

経尿道的前立腺レーザー核出術 (HoLEP) における 術後尿道狭窄に関する検討

今井 一登, 根来 宏光, 高島 靖, 後藤 崇之
澤田 篤郎, 赤松 秀輔, 齊藤 亮一, 小林 恭
山崎 俊成, 井上 貴博, 小川 修
京都大学医学部附属病院泌尿器科

POST-OPERATIVE URETHRAL STRICTURE AFTER HOLMIUM LASER ENUCLEATION OF THE PROSTATE

Kazuto IMAI, Hiromitsu NEGORO, Yasushi TAKASHIMA, Takayuki GOTO,
Atsuro SAWADA, Shusuke AKAMATSU, Ryoichi SAITO, Takashi KOBAYASHI,
Toshinari YAMASAKI, Takahiro INOUE and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Hospital

Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) is a safe and effective surgical procedure for patients suffering from comparatively larger benign prostatic hyperplasia. However, the rate of postoperative urethral stricture (POUS) is relatively high, which can render further invasive intervention. Here we assessed the POUS rate, risk factors and outcomes in 206 patients with benign prostatic hyperplasia who underwent HoLEP at our hospital between January 2006 and December 2015. POUS was observed in 24 patients (11.7%). The rate of intraoperative urethral stricture was significantly higher in the patients with POUS (8 out of 24 patients, 33.3%) than in those without POUS (12 out of 186 patients, 6.6%). The odds ratio was 7.08, 95% and combination index (CI) was 2.53-19.9, $p < 0.001$. The relative risk for POUS based on intraoperative urethral stricture was 4.65 (95% CI: 2.28-9.48). The most common POUS site was external urethral orifice (12 out of 24 cases). The POUS onset was significantly earlier in patients with external urethral orifice than the other sites ($p = 0.0389$). The site of postoperative stricture concurred with that of intraoperative stricture at a high rate (7 out of 8 patients). Significant differences were observed between patients with and without POUS within one month in international prostate symptom score, quality of life score and in Q_{max} after the operation, while they were improved by simple interventions such as bougie. In conclusion, we should consider the possibility of POUS when the patient had an intraoperative stricture in HoLEP.

(Hinyokika Kyo 65 : 445-449, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_11_445)

Key words : Holmium laser enucleation of the prostate, Urethral stricture

緒 言

前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺レーザー核出術 (holmium laser enucleation of the prostate: HoLEP) は, 従来の経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate: TUR-P) と同等の治療効果を有しつつ出血量が少なく, より大きな前立腺にも対応できるため近年普及している術式である^{1,2)}. しかし術後合併症として尿道狭窄が一定の割合で発症し, 排尿障害や QOL 低下に繋がるが, HoLEP 後の尿道狭窄に関してまとめた報告は少ない. 今回当院で施行した HoLEP 患者を術後尿道狭窄 (postoperative urethral stricture) 発症の有無に基づき 2 群に分け, 患者背景や治療成績, リスク因子などを比較検討したため報告する.

対 象 と 方 法

2006 年 1 月から 2015 年 12 月までの間に当院で HoLEP を施行した 206 例を対象とした. 術前に腹部超音波検査, 尿流測定, 残尿測定, 軟性膀胱鏡検査 (17.5 Fr) を行い, 排尿障害の原因が前立腺肥大症であることを評価した.

術中に 26 Fr 持続灌流式内視鏡が通過せず金属ブジーでの拡張を要した場合, もしくは術者が外套の挿入に強い抵抗を感じた事が手術記録に記載されていた場合に術中尿道狭窄有りと判定した. 金属ブジーでの拡張は, 26 Fr の外套が強い抵抗なく通過する程度まで段階的に行った.

