

シンポジウム7: 性機能障害の診断と治療

低強度体外衝撃波による ED 治療の新たな展開

広島大学大学院医系科学研究科腎泌尿器科学

井上省吾*・林 哲太郎・亭島 淳

(受付日: 2021 年 4 月 8 日)

抄録:

低強度体外衝撃波治療 (Low intensity extracorporeal shockwave therapy: LIESWT) は革新的な治療技術であり, さまざまな医療分野に応用されている。衝撃波は深部組織に相互作用し, shear stress (ずり応力) を引き起こす。この現象は, 血管新生を促進し血流を増強する。勃起不全 (Erectile dysfunction: ED) の治療目的に LIESWT を行うことで, 陰茎の血管新生を促進することが想定される。

前立腺全摘後 ED は重症で治療困難である。陰茎リハビリテーションの有効性を期待して, これまでに多くの治療アプローチが報告されたが, 現時点で確立した方法はない。勃起の回復と陰茎組織への血流増加の作用を有する LIESWT は, 陰茎リハビリテーションの有効性が期待されている。

今回, 陰茎リハビリテーションを目的とした, 術後尿道カテーテル留置中から LIESWT を開始する新たな治療プロトコルによる臨床研究を施行した。患者報告アウトカムを縦断的に調査し, LIESWT 施行症例において性機能スコアが有意に改善したことを示した。今回の研究結果は, LIESWT が陰茎リハビリテーションの治療オプションとして使用できる可能性を示唆するものである。今後, 陰茎リハビリテーションを目的とした適切な LIESWT のプロトコルを決定する新たな研究が期待される。

(西日泌尿. 84: 238-246, 2022)

キーワード: 勃起不全, 低強度体外衝撃波治療, 陰茎リハビリテーション, 患者報告アウトカム

緒 言

勃起不全 (Erectile dysfunction: ED) の薬物治療として, PDE5 (phosphodiesterase type 5) 阻害薬が第一選択として広く用いられている。近年, 低強度体外衝撃波治療 (Low-intensity extracorporeal shockwave therapy: LIESWT) の有効性が報告され¹⁾, PDE5 阻害薬による on demand な治療法ではなく, 根治療法を目指した ED 治療として注目を集めている。衝撃波治療は泌尿器科において尿路結石破碎で広く用いられているが, 低強度衝撃波は結石破碎に用いる強度の 10 分の 1 程度である。低強度で用いることで, 血管新生を促進することが知られ, 冠動脈疾患, 骨折, 糖尿病性潰瘍などさまざまな治療に用いられている^{2)~4)}。ED は血管内皮機能障害が病態の本質であることから, 衝撃波治療は ED にお

いても臨床応用されている (Fig. 1)。

当初は, LIESWT は実臨床における効果の報告が先行し, ED 改善の治療メカニズムは不明であったが, 近年多くの基礎研究によりその機序が解明された⁵⁾。衝撃波により shear stress (ずり応力) が血管内皮細胞に加えられ, eNOS (endothelial nitric oxide synthase) や VEGF (vascular endothelial growth factor) が誘導され, 血管新生および血流改善が促進するメカニズムに加えて, シュワン細胞などの神経再生, 陰茎海綿体組織の線維化の改善など, 実臨床における治療効果を裏付ける, さまざまな観点からの治療メカニズムが実証された (Fig. 2)。

最初の LIESWT の報告では, PDE5 阻害薬に有効な症例を対象に LIESWT の有効性が報告されていたが¹⁾, 以後は, PDE5 阻害薬無効例^{6)~8)}や前立腺全摘後 ED⁹⁾¹⁰⁾に対しても使用経験が報告された。

私たちは, ED 症例に対して LIESWT の臨床研究を行い, さらに前立腺全摘後 ED 症例に対して, 陰茎リハビ

* 〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
TEL 082-257-5242, FAX 082-257-5244

りを目的とした新たなプロトコールによる臨床研究を行い、術後性機能の改善を報告した¹¹⁾。今回、私たちの経験も踏まえて、LIESWT を用いた ED 治療の現状と課題、さらには前立腺全摘後 ED における今後の展開について概説する。

ED に対する LIESWT の現状

体外衝撃波治療は、泌尿器科領域で尿路結石治療へと最初に臨床応用された。体外衝撃波尿路結石破碎術は、泌尿器科医にとっては馴染みのある治療であり、尿路結石治療の中心的な役割を果たしている。その後は、難治性足底筋膜炎、アキレス腱炎、テニス肘など整形外科領域で応用され、循環器領域では、経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術にて治療困難な虚血性心疾患に対して、先進医療として衝撃波治療が行われた¹²⁾。

