前立腺肥大症に対する Ho:YAG レーザーを用いた 組織内照射治療の基礎的検討

防衛医科大学校泌尿器科学講座 (主任: 中村 宏教授)

大 道 雄 一 郎

A BASIC STUDY OF THE INTERSTITIAL LASER PROSTATECTOMY USING PULSED HOLMIUM: YTTRIUM-ALUMINUM-GARNET (Ho:YAG) LASER

Yuichiro Daidoh

Department of Urology, National Defense Medical College

(Director: Prof. H. Nakamura)

(Background) To develop a new procedure for laser prostatectomy through a biopsy needle, we evaluated the efficacy of interstitial laser irradiation with a pulsed Ho:YAG laser (λ : 2.1 μm) in the normal canine prostate.

(Methods) Pathological studies were performed up to 6 months after interstitial laser irradiation in 26 mongrel dogs (15.4 ± 2.6 kg). Two dogs underwent the identical procedures without irradiation as controls (control group). Prostate glands of the other 24 dogs were irradiated interstitially with a Ho:YAG laser through a silica glass fiber (400 $\mu\text{m}\phi$). In one prostate, each lobe was irradiated with 500 J/cm² or 150 J/cm² in energy density (fluence). Four prostates were irradiated with 150-175 J/cm² in fluence (low-fluence group). Nineteen prostates were irradiated with 500-600 J/cm² in fluence (high-fluence group). Prostate glands were excised immediately, 1 month, 2 months, 3 months, or 6 months after irradiation and examined histologically. To investigate the influence of interstitial irradiation with a Ho:YAG laser on smooth muscle and/or on the adrenergic activity of the prostate, we also measured changes in intraluminal pressure of the prostatic urethra upon administration of epinephrine (10 $\mu\text{g/kg}$) in six dogs before and after irradiation. We developed a novel three-membrane balloon catheter with an open end for measuring this pressure change.

(Results) Specimens harvested immediately in control and low-fluence groups showed slight hemorrhage in areas surrounding the punctured or irradiated site, but the surrounding smooth muscles or small vessels were not destroyed. In the high-fluence group, smooth muscles and small vessels approximately 1 mm thick that surrounded the ablated hole were destroyed, but the thickness of the thermal coagulation layer was only approximately 0.2 mm. These findings suggested that damage to the small vessels and smooth muscle may have been caused by laser-induced stress waves rather than by a thermal effect. In the control and low-fluence groups, prostatic volume remained unchanged 1 month after puncture or low-fluence irradiation. In the high-fluence group, huge cavities were created in the laser-irradiated prostate gland 1 or 2 months after irradiation and prostatic volume was reduced maximally by 60%. In the high-fluence group, the cavities collapsed and prostatic volume was reduced by up to 50% at 6 months post-procedure. The prostatic urethra expanded following the reduction in volume. The maximal intraluminal change in pressure of the prostatic urethra decreased significantly after laser irradiation ($p < 0.05$).

(Conclusion) Results indicate that interstitial irradiation of the prostate with a Ho:YAG laser with high-fluence may relieve the anatomical and functional obstruction of the prostatic urethra

in benign prostatic hyperplasia.

Key words: benign prostatic hyperplasia, interstitial ablation of prostate, Ho:YAG laser

要旨: (背景と目的) 前立腺肥大症に対して波長 $2.1\ \mu\text{m}$ のHo:YAGレーザーを用いた経会陰的前立腺組織内照射治療を実験的に試み、その有用性について基礎的検討を行った。

(対象と方法) まず、26匹の雑種雄成犬でHo:YAGレーザーのフルエンスが前立腺に与える影響を調べるために、穿刺のみのコントロール群と、 $150\sim 175\ \text{J}/\text{cm}^2$ の低フルエンス群と、 $500\sim 600\ \text{J}/\text{cm}^2$ の高フルエンス群とで、照射後経時的に前立腺を摘出して形態学的に調べた。次に、排尿障害の改善を計量的に評価するために、高フルエンス群の6匹で α 交感神経刺激剤投与による前立腺部尿道の内圧の変化を照射前と照射6カ月後まで1カ月毎に測定し、最大内圧較差を比較した。

