

特 集

前立腺肥大症に対する新しい外科的治療

—ホルミウムレーザーを用いた腺腫核出術—

獨協医科大学越谷病院 泌尿器科

佐藤 両

はじめに

前立腺肥大症の外科的治療といえば、泌尿器科以外の諸先生方もご存知の『経尿道的前立腺切除術 (Transurethral Resection of the Prostate ; TUR-P)』がゴールドスタンダードとされている。一方で、TUR-Pの主な合併症である出血や非電解質灌流液を用いるために血清ナトリウム濃度の低下によって惹起されるTUR症候群は依然として解決されていない。前立腺肥大症の外科的治療は高齢者に対して行われることが多いため、様々な低侵襲治療が現在までに登場してきた。しかし、治療効果ではTUR-Pを凌駕するものはなかった。TUR-Pと同等の効果を有し、合併症のリスクはTUR-Pより低い治療として、約10年前に登場したのが経尿道的前立腺レーザー核出術 (Holmium Laser Enucleation of the Prostate ; HoLEP) である。一昨年より当科でも導入したこのHoLEPについて、当科での治療経験とともに以下に概説する。

1. 前立腺肥大症の治療法

前立腺肥大症に対する治療は、ガイドラインに示されるように $\alpha 1$ 遮断薬を中心とする薬剤治療が第一選択とされる。特に、前立腺に多く存在する $\alpha 1A$ 受容体を選択性が高い近年登場してきた $\alpha 1$ 遮断薬は、従来の非選択性薬剤と比較して効果が良好で副作用も軽く、手術への移行する割合が減ったと報告されている¹⁾。一方、薬剤治療が進歩しても、手術を要する症例は無くならないのが現実である²⁾。薬剤治療をしているにもかかわらず、症状の悪化や急性尿閉の反復、膀胱結石や前立腺炎などの前立腺肥大症に伴う合併症を呈する場合は薬剤治療の限界と考えられ、外科的治療の適応検討となる³⁾。

また、適切な外科的治療後は毎日内服をするという煩わしさから開放されるという利点もある。

2. 前立腺肥大症に対する外科的治療の歴史

前立腺肥大症に対する外科的治療の報告は、1894年

の開腹による前立腺腺腫の用指的摘出術である⁴⁾。その後、1930年代に現在のTUR-Pの原型である内視鏡を用いた前立腺肥大症手術が発表された⁴⁾。以降、改良が加えられてはいるが、内視鏡下に電気メスループを用いて腺腫を切除するという方法は、現在まで約70年以上も変わっていない。それだけ優れたTUR-Pであるが、腺腫を切除する際の出血やTUR症候群などの合併症があるため、さまざまな改良が試みられてきた。TUR症候群防止のために、生理食塩水を灌流液として使用できるBipolar systemを用いたTransurethral Resection in saline ; TURisが近年登場してきた。このシステムを利用し、前立腺腺腫核出を行う経尿道的前立腺核出術 (Transurethral Enucleation by Bipolar system ; TUEB) が登場してきており、効果は良好であるが、長期成績はまだ未確定である。

これまでもマイクロ波・ラジオ波・レーザーや超音波のエネルギーを用いて、前立腺組織を凝固壊死させる低侵襲手術として、経尿道的針焼灼術 (Transurethral Needle Ablation of the Prostate ; TUNA)・経尿道的マイクロ波高温治療術 (Transurethral Microwave Thermotherapy ; TUMT)・組織内レーザー凝固術 (Interstitial Laser Coagulation of the Prostate ; ILCP)・経尿道的ラジオ波高温治療術 (Transurethral Radiofrequency Thermotherapy ; TURF)・焦点式高エネルギー超音波焼灼術 (High-intensity Focused Ultrasonography ; HIFU) などが報告されたが、いずれもTUR-Pよりも効果は劣っていた。

