総説**REVIEW ARTICLE****前立腺肥大症に対するレーザー治療 —過去, 現在, 未来—**設楽 敏也^{1,2}¹ 渕野辺総合病院 泌尿器科² 北里大学医学部 泌尿器科

(平成 28 年 12 月 1 日受理, 平成 29 年 1 月 11 日掲載決定)

**Laser Treatment to Benign Prostatic Hyperplasia
-The Past, Present and the Future-**

Toshiya Shitara

¹*Department of Urology, Fuchinobe General Hospital*²*Department of Urology, Kitasato University School of Medicine*

(Received December 1, 2016, Accepted January 11, 2017)

要 旨

前立腺肥大症に対するレーザー治療は 1990 年前半に始まり 1990 年代後半から本格的な普及を見せている。現在では経尿道的な前立腺切除術 (TURP) に代わって広く行われるようになってきている。今回は前立腺レーザー手術における各レーザーの特徴につき概説する。

キーワード: 前立腺肥大症, レーザー手術, TURP

Abstract

The laser treatment for benign prostatic hyperplasia (BPH) had been started in the first half in 1990, and the real spread had been shown from the second half in 1990's. It has recently been widely used in place of the transurethral resection of the prostate (TURP) procedure as surgical intervention for BPH. Herein is reviewed the characteristics and assessment of several procedures based on laser treatment for BPH.

Key words : BPH, laser, TURP

1. はじめに

前立腺肥大症は高齢の男性の多くが発症する疾患である。薬物療法が発達し手術が必要な患者の比率は減少していると考えられるが前立腺肥大症に対する手術は依然として泌尿器科で最も多いものの一つである。尿道を取り囲むように存在する前立腺の一部が腫大し尿路閉塞をきたすことが症状を引き起こす良性疾患であり、この腫

大部分を除去することが外科的治療の目的となる。古くは腫大部分をくり抜く (核出) 開腹手術が行われていたが高齢者の疾患であり低侵襲な手術として尿道を利用した内視鏡手術が主流となった。電気メスを使用する経尿道的な前立腺切除術 (TURP) は当初非電解質溶液を還流液に使用しなければならず希釈性の低ナトリウム血症に注意が必要であること、時間当たりある程度の出血があり切

除量が増えるとともに出血量も増加し大きな前立腺では輸血が必要であることが問題となっていた。前立腺は血流が豊富な臓器でありこのような合併症が問題となっていたが、さらに術者の技量により手術時間や出血量にはかなりの違いがあり侵襲度に差があることも患者にとっては大きな問題であった。現在は生理食塩水を使用できるため低ナトリウム血症の問題は解決したが依然として出血は問題となる。そのためより低侵襲な術式が模索されその一つとしてレーザーを使用した手術が登場した。

2. Nd (Neodymium):YAG レーザーによる手術

1992 年に Nd:YAG レーザーを使用し内視鏡下に側射型ファイバーで尿道側から前立腺組織にレーザーを照射する VLAP (Visualized Laser Ablation of Prostate: 直視下前立腺焼灼術)¹⁾ が開発され我が国でも行われた。Nd:YAG レーザーは波長 1064 nm で水とヘモグロビン双方に同等に吸収されるが吸収率が高くないため蒸散効率が低く組織深達度が比較的深いという特性であった。照射部の蒸散程度は軽度に見えても組織内の温度は上昇する。内視鏡ではこれを判断できず深達度をコントロールできないため十分な照射を行いにくいことが問題であった。レーザー照射により腫大部分内部に熱変性が起こり組織の壊死、吸収が起こり閉塞の解除がなされる。治療効果は時間において現れるため術後早期から症状の改善があるわけでは無かった。そのため患者側、医師側双方とも思ったような効果を得ることが難しくまた再発率も高いことから TURP と比較されるほどの治療とはならなかった。