2010 年に ED に対する新規治療として Vardi ら¹⁾による LIESWT の初期治療経験が報告された。治療プロトコールとして、陰茎 5 カ所にそれぞれ 300 発の低強度衝撃波を、週 2 回 3 週間を前半のセッションとして施行し、3 週間のインターバルの後に同治療を後半のセッションとして 3 週間施行した。血管性 ED 患者 20 例に対して治療が行われ、IIEF-EF (International Index of Erectile Function erectile function domain) スコアは、治療前 13.5 から治療 1 カ月後には 20.9 まで有意に改善し、10 例 (50.0%) は PDE5 阻害薬が不要になった。

さらに同じグループからは、PDE5 阻害薬不応性で心血管疾患のリスクファクターを多数有する患者 29 例に対する臨床研究が報告され、LIESWT により 21 例 (72.4%) が PDE5 阻害薬に反応を示した⁶⁾。これらの

エビデンスから、EAU ガイドラインでは、LIESWT は PDE5 阻害薬無効例に対する第一選択治療として明記された¹³⁾。

LIESWT の治療メカニズム

LIESWT は、これまでの ED 治療とは全く異なる新規的な治療アプローチである。衝撃波を生体組織に照射することで、細胞周囲にキャビテーション (気泡を生じる現象) を引き起こす¹⁴⁾。この現象により、局所の細胞に shear stress (ずり応力) を生じ、さまざまな生化学的効果を生み出す¹⁵⁾。LIESWT の報告初期には、基礎研究のエビデンスがほとんどなかったが、近年多数の基礎研究が報告されている。これまでの報告から、LIESWT による ED 改善のメカニズムとして、血流の改善 (血管拡張・血管新生)、線維化の抑制、幹細胞の動員と活性化、免疫系の調節、神経の修復の 5 つが挙げられる (Fig. 2)⁵⁾。

ED の最も一般的な要因が血管性であることから、治療ターゲットとして血管が最も重要である。多くの基礎研究で、低強度衝撃波が eNOS の発現を増加させ¹⁶⁾¹⁷⁾、さらに一酸化窒素 (nitric oxide : NO) を介して平滑筋の弛緩を促進し、血管の拡張や勃起の改善に導くことが明らかになった¹⁸⁾。低強度衝撃波を血管内皮に照射することで、VEGF の発現亢進が確認されるなど¹⁹⁾、血管新生は血流改善には重要である。両側陰茎海綿体神経切除モデルラットにおいて、低強度衝撃波を照射後に多数の前駆細胞が存在することが確認され、陰茎海綿体において低強度衝撃波が血管新生を促進する可能性が示唆された²⁰⁾。

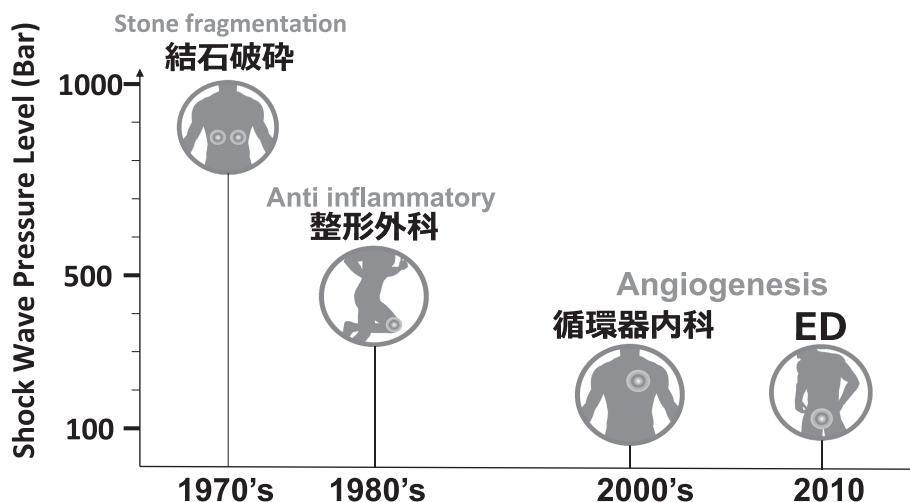


Fig. 1 Longitudinal changes in SB scores before and after RALP in accordance with LIESWT

EDの進行抑制には陰茎海綿体の線維化抑制が重要である。低強度衝撃波の照射により陰茎海綿体組織にエラスチン線維が増加するなど、線維化の軽減と組織のリモデリングが証明された²¹⁾。さらに、陰茎海綿体の間質組織に対して前駆細胞の動員と活性化²²⁾²³⁾ならびに抗炎症作用と細胞ストレスの減少²⁴⁾も報告されており、これらはLIESWTによるED改善の要因に位置付けられている。

神経性EDは難治性であり、実臨床では対応に難渋する。神経損傷モデルにおいてLIESWTの治療効果が検証されており、多くの研究において、VEGFが直接的な神経保護による神経再生（神経変性の抑制）や微小環境の改善など、重要な役割を果たすことが示された²⁵⁾²⁶⁾。さらに、低強度衝撃波によりnNOS（neuronal nitric oxide synthase）陽性神経線維が類洞、陰茎背動脈、陰茎海綿体神経に増加していることが報告されるなど、LIESWTによる神経損傷の回復および神経再生の促進効果が推測される。