レーザーを用いた手術としては、ホルミウムYAGレーザーを用いたHoLEPをはじめ、ホルミウムレーザー蒸散術 (Holmium Laser Vaporization of the Prostate ; HoLAP)・KTPレーザーを用いたKTPレーザー蒸散術 (Photoselective Vaporization of the Prostate ; PVP) が次々と登場してきている。

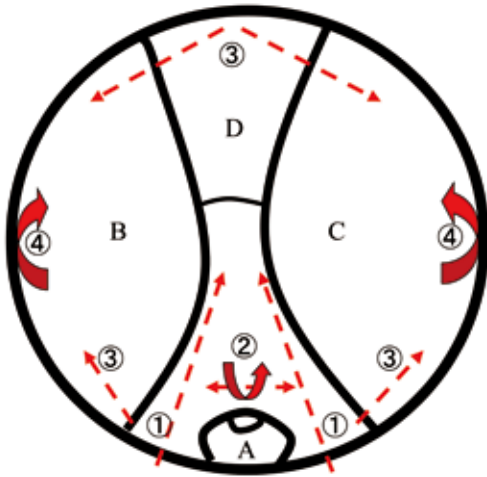


図1 核出手順

A：精阜，B：右葉，C：左葉，D：膀胱。尿道側より前立腺を見た場合の切開。点線は粘膜の切開，矢印は腺腫の剥離を示している。

3. HoLEP

1) ホルミウムYAGレーザーの特徴

HoLEPで使用しているホルミウムYAGレーザーの波長は2140nmで水によく吸収され，組織への吸収深度が0.4mmと浅く一定であるという特徴を持っている。深部への組織ダメージが少ないため，内視鏡下に水を充満させて検査・治療を行う尿路系の手術に用いるには理にかなっている。

2) HoLEPの手術方法

経尿道的に内視鏡を挿入し，前立腺の内腺と外腺の境界（外科的被膜）にレーザーを照射することで内腺のみを剥離していく手術である。この剥離面には細かい血管が殆どなく，比較的太い貫通血管が主となるため止血が容易であり，出血が最小限で抑えられる。

定型的手術の順序（図1）

- ① 精阜横の5時・7時の尿道粘膜に切開を入れ，外科的被膜面を露出させ，その切開を膀胱頸部まで延長する。
- ② 精阜近位を横切開し，①の切開面とつなげ，独立した前立腺中葉を外科的被膜に沿って剥離していくことで，中葉が膀胱内へ脱落する。
- ③ 12時方向の尿道粘膜を切開し，前立腺左右両葉遠位側の粘膜切開を行う。
- ④ 切開した粘膜より遠位に切開が進まないように注意しながら，膀胱へ向かって外科的被膜面で両葉の剥離を行う。

この作業を全周性に行うと腺腫は一塊として膀胱内に脱



図2 前立腺肥大症手術イメージ

前立腺を前面より見た図（上図）。HoLEPとTUR-P，それぞれのアプローチ方法を示している。ミカンに例えると下図のようになる。

落することとなる。

イメージをつけやすくするために，前立腺はよくミカンに例えられる。すると，HoLEPは剥離する境界面がハッキリしているのだから，ミカンの皮を剥くことに例えられる。一方，TUR-Pは半分に割ったミカンのスプーンでしゃくうような状態と比喻されている。その時に出てくる果汁の量は後者で多いが，実際の前立腺では出血を意味している（図2）。

剥離，核出し一塊となって膀胱内に浮いている前立腺腺腫は，そのままでは体外に排出できない。そこで，モルセレーション（morcellation）という手技を行う必要がある。モルセレーター（morcellator）という機械を用いて，吸引しながら腺腫を裁断していく。これで全ての腺腫を回収し，手術が終了する（図3）。

