

【21】

氏 名	佐藤 両
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第746号
学位授与の日付	平成27年10月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Effects of preoperative dutasteride treatment in holmium laser enucleation of the prostate (ホルミウムレーザー前立腺核出術施行時における術前デュタステリド投与が与える影響についての検討)
論文審査委員	(主査) 教授 釜井 隆 男 (副査) 教授 楫 靖 教授 奥田 泰久

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

前立腺肥大症に対する新しい外科的治療として、ホルミウムレーザー前立腺核出術（Holmium Laser Enucleation of the Prostate : HoLEP）は広く普及してきている。HoLEPを施行する場合、適切で綺麗な被膜剥離面を見つけ、その剥離面を維持していくことが手術を安全かつ短時間で終了させるポイントであるが、剥離の難しい症例が存在する。

【目 的】

HoLEP施行時の被膜剥離難度を上げる要因の検討をした。

【対象と方法】

2010年1月から2013年9月に前立腺肥大症の診断をうけ、当院にてHoLEPを施行した116例を対象とした。外科的被膜剥離の難度を独自の基準で4段階（剥離容易な症例をgrade I、最も剥離困難な症例がgrade IV）に分類し、患者背景を見ずにビデオによる再検討を行った。難度を上げる要因として、年齢、尿閉の既往、術前5 α 還元酵素阻害薬（一般名：dutasteride）使用の有無、尿路感染症の有無、自己導尿・尿道カテーテル留置の有無、内視鏡手術の既往、膀胱結石の有無を検討した。統計学的検討はKruskal-Wallisにて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。また、術前5 α 還元酵素阻害薬投与が手術に与える影響を評価するため、年齢、腺腫切除量、核出効率、術前後血清Hb値低下量を投与群と非投与群で比較し検討した。両群間の比較はMann-Whitney U検定で行い、 $p < 0.05$ を有意差あり

とした。本研究は、獨協医科大学越谷病院の倫理委員会の承認を得て結果の使用にあたってはインフォームドコンセントを取得して行った。

【結 果】

ビデオでの再評価が可能であったのが99例で、Gradeで分類した結果、Iが32例、IIが31例、IIIが20例、IVが16例であった。5 α 還元酵素阻害薬を術前に投与された場合のgradeはIが1例、IIが5例、IIIが7例、IVが13例であった。Grade I・II間では有意差を認めなかったが、Grade I・IIとGrade III・IVではそれぞれで有意差を認め、grade III・IV間においても有意差を認めた。他の要因については、群間で有意差を認めたものはなかった。5 α 還元酵素阻害薬非投与群は63例、投与群は36例であった。平均年齢は非投与群で67.3 \pm 6.0才、投与群は71.8 \pm 6.3才と投与群が有意に高かった。切除量や核出効率には有意差は認めなかった。術前後のHb値の低下量は投与群0.6 \pm 0.9 (g/dl)、非投与群0.3 \pm 0.2 (g/dl) と有意に投与群のほうが少なかった。

【考 察】

前立腺肥大症の手術において、外科的被膜の理解はとても重要であり、特に被膜剥離を主手技とするHoLEPにおいては、良い剥離面を見つけることは術野のオリエンテーションをつけるとともに、高い核出率を得るために必要な技量である。今回の検討では5 α 還元酵素阻害薬術前投与において有意にgradeが上昇し、剥離難度を上げることがわかった。5 α 還元酵素阻害薬は前立腺良性組織や前立腺癌組織に対してアポトーシスを引き起こすことが知られており、組織の構造変化に伴い炎症や癒着が生じ、正常な被膜構造が壊れている可能性が考えられる。5 α 還元酵素阻害薬投与前後におけるMRI画像を比較してみると外科的被膜が不明瞭となっていることが明らかであり、画像の面からもその変化が示唆される。特に指導者のいないビギナーにとっては、オリエンテーションがつきにくくなり腺腫内に切り込んだり、外側へむかい被膜穿孔のリスクも高くなるため、手術前に投与されている症例は避けた方がよいと考えている。5 α 還元酵素阻害薬は現在、前立腺肥大症に対する内服治療では前立腺肥大症診療ガイドラインにおいて推奨grade Aの有効な治療薬でもあり、広く普及している。事前に情報として得ておくことは安全な手術遂行に必要と考える。

