

8.4. 国外で実施された臨床試験の本邦への外挿可能性について

国外で実施された臨床試験を本邦に外挿するにあたり、前立腺肥大症に対する内因性要因、外因性要因、及び本品の特性について検討した。

内因性要因（疫学・疾患のリスク因子）

米国における前立腺肥大症の発症率は、50～60歳男性で50%、80歳以上の男性では90%に増加すると推定されている⁶。米国における有病率は2007年時点で1,070万人と推定されており、高齢化に伴い今後数十年で増加すると予測されている^{7,8}。本邦においては、前立腺肥大症は男性泌尿器科疾患のなかで最も患者数の多い疾患であり、中等度以上の前立腺肥大症を有する患者（IPSS>7）の割合は、50歳代29%、60歳代40%、70歳代56%との報告がある⁴。厚生労働省の患者調査によると、総患者数は、平成2年17.2万人に対し、平成14年には39.8万人、平成29年には47.3万人と年々増加傾向を示している⁹。

前立腺肥大症の明らかなリスク因子は加齢であり、その他にも遺伝的要因、肥満、高血圧、高血糖、脂質異常症等との関連が指摘されている¹⁰。組織学的な前立腺肥大症は30歳代より認められ、その頻度は80歳代で約90%と年齢に従って増加し、この傾向は人種や地域を問わず普遍的に認められている。遺伝的要因については、父親と兄弟に前立腺肥大症の手術既往歴がある場合、前立腺肥大症の年齢調整相対危険度は、それぞれ3.5、6.1との報告もある。前立腺肥大症の発現・進展において何等かの遺伝学的影響が推測されるが、現時点で明らかな原因遺伝子は同定されていない。また、国内外で異なる傾向を示すといった報告もない。肥満、高血圧、高血糖、脂質異常症との関連性については、インスリン抵抗性により高インスリン血症が惹起され交感神経過緊張状態となり、前立腺平滑筋の増殖や緊張が亢進し下部尿路症状が出現する可能性がある⁴。また、メタボリック症候群を有する人は、これを有さない人に比較して、前立腺体積及び移行領域体積が、それぞれ1.8 cm³、3.67 cm³と有意に大きいとの報告もある¹¹。今後、内臓脂肪型肥満を特徴とするメタボリック症候群との関連性の検討が必要であると言われている。

すなわち、前立腺肥大症は世界的にメジャーな疾患である。罹患率については欧米に比べると若干本邦で少ない可能性があるが、これまで、人種や遺伝等の内因的な要因は明らかにされていない。また、疾患の主なリスク因子に関して国内外で大きな差があるとは考えにくい。内因性要因に関して国内外で大きな差はないと考えられる。

外因性要因（医療環境）

本邦では男性下部尿路症状診断ガイドライン・前立腺肥大症診断ガイドラインが、また国外では米国泌尿器科学会の前立腺肥大症ガイドライン、EAUの男性下部尿路症状ガイドラインが日常診療において用いられている。本邦のガイドラインに基づき、本邦における前立腺肥大症に対する外科治療は、薬物療法の効果が不十分か又は、中等度から重度の症状、尿閉・尿路感染症・血尿・膀胱結石等の合併症がある場合に適応が考慮される。外科

療法は組織の切除や蒸散を主体とする術式（推奨グレードA：TURP、解放手術、HoLEP、PVP等）、組織の熱凝固・変性を主体とする術式等がある。Monopolar TURPを標準術式として、Bipolar TURP、HoLEP、PVP等の術式も普及しつつある。

前立腺肥大症に対する標準外科治療は、本邦及び欧米共に TURP であり、その他の外科治療に対しても医療環境による差は小さいと考えられる。

次に、これまでに国外で実施された臨床試験を本邦に外挿するにあたり、本邦の臨床現場で実際に本品が使用される場合、国外臨床試験（Rezum II 試験）の対象集団、検査方法、手技時の鎮痛管理方法等が本邦の臨床現場と同様であるかもしくは大きな乖離は無いかを検討した。

