿道の長

Table 1 Subjective symptom scoring

Score	0	1	2	3
Frequency (Daytime)	<6	7-10	11-15	≥16
Frequency (Night)	0	1 or 2	3 or 4	≥5
Feeling of Incomplete Voiding	None	Occasional	Frequent	Always
Protraction	None	Mild	Moderate	Severe
Retardation	None	Mild	Moderate	Severe
Urinary Stream	Forceful	Small	Moderate	Dribbling

Table 2 Objective finding scoring

Score	Residual Urine(ml)	Average Flow Rate(ml/s)
0	0-9	≥15
1	10-29	12-14.9
2	30-49	10-11.9
3	50-99	8-9.9
4	100-149	6-7.9
5	150-199	4-5.9
6	200-299	3-3.9
7	300-399	2-2.9
8	400-499	1-1.9
9	≥500	<1

Table 3 Response criteria

Reduction Rate of Total Score(%)*	Evaluation of Effect
≥50	Remarkable
≥25	Good
≥10	Minor
<10	None

* (Pre-Post) Pre × 100.

さによって、それぞれ長さの違うものを選んだ。

治療後、カテーテルを抜去し、自排尿を確認した後に帰宅せしめた。同時に尿路感染予防のため抗生剤の投与を1週間行った。

4: 効果判定

効果判定のための問診、検査等は治療終了後2カ月、6カ月、1年目で行った。

1) 自覚症状

Table 1に従い、昼間排尿回数、夜間排尿回数、排尿のスタートの遅れ、排尿時間の延長、排尿の勢い、残尿感の6項目を0～3の4段階にスコア化し、治療前後のスコア合計値を統計学的に比較検討した。

2) 他覚所見

Table 2に従い、平均尿流率と残尿量について、各々を0～9の10段階にスコア化し、治療前後で評価した。両者の合計値につき治療前後で統計学的に比較検討した。また、残尿量、平均尿流率、最大尿流率については実測値も検討した。なお、尿流量測定は排尿量150ml以上の後で行った。また、治療前、治療2カ月後に尿道内圧測定を施行し最大前立腺部尿道内圧について比較した。前立腺生検を施行したものについては、組織型をglandular hyperplasia, stromal hyperplasia,

両者の mixed type の3型に分け、治療効果について比較検討した。

3) 有効性

有効性は自覚症状、他覚的所見の各スコアを合計し、Table 3に示す判定基準で4段階に効果を判定した。まず、(治療前スコア値－治療後スコア値)÷(治療前スコア値)を算出してスコア減少率(reduction rate)とした。その減少率が50%以上のものを著効、50%未満25%以上のものを有効、25%未満10%以上減少のものをやや有効、10%未満のものを無効とした。また減少率が25%以上の群を有効群、25%未満の群を無効群とし、両群の背景因子について検討した。

4) 副作用

副作用モニターのため、治療前後に自覚症状に加え、血算、血液生化学、前立腺腫瘍マーカー即ち、prostatic acid phosphatase (PAP), γ -seminoprotein (γ -Sm), prostate specific antigen (PSA) の測定および尿検査を行った。

5) 本試験はGCP (good clinical practice) の規定に従い、十分な説明に基づき、文書による同意を得てから行った。またこの治験計画全体も、浜松医科大学の治験審査委員会の承認を得てから行った。

6) 統計学的処理

すべての値は mean ± S.D. で記し、統計学的検定は paired-T test 及び Wilcoxon's rank sum test を用いた。

結 果

治療中の平均出力は 43.9 ± 4.1 Watt で、ラジオメーターによる平均前立腺内温度は $43.7 \pm 1.1^\circ\text{C}$ であった。最大前立腺部尿道内圧は治療 2 カ月目で 64.1 ± 17.1 cmH₂O から 51.7 ± 15.6 cmH₂O へと有意に減少した ($p < 0.05$)。

Table 4 に35例の前立腺肥大症患者に対する本療法の効果を示す。スコア減少率が25%以上のものを有効とすると、治療後 2 カ月、6 カ月、1 年目で各々71.4%、71.4%、48.6%の有効性を認めた。この間に、自覚症状の悪化のため、9 例が前立腺肥大症治療薬および排