術後は尿勢低下を認め, 軟性膀胱鏡が通過しない場合を術後尿道狭窄有りと判定した. 狭窄部位が外尿道

口であった場合には金属ブジーを用いた拡張を行い軟性膀胱鏡で全尿道を観察し、他部位であった場合には尿道造影を追加して狭窄部位を評価する方針とした。

術後尿道狭窄発症の有無に基づき2群に分け、年齢、推定前立腺体積、推定前立腺移行部体積、手術時間、切除重量、術前膿尿の有無、術前尿路結石の有無、術前尿閉の有無、術中尿道狭窄の有無、術後尿路感染の有無、バルーン留置期間を解析し、比較検討を行った。術後経過についてはIPSS トータルスコア、IPSS-QoL スコア、最大尿流率、残尿量を術直前、術後1, 3, 6, 12カ月時点のデータを用いて比較検討した。術後尿道狭窄所見として発症頻度、狭窄部位、発症時期、リスク因子を比較検討した。

統計学的解析には Mann-Whitney 検定およびロジスティック解析を用い (JMP Pro 13), $p < 0.05$ で統計学的有意差を認めるとした。

手術器械は 26 Fr 持続灌流式内視鏡 (Olympus 社製)、30 度光学視管、550 μ m レーザーファイバー (SlimLineTM, Lumenis 社製) を用い、ホルミウム

レーザー装置 (Versa Pulse^R SelectTM, Lumenis 社製) は 1.8~2.0 J $\times$ 35~40 Hz (63~80 W) に設定した。Morcellation には硬性腎盂鏡 (Olympus 社製) と morcellator (Versa CutTM System, Lumenis 社製) を使用した。手術は複数術者によって施行された。

灌流液は生理食塩水を使用し、術後は持続灌流式尿道カテーテルを留置し、血尿が沈静化するまで生理食塩水で膀胱内持続灌流を行った。

結 果

治療結果を Table 1 に示す。術後尿道狭窄は206例中24例 (11.7%) に発症した。術後尿道狭窄発症の有無で分けた2群において年齢、推定前立腺体積、推定前立腺移行部体積、術前 IPSS 合計、術前 IPSS-QOL、最大尿流率、残尿量、手術時間、切除重量、術前膿尿の有無、術前尿路結石の有無、術前尿閉の有無、術後尿路感染の有無、バルーン留置期間のいずれにも有意差は認めなかったが、術中尿道狭窄の有無 ($p < 0.001$) に有意差を認め、その相対リスクは 4.65

Table 1. Patient characteristics and operative outcome

	With POUS median (range), n = 24	Without POUS median (range), n = 182	P value
Age, year	71 (55-79)	71 (56-85)	0.2211
Estimated prostate volume (ml)	65 (41-122)	65.5 (20.4-215.2)	0.8855
Estimated transitional zone volume (ml)	38 (20-62)	40 (12-144.8)	0.3162
Preoperative IPSS	18 (8-31)	22 (4-35)	0.1346
Preoperative IPSS-QOL	5 (3-6)	5 (0-6)	0.4826
Preoperative Qmax (ml/s)	6.8 (3.1-13.3)	7.3 (0-22.7)	0.7555
Preoperative PVR (ml)	91 (40-779)	122 (1-679)	0.563
Preoperative pyuria (%)	6 (25%)	56 (30.8%)	0.6475
Preoperative urinary tract stone (%)	3 (12.5%)	11 (6%)	0.2403
Preoperative urinary retention (%)	7 (29.2%)	60 (33%)	0.7111
Operation time (min)	162.5 (91-354)	187 (56-322)	0.2858
Enucleated weight (g)	31.1 (10-79)	38.9 (6.2-120)	0.3755
Intraoperative urethral stricture (%)	8 (33.3%)	12 (6.6%)	<0.001
Postoperative urinary tract infection (%)	1 (4.2%)	19 (10.4%)	0.3322
Duration of urethral catheter (day)	3 (2-6)	3 (1-10)	0.2069

POUS: Postoperative urethral stricture, PVR: Post-void residual.

Table 2. Outcome of the postoperative urethral stricture

	The site of urethral stricture			
	External urethral orifice (n = 12)	Bulbous portion (n = 6)	Pendulous portion (n = 5)	Bulbous and pendulous portion (n = 1)
With intraoperative urethral stricture	5	1	1	1
Without intraoperative urethral stricture	7	5	4	0
Treatment				
Bougie, once	5	5	1	0
Bougie, more than once	1	0	2	0
Bougie, once and intermittent self-dilation	6	1	2	1

(95%信頼区間 2.28~9.48) であった。さらに年齢, 推定前立腺体積, 手術時間, 切除重量, 術前膿尿の有無, 術前尿路結石の有無, 術前尿閉の有無, 術後尿路感染の有無, バルーン留置期間で調整しても術中尿道狭窄の有無はロジスティック解析にて有意であった (オッズ比 7.08, 95% 信頼区間 2.53~19.9, $p < 0.001$)。