(結果) 高フルエンス群では照射直後に摘出した前立腺で熱変性層の周囲に組織障害を認めたが、他の群では認められなかった。これはHo:YAGレーザーの熱の直接的作用ではなく、高フルエンス照射で発生するstress-waveによる障害と考えられた。高フルエンス照射群では、1カ月後に照射部位に空洞が形成され、前立腺容積は約40%縮小した。6カ月後には空洞が縮小するとともに前立腺部尿道は拡張し、前立腺容積は約50%縮小した。最大内圧較差は照射前と比較して照射6カ月後まで有意に低下した($p < 0.05$)。これはレーザー照射による平滑筋と α 受容体の破壊によると考えられた。

(結論) 本法は前立腺容積の減少による尿道への機械的圧迫の軽減と、 α 交感神経系への反応の低下とによる排尿障害の改善が期待でき、有用な治療法になり得ると考えられる。

キーワード: 前立腺肥大症, 前立腺組織内照射法, Ho:YAGレーザー

緒言

近年、前立腺肥大症に対して患者への侵襲が少なく手技が簡便な治療法として、Nd:YAGレーザーを用いた経尿道的治療が行われるようになってきた^{1)~9)}。このNd:YAGレーザーを用いた治療はレーザーの熱によって、前立腺組織の蒸散又は熱凝固を惹起させ、組織の壊死・脱落によって、前立腺容積を縮小させる方法である^{9)~12)}。ただし、Nd:YAGレーザーで前立腺を蒸散・凝固した場合、Nd:YAGレーザーの組織への浸達長は約10mmなので熱凝固層は厚くなり、穿孔防止のために照射量を制限して組織の切除が不十分になったり、また、照射部位に瘢痕が生じる結果、狭窄が生じることがある⁹⁾。また、現在行われている経尿道的レーザー治療では組織が採取できず、潜在癌を発見できないという問題点がある。前立腺癌が否定できない場合、エコーガイド下に経会陰的前立腺生検をレーザー治療と併用して行う必要がある。今回、生検で組織採取するとともにその生検針を利用した経会陰的な前立腺組織内Ho:YAGレーザー照射法を考案した。治療用レーザーに波長 $2.1\ \mu\text{m}$ のHo:YAGレーザーを新たに選択した。このHo:YAGレーザーで組織を照射すると水蒸気気泡が急激に形成される。この過程で水蒸気が急激に膨張する時応力波、すなわち、stress-waveが発生する^{13)~15)}。このstress-waveに

よって前立腺照射部位周囲の組織が断裂して損傷が生じる。パルス波Ho:YAGレーザー照射で、照射部位周囲、特に微小血管の損傷によるその末梢側の梗塞で組織が壊死が生じる結果、前立腺容積が縮小すること、前立腺組織内の平滑筋及び α 受容体の破壊による α 交感神経刺激に対する反応が低下することによって、前立腺肥大症による排尿障害の改善が期待できると考えた。また、このHo:YAGレーザーの特性を考えると、照射法は従来の経尿道的に前立腺を尿道粘膜から照射するより、組織内照射の方が良好な結果が得られるのではないかと考え、イヌを用いて基礎的検討を行った。

対象及び方法

1. 組織学的検討

26匹の雑種雄成犬(平均体重: $15.4\pm 2.4\text{kg}$)を用いた。イヌはペントバルビタール・ナトリウム($25\text{mg}/\text{kg}$)で全身麻酔した後に腹部正中切開を加え、前立腺を剝離した。前立腺の前後径、左右径、上下径を照射前に計測した。Biopty Gun®の18G生検針で、前立腺の両葉を尿道に平行に膀胱側に向けて被膜直下まで穿刺した。2匹はコントロール群として、それぞれの間隔を2mm以上開けて穿刺のみを行った。照射群は24匹で、照射フルエンスによって $150\sim 175\text{J}/\text{cm}^2$ の低フルエンス群と、 $500\sim 600\text{J}/\text{cm}^2$ の高フルエンス群とした。

Fig. 1 Experimental set-up for interstitial irradiation of canine prostate.