尿障害治療薬の併用をうけた。

薬物療法の併用を受けなかった26例の各パラメーターの経時的变化を Table 5 に示す。治療後 1 年目で自覚症状スコア、他覚所見スコア、全スコアとも治療前に比し有意に改善が認められた ($p < 0.001$)。但し、平均尿流率、最大尿流率は 6 カ月後よりやや減少する傾向があり、残尿量は 1 年後の時点でやや増加していた。

治療後 1 年目でスコア減少率が25%以上の17例について検討すると、その変化(治療前→治療 2 カ月後→治療 6 カ月後→1 年後)は、自覚症状スコアは ($9.3 \pm$

Table 4 Outcome of 35 patients treated with Prostatecare

Outcome	2 months (n=35)	6 months (n=4)	1 year (n=26)
Reduction rate $\geq 25\%$	25 (71.4%) *	25 (71.4%)	17 (48.6%)
remarkable	16	15	12
good	9	10	5
Reduction rate $< 25\%$	10 (28.6%)	9 (25.7%)	9 (25.7%)
minor	9	7	9
none	1	2	0
With medical therapies	0	1	9

Table 5 Sequential changes in results without medical therapies

	Before	2 months	6 months	1 year
Subjective score	9.3 ± 3.7	4.7 ± 3.2	4.0 ± 2.9	4.9 ± 3.6
Residual urine (ml)	100.1 ± 90.7	22.7 ± 45.1	19.4 ± 43.4	35.4 ± 72.3
Peak flow rate (ml/s)	8.7 ± 3.2	12.7 ± 5.3	11.1 ± 3.2	10.8 ± 3.7
Average flow rate (ml/s)	4.1 ± 1.9	6.5 ± 2.6	5.9 ± 2.2	5.5 ± 2.1
Objective score	9.2 ± 2.8	5.1 ± 2.8	5.5 ± 2.6	5.5 ± 2.7
Total score	18.5 ± 5.8	9.7 ± 5.4	9.6 ± 4.7	10.8 ± 5.8

All value showed significant ($p < 0.001$) improvement compared with pretreatment levels during the period.

Table 6 Characteristics of effective group and non-effective group

	Effective group (n=17)	Non-effective group (n=18)	Statistical analysis
Age	68.4 ± 9.4	72.4 ± 8.1	N.S.
Prostate volume (ml)	35.3 ± 18.1	33.9 ± 14.4	N.S.
Maximum power output (Watt)	43.2 ± 4.7	44.7 ± 3.6	N.S.
Intraprostatic temperature ($^\circ\text{C}$)	44.2 ± 1.2	43.3 ± 0.8	$p < 0.05$
Subjective score	9.3 ± 3.5	10.0 ± 3.6	N.S.
Residual urine (ml)	86.3 ± 66.2	156.6 ± 137.2	N.S.
Average flow rate (ml/s)	4.4 ± 1.9	3.5 ± 1.5	N.S.
Peak flow rate (ml/s)	8.9 ± 3.3	7.8 ± 2.8	N.S.

Effective group is reduction rate $\geq 25\%$ and non-effective group is reduction rate $< 25\%$.

N.S.: not significant.

3.5→4.5±3.3→3.4±3.0→3.7±2.9)と、他覚所見スコアは(8.9±2.4→4.5±2.4→4.6±1.8→4.4±1.5)と、両者の変化はほぼ一致した。

治療後1年目においてTUMTが有効であった群(スコア減少率25%以上)と無効であった群(スコア減少率25%未満)の背景因子をTable 6に示す。ラジオメトリー法による平均前立腺内温度は有効群で有意に高かったが($p<0.05$)、前立腺体積、自覚症状スコア、残尿量、平均尿流率、最大尿流率などには有意差はなかった。

最大前立腺部尿道内圧は、有効群では治療前および治療2カ月後で64.9±16.7cmH₂Oから50.5±12.6cmH₂Oと有意に減少($p<0.01$)したが、無効群では57.1±12.2cmH₂Oから54.6±14.4cmH₂Oと有意差を認めなかった。

前立腺の組織型による治療1年目のスコア減少率の比較ではstromal hyperplasia($n=8$)は32.9±27.8%, glandular hyperplasia($n=5$)は34.1±36.3%, mixed type($n=7$)は30.7±23.5%と各組織型による有意差は認められなかった。