Rezum II 試験では、合計 384 例の被験者から同意を取得し、うち 187 例がスクリーニング脱落となり、197 例が対照群又は被験群に割付られた。スクリーニング脱落理由については、「8.1.4 スクリーニング脱落症例」に記載した通りである。Rezum II 試験に組み入れられた被験者と実際の臨床現場で本品が使用される集団との間に大きな乖離が無いかが検討した。スクリーニング脱落理由で最も多かったのは選択基準 5（前立腺体積が 30 cm^3 以上、 80 cm^3 以下）であったが、本品の治療は同試験中この選択基準内で実施され、他方、本品の製造販売申請時に本邦では同様の適応範囲にて申請する予定であり、臨床試験及び実臨床の対象集団間で乖離はないと考える。同様にその他の項目についても、各国のガイドラインの類似性等を鑑みれば、Rezum II 試験の被験者と実際の臨床現場で本品が使用される患者集団との間に大きな乖離は無いものとする。

本邦の臨床現場では、超音波検査により前立腺の形態・体積の評価が行われる。また、他の疾患が疑われる場合等、患者の状態によってはMRI検査も用いられる。前立腺超音波検査にはTRUSの他に経腹的検査があり、経腹的検査法は、簡便で患者への侵襲を伴わず短時間で済み、繰り返し検査が可能であるが、前立腺の質的診断が困難であり、恥骨の干渉や肥満症例に対しては前立腺全体の描出が難しいことが挙げられている。一方、TRUSは、内部構造の観察に優れ、経腹検査と比べ正確な前立腺体積の算定が可能である。前立腺体積は楕円体への近似式から計算する方法が一般的で、市販の超音波診断装置の多くでプログラムが組み込まれている。Rezum II 試験ではTRUSを用いて前立腺体積が測定され、本邦の臨床現場でも同様に使用されている。また、本邦で本品が使用される際には、TRUSの他に経腹的検査、患者の状態によってはMRI検査等も使用することによって、前立腺の形態・体積を正確に評価した上で本品が使用され则认为している。なお、Rezum II 試験において1例（被験者■■■■■）、前立腺肥大が膀胱側に異常に突出していたことによりベースライン評価時に適切な前立腺体積の評価ができなかった。そのため、Rezum II 試験では、前立腺体積が 80 cm^3 を超える症例が1例（0.5%）組み入れられたものの、その他の症例で同様の事象は確認されなかった。このことから、1例を除き、Rezum II試験の被験者集団は、本邦で予定している対象患者集団（前立腺肥大症患者：前立腺体積が 30 cm^3 以上、 80

cm³以下)を包含していると考える。

Rezum II 試験における手技時の鎮痛管理は、経口鎮静剤、前立腺ブロック、静注鎮静剤が用いられた。国外における実際の臨床現場では、経口鎮静剤、前立腺ブロック、静注鎮静剤に加え、全身麻酔も用いられており、患者の状態や施設の設備（病院、クリニック）等に基づき、各患者に適した鎮痛管理方法が医師により選択されている。なお、本邦においても麻酔の使用は医師判断に委ねられると考えている。

本品の特性

本品は経尿道的水蒸気療法であり、デリバリーデバイスを経尿道的に前立腺肥大部位まで送達させ、膀胱頸部の約 1 cm 手前から精丘にかけて前立腺内に水蒸気を注入し、水蒸気が液化する際に放出される熱エネルギーにより細胞死を起こさせる治療法である。噴射回数は前立腺肥大部位、大きさにより異なるが、同じ側葉内に挿入する場合は、前の挿入点より約 1cm 離して挿入される。経尿道的に前立腺肥大部へアプローチする方法は、既存の膀胱鏡検査及び他の前立腺肥大症に対する外科的手技と同様である。

本邦において、前立腺体積は米国と比べると小さい傾向がみられる¹²。しかしながら、これまでに実施した症候性前立腺肥大症患者を対象とした臨床試験において、前立腺体積 30 cm³ 以上、80 cm³ 以下の範囲における本品の安全性及び有効性が検証されている。また、本品は前立腺肥大の部位や大きさに合わせ噴射回数を患者毎に調整することが可能となることから、人種による前立腺体積の大きさの違いが本品の安全性及び有効性に与える影響は少ないと考える。