前立腺全摘後EDに対するLIESWT

前立腺全摘後EDは重症であることが多く、術後にPDE5阻害薬を内服しても、術前と同等の勃起機能を回復するのは半数にも満たない²⁷⁾。PDE5阻害薬は血管性EDを対象としており、その作用機序から前立腺全摘後

EDに対しての効果は低いとされる。

基礎研究からは、LIESWTによる血流の改善以外の新たな作用機序が示されており、広島大学では前立腺全摘後重症EDに対するLIESWTの治療効果を明らかにすべく、臨床研究を開始し治療効果を検討した¹⁰⁾。対象は、前立腺全摘後ED患者12例、平均年齢は62.1（53-72）歳、神経温存は5例（両側2例、片側3例）、非温存は7例であった。LIESWTは患者からのED治療希望時に介入しており、術後平均10.8（3-48）カ月目にLIESWTを開始した（Table 1）。治療プロトコルは、Vardiら¹⁾の報告と同様に、1500発/回を計12回施行し（Fig. 3）、治療前および治療終了4週後に、IIEF-EF、EHS（Erection hardness score）を測定した。さらに客観的評価のため、夜間睡眠時勃起（nocturnal penile tumescence : NPT）はジェクスメーターを用いて測定し、血管内皮機能の改善を評価するため血流依存性血管拡張（Flow-mediated dilation : FMD）を測定した。FMDは陰茎にプレチスモグラフィを用いて、虚血性反応性充血後に測定した。なお、本研究では全例にPDE5阻害薬は使用しなかった。

IIEF-EFは治療前3.92→治療後4.83（ $p = 0.1406$ ）と有意差を認めなかったが、EHSは0.50→1.13（ $p = 0.0078$ ）、NPTは0.36→1.06 cm（ $p = 0.0156$ ）FMDは13.8→24.0（ $p = 0.0032$ ）で、いずれもLIESWTによ

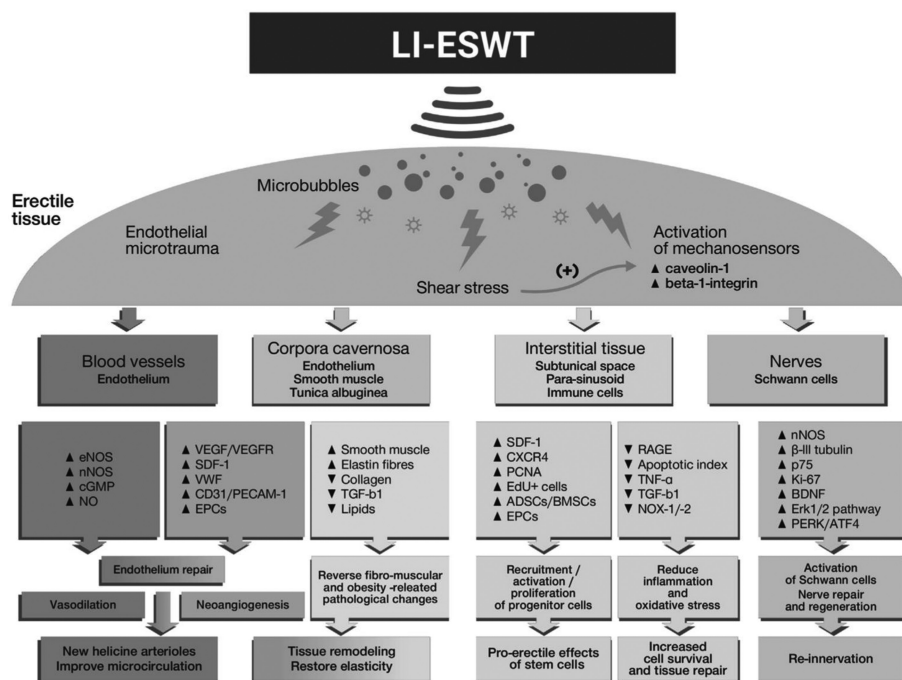


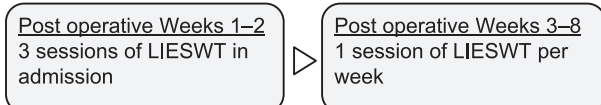
Fig. 2 Putative mechanism of action of LIESWT for ED

[Cited from reference #5]

Table 1 Baseline patient characteristics

Characteristics	Nerve sparing	Non-nerve sparing	P-value
Total	5	7	
Age, yr (range)	61.8 (53–72)	62.3 (58–68)	0.8764
BMI, kg/m ² (range)	23.1 (19.3–29.0)	24.5 (20.8–28.1)	0.4947
Postoperative month (range)	4.2 (3–6)	15.6 (3–48)	0.1266
Radical prostatectomy			
RARP	5	3	
LRP	0	3	
RPP	0	1	
Nerve sparing			
Bilateral	2		
Unilateral	3		