照射群もコントロール群と同様に生検針を尿道と平行に前立腺の尖部側から膀胱側被膜下まで穿刺した後、内套を抜去して、直径400 μ mの石英ガラスファイバーを生検針先端まで挿入して、針と共にファイバーを約0.5mm/secで引きながら膀胱側前立腺被膜下から前立腺尖部で生検針が抜けるまで照射した (Fig. 1)。照射には波長が2.1 μ m、パルス幅が250 μ sのHo:YAGレーザー (Schwartz-electronics, CA, U.S.A.)を用いた。本実験ではHo:YAGレーザー照射による熱の直接作用ではなく、照射によって発生するstress-waveの効果を調べる目的で、周波数を2Hzに設定した。24匹中1匹はHo:YAGレーザー照射条件の設定と照射直後の前立腺への影響を調べるために、前立腺の左葉を高フルエンス (500J/cm²)、右葉を低フルエンス (150J/cm²) で照射した。それぞれの穿刺・照射の距離の間隔を決定するために、両フルエンス照射とともに照射間隔を2mm未満と2mm以上の2通りで行った。その結果、他の照射群は穿刺・照射間隔を2~3mmとした。23匹の照射群は4匹を低フルエンス群、19匹を高フルエンス群とした。まず、照射前の前立腺の大きさは、前後径:25 $\pm$ 4mm、左右径:28 $\pm$ 6mm、上下径:17 $\pm$ 4mmであり、14から30カ所 (24 $\pm$ 6カ所) 穿刺した後、すべて石英ガラスファイバーを挿入して照射した。照射総ショット数は低フルエンスで1,045 $\pm$ 720発、高フルエンスで1,786 $\pm$ 402発であった。照射総エネルギーは、低フルエンスでは203 $\pm$ 128J、高フルエンスでは1,178 $\pm$ 283Jであった。照射終了後、膀胱瘻や尿道カテーテルは挿入しなかった。それぞれの前立腺は摘出する前に前立腺の各径を計測した。コントロール群は照射直後と1カ月後に1匹ずつ前立腺を摘出した。前立腺の両葉でフルエンスを変えた1匹は照射直後に前立腺を摘出した。低フルエンス群は4匹で、1カ月後にすべて前立腺を摘出した。高フルエンス群は

19匹で、照射1カ月後と2カ月後にそれぞれ6匹ずつ、照射3カ月後に2匹、照射6カ月後に5匹の前立腺を摘出した。前立腺の前後径、左右径、上下径の積を照射前と摘出時で比較して前立腺の容積の縮小率を計算した。また、摘出した前立腺はMasson染色及び平滑筋を調べるために、抗アクチン抗体 (Enzo: HHF-35, NY, U.S.A.) で免疫組織化学染色 (labelled streptavidin biotin法) を行った。

2. α 交感神経刺激剤の負荷による前立腺部尿道の内圧測定

上記の実験で使用した高フルエンス群の6匹に対して前立腺部尿道の内圧測定を行った。ペントバルビタール・ナトリウム (25mg/kg) で麻酔した後に、我々が開発した測定用カテーテルを経尿道的に挿入した。このカテーテルは先端部に3個のバルーンを装着した

Fig. 2 Catheter used for measuring intraluminal pressure. (a) Catheter used in experiments. 6F catheter with three balloons and open-ended tip. (b) The large inflated balloon, 10mm in diameter, is used for positioning of the catheter. Two small inflated balloons, 5mm in diameter, are located on the prostatic urethra by traction on the catheter.

Fig. 3 Experimental set-up for measuring intraluminal pressure of the prostatic urethra and bladder.

先孔の3チャンネルのカテーテルで、直径は6Fである (Fig. 2). カテーテルを軽く牽引すると、カテーテルの先端に近い直径約1cmのバルーンが膀胱頸部に固定され、直径約5mmの2個のバルーンを前立腺部尿道内に位置決めされた。カテーテル先端は先孔となっており、膀胱内圧を測定した。前立腺部尿道内圧は2箇所でも測定したが、膀胱に近い部位を近位部、その末梢側を遠位部とした。それぞれの測定用チャンネルにトランスジューサーを装着してポリグラフ (日本光電、東京) に接続した (Fig. 3). 各圧波形が安定したところで、 α 交感神経受容体刺激剤であるエピネフリンを10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注し、それぞれの内圧変化を計測した。エピネフリン投与で上昇する内圧差を最大内圧較差とした。圧測定は Ho:YAG レーザー照射前、照射1時間後、以後1カ月毎に1匹は3カ月後、5匹は6カ月後まで行った。