術後尿道狭窄発症部位の検討では外尿道口が12例 (50%), 球・膜様部尿道が6例 (25%), 振子部尿道が5例 (20.8%), 振子部+球・膜様部尿道合併が1例 (4.2%) であり, 外尿道口狭窄が最多であった (Table 2)。また外尿道口狭窄の発症時期中央値は術後1カ月であり, 他部位合計と比べて有意に術後尿道狭窄を早期に発症した ($p = 0.0389$) (Fig. 1)。術中尿

道狭窄を認めた20例中8例 (40%) に術後尿道狭窄が発症し, 8例中7例 (87.5%) で術中尿道狭窄と同部位に術後尿道狭窄が生じた。2群で術前 IPSS トータルスコア, IPSS-QoL スコア, 最大尿流率, 残尿量に有意差は認めなかったが, 術後1カ月 IPSS-QoL スコア ($p = 0.0393$) および最大尿流率 ($p = 0.0002$) において2群で有意差を認めた (Fig. 2)。しかし単回・複数回ブジーや自己ブジーなどの比較的簡便な治療のみで以降の IPSS-QoL スコア, 最大尿流率の2群での有意差はなくなった。

考 察

HoLEP は大きな前立腺にも対応でき, 安定した長期成績が見込める¹⁻³⁾。しかし術後尿道狭窄が一定の割合で発症し, その発症率は欧米では4.4%⁴⁾, 日本では4.3~15.0%^{5,6)}とされており, 日本人でより発症しやすい傾向がある。当院における術後尿道狭窄の発症率は11.7%であり, 国内の報告と同程度の発症率であった。

TURP での術後尿道狭窄発症率は2.4%, 経尿道的前立腺電気蒸散術 (TVP) では1.9%とされており, 他経尿道的前立腺手術と比較しても HoLEP の術後尿道狭窄の発症率は高い⁴⁾。また HoLEP の術後尿道狭窄好発部位は球部尿道とされており⁷⁾, その原因として26 Fr 持続灌流式切除鏡の使用による手術機器の問題や手術操作による球部尿道への過負荷, レーザーによる熱の影響などが考えられている⁸⁾。

今回の検討では術中尿道狭窄を認めた症例では40%に術後尿道狭窄を発症し, その多くは術後3カ月以内の比較的早い段階での発症であった。また術中尿道狭窄の有無に応じた相対リスクは4.65であり, 術後尿道狭窄の有意な予測因子であった。

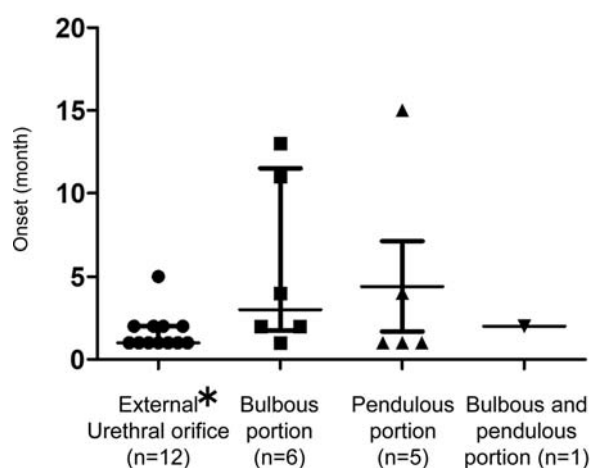
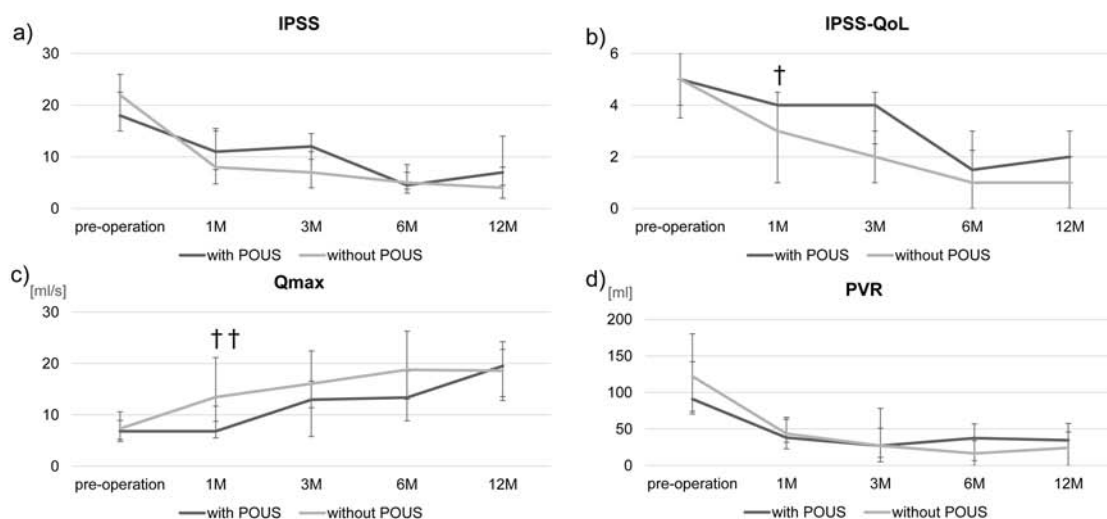