• Early protocol



• Delayed protocol

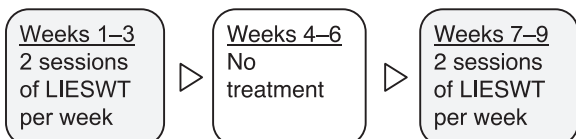


Fig. 3 Early and delayed LIESWT treatment protocol

り有意な改善を示した (Fig. 4)。しかし、挿入可能な硬度 (EHS ≥ 3) まで改善したのはわずか 2 例 (17%) のみであった。

神経温存別の評価では、IIEF-EF は神経温存群で 5.40 $\rightarrow$ 6.80 ($p = 0.0496$)、非温存群で 2.86 $\rightarrow$ 4.30 ($p = 0.1406$)、EHS は神経温存群 0.80 $\rightarrow$ 1.70 ($p = 0.0078$)、非温存群 0.29 $\rightarrow$ 0.71 ($p = 0.1103$)、NPT は神経温存群 0.56 $\rightarrow$ 1.78 ($p = 0.0156$)、非温存群 0.21 $\rightarrow$ 0.54 ($p = 0.0919$)、FMD は神経温存群 12.7 $\rightarrow$ 25.7 ($p = 0.0032$)、非温存群 14.6 $\rightarrow$ 22.8 ($p = 0.5955$) で、全ての評価項目において、神経温存群で有意な改善を認めるも、非温存群では有意な改善を認めなかった (Fig. 5)。前立腺全摘後重症 ED に対して LIESWT を施行し、EHS や NPT の改善を認めるも、その改善効果は手術侵襲により未だ不十分であり、特に神経非温存群においては改善を認めなかった。

Ladegaard ら²⁸⁾ は、ロボット支援前立腺全摘除術 (RARP) に対する LIESWT の治療効果を検討すべく、ランダム化プラセボ対照比較試験の結果を報告した。神

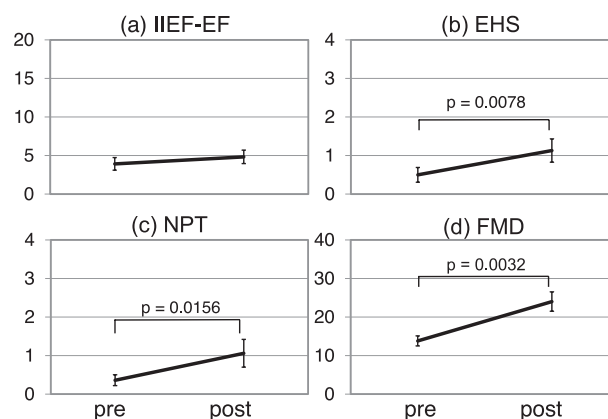


Fig. 4 Changes in parameters before and 1 month after LIESWT [Cited from reference #10]

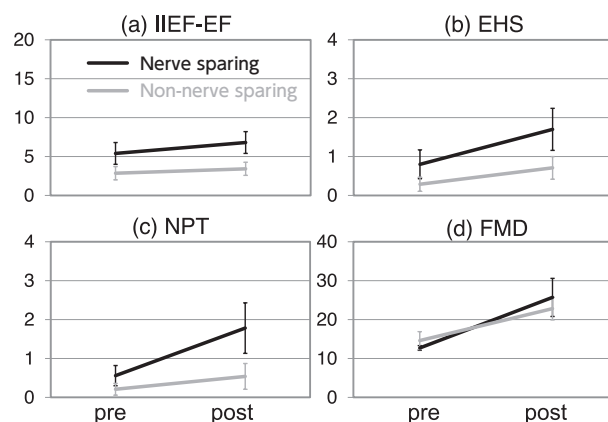
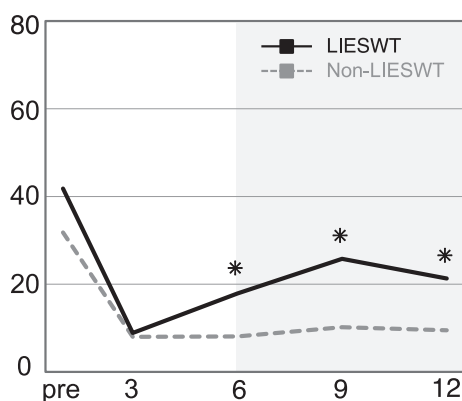


Fig. 5 Changes in parameters before and 1 month after LIESWT classified by nerve sparing [Cited from reference #10]

経温存 RARP 施行後、IIEF-5 が 22 点未満の軽症 ED 以上を対象とし、LIESWT 群 20 例、プラセボ群 18 例であった。Duolith SD1 (Storz Medical, Switzerland) を

Table 2 Baseline patient characteristics and surgical outcome classified by LIESWT

