

## 前立腺肥大症に対する外科治療

賀本 敏行

[平成22年9月30日入稿, 平成22年10月4日受理]

### はじめに

前立腺肥大症 (BPH: benign prostatic hypertrophy) は高齢男性の生活の質を左右する重要な疾患の一つである。基本的に良性疾患であることから、組織学的にはなく、ある程度の症状を有しない限り治療の対象とはならない。症状の重症度には国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS) による分類が治療方針決定や治療効果の判定に用いられ、現在の治療の第一選択は、交感神経  $\alpha 1$  阻害薬などの有効性の高い薬物療法である。また最近では新しい  $\alpha 1$  阻害薬や、症状の細かな分析から抗コリン薬や  $5\alpha$  還元酵素阻害薬を併用するなど、薬物療法の進歩は著しいものがある。しかしながら、このような薬物療法でも効果が十分でない場合や、中等度から重度の症状を有する場合には手術療法が考慮されることになる。本稿では、前立腺肥大症に対する外科的治療の変遷と最近確立した術式について概説する。

### 外科的治療の適応は？

前立腺肥大症の重症度判定の基本は先にあげた IPSS のような「症状スコア」であり、治療開始にも重要な因子であることから、本疾患は「QOL disease」とも表現される。従って前立腺が原因と思われる下部尿路閉塞が存在し、十分に改善しない症状により患者が希望する場合や、内服薬による副作用が強い場合も外科的治療を考慮することとなる。しかしながら、患者自身の訴えが病態を正確に

表さないことも少なからずあり、いくつかの他覚的所見も外科的治療決定の指標となりうる。その極端な例は長期間の重度の排尿障害から上部尿路にまで影響を及ぼし、腎機能低下を来しているような場合である。その他にも薬物療法にも関わらず以下のような状態にある場合、すなわち、①繰り返す尿閉、②繰り返す尿路感染症、③  $5\alpha$  還元酵素阻害薬などの薬物療法にも関わらず繰り返す血尿、④膀胱結石の合併などである。残尿量の著しい増加も外科的手術療法を考える上で重要な要素となりうる<sup>1)</sup>。

### 標準的外科治療は？

前立腺肥大症に対する外科治療として過去には下腹部の切開で膀胱前腔に達し、腫大した腺腫を周囲の前立腺組織 (外科的被膜) から用手的に剥離して核出する、「被膜下前立腺腺腫核出術」(以下、開放手術) が行われていたが、経尿道的前立腺切除術 (TURP: transurethral resection of the prostate) が登場してからは、軽度～中等度肥大のものに対する標準的治療として行われるようになった。ただ 100ml を超えるような大きな肥大症では従来の開放手術も、ある意味標準的に施行されている<sup>2)</sup>。しかしながら、両術式ともに症状改善の有用性や、その効果持続期間については異論はないものの、「侵襲性」については問題が残されている。主たるものは、開放手術による出血や創感染、TURP における出血ならびに特有の合併症として「TUR 症候群」があげられる。通常の TURP は、患者に対極板を装着して通電させる単極電極を使用するが、この場合には灌流液として電解質を含有するもの (例えば生理食塩水など) では通電できないことから、ソルビトール

などで浸透圧を調整したものを用いる。この灌流液が切除した際に露出された血管から多量に体内に吸収された場合、血中のナトリウム濃度が低下し、血圧低下や嘔気、嘔吐、さらには中枢神経症状呈し、重篤な「水中毒」の状態に陥る可能性がある<sup>3)</sup>。これが「TUR症候群」と呼ばれ、TURP手術における一つの規制因子とされていたのである。このような事情から、現在「標準的治療」として位置づけられているものの、長年にわたってTURPより少しでも侵襲性の少ない外科的治療が模索されてきた歴史がある。

### 低侵襲治療とは？

「低侵襲治療」あるいは「最小侵襲治療」の定義は困難であるが、前述した外科的治療の最も懸念される合併症が出血であることから、「出血のリスクの少ない治療法」を侵襲度が低いという位置づけにすることもできる。その一つの方法としては、腺腫を核出、切除したり蒸散（高エネルギーで組織を蒸発）させることなく、組織を熱変成、凝固させることで前立腺の体積を減少させて閉塞を改善しようという方法であった。（表1）ここでは詳細は割愛するが、種々考案された方法はいずれも、TURPと比較して出血などの合併症は少ないが、有効性に劣るものが多く、またその効果持続期間が短いことが大きな課題であった。図1は縦軸に有用性、横軸に侵襲性をイメージしたものであり、総合的にみてもTURPと同等あるいはそれにとってかわるような方法は確立しなかった。