結果

1. 形態学的検討

1) 肉眼的所見

前立腺照射後に膀胱瘻又は尿道カテーテルの挿入を行わなかったにもかかわらず、尿閉になったものは1匹もなかった。合併症は、精巢上体炎と思われる陰嚢の腫脹を1匹で認めた。その他のイヌでは前立腺部尿道の狭窄等の重篤な合併症を認めなかった。

穿刺のみ行った直後に摘出した前立腺では、穿刺部及びその周囲で黒く変色していた (Fig. 4a). 穿刺1カ月後には穿刺部周囲は褐色に変色した。30カ所の穿刺孔のうち12カ所の穿刺孔は開存していた。穿刺のみの処置では1カ月後の前立腺の大きさに変化はなかった (Fig. 4b).

レーザー照射直後に摘出した前立腺では、照射部位周辺に黒色の変色を認めたが、その範囲は高フルエンス照射群の方が広がった (Fig. 5a). 高フルエンス照射群では、それぞれのファイバーの照射間隔を密に、すなわち、生検針の穿刺間隔を2mm以下にして照射した場合、照射に用いたファイバー径より若干広い空洞が形成された。しかし、一つの照射ライン当りの変色領域は、間隔を疎にして照射した場合の方が、間隔を詰めて照射した場合より約2~3倍広がった。低フルエンス照射群では1カ月後に照射部位で褐色に変色していた (Fig. 5b). 前立腺の容積はほとんど変化がなかった。高フルエンス照射群では1カ月後に、穿刺や低フルエンス照射では認められなかった大きな空洞が照射部位に形成された (Fig. 5c). 空洞は照射2カ月後でも残存していた。レーザー照射後2カ月観察した6匹の

Fig. 4 Cross section of the prostate excised immediately (a) or 1 month (b) after puncture without irradiation. (a) A dark-colored hemorrhagic layer is seen around the puncture immediately after ward. (b) Of 30 punctured paths, 12 remained as holes. A brown-colored area is seen around the punctured hole.

Fig. 5 Cross section of the prostate excised (a) immediately or (b) 1 month after interstitial irradiation with 150J/cm², and (c) 1 months or (d) 6 months after interstitial irradiation of prostate at 500J/cm². (a) Right lobe was irradiated with 150J/cm², and left lobe with 500J/cm². Dark-colored hemorrhagic layer seen around the irradiated tract is approximately 2mm thick. Hemorrhage caused by high-fluence irradiation is more severe than that caused by low-fluence irradiation. (b) Inflammatory changes are seen between the urethra and a peripheral gland. (c) Huge cavities are seen 1 month after irradiation. (d) The cavities are reduced in size and the prostatic urethra is dilated.

Table 1 The results of pathologic finding

Fluence	Follow-up (months)	n	Inflammatory change	Cavitation	Reduction rate of volume (mean±SD%)
Puncture only	Immediately	1	—	—	—
Puncture only	1	1	++	—	8
Low	Immediately	1	+	—	—
Low	1	4	++	—	2±22
High	Immediately	1	+	—	—
High	1	6	++	++	41±16
High	2	6	++	++	37±13
High	3	2	++	++	58±4
High	6	5	+	+	51±13

内、2 匹で空洞は尿道と交通していた。照射 1 カ月後及び 2 カ月後では前立腺の容積は照射前と比較して約 40%縮小した。照射 3 カ月後では照射部位の空洞容積は縮小し始めた。照射 6 カ月後では空洞容積はさらに

退縮し、前立腺容積は約50%縮小した。また、前立腺部尿道は広く拡張した (Fig. 5d)。

2) 顕微鏡的所見

コントロール群では直後に穿刺部の周囲に出血を認

めたが、周囲の平滑筋には断裂等の異常は認められなかった (Fig. 6a & b). 穿刺1カ月後には穿刺部位にリンパ球浸潤等の炎症所見が認められた (Table 1).