Characteristics	Early	Delayed	Non-LIESWT	P-value
No. of patients	5	11	178	
Age, yr	62.2 ± 2.68	62.9 ± 1.80	66.6 ± 0.45	0.0453
BMI, kg/m ²	24.5 ± 1.25	23.3 ± 0.84	23.4 ± 0.21	0.6768
PSA, ng/ml	4.95 ± 2.82	6.39 ± 1.90	9.12 ± 0.47	0.1455
Testosterone, ng/ml	4.24 ± 0.78	4.82 ± 0.58	4.66 ± 0.13	0.8348
Prostate volume, mL	25.2 ± 5.76	23.1 ± 3.88	29.2 ± 0.97	0.2657
SHIM	17.8 ± 3.52	17.2 ± 2.37	11.4 ± 0.65	0.0178
Nerve sparing, %	20.0	63.6	43.8	0.2252
Surgical time, min	213.6 ± 19.1	192.0 ± 12.8	201.7 ± 3.2	0.6209
Estimated blood loss, mL	167.0 ± 65.2	128.6 ± 43.9	183.0 ± 10.9	0.4782

**Fig. 6** Longitudinal changes in SF scores before and after RALP in accordance with LIESWT [Cited from reference #11]

用いて、4000 発/回を週 1 回、計 5 回施行した。IIEF-5 の増加平均値は、施行後 4 週目において、LIESWT 群 2.40 ± 3.30 、プラセボ群 1.28 ± 1.90 で有意差を認めなかったが ($p = 0.228$)、施行後 12 週目では、LIESWT 群 3.45 ± 4.01 、プラセボ群 0.62 ± 2.03 で、LIESWT 群において有意な改善を認めた ($p = 0.026$)。ただ、LIESWT 群では baseline 6.80 から 3.45 の増加分を考慮しても中等症 ED 程度の改善しか得られず、実臨床における有効性の点から課題があるものと考えられた。

ロボット支援前立腺全摘後 ED における患者報告アウトカム (PRO) による LIESWT の評価

RARP は 2012 年の保険収載以降、急速に施行症例数が増加している。RARP 術後は癌制御だけでなく、尿禁制や性機能温存など患者報告アウトカム (Patient reported outcome: PRO) が重視されている。RARP 症例において、疾患特異的 QOL (Expanded Prostate Cancer Index Composite: EPIC) を術前、術後 3, 6, 9, 12

カ月目に質問紙票を郵送し、性機能 (Sexual function: SF) スコアを縦断的に評価した。対象は RARP 術後 ED 患者 11 例で、患者希望時、術後平均 6 (2-12) カ月目に開始した。LIESWT は従来通りのプロトコルを用いて、1500 発/回を計 12 回施行した¹⁾。LIESWT 未施行群 178 例を対照とし、それぞれ縦断的に評価した。神経温存術式は、LIESWT 群 63.6%、未施行群 43.8% であった (Table 2)。術前 SF スコアは、LIESWT 群 41.8、未施行群 31.8 で有意差を認めなかったが ($p = 0.1378$)、術後 6 カ月 (LIESWT 群 17.9 vs. 未施行群 8.1, $p = 0.0259$)、9 カ月 (25.8 vs. 10.2, $p = 0.0145$)、12 カ月 (21.3 vs. 9.5, $p = 0.0382$) で、術後 6 カ月以後で LIESWT 群は未施行群と比較して有意に SF スコアは高値であった (Fig. 6)。本研究での LIESWT は患者希望時に開始しており、治療介入時期は術後平均 6 カ月であった。SF スコアの改善と治療介入の時期がちょうど一致しており、より早期の介入により、更なる性機能改善が見込まれることが期待された。そのため、術後早期、バルーンカテーテル留置中から開始する、新たな治療プロトコルを用いた臨床研究を着想した。

陰茎リハビリテーションを目的とした LIESWT

RARP では従来の手術と比較して、微細な手術操作と 3 次元画像による神経温存術式が可能である。最新の ED 診療ガイドライン (第 3 版)²⁹⁾によると、神経温存術式や RARP の導入といった進歩はあったものの、術後の性機能に問題がない患者の割合は 20~25% で、大きな改善がないとされている。陰茎リハビリテーションは、「前立腺全摘などの骨盤内手術で障害された勃起機能を最大限に回復させるため、薬剤やデバイスを用いること」と定義されており、PDE5 阻害薬内服による陰茎リハビリテーションが広く施行されている。しかしながら、Montorsi ら³⁰⁾による前立腺全摘症例における陰茎リハ