### 新たな経尿道的手術の開発

前立腺は組織学的に「辺縁域」や「移行域」などにわかれておりこれらの間には「剥離面」が存在することが知られている。前立腺肥大症が主に「移行域」の肥大（腺腫）であって、開放手術の「被膜下」の被膜とは辺縁域を指しており、ここを指を用いて剥離することによって腺腫を核出する手技であった。しかしながらその手技は盲目的であることから、出血のコントロールが困難であったことが問題とされたわけである。一方の標準術式であるTURPは、前立腺尿道の内腔から高周波電流を通电させるルー

表1. 前立腺肥大症に対する「低侵襲治療」.

- 前立腺組織の熱凝固・変性を主体とする手術
  - － 高温度治療
    - ・ 経尿道的マイクロ波高温度治療術（TUMT）
    - ・ 経尿道的ラジオ波高温度治療術（TURF）
  - － 高密度焦点式超音波治療（HIFU）
  - － レーザー治療（低出力）
    - ・ 組織内レーザー凝固術（ILCP）
    - ・ 経尿道的針焼却術（TUNA）
- 尿道ステント

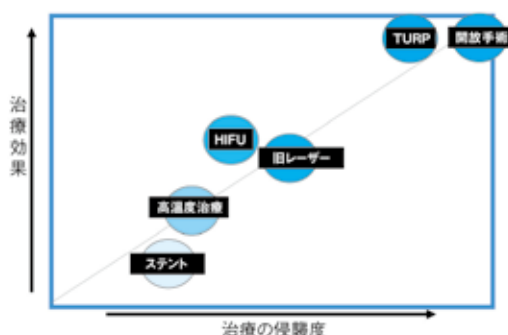


図1. 前立腺肥大症外科的治療の種類と位置づけ.

プを用いて、少しずつ「切除」する方法であるが、この方法では、腺腫と被膜との剥離面できれいに切除するというのはかなりの経験者であっても困難な技術であった。ただ、TURPの場合には必ずしも腺腫をすべて切除できなくても、ある程度の閉塞が解除されること（チャンネルリング）で一定の効果が得られることも一つの特徴であり、逆に症状を改善するためだけであれば、腺腫をすべて切除する意義は乏しいという意見もあった。そのような中で、1983年に平岡ら<sup>4)</sup>によって報告された経尿道的前立腺剥離術のコンセプトは極めて理にかなったものであったが、特殊な器具を必要としたこと、最終的には核出した腺腫を「切除して体外に出す」必要があったことから広く普及することはなかった。

しかしながら、高出力のレーザーが開発されることで可能になったホルミウムレーザー前立腺核出術（holmium laser enucleation of the prostate : HoLEP）は、平岡らと同じく経尿道的に腺腫を剥離するという術式であったが、レーザーの特性を生かし、また同時に開発された膀胱内の核出された腺

腫組織を細切・吸引して体外にだすことのできる「モーセレーター」の進歩によって飛躍的發展を遂げることになった。

#### ホルミウム・レーザーとは

ホルミウムヤグレーザーはholmiumを活性イオンとしてyttrium aluminum garnet (YAG) 結晶を母材とする発振波長2100nmの遠赤外線医療用レーザーである。水分には高い吸収を示すが色素には影響されない。従ってCO2レーザーと同様に水分のみに吸収され、色素や血管分布に関わらずに全ての組織において1パルスあたりの到達深度は0.5mm以下であり、他のレーザーのように深部組織への影響を考慮する必要がほとんどない。また、ホルミウムレーザーは波長の長いCO2レーザーの切開作用とNd:YAGレーザーの凝固作用をあわせ持ち、灌流液中では、接触による蒸散、切開ならびに3mm程度離すことによって凝固が可能である(図2)。