Fig. 1. Comparison of the postoperative urethral stricture onset according to site. The traversing horizontal line represents the median; error bars represent the first and third quartiles, *: $p = 0.0389$, compared with other sites.



POUS: Postoperative Urethral stricture, PVR: Post-void residual

Fig. 2. Follow-up data of a) IPSS total score, b) IPSS-QoL score, c) Qmax, d) PVR. Each data is presented by median (first quartile-third quartile). †: $p = 0.0393$, ††: $p = 0.0002$.

Zimmerman らの報告では尿道狭窄に対する内視鏡的尿道拡張術後の尿道狭窄再発率は術後3カ月では10%未満とされており⁹⁾、一般的な尿道狭窄の治療経過と比較しても HoLEP による狭窄部の負荷が尿道狭窄の再発に関与したと考えられる。

今回の検討では術後尿道狭窄は外尿道口に最も発症し、他部位と比較して有意に早期の発症を認めた。一般に HoLEP の術後尿道狭窄好発部位は球部とされるが、日本では術後尿道狭窄発症部位として外尿道口が最多であったという報告が散見される^{10,11)}。経尿道的操作に伴う前部尿道狭窄の原因として尿道と手術器具の口径の不釣り合いが考えられている¹²⁾。成人男性の陰茎の大きさに関するシステマティックレビューによると、世界的には非勃起時の陰茎の平均長径は9.16 cm¹³⁾、舟状窩での尿道の平均口径は約1 cm (30 Fr) とされるため¹⁴⁾、26 Fr 持続灌流式切除鏡を用いた操作で外尿道口に負荷はかかりにくいと考えられる。しかしアジア人に関しては、非勃起時の陰茎の平均長径は韓国で7.7 cm、インドで8.21 cm と世界平均と比較して小さい¹³⁾。外尿道口径も相対的に小さい事が予想され、HoLEP の際に外尿道口に負荷がかかり、今回の検討も含めて日本人では術後尿道狭窄が外尿道口に起きやすいのではないかと考える。

術中尿道狭窄を認めた場合は、その部位に極力負担のかからない方法や術後尿道狭窄の予防をより考慮すべきであると考え。例えば、若田部らは12時側の処理を被膜や腺腫上端が露出するまで行くと球部尿道粘膜に負担がかかるため、目印をつける程度にとどめて下方より側葉剥離を行い、術後尿道狭窄が減少したと報告している⁸⁾。また TURP での報告で柴苓湯が、外傷後の尿道切開での報告でタモキシフェンが術後尿道狭窄発症の予防に有効とされる^{15,16)}。柴苓湯に関しては自律神経系の亢進（肝鬱化火）、消化吸収機能の低下や全身状態の機能低下（脾気虚）、水分の吸収・排泄障害（水滯）といった所見をすべて有する場合を「柴苓湯証」と定義し、「柴苓湯証」である患者では術後発症した尿道狭窄症例でも内服を開始することで狭窄が改善するとされている¹⁵⁾。