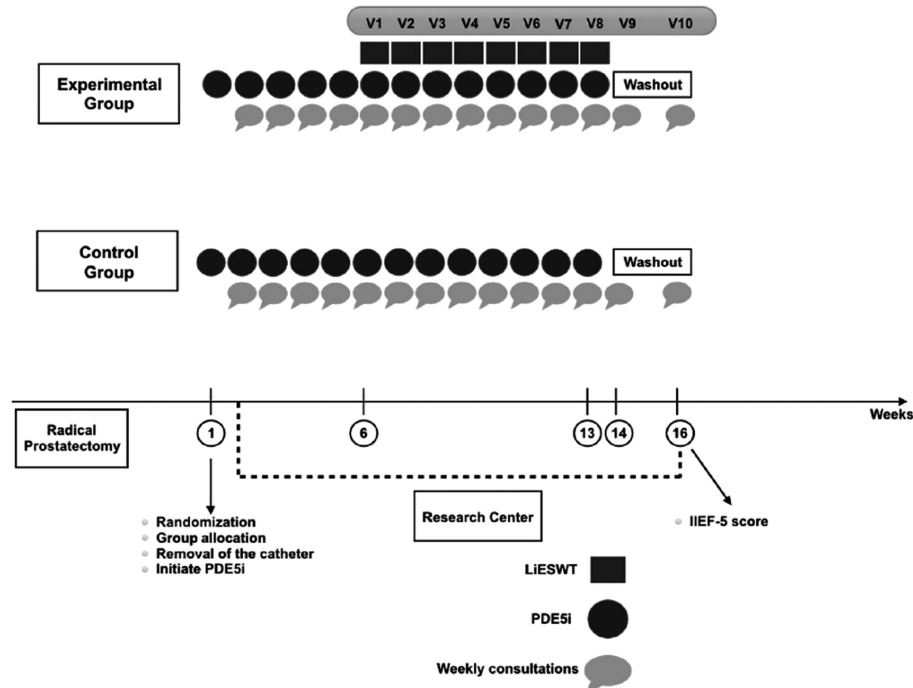


Fig. 7 Study protocol: A randomized clinical trial on the effects of LIESWT on penile rehabilitation. [Cited from reference #31]

ビリテーションの大規模 RCT では、PDE5 阻害薬による効果は実証されなかった。

Beccaglini ら³¹⁾は、両側神経温存 RARP 症例において陰莖リハビリテーションを目的とした LIESWT のランダム化臨床試験の結果を報告した。LIESWT 群 (36 例) では、術後 1~13 週目まで毎日 PDE5 阻害薬 (タダラフィル 5 mg/日) を内服、術後 6 週目から Renova (Direx group) を用いて、2400 発/回を週 1 回、計 8 回施行した。また、対照群 (41 例) は PDE5 阻害薬の内服のみを施行した症例とした (Fig. 7)。術前 IIEF-5 中央値は、LIESWT 群 21.0、対照群 22.0 と有意差を認めなかったが ($p = 0.510$)、術後 16 週目の IIEF-5 では、LIESWT 群 12.0、対照群 10.0 と有意差を認めた ($p = 0.006$)。ただ、IIEF-5 ≥ 17 と軽症 ED まで改善した割合は、LIESWT 群 22.2%、対照群 17.1% と有意差を認めなかった ($p = 0.570$)。また、両群とも改善率は低値であるなど、有効な陰莖リハビリテーションを目指すために、治療プロトコルは今後改善すべき問題と考えられた。

これらの状況を踏まえて、RARP 症例における陰莖リハビリテーションを目的とした、術後早期から行う新たなプロトコルによる LIESWT を用いた臨床研究を開始し、疾患特異的 QOL (EPIC) の縦断的解析による治

療効果を検証した¹¹⁾。対象は RAPP 後 ED 症例 5 例で、術後 4 日目から 1500 発/回を入院中 3 回、退院後 6 回の計 9 回からなる新たなプロトコルによる LIESWT を施行し、これらを早期群とした (Fig. 3)。神経温存術式は、早期群では 20.0% に施行されたのみで、早期群が神経温存術式の割合が最も少なかった (Table 2)。患者希望時に LIESWT を開始した遅延群、未施行群と同様に、術前、術後 3、6、9、12 カ月目に質問紙票を郵送し、3 群間において SF スコアを縦断的に評価した。

術前 SF スコアは、早期群 66.5、遅延群 41.8、未施行群 31.8 で早期群が有意に高値を認めた ($p = 0.0001$)。3 群間の検討では、未施行群は術後 6 カ月 ($p = 0.0171$)、9 カ月 ($p = 0.0188$)、12 カ月 ($p = 0.0051$) で有意に低値であった。LIESWT 早期群と遅延群では、術後 6 カ月 (早期群 19.2 vs. 遅延群 17.9, $p = 0.8469$)、9 カ月 (20.9 vs. 25.8, $p = 0.5920$)、12 カ月 (28.0 vs. 21.3, $p = 0.4339$) で、いずれも有意差を認めなかった (Fig. 8)。神経温存術式は早期群 20.0%、遅延群 63.6% と大きな差を認めているにもかかわらず、同等の性功能改善を認めており、LIESWT の陰莖リハビリテーションとしての可能性を示唆するものと考えられた。