低フルエンス群では、直後の熱発性層は約0.1mm以下と薄かった。高フルエンス群では、直後の熱変性層は約0.2mmであり、その周囲で約1mmの範囲で平滑筋が断裂し、微小血管の傷害が認められた。また、出血は蒸散孔内とその周囲約2~3mmで認められた (Fig. 6c & d). 照射1カ月後に照射部位に形成された空洞周囲の腺構造及び平滑筋は破壊され、リンパ球浸潤等の炎症所見がみられた (Fig. 7a). 炎症性変化の範囲は空洞から約4~5mmであった。尿道粘膜は正常であった。照射2カ月後及び3カ月後にも同様の所見がみられた。照射6カ月後空洞周囲の炎症性変化を示す範囲は約1mmと狭まり、その周囲の組織は正常であった (Fig. 7b).

2. α 交感神経刺激剤投与による膀胱及び前立腺部尿道の内圧測定

エピネフリンの投与後約10秒後に前立腺部尿道の内圧は近位部及び遠位部ともに上昇し始めたが、膀胱内圧の上昇は認められなかった (Fig. 8). 前立腺部尿道の近位部での最大内圧較差は、照射前では59cmH₂O、照射後では20~36cmH₂Oであった。レーザー照射前と比較して、照射後に最大内圧較差の有意な低下が認められた ($p < 0.05$) (Fig. 9). 遠位前立腺部尿道の最大内圧較差は、照射前では48cmH₂O、照射後では18~33cmH₂Oと、やはり有意な低下が認められた ($p < 0.05$) (Fig. 9). 組織内レーザー照射前の前立腺部尿道の最大内圧較差は、有意な差はなかったが、近位部では遠位部より高い傾向があった。組織内レーザー照射後は前立腺部尿道の近位部と遠位部とで最大内圧較差に有意差は認められなかった。

Fig. 6 Histologic appearance of the prostate immediately after puncture without irradiation (a, b) and after irradiation with 500J/cm² (c, d). (a, b) Although slight hemorrhage surrounds the puncture, the smooth muscle is not destroyed. (c, d) Severe hemorrhage is observed. Although the thermal coagulation layer is thin (approximately 0.2mm), smooth muscle and small vessels are not seen around the ablation tract (approximately 1-2mm). (a & c: Masson stain, reduced from $\times 35$. b & d: LSAB method, reduced from $\times 35$).

Fig. 7 Photomicrograph of prostate 1 month (a) and 6 months (b) after interstitial irradiation. (a) The gland and smooth muscles surrounding the cavities are destroyed. Numerous lymphocytes and fibrosis are seen around the cavities. The thickness of the inflammatory change surrounding the cavities is approximately 4-5mm. (b) The thickness of inflammatory change surrounding the cavities is approximately 1mm (a & b: Masson stain, reduced from $\times 30$).

考 察

現在、前立腺肥大症に対する治療として、経尿道的な前立腺切除術 (TUR-P) が最も一般的な治療法となっている。前立腺肥大症患者には高齢者が多く、心血管障害等の合併症を有することが少なくない。また、TUR-Pの手技を修得するためにはかなりの熟練を要する。これらの問題点から、患者への侵襲が少なく、簡便な手技で行える治療の一つとして、前立腺肥大症に対するレーザー治療が開発された。現在、Nd: YAGレーザーを用いた治療は経尿道的に施行されているが、Ho: YAGレーザーを用いた経会陰的な前立腺組織内照射を行えば、効果的な治療が行える可能性がある。前立腺生検は一般的な手技としてエコーガイド下