一方、5 α 還元酵素阻害薬の投与が必ずしも手術に対して悪い影響を与えるばかりではない。本研究においても、術中出血量が少なくなることが確認され、諸家の報告でも同様の見解が得られている。剥離面の同定が難しい場合であっても、熟練者は腺腫形態と経験から被膜面を想定し、多方向からの剥離を試みることによって、適切な剥離面を同定し合併症を引き起こすこと無く手術が可能であり、出血量が減ることを勧案すると投与することは有益である可能性がある。

【結 論】

術前の5 α 還元酵素阻害薬の投与がHoLEPにおいて、被膜剥離の難度を上げる要因であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

ホルミウムレーザー前立腺核出術 (Holmium Laser Enucleation of the Prostate : HoLEP) は前立腺肥大症に対する新しい外科的治療である。HoLEPを施行する場合、適切な被膜剥離面を見つけ、その剥離面を維持していくことが手術を安全かつ短時間で終了させるポイントとされている。HoLEPでは、被膜剥離の難しい症例が存在することが知られているがその要因を検討した報告はない。

申請論文では、被膜剥離を困難にする要因を見いだすことを目的としている。術者間での差が生じないように、熟練した術者1人が一定期間内に行った99症例を対象とした。被膜剥離の難度について基準を設け、手術ビデオを観察して4段階(剥離容易な症例をgrade I、最も剥離困難な症例をgrade IV)に分類した。その結果、要因として挙げた年齢、尿閉の既往、術前5 α 還元酵素阻害薬(一般名:dutasteride)投与の有無、尿路感染症の有無、自己導尿・尿道カテーテル留置の有無、内視鏡手術の既往、膀胱結石の有無のうち、術前dutasteride投与についてのみ、有意に剥離のgradeとの関連性が認められた。

Dutasterideは前立腺良性組織や前立腺癌組織に対してアポトーシスを引き起こすことが知られており、組織の構造変化に伴い炎症や癒着が生じ、正常な被膜構造が壊れている可能性があるとして申請者は考察している。このように術前にdutasterideが投与された症例はHoLEPによる剥離が難しくなり、腺腫内への切り込みや被膜穿孔等の合併症のリスクも高くなるため、HoLEPに習熟した術者が行うべきであると結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は熟練した術者が1人で施行した手術症例を対象とし、技量に伴う影響を排除している。また、複数の評価者によって剥離難度を評価し、見解の一致をみていることから評価方法も妥当である。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請者と同様の意見をもつ者はいるが、定まった評価方法が無いため、推測の域を出なかった。基準を設けることで、曖昧であった評価を定量的に扱ってまとめたことは今までにない試みで、新奇で独創的な報告である。

【結論の妥当性】

得られた結果に対して適切な統計学的解析を行っており、そこから得られた結論は妥当といえる。

【当該分野における位置付け】

HoLEPは比較的新しい手術であるため、指導者が少ないことが問題である。本研究で得られた知見によりHoLEPの難易度が高い症例を推測でき、ビギナーが必要のない合併症を回避することが可能になる。HoLEP導入時の合併症の減少や普及に向けての一助となる研究であると考えられる。

【申請者の研究能力】

申請者は、手術手技のさらなる向上や患者への手術リスク軽減を常に模索しており、それを研究に

よって解明し発展させる能力を有している。本研究は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価される。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い内容を有しており、当該分野における貢献度も高いと評価できる。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

（主論文公表誌）

International Journal of Urology

22 : 385-388, 2015