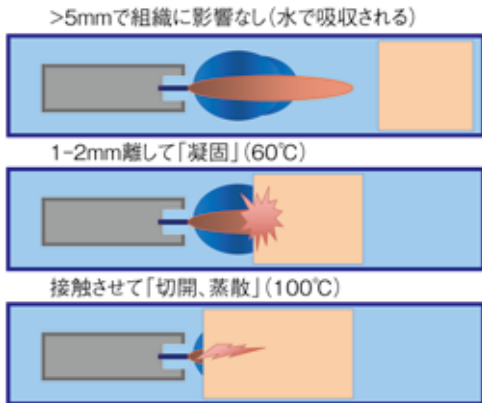


図2. ホルミウムレーザーの特性。

#### HoLEPとは

1998年にニュージーランドのGillingらによって報告された<sup>5)</sup> HoLEPは、「前立腺肥大症に対する新しい手術手技」と位置づけることができる。経尿道的手術ではあるが、手術概念は従来のTURPとは全く異にするものであり、むこう(膀胱側)から手前に切除するTURPに対し、手前(尖部)から膀胱頸部に「押して腺腫を剥離(核出)」していく手術で

ある。また灌流液としては電解質の有無を問わないことから生理食塩水を使用することができ、その場合TURP症候群がほぼおこりえない。手術概念の違いは、おのずと適応症例を考える上でも従来のTURPとは異なり、従来は全く経尿道手術の適応にならないような大きな前立腺でも可能であり<sup>6)</sup>、従来は開放手術の適応であったものの全てが対象となりうる画期的な手術手技である。

#### HoLEPの適応

前立腺の肥大による閉塞症状があり、手術によって排尿状態の改善が見込まれる場合にはほぼ全ての症例が適応になりうる。従来のTURPでは、その適応を考える場合には術者の技能が第一に考慮された。その最大の理由はTURPの場合には腫大した前立腺のサイズと、手術時間のみならず出血量やTUR症候群などの術中合併症にあきらかな相関がみられることにある。またこれらの合併症の中には手術を完遂し得ないような重篤なものもあり、「短時間で適切に切除する能力」が必要とされたのである。一方でHoLEPであるが、当然、レーザー操作の手技の熟練、核出後のモーセレーターの使用方法などを熟知しておく必要はある。しかしながら、適応を考える際にTURPほど術者の技能に左右されないとの報告も多い<sup>7, 8)</sup>。

#### HoLEPの手術手技

##### 核出術

使用機器はレーザー用内視鏡を用いる、現在、ストルツ社製とオリンパス社製があり、エレメント型とブリッジ型がある。核出の方法としては、3lobe technique, 2lobe technique, 1lobe techniqueがある。レーザー発生装置の設定は、欧米においては最大出力100Wのタイプが使用され、本邦では薬事承認の関係で今までは最大出力80Wのものをを用いていたが、今年から100Wのタイプが使用可能となった。

本術式が紹介されて当初は、種々の核出方法が考案され議論された、例えば3lobe techniqueとは前立腺を中葉と左右2葉をわけて3つの塊で核出する方法であり、2lobe techniqueは中葉を左右のどちらかにつけて2つの塊で、1lobe techniqueは文字

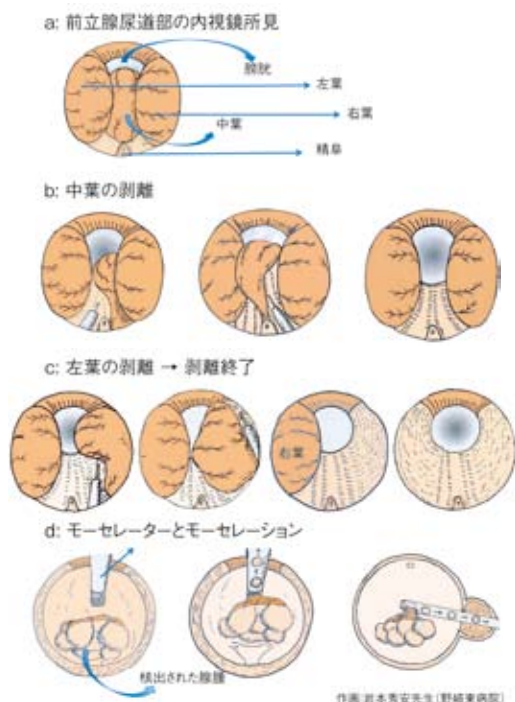


図3. HoLEPの手技.