に経会陰的に行われており、本法は、この生検を応用した治療法である。エコーガイド下経会陰的な前立腺生検は泌尿器科医が習熟している手技であり、かつ、本法による治療時に組織採取ができるので組織診断も可能である。治療中は、経直腸超音波で生検針を観察できるので、照射部位を確認しながら治療できる。また、現在行われている Nd: YAG レーザーを用いた治療法のように直接尿道粘膜を蒸散・除去しないので、術後排尿時の刺激性が少ないと考えられる。Ho: YAG レーザーは、Co₂ レーザー、CO レーザー、エキシマレーザー等他の蒸散・切開用レーザーと比較して、石英ガラスファイバーで容易にレーザー光を導光できる長所を持つが、水の吸収が 50cm^{-1} 程度と低い短所がある。in vitro でヒトの摘出大動脈に Ho: YAG レーザーを照射した基礎実験で、 $400\text{J}/\text{cm}^2$ 以上の高いフルエンスで照射した場合、動脈壁に断裂を認めたと報告されている¹³⁾。この現象は、Ho: YAG レーザーの照射部位に水蒸気気泡が急激に形成されるが、この水蒸気気泡が最初に膨張するときに生じる stress-wave や気泡の膨張及び収縮の反復時に発生する衝撃波 (shock-wave) が原因で組織が断裂すると報告されている^{13)~15)}。したがって、尿管等層状の構造を持つ臓器を高フルエンスの Ho: YAG レーザーで切開する場合、粘膜、粘膜下層、筋層でそれぞれ断裂する可能性があり、尖刀による切開と比較して切断面が荒く、精密な蒸散・切開面を必要とする治療には有害である。しかし、今回考案した Ho: YAG レーザーを用いた前立腺組織内照射法は、Ho: YAG レーザーによる蒸散・凝固といった直接的な熱作用ではなく、stress-wave で前立腺組織を断裂させることで前立腺組織を縮小できるのではないかと考えた。Ho: YAG レーザーは周囲組織の熱傷害が Nd: YAG レーザーよりも少ないので、熱凝固の結果生じる瘢痕化による膀胱頸部の狭窄、前立腺の側面に位置する neurovascular bundle の障害による勃起不全及び外括約筋の障害による尿失禁等の合併症を防止できる可能性がある。

組織学的検討では Ho: YAG レーザーの前立腺組織に与える影響は、熱による直接的な蒸散・凝固作用より、むしろ stress-wave による組織断裂の影響が大きいことが示された。これは、コントロール群や低フルエンス群では照射部位周囲組織に障害を認めなかったが、高フルエンス照射では熱変性層が 0.2mm と薄いのに、その外側約 1mm で平滑筋及び微小血管等の挫滅を認めたことから考えられる。各照射部位の間隔を密

Fig. 8 Effect of epinephrine on prostatic urethral pressure and intravesical pressure before interstitial irradiation of the canine prostate. Epinephrine produced a rise in prostatic urethral pressure approximately 10 sec after its administration, but bladder pressure was unchanged.

Fig. 9 Maximal pressure change in the distal and proximal prostatic urethra decreased significantly after interstitial irradiation ($p < 0.05$).

に照射した場合、直接蒸散作用によって生じる蒸散孔が癒合して空洞が形成された。この場合、周囲組織の出血等の変化は各照射部位の間隔を疎にして照射した場合より少なかった。これは、レーザー照射によって発生する蓄気が隣接した蒸散孔から排出されるので、応力波発生の原因となる水蒸気気泡が形成されないため、周囲組織への影響が少なかったためと考えられる。高フルエンス群では照射1ヵ月後に空洞が形成されたが、これは直接蒸散された容積より大きく、前立腺容積も約40%縮小した。コントロール群や低フルエンス群では、空洞は形成されなかった。この空洞形成と容

積縮小との原因は、高い照射フルエンスでのレーザー照射によって発生する stress-wave が腺組織や平滑筋等を挫滅し、組織が壊死に陥いるためと考えられる。また、stress-wave により微小血管が障害され、その結果生じる梗塞のためにその末梢領域で組織が壊死に落ちいることも考えられる。空洞は照射2ヵ月後までの観察では大きさに変化はなかったが、照射6ヵ月後に縮小した。この空洞の縮小とともに前立腺の容積がより減少した結果、前立腺部尿道への機械的圧迫が軽減し、尿道が拡張したと考えられる。本法は、前立腺肥大症による排尿障害の改善につながるものと期待できる。尿道を温存して術後の刺激症状を軽減するために、尿道から少し離れた部位を尿道と平行に照射したので、高フルエンス群19匹中2匹を除き、空洞は尿道と交通することなく形成された。空洞が形成すると感染巣となるが、空洞は時間的経過とともに縮小傾向にあり、長期的には消失すると考えられるので、問題ないと思われる。また、尿道に近い部位も照射して空洞と尿道とを交通させる手技も考えられる。