尿道狭窄を発症した群では有意に術後早期の最大尿流率、IPSS-QoL スコアの改善不良を認めた。ブジーなどの簡便な処置のみで2群に有意差はなくなり、尿道狭窄を発症した場合にもその程度は重症でない症例が多かった。しかし尿道狭窄に対する経尿道的治療が有効である症例は限られており、無効症例に対して不用意に経尿道的治療を繰り返すと尿道狭窄が複雑化するとされる¹⁷⁾。術後尿道狭窄を発症した場合には適時尿道膀胱鏡や尿道造影で重症度を評価し、尿道形成術の時期を逸しないことが重要である。

今回の検討の問題点として、後ろ向きの検討である

こと、手術を複数の術者で施行したため技術面および術後経過に差が生じうることが挙げられる。

結 語

当院における HoLEP の術後尿道狭窄に関する検討を行った。術後尿道狭窄は11.7%に発症し、術中尿道狭窄を認めた場合のその相対リスクは4.65 と高値であった。術中尿道狭窄を認めた場合は、術後尿道狭窄の発症に特に留意し、インフォームド Consent と共に予防処置の検討が必要である。また術後早期の尿道狭窄は外尿道口に発症しやすいため、退院後早期の尿勢低下は外尿道口狭窄をまず念頭に置き診察するのが良いかもしれない。

文 献

- 1) Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, et al.: A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostate hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol* **170**: 1270-1274, 2003
- 2) Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, et al.: Transurethral holmium laser enucleation of the prostate. *J Urol* **172**: 1012-1016, 2004
- 3) Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, et al.: Long-term results of a randomized trial comparing Holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int* **109**: 408-411, 2012
- 4) Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, et al.: Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* **58**: 384-397, 2010
- 5) 持田 蔵: 経尿道的ホルミウムレーザー前立腺核出術. *Jpn J Endourol ESWL* **22**: 22-26, 2009
- 6) 永島徳人, 野田泰照, 徳田 拓: 当院における HoLEP の臨床的検討. *Jpn J Endourol ESWL* **23**: 122-126, 2010
- 7) Chen ML, Correa AF and Santucci RA: Urethral strictures and stenoses caused by prostate therapy. *Rev Urol* **18**: 90-102, 2016
- 8) 若田部陽司, 設楽敏也, 石川隆太, ほか: HoLEP (Holmium Laser Enucleation of the Prostate): 術後尿道狭窄症に関する手術手技の検討. *Jpn J Endourol ESWL* **24**: 147-151, 2011
- 9) Zimmerman WB and Santucci RA: A simplified and unified approach to anterior urethroplasty. *Nat Rev Urol* **7**: 386-391, 2010
- 10) 竹内康晴, 関戸哲利, 澤田喜友, ほか: ホルミウムレーザー前立腺核出術導入期の合併症とその対策に関する検討. *泌尿紀要* **64**: 207-212, 2018
- 11) 河野有香, 松本敬優, 増田憲彦, ほか: HoLEP 術後の排尿に関する経時的観察. *泌尿紀要* **60**:

- 57-60, 2014
- 12) Tao H, Jiang YY, Jun Q, et al. : Analysis of risk factors leading to postoperative urethral stricture and bladder neck contracture following transurethral resection of prostate. *Int Braz J Urol* **42** : 302-311, 2016
- 13) Veale D, Miles S, Bramley S, et al. : Am I normal ? A systematic review and construction of nomograms for flaccid and erect penis length and circumference in up to 15,521 men. *BJU Int* **115** : 978-986, 2015
- 14) Pavlica P, Barozzi L and Menchi I, et al. : Imaging of male urethra. *Eur Radiol* **13** : 1583-1596, 2003
- 15) 大岡均至 : 尿道狭窄の予防・治療としての柴苓湯の有用性について. *日東洋医誌* **67** : 244-250, 2016
- 16) El-shazly M, Hodhod A, Selim M, et al. : The effectiveness of tamoxifen in the prevention of recurrent urethral strictures following internal urethrotomy. *Urol Int* **101** : 472-477, 2018
- 17) Horiguchi A, Shinchi M, Masunaga A, et al. : Do transurethral treatments increase the complexity of urethral strictures ? *J Urol* **199** : 508-514, 2018

(Received on May 7, 2019)
(Accepted on July 1, 2019)