副作用

治療中の副作用では25例(80.6%)に灼熱感が見られたが治療終了とともに消失した。10例(32.2%)で強い尿意のためカテーテル周囲よりの排尿が認められたが特別な処置を要さなかった。肉眼的血尿は治療後より27例(87.1%)に見られたが全例1週間以内に消失した。また尿路感染症、尿閉、尿失禁は1例も認めず、その他の重篤な合併症は認めなかった。

治療前後で行った検尿、血算、血液生化学検査、前立腺腫瘍マーカーでは特に有意な変化は認めなかった。

患者の満足度

薬物療法の併用を受けなかった26例について治療1年後における排尿状態に対するアンケート調査(満足度)を施行した。結果は『満足』が5例(19.2%)、『やや満足』が12例(46.2%)、『どちらともいえない』が5例(19.2%)、『やや不満足』が3例(11.5%)、『不満足』が1例(3.9%)で65.4%にやや満足以上の満足度が得られた。

考 察

前立腺肥大症に対する治療法は経尿道的切除術や薬物療法が用いられてきたが、バルーン拡張術や尿道ステント留置術、最近になって温熱療法が注目されるようになった。

温熱療法は抗腫瘍効果を得る目的で悪性腫瘍の治療に用いられてきた。前立腺癌の温熱療法は1980年 Mendecki ら¹⁾によりはじめて腫瘍の縮小効果が報告され、平井ら²⁾も尿路閉塞症状の改善に有効であると報告している。本格的な前立腺肥大症による排尿障害に対する臨床応用は1985年 Yerushalmi ら³⁾により報告された。

今回、フランス BRUKER 社製プロストケアを用いて、前立腺肥大症による排尿障害を有した35例の患者を治療する機会を得たのでその結果を報告した。全スコア減少率は治療後2カ月で25例(71.4%)に有効性を認めたが1年目には17例(48.6%)と減少した。有効群では前立腺内温度が無効群に比し有意に上昇していたことより、プロストケアの出力を上げ前立腺内温度をさらに上昇させることで治療効果を高めることができるかもしれない。また有効群では前立腺部尿道内圧が治療後、有意に低下することが認められた。Perachino ら⁴⁾はプロスタトロン(Technomed社製)を用いたTUMT後3日目にopen prostatectomyを施行した10例の前立腺組織を免疫組織化学染色したところ、尿道粘膜から0.5~2.0cm深さの部位で神経線維の消失および損傷が認められたとしている。マイクロ波により前立腺内温度が上昇することで α_1 -receptorが破壊され前立腺の平滑筋線維の収縮能が低下し、前立腺部尿道の内圧が減少し、 α_1 ブロッカー製剤と同様の作用がある可能性が示唆された。最近ではTUMTにより組織が熱性変性に陥り縮小する所見も報告されている。

治療中の副作用は血尿、尿意切迫感、灼熱感を認めたが、いずれも一過性で特別な処置を要したものはなかった。

プロストケアの特徴はラジオメトリー法を利用していることである。アンテナはマイクロ波を発信する装置であると同時に温度を測定する装置である。このため前立腺内の温度を非侵襲的に測定でき、直腸内に温度測定用プローブを挿入しないですむのが大きな特徴である。またアンテナ周囲の熱分布が楕円形を呈しているため、尿道外括約筋領域の温度はあまり上昇しないようになっており、今回の治療で尿失禁を認めた患者はいなかった。

プロストケアによる同様な治療方法を用いたBelot ら⁵⁾の報告によると、効果判定を3カ月後と6カ月後に行った結果、Madsenによる自覚症状スコアは11.2から2.5, 3.1へと減少し、最大尿流率は9.6ml/sから12.3

ml/s, 12.5ml/sへと改善し, 残尿量は102mlから68ml, 53mlへと減少したとしている。この報告と比べ, 本検討では残尿量の改善が若干良好であるが, Belotらの症例では前立腺容積が平均39.7mlで本検討では平均34.6mlと背景因子にやや差があるためと考えられた。

Ogdenら⁶⁾は, 前立腺肥大症に対する経尿道的マイクロ波温熱療法の効果について検討した結果, 3カ月後の効果判定では温熱療法群はMadsenによる自覚症状スコアは70%の低下が認められ, 最大尿流率は8.5ml/secから13.0ml/secと増加し, 残尿量は147mlから12mlに減少した。一方, 非加温対象群ではいずれについても有意な改善はなく, プラセボ効果は認められず, 経尿道的マイクロ波温熱療法の有効性は明らかだったとしている。