Ho: YAG レーザーの前立腺組織内照射による平滑筋と α 受容体への影響によって惹起される排尿障害の改善を評価するために、前立腺部尿道と膀胱内圧測定用のカテーテルを作成した。これは、Bruschini 等が前立腺部尿道の交感神経及び副交感神経の受容体を評価するために作成した5チャンネルのカテーテルの考え方に基いて、改良したものである¹⁶⁾。彼等のカテーテ

ルは4個のバルーンが装着され、4箇所の前立腺部尿道内圧を測定することが可能であるが、カテーテルを測定部位に固定する機構がなく、測定後に膀胱・前立腺部尿道を開いてカテーテルの位置を確認する必要があった。本実験では、前立腺組織内照射前と照射6カ月後まで1カ月毎に、前立腺部尿道の同一部位を測定して最大尿道内圧較差を比較する必要があるが、カテーテルの位置決めを容易に行うために固定用のバルーンを新たに装着した。彼等の報告では α 交感神経刺激剤投与による内圧上昇は膀胱頸部が最も大きく、前立腺尖部へ向かうに従って低下していた。そこで膀胱頸部に近い部位の前立腺部尿道2箇所を測定対象とした。エピネフリンには β 交感神経刺激作用もあるが、Bruschini等の報告では β 交感神経刺激剤の塩酸イソプロテレノールの投与では尿道内圧が変化しないことから、エピネフリンを α 交感神経刺激剤として用いた¹⁶⁾。照射前エピネフリン投与による前立腺部尿道の内圧上昇は、近位前立腺部尿道で高い傾向があり、Bruschini等の報告と同様の結果が得られた。前立腺組織内照射6カ月後まで、前立腺部尿道のエピネフリンに対する内圧上昇は抑制された。これはHo: YAGレーザー前立腺組織内照射による平滑筋の量的な減少のためと考えられる。このことは組織学的所見から明らかにされた。本実験では組織内照射前後で前立腺の α 受容体の局在及び定量を行っていないが、おそらく前立腺内の α 受容体自体の破壊又は α 受容体から平滑筋への経路の障害も生じ、このことも上記の原因になっていると思われる。これらの原因によって、交感神経を刺激しても前立腺部尿道抵抗は上昇せず、機能的な排尿障害が改善すると思われる。前立腺部尿道の近位部と遠位部とで尿道内圧の上昇に差がみられなくなったのは、前立腺全体で平滑筋及び α 受容体が傷害されたためと考えられる。

前立腺肥大症による排尿障害は、腺腫増大による機械的閉塞と平滑筋の増加と交感神経、特に α 受容体の増加による機能的閉塞によるものと考えられている¹⁷⁾。高フルエンスのHo: YAGレーザーによる前立腺組織内照射で前立腺容積は縮小した結果、尿道への圧迫が低下して尿道も拡張した。また α 交感神経刺激剤に対する前立腺部尿道の反応も照射後低下した。本法によって前立腺肥大症による排尿障害の改善が期待でき、有用な治療法になり得ると考えられる。

結 語

高フルエンスのHo: YAGレーザーによる前立腺

組織内照射によって、照射1カ月後に照射部に空洞が形成され、前立腺の容積は約40%縮小した。照射6カ月後に前立腺容積は約50%縮小し、照射部位の空洞も縮小した結果、前立腺部尿道は拡張した。高フルエンス照射による前立腺容積の縮小は、直接的な熱作用による蒸散・凝固ではなく、照射によって発生するstress-waveによることが組織学的に示唆された。前立腺肥大症の腺腫増大による機械的圧迫による排尿障害は改善すると考えられる。また、 α 交感神経刺激剤であるエピネフリンの投与による前立腺部尿道の内圧上昇は、照射後6カ月後まで減少した。これはHo: YAGレーザーの前立腺組織内照射による平滑筋の量的減少と α 受容体又はその伝達路の破壊によるものと考えられ、機能的にも排尿障害は改善すると期待される。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った防衛医科大学校泌尿器科学講座、中村 宏教授、ならびに防衛医科大医用電子工学講座、菊地 眞教授、荒井恒憲助教授に心から感謝いたします。なお、直接の御指導を戴いた防衛医科大医用電子工学講座、中島章夫先生、病理学第一、廣井禎之先生、また、新しい内圧測定用カテーテルを作成・提供して頂いた三菱電線工業の内海 厚氏に深く感謝いたします。本研究に御指導、御協力いただきました当講座の諸先生ならびに浅野貴子技官に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第82回日本泌尿器科学会総会、第83回日本泌尿器科学会総会で報告した。