4. 獨協医科大学越谷病院泌尿器科におけるHoLEP導入初期治療成績

1) 患者背景と方法

平成19年6月より平成20年12月までに手術を施行した45例の治療成績を報告する。前立腺特異抗原（Prostate Specific Antigen；PSA）値が4ng/mlを超える場合や，臨床所見にて前立腺癌が疑われた場合は手術前に前立腺生検術を施行し，前立腺癌がないことを確認している。全ての症例は全身麻酔下，単一術者によって施行した。導入開始前に他施設での手術見学を行った上で，当科での治療開始2例については指導を受けながら手術を行い，その後は単独で施行した。内視鏡は26Frの持続灌流型切除鏡（Karl Storz）を使用した。レーザーはVERSA PULSE Holmium Laser System 80W（BOSTON

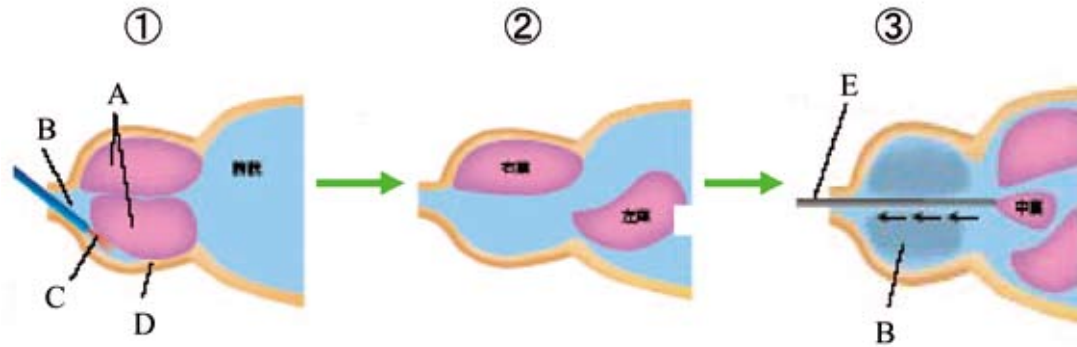


図3 HoLEPの手術手順

A: 内腺, B: 尿道, C: ホルミウムレーザー, D: 外腺, E: モルセレーター. ①レーザーを外腺と内腺の境界に照射し、内腺をくり抜く. ②核出した内腺は膀胱内へ. ③モルセレーターを用いて、排出する.



A



B

図提供: BOSTON SCIENTIFIC JAPAN

図4 特殊使用器具

A: レーザー本体: VERSA PULSE Holmium Laser System 80W, B: モルセレーター: VERSA CUT morcellator

SCIENTIFIC JAPAN) を用い、出力は72W (2.6J×30Hz)、レーザーの誘導には550 μ mのスリムラインを使用し、灌流液は生理食塩水を用いた。モルセレーターはVERSA CUT morcellator (LUMENIS) を使用した(図4)。術後は22Frの3way尿道カテーテルを留置し、術後2~3日の膀胱内持続灌流を行ったのち、血尿の消失を確認し抜去した。切除した前立腺腺腫は全例病理組織診断を行った。手術成績の評価項目は、主観的評価である国際前立腺症状スコア(International Prostate Symptom Score; IPSS)、QOL scoreと客観的評価である最大/平均尿流率(Qmax/Qave)、PSA値を、それぞれ手術前と手術3ヵ月後で評価した。他に、経直腸超音波(Transrectal Ultrasonography; TRUS)を用いて測

定した前立腺容積、手術時間、入院期間、術後尿道カテーテル留置期間、術前後血清ナトリウム値・ヘモグロビン値を評価した。

2) 結果

年齢の中央値は69.9才。IPSSは術前20.4から術後6.2~14.2 pointsの改善を認め、QOLは術前4.9から術後1.8~3.1 pointsの改善を認めた。Qmaxは7.5 ml/sから16.9 ml/sへ、Qaveは2.9 ml/sから7.9 ml/sとなり、それぞれ有意に改善していた。TRUSで測定した手術前前立腺全容積は68.1 cc、腺腫容積は41.8 ccであった。摘出腺腫重量は35.1 gであった。要した手術時間は137.9分、血清ナトリウム濃度は手術前後で変化はなく、血清