通り1つなかりで核出する方法である。また剥離を始めるところが患者の背側（内視鏡画像の下）からか腹側（同上側）からかなどもあるが、いずれの方法であっても良い剥離面にはいることによって、その結果に大きな差がないというのが現在の認識である<sup>9)</sup>。

図3（a-c）は3lobe techniqueのイラストであるが、まず中葉と左葉の間の粘膜を切開し、剥離面にはいり、同様に右葉との間でも剥離面をだし中葉を剥離する。このことによって膀胱への灌流が良好となり手術の視野が良くなる。次に左、右と剥離して終了する。

#### モーセレーション（腺腫の細切・吸引）

膀胱内に剥離核出された腺腫を体外に排出する方法として、組織を細く切断しながら灌流液と一緒に吸引する方法である。膀胱内の巨大な腺腫を灌流液とともに細切吸引を行う本装置の開発がHoLEPを可能にしたのであるが、導入初期は膀胱壁を損傷す

るなどの重篤な合併症も報告された。しかしながら、十分な視野で核出された腺腫を上から吸引すること（図3-d）と機器の特性を理解して使用することにより、現在ではほぼ安全に施行することができる<sup>10)</sup>。

#### HoLEPの成績

本法は特に大きな前立腺腺腫に対する治療戦略としての安全性と有用性についての報告は多いが、軽～中等度のものに対するTURPとの無作為化比較試験も多数報告されている<sup>11-18)</sup>。いずれの報告でもIPSSや尿流量などでみた有効性に差はなかったとされる。手術時間については、HoLEP群が長い<sup>15, 17)</sup>、同等<sup>13)</sup>、あるいはHoLEP群が長いが単位時間あたりの切除重量はHoLEPの方が大きい<sup>12)</sup>などの報告がある。出血はHoLEPの方が少ないが、低ナトリウム血症の頻度は同等であったとされる報告があるが<sup>13, 16)</sup>。灌流液として生理食塩水を用いる限り水分負荷（体液量増加）の可能性はあるものの、低ナトリウム血症は起こりえないと考えられる（これらの報告では灌流液は明記されていない）。カテーテル留置期間と入院期間はHoLEP群で有意に短いとされる<sup>12, 13, 16, 17)</sup>。開放手術との比較では4つの無作為化比較試験があり、平均の前立腺重量は113-124mlで<sup>19-22)</sup>いずれの研究でも、効果は同等であり、輸血率やカテーテル留置期間、入院期間はHoLEP群で有意に良好であったとされる。

長期的な再治療率は、3年間のTURPとの比較で、HoLEP群7.2%、TURP群6.6%と差がなく、5年間の開放手術との比較でHoLEP群5%、開放手術群6.7%との報告があるがともに有意差はなかったとされている<sup>11, 22)</sup>。このようにHoLEPは前立腺体積が100mlを超える症例、抗凝固剤内服中の症例にも安全に施行可能とされる<sup>22-24)</sup>が、術後の尿失禁、射精障害、尿道狭窄の頻度が高い、手技の習得に時間を要するとも言われている<sup>22, 25)</sup>。

#### これからの前立腺肥大症に対する外科治療

現時点（2010年秋）で本邦では薬事未承認であることから本稿では紹介しなかったが、もう一つ将来的に極めて有望な治療法に高出力レーザー前立腺蒸

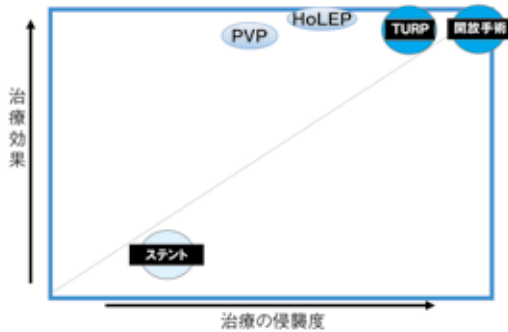


図4. これからの外科的治療の種類と位置づけ。

散術（PVP: Photoselective vaporization of the prostate）がある。本術式は組織を完全に蒸発させてしまうことから、術後に病理学的検査所見を得ることはできないものの、欧米を中心にその手技の安全性と有効性について多くの報告があり、低侵襲な治療のオプションとして残るものと考えられている

26～28)

以上述べたように利点の多いHoLEPやPVPなどの次世代のレーザー治療であるが、残念ながら機器が高額であり、先に述べたようにHoLEPにおいてはそのラーニングカーブがやや長いとの報告もあり、現時点で広く普及している手技とは言えない。ただ、従来の外科治療は術者個人の技量におうところが多く、手術そのものの方法や得られる結果を標準化することは困難であったのに比べて、おそらくその術式の「標準化」が可能であり、術者の技量に大きく左右されず安定した結果を得られやすいものであると考えられる。図4に筆者の考えるこれからの前立腺肥大症に対する治療方法のイメージ図を示したが、近い将来長く前立腺肥大症に対する標準的外科治療とされてきたTURPも、いよいよさらに安全で有効性の高い治療法にとって代わられる日も遠くないと思われる。

#### 参考文献

1) Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al.: EUA 2004 guidelines on assessment, therapy, and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic

obstruction BPH guidelines). Eur. Urol 2004; 46: 547-54.