文 献

- 1) McCullough, D.L.: This month in investigative urology: Transurethral laser treatment of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, **146**, 1126—1127, 1991.
- 2) Costello, A.J., Browsher, W.G., Bolton, D.M., Braslis, K.G. and Burt, J.: Laser ablation of prostate in patients with benign prostatic hypertrophy. *Br. J. Urol.*, **69**, 603—608, 1992.
- 3) Marks, L.S.: Serial endoscopic following visual laser ablation of prostate (VLAP). *Urology*, **42**, 66—71, 1993.
- 4) Kabalin, J.N.: Laser prostatectomy performed with a right angle firing neodymium: YAG laser fiber at 40 watts power setting. *J. Urol.*, **150**, 95—99, 1993.
- 5) McCullough, D.L., Roth, R.A., Babayan, R.K., Gordon, J.O., Reese, J.H., Crawford, E.D., Fuselier, H.A., Smith, J.A., Murchison, R.J. and Kaye, K.W.: Transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy: National human

- cooperative study results. *J. Urol.*, **150**, 1607—1611, 1993.
- 6) 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.
  - 7) Perikash, I.: Laser sphincterotomy and ablation of the prostate using a sapphire chisel contact tip firing neodymium: YAG laser. *J. Urol.*, **152**, 2020—2024, 1994.
  - 8) 岡田清己, 遠野真琴, 青木 豊, 野垣譲二: レーザーによる前立腺肥大症の治療. *臨泌*, **48**, 745—750, 1994.
  - 9) Smith, J.A.: Benign prostatic hypertrophy. In *Lasers in Urologic Surgery*, 3rd. ed., p. 83—101, Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1994.
  - 10) Roth, R.A. and Aretz, H.T.: Transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy (TULIP procedure): A canine prostate feasibility study. *J. Urol.*, **146**, 1128—1135, 1991.
  - 11) Costello, A.J., Johnson, D.E. and Bolton, D.M.: Nd: YAG Laser ablation of prostate as a treatment for benign prostatic hypertrophy. *Lasers Surg. Med.*, **12**, 121—124, 1992.
  - 12) Johnson, D.E., Price, R.E. and Cromeens, D.M.: Pathologic changes occurring in the prostate following transurethral laser prostatectomy. *Lasers Surg. Med.*, **12**, 254—263, 1992.
  - 13) 中島章夫, 吉川美弥, 荒井恒憲, 菊池 眞, 神成文彦, 小原 實: Ho: YAG レーザーと紫外 Ar レーザーのレーザー血管形成術としての適合性: 蒸散性能による比較検討. 第 12 回日本レーザー医学会大会大会論文集, p. 333—336, 1991.
  - 14) van Leeuwen, T.G., van der Veen, M.J., Verdaasdonk, R.M. and Borst, C.: Noncontact tissue ablation by Holmium: YSGG laser pulses in blood. *Lasers Surg. Med.*, **11**, 26—34, 1991.
  - 15) van Leeuwen, T.G., van Erven, L., Meertens, J. H., Motamedi, M. and Post, M.J.: Origin of arterial wall dissections induced by pulsed excimer and mid-infrared laser ablation in the pig. *J.A.C.C.*, **19**, 1610—1618, 1992.
  - 16) Bruschini, H., Schmidt, R.A. and Tanagho, E. A.: The male genitourinary sphincter mechanism in the dog. *Invest. Urol.*, **15**, 284—287, 1978.
  - 17) Walsh, P.C.: Benign prostatic hypertrophy. In *Campbell's Urology*, 6th. ed., p. 1007—1027, Saunders Co., Philadelphia, 1992.

(1995年6月21日受付, 12月4日受理, 特別掲載)