表1 HoLEP治療成績 (n=45)

	手術前	手術後	p value
IPSS	20.4 ± 7.4	6.2 ± 4.7	< 0.01
QOL	4.9 ± 1.25	1.8 ± 1.7	< 0.01
Qmax (ml/s)	7.5 ± 3.5	16.9 ± 9.5	< 0.01
Qave (ml/s)	2.9 ± 1.6	7.9 ± 9.5	< 0.01
PSA (ng/ml)	7.8 ± 5.1	1.22 ± 0.99	< 0.01
血清Na (mmol/l)	141.6 ± 2.1	140.9 ± 2.2	N.S.
血清Hb (g/dl)	14.2 ± 1.4	13.2 ± 1.8	0.09
手術時間 (min)	—	137.9 ± 70.1	
切除腺腫 (g)	—	35.1 ± 20.7	

手術前後の評価項目の変化を示している。各項目、手術後に有意に改善している。

表2 前期症例と後期症例の比較

	前期20例		後期25例	
	手術前	手術後	手術前	手術後
IPSS	20.7 ± 6.9	5.4 ± 4.3	20.1 ± 7.3	6.9 ± 4.9
QOL	4.8 ± 1.1	1.5 ± 1.7	5 ± 1.2	2 ± 1.7
Qmax (ml/s)	8.2 ± 3.7	16.4 ± 9.3	6.9 ± 3.4	17.4 ± 9.9
Qave (ml/s)	3.1 ± 1.5	7.7 ± 4.2	2.9 ± 1.7	8.1 ± 4.3
PSA (ng/ml)	7.5 ± 6.4	1.5 ± 1.2	8.1 ± 5.1	1 ± 0.7
血清Na (mmol/l)	141.4 ± 2.2	141.4 ± 2.2	141.7 ± 2.1	140.6 ± 2.3
血清Hb (g/dl)	14.4 ± 1.1	12.8 ± 1.9	14.1 ± 1.6	13.5 ± 1.8
手術時間 (min)	165 ± 88.3		115 ± 38.9	
切除腺腫 (g)	31.4 ± 22.9		38.1 ± 18.7	

各評価項目を手術時期（前期20例・後期25例）で分けて示した。血清Hbや手術時間、切除腺腫が前後期で差を認めた。

ヘモグロビン値は平均1.0g/dlの低下であった。術中合併症は1例（2%）で膀胱粘膜損傷のため、開腹術に移行した。術後合併症は、腹圧性尿失禁5例（11%）・尿道狭窄2例（4%）を認めたが、いずれも軽微なものであった。腺腫核出不全のため、再度HoLEPを行った症例を1例（2%）認めた。入院期間の中央値は10.6日、尿道カテーテル留置期間は4.5日であった（表1）。

3) 考察

自覚症状のIPSS/QOLと客観的指標のQmax/Qaveの改善効果は、HoLEP導入初期から安定しており、結果は良好である。当科で行ったTUR-Pと同等以上の成績であった。開腹術に移行した症例は導入初期のモルセ

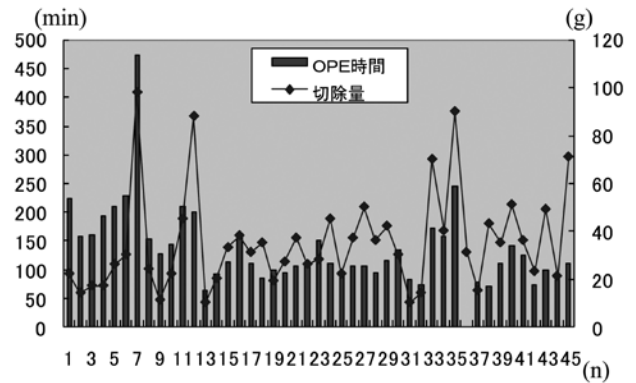


図5 手術時間と切除腺腫量

各症例の手術時間と切除腺腫量を示している。15例程までは手術時間にばらつきが多く、切除できる腺腫量も小さい。その後は、手術時間は安定し徐々に切除腺腫は大きくなっていく。