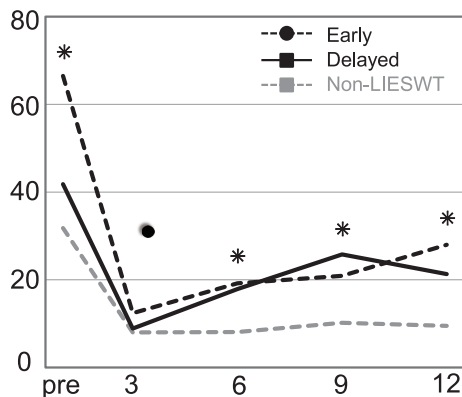


Fig. 8 Longitudinal changes in SF scores before and after RALP between three groups (early, delayed, and non-LIESWT)
[Cited from reference #11]

結 語

LIESWT は、ED 治療において根治療法に成り得る治療法であり、非侵襲的であることから、適応は拡大していくことが期待されている。その中で、LIESWT は ED 患者の増加に伴い、適応の検討が重要となる。また、前立腺癌患者の増加とともに、前立腺全摘後 ED も増加しており、陰茎リハビリテーションや追加治療がさらに求められる³²⁾。今回、陰茎リハビリテーション目的に尿道カテーテル留置中、早期より LIESWT を施行した新たな治療プロトコルによる臨床研究を施行し、PRO を縦断的に調査した結果、性功能スコアの改善を示した。この結果は、LIESWT が陰茎リハビリテーションの治療オプションとしての可能性を示唆するものである。陰茎リハビリテーション目的の LIESWT 早期介入は、前立腺全摘後の陰茎組織の神経再生を加速させ、海綿体の酸素化を改善し、陰茎の線維化を防ぐことが期待される。今後、陰茎リハビリテーションを目指した、適切な LIESWT プロトコルを決定する新たな研究が期待される。

文 献

- 1) Vardi, Y. et al.: Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur. Urol.* **58**: 243-248, 2010.
- 2) Hu, W. L. et al.: Fibrosis of corpus cavernosum in animals following cavernous nerve ablation. *Asian J. Androl.* **6**: 111-116, 2004.

- 3) Nishida, T. et al.: Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation.* **110**: 3055-3061, 2004.
- 4) Kuo, Y. R. et al.: Extracorporeal shock-wave therapy enhanced wound healing via increasing topical blood perfusion and tissue regeneration in a rat model of STZ-induced diabetes. *Wound Repair Regen.* **17**: 522-530, 2009.
- 5) Sokolakis, I. et al.: The basic science behind low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic scoping review of pre-clinical studies. *J. Sex. Med.* **16**: 168-194, 2019.
- 6) Gruenewald, I. et al.: Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J. Sex. Med.* **9**: 259-264, 2012.
- 7) Kitrey, N. D. et al.: Penile low intensity shock wave treatment is able to shift PDE5i nonresponders to responders: a double-blind, sham controlled study. *J. Urol.* **195**: 1550-1555, 2016.
- 8) Bechara, A. et al.: Twelve-month efficacy and safety of low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction in patients who do not respond to phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Sex. Med.* **4**: e225-e232, 2016.
- 9) Frey, A. et al.: Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postprostatectomy erectile dysfunction: a pilot study. *Scand. J. Urol.* **50**: 123-127, 2016.
- 10) Inoue, S. et al.: Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for patients with severe erectile dysfunction due to radical prostatectomy. *Ann. Res. Hosp.* **1**: 2, 2017.
- 11) Inoue, S. et al.: Effect of penile rehabilitation with low intensity extracorporeal shock wave therapy on erectile function recovery following robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Transl. Androl. Urol.* **9**: 1559-1565, 2020.
- 12) 辻村 晃: ED に対する新たな治療 低強度体外衝撃波療法 (low-intensity extracorporeal shock wave therapy: LI-ESWT). *腎臓内科・泌尿器科* **8**: 251-257, 2018.