- 2) Masumori N, Kamoto T, Narihito Seki, et al.: Nationwide Survey on Surgical Procedures for Benign Prostatic Hyperplasia in Japan. Int J Urol 2010; (in press)
- 3) Hawary A, Mukhtar K, Sinclair A, et al.: Transurethral resection of the prostate syndrome: almost gone but not forgotten. J Endourol 2009;23: 2013-20.
- 4) 平岡保紀, 中神義三, 中島均: 経尿道的前立腺剥離切除術. 臨泌 1983; 37:1085-8.
- 5) Gilling PJ, Kennett K, Das AK, et al.: Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience. J Endourol 1998;12: 457-9.
- 6) 持田蔵, 鷺山和幸, 関成人, ほか: 容積220ml前立腺肥大症に対する経尿道的ホルミウムレーザー前立腺核出術. 日本泌尿器科学会雑誌 2004;95: 71-4.
- 7) Kuo RL, Paterson RF, Kim SC, et al: Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP): A Technical Update. World J Surg Oncol 2003; 1:6. (page number not available)
- 8) Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai S: Does perioperative outcome of transurethral holmium laser enucleation of the prostate depend on prostate size? : J Endourol 2004; 18: 183-8.
- 9) 賀本敏行, 設楽敏也: 【前立腺肥大症診療Update】前立腺肥大症に対する新しい低侵襲治療その現状と手術の実際: HoLEP, Urology View 2007; 5:78-83.
- 10) 設楽敏也, 賀本敏行: 前立腺肥大症の最新治療: HoLEP(1) Urology View 2008; 6: 124-30.
- 11) Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM: Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year follow-up results of a randomized clinical trial. Eur Urol 2007;52: 1456-63.
- 12) Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, et al.: A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). J Urol 2003;170: 1270-4.
- 13) Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, et al.: Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. J Urol 2004;172: 1012-6.
- 14) Wilson LC, Gilling PJ, Williams A, et al.: A

- randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *Eur Urol* 2006;50: 569-73.
- 15) Briganti A, Naspro R, Gallina A, et al.: Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J Urol* 2006;175: 1817-21.
- 16) Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, et al.: Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. *BJU Int* 2006;97: 85-9.
- 17) 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* 2005;172: 1926-9.
- 18) Rigatti L, Naspro R, Salonia A, et al.: Urodynamics after TURP and HoLEP in urodynamically obstructed patients: are there any differences at 1 year of follow-up? *Urology* 2006;67: 1193-8.
- 19) Kuntz RM and Lehrich K.: Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm: a randomized prospective trial of 120 patients. *J Urol* 2002;168: 1465-9.
- 20) Naspro R, Suardi N, Salonia A, et al.: Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol* 2006;50: 563-8.
- 21) alonia A, Suardi N, Naspro R, et al.: Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. *Urology* 2006;68: 302-6.
- 22) Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA.: Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol* 2008; 53: 160-6.
- 23) Seki N, Mochida O, Kinukawa N, et al.: Holmium laser enucleation for prostatic adenoma: analysis of learning curve over the course of 70 consecutive cases. *J Urol* 2003;170: 1847-50.
- 24) Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM.: Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention. *Urology* 2005;66: 789-93.
- 25) Hemendra N, Shah HN, Mahajan AP, et al.: Prospective Evaluation of the Learning Curve for Holmium Laser Enucleation of the Prostate. *J Urol* 2007;177: 1468-74.
- 26) Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM.: Photoselective potassium- titanyl-phosphate laser vaporization of the benign obstructive prostate: observations on long-term outcomes. *J Urol* 2005;174: 1344-8.
- 27) 黒松 功, 今村哲也, 杉村芳樹: 高出力 (80W) KTP レーザーを用いた前立腺蒸散術 (PVP) の経験～本邦初57例の短期成績～. *日本泌尿器科学会雑誌* 2006;97: 815-22.
- 28) Rajbabu K, Chandrasekara SK, Barber NJ, et al.: Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100 mL. *BJU Int* 2007;100: 593-8.