ーターの操作に問題があったもので、それ以降は経験していない。手術時間も経験症例が増えることで、短くなり安定してきている（図5）。

灌流液に生理食塩水を用いているHoLEPでは、TUR-Pで問題となる低ナトリウム血症（TUR症候群）は諸家の報告と同様に当科でも起こらなかった。血清ヘモグロビン値の低下も1.0g/dlと軽度であった。手術での効果は手術時期（前期・後期）で大きな差を認めず、導入初期から良好な結果を得られたが、手術時期で大きく異なる点は、手術時間と血清ヘモグロビン値である。切除腺腫は前期症例では31.4g、後期症例では38.1gと増えているにも関わらず、手術時間はそれぞれ平均165分・115分と著明に短縮されている。また、血清ヘモグ



図6 術前MRI所見

A: 水平断, B: 冠状断. 内腺が著明に肥大し, 膀胱内に突出している. また, 外腺は菲薄化し, ほとんど確認できない.



図7 術後MRI所見

A: 水平断, B: 冠状断. 手術前に確認できなかった外腺のみが残り, 尿道が腔として確認できる.

ロビン値も前期症例で -1.6 g/dl に対し, 後期症例では -0.6 g/dl と後期症例で良好である(表2).

HoLEPはその手術方法の特性から, 手術の難易度は腺腫の大きさにあまり左右されず, 出血を確実に止めながら手術をすすめていけば大きな前立腺でも出血が問題となることは少ない. 経験的には出血が増えるのは, 外科的被膜の癒着が強く剥離面が滑らかではない場合で, 大きさとは比例しない. TUR症候群になるリスクがないため, 手術時間が長くなることでのリスクは低く, 職人芸に頼らず, 堅実な手術を行うことができるのも, HoLEPのメリットである.

また, 確実に前立腺腺腫が摘出されているかも重要な

点である. 同一患者の手術前後のMRI画像で比較してみると, 内腺が完全に核出されているのがわかる(図6・7). 外腺を残し, 前立腺部尿道に腔が確認できる. その核出率(摘出腺腫量をTRUSで測定した腺腫容積で除した値)は全症例で84%であった. HoLEPではレーザー照射での前立腺組織蒸散が起こるため, 実際に残存する腺腫は殆ど無いと考えられる.

当科での治療成績を見てみると20症例ほどで, 安定した手術時間と治療成績が認められた(図5). 諸報告においても, 中等度まで(目安として前立腺全容積が80~100g程度)ならば, HoLEPにおけるlearning curveは20から30症例といわれており, 比較的少ない症例数

で良好な治療成績を得られる手術である⁵⁾。

HoLEPの合併症として、腹圧性尿失禁が挙げられる。その頻度は1から44%と報告によって大きく異なるが、およそ10%前後といわれている。術後しばらくすると改善し、長期に持続する例は数%である^{6~11)}。当科手術例では5例(11%)で諸報告と同等の結果であった。外尿道括約筋付近の粘膜切開(とりわけ12時方向)の改善により尿失禁の頻度は減少した。

HoLEPでは核出した腺腫を回収するモルセレーションが不可欠となるが、モルセレーションでの合併症として、膀胱そのものを吸引することによる膀胱粘膜損傷の危険性がある。当科でも1例(2%)で経験した。現在は、内視鏡を上下逆にするという手技の改良にてモルセレーションによる合併症は全く起こっておらず、輸血症例もこの症例以外は認めていない。尿道カテーテル留置期間は導入初期に長めの留置をしていたため平均で4.5日となっているが、最近の症例では術後2から3日で抜去している場合がほとんどであるため、留置期間は短くなっている。それにともない、最近では入院期間も少しずつ減っている。