- 13) Schoofs, E. et al.: Current guideline recommendations and analysis of evidence quality on low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* **3**: 209-217, 2019.
- 14) Wang, H. J, et al.: Potential applications of low-energy shock waves in functional urology. *Int. J. Urol.* **24**: 573-581, 2017.
- 15) 松下一仁: 勃起不全に対する低強度体外衝撃波治療. *腎臓内科・泌尿器科* **10**: 477-481, 2019.
- 16) Mariotto, S. et al.: Extracorporeal shock waves: From lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. *Nitric Oxide.* **12**: 89-96, 2005.
- 17) Zhang, X. et al.: The effect of autologous endothelial progenitor cell transplantation combined with extracorporeal shock-wave therapy on ischemic skin flaps in rats. *Cytotherapy.* **16**: 1098-1109, 2014.
- 18) Sokolakis, I. et al.: Effects of low-intensity shock wave therapy (LiST) on the erectile tissue of naturally aged rats. *Int. J. Impot. Res.* **31**: 162-169, 2019.
- 19) Nishida, T. et al.: Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation.* **110**: 3055-3061, 2004.
- 20) Li, H. et al.: Low-energy shock wave therapy ameliorates erectile dysfunction in a pelvic neurovascular injuries rat model. *J. Sex. Med.* **13**: 22-32, 2016.
- 21) Lei, H. et al.: Low-intensity pulsed ultrasound improves erectile function in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *Urology.* **86**: 1241.e11-e1241.e18, 2015.
- 22) Shan, H. T. et al.: Combination of low energy shock-wave therapy and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to improve the erectile function of diabetic rats. *Asian J. Androl.* **19**: 26-33, 2017.
- 23) Jeon, S. H. et al.: Combination therapy using human adipose-derived stem cells on the cavernous nerve and low-energy shockwaves on the corpus cavernosum in a rat model of post-prostatectomy erectile dysfunction. *Urology.* **88**: 226-e1-e9, 2016.
- 24) Liu, J. et al.: Evaluation of the effect of different doses of low energy shock wave therapy on the erectile function of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Int. J. Mol. Sci.* **14**: 10661-10673, 2013.
- 25) Meirer, R. et al.: Shock wave therapy reduces necrotic flap zones and induces VEGF expression in animal epigastric skin flap model. *J. Reconstr. Microsurg.* **23**: 231-236, 2007.
- 26) Yamaya, S. et al.: Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes vascular endothelial growth factor expression and improves locomotor recovery after spinal cord injury. *J. Neurosurg.* **121**: 1514-1525, 2014.
- 27) Nelson, C. J. et al.: Back to baseline: erectile function recovery after radical prostatectomy from the patients' perspective. *J. Sex. Med.* **10**: 1636-1643, 2013.
- 28) Ladegaard, P. B. J. et al.: Erectile dysfunction a prospective randomized placebo-controlled study evaluating the effect of low-intensity extracorporeal shockwave therapy (LI-ESWT) in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Sex. Med.* **9**: 100338, 2021.
- 29) 日本性機能学会, 日本泌尿器科学会 (編): ED 診療ガイドライン (第3版), RichHill Medical, 2018.
- 30) Montorsi, F. et al.: Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur. Urol.* **65**: 587-596, 2014.
- 31) Baccaglini, W. et al.: The role of the low-intensity extracorporeal shockwave therapy on penile rehabilitation after radical prostatectomy: a randomized clinical trial. *J. Sex. Med.* **17**: 688-694, 2020.
- 32) 馬場崎隆志・他: 低強度体外衝撃波による ED 治療効果の検討 陰茎プレチスモグラフィを用いた客観的評価. *西日泌尿.* **78**: 330-337, 2016.

LOW-INTENSITY EXTRACORPOREAL SHOCKWAVE THERAPY ; NOVEL APPROACH FOR THE TREATMENT OF ERECTILE FUNCTION

SHOGO INOUE, TETSUTARO HAYASHI AND JUN TEISHIMA

Department of Urology,
Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan

Abstract :

Applications of low-intensity extracorporeal shockwave therapy (LIESWT) have been applied in various medical fields which means that this treatment technology was recognized to be revolutionary. When LIESWT is applied to tissue, the relatively weak yet focused shock waves interact with targeted deep tissue causing microtrauma and mechanical stress, also known as shear stress. This phenomenon then triggers a series of events that cause the release of angiogenic factors, inducing angiogenesis of targeted vessels and enhancing blood flow. Extrapolation of these findings to erectile dysfunction (ED) has led to the assumption that if applied to the corpora cavernosa, LIESWT could ameliorate penile blood flow and endothelial function by stimulating neovascularization in the penile tissue.

We have faced a challenging and severe problem of post-radical prostatectomy (RP) ED. Various treatment approaches have been reported in expectation of the efficacy of penile rehabilitation. However, these treatment strategies are still considered to be controversial from the point of view of restoring sexual function. The potential of LIESWT, which enables both erection recovery and increased blood flow to the penile tissue, could enable useful intervention in penile rehabilitation due to RP.

The introduction of LIESWT may affect the recovery of erectile function in patients with post-RP ED. Early use of LIESWT as a part of penile rehabilitation should be aimed at accelerating neural recovery, improving cavernosal oxygenation, and preventing penile remodeling relying on the pathological findings of penile tissues after RP. Our results show that penile rehabilitation with LIESWT immediately prior to urethral catheter removal improved sexual function scores. Our preliminary results suggest that LIESWT could be used as a treatment option in penile rehabilitation. There is also a need for novel studies to determine the appropriate protocol to offer the best results when using LIESWT for penile rehabilitation.

(Nishinohon J. Urol. 84 : 238-246, 2022)

key words : Erectile dysfunction, Low-intensity extracorporeal shock wave therapy, Penile rehabilitation, Patient reported outcome