この術式は内視鏡下に前立腺部を観察しながら操作する方法については容易で技術的な問題はなかったがレーザーの特性が期待する効果に合致していなかったことが問題であったといえる。臨床の現場では前立腺肥大症に対するレーザーの応用はその後しばらく忘れられてしまい結果として TURP という従来の治療法の有用性がゆるぎないものとなった。しかし 1990 年代後半になると蒸散力の高い高出力レーザーが応用され始め本格的なレーザー前立腺手術の到来となる。

3. Ho (Holmium):YAG レーザーによる手術

Ho:YAG レーザーは波長 2140 nm のパルス波で水に高度に吸収され組織深達度は 0.4 mm と浅く蒸散能力に優れる。5 mm 離れればレーザーの直接の効果はなくなり水中でも安全に使用できる。泌尿器内視鏡手術は水中手術であるため使用しやすい特徴であるといえる。尿路結石で先に使用されており高出力化により前立腺肥大症に応用された。まず側者ファイバーを用いた HoLAP (Holmium laser Ablation of the Prostate: ホルミウムレーザー前立腺蒸散術) に応用された。HoLAP では内視鏡下に組織の蒸散が即座に確認され出血も少なく治療直後から効果が表れるものであった²⁾。しかし距離が離れると蒸散力が落ち、組織に近づけるとファイバーに熱の影響が出るなど当初は課題があった。そのため十分な出力が無い初期に大きな前立腺には向かないと判断された。また Ho:YAG レーザーは直射ファイバーを用いて内視鏡下に開腹手術と同様な手術 (核出) を行う HoLEP (Holmium Laser Enucleation of the Prostate: ホルミウムレーザー前立

腺核出術) というもう一つの術式へも応用された。HoLEP ではレーザーによる切開蒸散と内視鏡による物理的剥離にパルス波により生じる衝撃波を利用し腫大部分をくり抜く (核出する) 術式で、前立腺の大きさにかかわらず内視鏡で治療することが可能となった³⁾。HoLAP は純粋にレーザーの蒸散能力により成立する手術である。操作は容易で大きさに制限はあるものの効果は良好であった。一方 HoLEP は内視鏡操作とレーザー操作の両方を習得する必要があるやや難しい反面効果は良好で TURP では躊躇するような大きな前立腺でも対応可能であり外科医としては魅力ある手術となった⁴⁾。

4. KTP レーザーによる手術

Nd:YAG レーザーは KTP (チタンリン酸カリウム) クリスタルを通過させると波長が半分になり緑色でヘモグロビンに強く吸収されるようになる。この KTP レーザーは波長 532 nm で組織深達度は 0.8 mm 程度といわれる。側者ファイバーを用い蒸散術に使用され PVP (Photoselective Vaporization of the Prostate: 光選択式前立腺蒸散術) として確立された⁵⁾。KTP レーザーは水に吸収されないため水中で距離をおいても蒸散力が変わらない。そのためファイバーへの熱による影響は少ない。必ず組織に向けて照射する必要があるが血流豊富な組織内でヘモグロビンに吸収されることで効率の良い蒸散が起こると周囲に凝固層が形成され止血も良い。この効率の良い蒸散を続けることがこの手術の大きなポイントである。その出力が向上するとともに蒸散能力も高くなり、その蒸散効率の良さから蒸散術としては KTP レーザーが主流となり Ho:YAG レーザーは核出術に使用されることが多くなっていった。KTP レーザーは LBO (三ホウ酸リチウム) レーザーへ進化しより効率のよい手術となっている。止血効果の良さが特徴で日帰り手術も可能となった。近年、抗凝固療法中の高齢者が増加しているが PVP では抗凝固療法継続での治療が可能である。欧米では PVP が主流であるが我が国では認可が遅くなり HoLEP よりも少ないという現状である。しかしその分すでにシミュレータなど教育体制も整っており認可以前より臨床使用していた泌尿器科医が十分な経験を持つ指導者となっているため今後の普及に際しより安全な手術になっているといえる。