ところで、前立腺肥大症の手術において、ときに摘出腺腫内に偶発癌が認められることがある。そのため、摘出した腺腫は病理組織学的診断をする必要があるが、組織内の凝固変性・蒸散と主とした手術では、組織診断ができなくなる問題点がある(例:TUMT・ILCP・HIFU・HoLAP・PVP etc.)。TUR-Pも腺腫切除の際に電気切開するため、接点組織の変性が起こってしまう。一方、HoLEP・TUEBや被膜下前立腺摘除術のように、組織を核出する方法では組織変性は最小限ですみ、病理組織診断がしやすい。今回の症例では偶発癌は認められなかった。

5. HoLEPとTUR-Pの比較

HoLEPとTUR-Pの比較は現在まで多く報告されている。両手技とも手術前後の改善はIPSSで14から15 points, QOL scoreで3 points, Qmaxで10 ml/sと差を認めない。切除する腺腫が同程度であれば、手術時間はHoLEPの方が長い。術後血清ヘモグロビン値の低下はHoLEPの方が少ない。出血の少ないHoLEPは術後の平均尿道カテーテル留置期間がTUR-Pよりも短く、結果として入院期間も短縮される。合併症として、尿閉、有熱性尿路感染症、前立腺被膜穿孔、膀胱頸部硬化症、頻尿などが挙げられるが両群での明らかな有意差は認めない^{12~14)}。

両手技の際立った差異はHoLEPの切除腺腫がTUR-Pと比べて大きいことである。特に前立腺肥大が80~

100gを超える症例の場合、TUR-Pでの治療を選択されることは稀である。TUR-Pでは腺腫が大きくなることによって手術時間が著しく延長し、出血やTUR症候群の頻度が高くなるためである。

6. HoLEPと被膜下前立腺摘除術の比較

大きな前立腺腺腫の場合は、現在も開腹による被膜下前立腺摘除術が選択されている施設も多い。100g超の前立腺肥大症症例においてHoLEPと被膜下前立腺摘除術を比較すると、手術時間は被膜下前立腺摘除術の方がHoLEPと比較して短い。輸血を要するような出血のリスクは被膜下前立腺摘除術で高頻度である。術後カテーテル留置期間や入院期間はHoLEPが有意に短い。術後合併症としての尿道狭窄、腹圧性尿失禁や再手術の割合は両者に差を認めていない^{15~16)}。

これまでの手術では、前立腺腺腫のサイズによって、手術手技を変更する必要があったが、HoLEPはサイズによる制限が無く、これも大きな特徴である。

7. HoLEPの長期成績

HoLEPも10年以上が経過し、徐々に長期成績が報告されてきている。TUR-PとHoLEPのrandomized clinical trialも行われ、術後2~3年経過時点でのHoLEPの治療成績はTUR-Pと同等かそれ以上と高い評価がされている。また、肥大症の再発率や再手術率もほぼ同等の結果である^{12~14)}。

現在、最長のものでは平均観察期間6.1年(3.8~8.9年)でHoLEP単独の治療成績が報告されている¹⁷⁾。IPSS, QOL, Qmaxについては、術後6ヶ月と6年後のそれぞれのパラメータに有意な差はないと報告している。また、手術の効果について、満足・概ね満足と答えたのは92%であった。

8. HoLEPの課題

第1に、HoLEPは術後腹圧性尿失禁を起こす頻度が高いことが挙げられる。しかし、現在では手術手技の改良が広まりその頻度は減少傾向にある。

第2に、HoLEP導入のinitial costである。レーザー本体の購入にかかる費用が高く、TUR systemと比べると数倍の差があるため、導入できる施設は限られてしまう。結果、現在(2009年4月時点)HoLEPを行っているのは日本全国でおよそ100施設に限られている。