一方, Dahlstrandら⁷⁾はTUMTと経尿道的前立腺切除術(以下TURP)の効果を比較した結果, 1年後の効果判定では, Madsenの自覚症状スコアはTUMT群で76%の低下, TURP群は93%の低下が認められ, 最大尿流率はTUMT群で8.0ml/secから12.3ml/secへ, TURP群で7.9ml/secから17.7ml/secへの改善が得られ, 特に他覚所見において, TURP群でより優れた臨床効果が認められたとしている。しかし, 合併症はTURP群により多く認められ, 自覚症状スコアの改善率も両者間で近接していることより, TUMTの低侵襲性の利点を強調している。

近年, レーザーを応用したより侵襲の少ない外科的治療が注目されつつある⁸⁾。このような状況の中, 今後どのように温熱療法を利用していくかが問題であろう。

温熱療法は薬物療法と外科療法の間位置すると考えられる。本法はなんらかの合併症のため外科療法が不可能な患者, あるいは性的機能を保持したいと望んでいる患者が良い適応であると考えられた。

本治療法(単回1時間)は1年後の効果判定においても49%の有効性を認めたが, この効果がいつまで持続するかさらに長期の経過観察が必要である。

結 語

プロステケアによる経尿道的高温度療法を用い前立腺肥大症に対し単回の外来治療で治療後2カ月, 6カ月および1年後に効果判定を行った。

治療後1年目で自覚症状及び他覚所見の両者のスコアの合計値は, 18.5±5.8から10.8±5.8と統計学的に

有意に減少した($p<0.001$)。スコア合計値の減少率が25%以上のものを有効とすると, 17例(48.6%)の有効性を認めた。

有効群では前立腺内温度は有意に上昇し, 前立腺部尿道内圧は治療後に有意に低下していた。

治療前の生検で得られた前立腺の組織型により治療効果に有意差を認めなかった。

副作用は, 特に重篤な合併症は認めなかった。

文 献

- 1) Mendecki, J., Friedenthal, E., Botstein, C., Paglione, R. and Sterzer, F.: Microwave applicators for localized hyperthermia treatment of cancer of the prostate. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **6**, 1583—1588, 1989.
- 2) 平井正孝, 中野 優, 牛山知己, 増田宏昭, 太田信隆, 田島 惇, 河邊香月, 阿曾佳郎: 前立腺癌に対する温熱療法の試み. *日泌尿会誌*, **79**, 1761—1764, 1988.
- 3) Yershalmi, A., Fishelovitz, Y., Singer, D., Reiner, I., Arielly, J., Abramovici, Y., Catsenelson, R., Levy, E. and Shani, A.: Localized deep microwave hyperthermia in treatment of poor operative risk patients with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, **133**, 873—876, 1985.
- 4) Perachino, M., Bozzo, W., Puppo, P., Vitali, A., Ardoino, S. and Ferro, M.A.: Dose transurethral thermotherapy induce a long-term alpha blockade? *Eur. Urol.*, **23**, 299—301, 1993.
- 5) Belot, G. and Chive, M.: Transurethral thermotherapy of the benign prostate hypertrophy controlled by radiometry. *Eur. Urol.*, **23**, 326—329, 1993.
- 6) Ogden, C.W., Peddy, P., Johnson, H., Ramsay, J. W.A. and Carter, S.T.C.: Sham versus transurethral microwave thermotherapy in patients with symptoms of benign prostatic bladder outflow obstruction. *Lancet*, **341**, 14—17, 1993.
- 7) Dahlstrand, C., Geirsson, G., Fall, M. and Pettersson, S.: Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for benign prostatic hyperplasia: Preliminary results of a randomized study. *Eur. Urol.*, **23**, 292—298, 1993.
- 8) Norris, J.P., Norris, D.M., Lee, R.D. and Rubenstein, M.A.: Visual laser ablation of the prostate: Clinical experience in 108 patients. *J. Urol.*, **150**, 1612—1614, 1993.

(1994年4月25日受付, 8月22日受理)