PVP は強力な蒸散力と止血の良さが特徴で操作は容易で効果も良好である。レーザーを使用した前立腺肥大症手術は PVP に代表される尿道側から側者ファイバーを使用する蒸散術と HoLEP に代表される腫大部分を内視鏡下にくり抜く核出術が確立した 2 つの術式となった。HoLEP、PVP はそれぞれ 10 年以上の使用実績がありその有用性と安全性が認識されている。それぞれがレーザー特性に合った術式でありそれを理解していれば安全で有用な手術である。

PVP は習熟に時間がかからず止血も良いが大きな前立腺には向いていない。その理由の一つには使用するファイバーにエネルギー制限が設けられていることがあげられる。蒸散する体積が増えれば使用するエネルギー量も増加するため 1 本のファイバーの制限を超える可能性がある。我が国では手術手技料はファイバーを複数使用し

でも変わらず複数本使用するようであると手術手技料を超えてしまうという問題がある。機械の進歩や技術の向上で蒸散効率は上がり徐々に大きさの問題は克服されてきてはいるが大きな前立腺には核出術が適当であると考えられている。そのため PVP を利用し核出を行う試みも始まっている。特に欧米では大きな前立腺に対し PVP では不十分であると認識されており核出術の有用性は理解されている。しかし核出術である HoLEP は習得が困難であることがネックとなりあまり普及していない。PVP を行っている泌尿器科医が蒸散核出術 (vaporization-resection) へ移行するのにはこのような背景がある。また HoLEP が普及している我が国でも同一施設で複数のレーザーを所有し複数の術式を行えることは少なく使い慣れた器械ですべての患者に対応しようとするこのような取り組みも理解できる。

5. 新たに承認されたレーザーによる手術

5.1 Tm (Thulium):YAG レーザー

HoLEP は習得に時間がかかることやパルス波であるため凝固層が出来にくく止血が難しいという難点がある。大きな前立腺が多い欧米でより止血しやすい Tm:YAG レーザーが核出術に応用されたのはこのためであると考えられる。2005 年より前立腺手術に使用され始めている。Tm:YAG レーザーは波長 2013 nm で水に高度に吸収され組織深達度も浅いなど Ho:YAG にレーザー特性も似ているが連続波であるため凝固層が出来やすく止血に優れるという特徴がある⁶⁾。我が国でも 2016 年に認可され使用が始まっている。Tm:YAG レーザーはその使いやすさから蒸散 (ThuVAP: Thulium laser Vaporisation of the Prostate), 蒸散と切除 (ThuVARP: Thulium laser Vaporesection of the Prostate), 蒸散と核出 (ThuVEP: Thulium laser Vapoenucleation of the Prostate) の組み合わせから核出 (ThuLEP: Thulium laser enucleation of the Prostate) まで使用法は多岐にわたる。HoLEP を経験した術者にも止血が良好なことが好まれることは想像できるが欧米では腺腫部分を一塊で切除することと核出術の区別があいまいで我が国で行われている内視鏡での剥離操作を重要視していないところがある。HoLEP でさえレーザーによる一塊切除術に近いものであるため Tm:YAG レーザーに移行してもあまり違和感がない可能性がある。しかし我が国で HoLEP を施行している泌尿器科医の見解はやや異なる。

Ho:YAG レーザーと Tm:YAG レーザーはパルス波であるか連続波であるか、それ以外は似た特性を持つレーザーである。しかしパルス波により引き起こされる衝撃波を使用して剥離する Ho:YAG レーザーを経験してしまうと連続波の Tm:YAG レーザーでは衝撃波のサポートが無く剥離が困難で全く別のレーザーという感覚である。我が国では Tm:YAG レーザーを使用し内視鏡での剥離と組み合わせる核出術に向かうのか腫大部分に沿って切開蒸散を多用し一塊で切除してゆく方向へ向かうのか注目されるところである。Tm:YAG レーザーは止血、蒸散に優れており多様な術式への応用がなされている。蒸散術、切除術、核出術を使い分けられる多様性はメリットであるが我が国での術式はまだ定まっていないといえる。