第3に、HoLEPの指導者がいないことである。現在、HoLEPを施行している術者がその施設で唯一の術者であるところがほとんどであり、体系的な教育整備が定まっていない。

最後に

高齢者での有病率が高い前立腺肥大症は、高齢化社会をむかえる今後の日本ではますます増えていくであろうと考えられる。心血管系疾患や脳疾患、糖尿病などの合併症を患っていることが少なくないと考えられ、このような患者に対しての手術としても、合併症の少ないHoLEPは安全で且つ効果の高い治療である。高リスクの患者をも含めた、前立腺肥大症手術のstandardとなる可能性は十分にあると考えられる。

(補足)

IPSS ≡ AUA SS : 前立腺肥大症に対する症状評価スコア。7つの項目をそれぞれ6段階 (0~5) にわけて、患者自身に評価してもらう形式。合計点が7点以下を軽症、8~19が中等症、20点以上が重症と評価する。最高点は35点。

QOL : 前立腺肥大症が、どの程度苦痛になっているかを評価する。7段階 (0~6) にわけて、2点以下を軽症、3~4が中等症、5~6点が重症と評価する。

文 献

- 1) Abrams P : Tamsulosin, a selective alpha 1 adrenoreceptor antagonist, A randomized control trial in patients with BPO. *Br. J. Urol* **76** : 325-336, 1995.
- 2) McConnell JD, Roehrborn CG, Rovner ES, et al : The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Eng J Med* **349** : 2387-2398, 2003.
- 3) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班 : 前立腺肥大症治療ガイドライン : 株式会社 じほう, pp19-20, 2001.
- 4) 編集 : 山口修, 西澤理, 塚本泰司, 他 : *New Concepts of BPH/LUTS* : Rich Hill Medical, pp34-39, 2008.
- 5) Elzayat EA, Elhilali MM : Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP) : Long-Term Results, Reoperation Rate, and Possible Impact of the Learning Curve. *Eur Urol* **52** : 1465-1471, 2007.
- 6) Naspro R, Suardi N, Salonia A, et al : Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostate > 70 g : 24-months follow-up. *Eur Urol* **50** : 563-568, 2006.
- 7) Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM, et al : Holmium laser enucleation of the prostate : a size-independent new 'gold standard'. *Urology* **66** : 108-113, 2005.
- 8) Vavassori I, Hurle R, Vismara A, et al : Holmium laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation : two years of experience with 196 patients. *J Endourol* **18** : 109-112, 2004.
- 9) Hurle R, Vavassori I, Piccinelli, et al : Holmium laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation in 155 patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* **60** : 449-453, 2002.
- 10) Elzayat EA, Elhilali MM : Holmium laser enucleation of the prostate : the endourologic alternative to open prostatectomy. *Euro Urol* **49** : 87-91, 2006.
- 11) Montorsi F, Naspro R, Salonia A, et al : Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate : results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **172** : 1926-1929, 2004.
- 12) Shishido T, Enomoto K, Fujita N, et al : Comparison of clinical results between TUR-P and holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) based on the initial experience. *Nippon Hinyoukika Gakkai zasshi* **99** : 543-550, 2008.
- 13) Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM : Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate : 3-years follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol* **52** : 1456-1463, 2007.
- 14) Shan HN, Mahajan AP, Hegde SS, et al : Peri-operative complications of holmium laser enucleation of the prostate : experience in the first 280 patients, and review of literature **100** : 94-101, 2007.
- 15) Kuntz RM, Lehrich K : Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostate greater than 100 grams : 5-years follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol* **53** : 160-166, 2008.
- 16) Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA : Transurethral holmium laser enucleation of the prostate compared with transvesical open prostatectomy : 18-months follow-up of a randomized trial. *J Endourol* **18** : 189-191, 2004.
- 17) Gilling PJ, Aho TF, Frampton CM, et al : Holmium Laser Enucleation of the Prostate : Results at 6-years. *Eur Urol* **53** : 744-749, 2008.