5.2 半導体レーザー

蒸散術でも半導体レーザーを使用した蒸散術が開発され今年認可されている。ガリウム砒素半導体素子を使用した半導体レーザーは波長 980 nm で水とヘモグロビンの両方に適度に吸収され組織深達度は 0.5 ~ 5 mm といわれている。当初は側射型のファイバーでの蒸散を想定されたが側射ファイバーの耐久性の問題と蒸散の深達度の判断がしにくいことから使用しにくく先端に 21 度の角度がついた特殊な直射ファイバーを使用し接触蒸散させてゆく手術である CVP (Contact laser Vaporization of the Prostate: 接触式レーザー前立腺蒸散術) が開発された。止血も良好で抗凝固療法患者でも手術可能である。蒸散効率は PVP を超えるとも言われている。また従来の TURP に最も近い感覚で手術が可能であることが泌尿器科医にとっては利点であると考えられる^{7,8)}。組織深達度がやや深いため深部への熱変性の影響を考慮する必要があり使用部位によりエネルギーをコントロールする必要があると考えられている。半導体レーザーは止血、蒸散に優れ操作は泌尿器科医には特に TURP を行っているれば馴染みやすいと考えられる。(各レーザーの特性は Table 1 に示す。)

Table 1 The laser feature and the procedure

	wavelength (nm)	tissue penetration (mm)	laser output (W)	procedure
KTP, LBO	532	0.8	120	PVP, vaporization-resection
Diode	980	0.5-5	300	CVP
Nd:YAG	1064	10	80	VLAP
Tm:YAG	2013	0.25	120	ThuVAP, ThuVARP, ThuVEP, ThuLEP
Ho:YAG	2140	0.4	80-120	HoLEP, HoLAP

新たに導入されたレーザーはより蒸散力が強い、より止血が容易である、多様性があるなど先行するレーザーの弱点を補うことを目指しているようである。今後エビデンスが蓄積されその有用性が評価されると考えられる。一方で LBO レーザーではより高出力の機器がすでに欧米では使用されており大きさに対する問題はより改善しているし Ho:YAG レーザーに関しても高出力でさらにパルス幅を切り替えて剥離と止血を強調して使用できる機器が発売になり側射型の蒸散から直射での核出までより使用しやすくなる可能性がある。

6. 前立腺レーザー手術の今後

前立腺肥大症の治療として従来の手術 (TURP) より低侵襲で同等の効果が得られるという当初の目標は PVP, HoLEP で達成されている。しかし現在でも TURP が最も多く行われている理由の一つにはレーザー手術の大きな課題である導入コストの問題がある。実際、全国どの泌尿器科でも TURP は可能であるがレーザー手術は器械が導入されている施設でなければ受けることはできない。導入コストにより地域差が出ているとすれば患者にとって不幸なことである。

前立腺肥大症は良性疾患であり排尿困難を改善し生活の質を向上させることが目的である。高齢者が多いことか

らなるべく低侵襲であることは重要である。TURPは必ずしも低侵襲ではないこともありこの点レーザー手術の有用性は高い。また習得が容易であることも重要である。習得が容易であれば普及によりどの施設であってもほぼ同様な効果が得られる可能性があり地域差などが解消されと考えられる。そういう意味では蒸散術はある程度理想の術式といえる。しかしTURPの問題点の一つに切除範囲の判断が難しいということがある。腫大部分と温存すべき部分は核出術で剥離される外科的被膜といわれる膜状組織で判断するが切除面で判断するのは難しい。これはPVPでも同様である。切除が不十分であれば残存組織が再発の原因となる。一方でより根本的な治療である核出術ではTURPよりもより解剖学的な手術となり新たな知見を見出す可能性がある。これにより画像と組み合わせて切除範囲が正確に決められるようになれば前立腺肥大症の治療をより充実させることが出来ると考えられる。現状では核出術の確実な腫大部分の除去を蒸散術の習熟が容易な術式で行えることが理想と考えられる。

一方で前立腺肥大症の発症年齢の低下がみられることにより幅広い年齢層で外科的治療が必要となる可能性がある。日帰り手術や機能温存などを重視し将来的な再発も了解して手術を受ける場合はより低侵襲である手術が望まれる。また合併用が多い高齢者でもこれは同様である。比較的若年で巨大な前立腺である場合には再発も早期に起こるためより根本的な治療が望まれる。このように患者側の要因によって必要な術式が異なってくる可能性がありすべてのレーザーが同じ目的で発展する必要はないのかもしれない。使用できるレーザーの選択肢が増えているがレーザー特性にあった術式の確立がまずは必要でありその際適応となる患者像を想定することがより重要となると考える。

7. おわりに

レーザー手術はレーザーの能力に負うところが多い、レーザーデバイスの進歩により手術が進化することは明白であり今後更なる革新的な技術が出現することが期待される。

利益相反の開示

開示すべき利益相反なし。

参考文献

- 1) A.J. Costello, W.G. Bowsher, D.M. Bolton, K.G. Braslis, J. Burt: Laser ablation of the prostate in patients with benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol*, 69: 603-608, 1992.
- 2) A.H. Tan, P.J. Gilling, K.M. Kennett, H. Fletcher, M.R. Fraundorfer: Long-term results of high-power holmium laser vaporization (ablation) of the prostate. *BJU Int*, 92: 707-709, 2003.
- 3) P.J. Gilling, K. Kennett, A.K. Das, D. Thompson, M.R. Fraundorfer: Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience. *J Endourol*, 12: 457-459, 1998.
- 4) 設楽敏也：前立腺肥大症におけるHoLEP. *日本レーザー医学会誌*, 29: 397-400, 2009.
- 5) 杉村芳樹, 堀 靖英, 黒松 功：前立腺肥大症に対する新しい低侵襲レーザー治療：PVP (Photoselective Vaporization of the Prostate:光選択式前立腺蒸散術). *日本レーザー医学会誌*, 29: 401-407, 2009.
- 6) Y. Barbalat, M.C. Velez, C.I. Sayegh, D.E. Chung: Evidence of the efficacy and safety of the thulium laser in the treatment of men with benign prostatic obstruction. *Ther Adv Urol*, 8: 181-191, 2016.
- 7) 矢内原 仁, 青沼佳代, 出口修宏：980 nm半導体レーザーを用いたレーザー前立腺蒸散術の臨床経験. *日本レーザー医学会誌*, 29: 408-413, 2009.
- 8) J. Takada, N. Honda, H. Hazama, K. Awazu: *Ex vivo* efficacy evaluation of laser vaporization for treatment of benign prostatic hyperplasia using a 300-W high-power laser diode with a wavelength of 980 nm. *Laser Therapy*, 23: 165-172, 2014.

著者紹介

設楽 敏也 (Toshiya Shitara)

昭和62年3月 北里大学医学部卒, 62年5月 第81回医師国家試験合格(医籍番号第308226号), 昭和62年6月 北里大学泌尿器科研修医, 昭和63年4月 聖路加国際病院研修医, 平成1年4月 北里大学病棟医, 平成2年4月 相模台病院結石破砕センター, 平成3年4月 国外留学(米国, CITY OF HOPE National Medical Center), 平成5年4月 北里大学病棟医, 平成6年4月 北里大学 研究員, 平成10年4月 相模台病院泌尿器科医長, 北里大学泌尿器科非常勤講師, 平成11年4月 刈野辺総合病院泌尿器科医長, 現在に至る. 平成10年3月 医学博士号取得. 所属学会 日本泌尿器科学会 専門医, 指導医, 日本泌尿器内視鏡学会 代議員, 第3回イノベーションアワード, 日本癌学会, 日本レーザー医学会. 所属 刈野辺総合病院 泌尿器科部長, 北里大学医学部泌尿器科 非常勤講師, 日本鋼管病院 泌尿器科 非常勤医師.