以上のことから、内因性要因（疫学・疾患のリスク因子）及び外因性要因（医療環境）においては国内外で大きな差はないと考えられること、本品の特性上、前立腺体積の違い等による手技上の影響を受けにくいと考えられることから、今般、国外で実施された臨床試験を本邦に外挿することは可能であると考ええる。

8.5. まとめ

前立腺肥大症患者を対象とした Rezum II 試験において、有効性の主要評価であるベースラインから手技後 3 ヶ月の IPSS の変化量の差（平均値）は、被験群-11.2 点、対照群-4.3 点であり、被験群と対照群の変化量の差（平均値）は 6.9 点であった（片側 97.5%CI: -∞、-4.6）。この被験群の平均は事前に設定した有意性のマージン 25% (-1.1 点=-4.3 点×0.25)を加えた対照群の改善量の平均より優位に優れていた (p<0.0001)。よって、事前に設定した有効性の主要評価は達成された。

副次評価であるベースラインから手技後 3 ヶ月の IPSS が 30%以上改善した被験者の割合は、被験群 77.9%、対照群 34.4%であり、対照群と比較し被験群で統計的に有意な差が認められた (p<0.0001)。また、ベースラインから各評価時の IPSS が 30%以上改善した

被験群の割合（5年成績）は、手技後1年75.0%、2年74.8%、3年71.1%、4年61.5%、5年60.7%であり、手技後5年までIPSSの改善が維持された。

手技後3ヵ月のQmaxの変化量の差（平均値）は、被験群6.2 mL/秒、対照群0.5 mL/秒であった（ $p<0.0001$ ）。被験群におけるベースラインから各評価時のQmaxの変化量の差（平均値）は、手技後1年5.2 mL/秒、2年4.2 mL/秒、3年2.2 mL/秒、4年3.6 mL/秒、5年3.8 mL/秒であった。手技後3ヵ月のPVRの変化量の差（平均値）は、被験群-10.6 mL、対照群7.2 mLであった（ $p=0.1077$ ）。被験群におけるベースラインから各評価時のPVRの変化量の差（平均値）は、手技後1年-3.9 mL、2年-0.3 mL、3年-26 mL、4年-10.3 mL、5年-0.5 mLであった。

手技後3ヵ月の性機能は、被験群及び対照群において維持されており、ベースラインからの変化量はいずれの項目においても被験群及び対照群間で有意な差は認められなかった。被験群において、性機能は手技後5年目までおおむね維持された。

手技後3ヵ月のIPSS-QOLの変化量の差（平均値）は、被験群-2.1点、対照群-0.9点であった（ $p<0.0001$ ）。ベースラインから手技後3ヵ月のBPHIIの変化量の差（平均値）は、被験群-3.4点、対照群-1.5点であった。QOL評価（IPSS-QOL及びBPHII）において、被験群では手技後5年目まで改善が維持された。

安全性の主要評価である手技後3ヵ月の被験群における被験機器関連の重篤な複合合併症（「被験機器による直腸穿孔又は胃腸穿孔」、「被験機器に関連した直腸尿道瘻孔形成」又は「手技後連続21日間を超えて持続する新たな重度の尿閉」）の発現率は、被験群0.7%（1件1例）、上限の信頼限界は3.4%であり、事前に設定した安全性の主要評価は達成された（ $p<0.0001$ ）。

その他の安全性評価については、被験機器に関連する重篤な有害事象が被験群で1件（尿閉）、対照群（クロスオーバー治療）で1例2件（その他2件）報告され、手技に関連する重篤な有害事象が被験群で2例3件（吐き気、嘔吐、尿閉）、対照群で0件、対照群（クロスオーバー治療）で2例3件（その他2件、敗血症1件）報告された。いずれも転帰は回復した。これまでに1例の死亡（クロスオーバー治療の6ヵ月後に自然死）が報告されたが、被験機器又は手技に関連するものではないとCECにて判定された。

Rezumi II試験の試験期間を通し、有効性については良好な成績が得られ、また、安全性においても許容できる範囲であると考えられる。よって、本品の良好なリスク・ベネフィットバランスが示されていると考えられる。

更に、国外で実施された臨床試験成績を本邦に外挿するにあたり、内因性要因、外因性要因及び本品の特性について検討した結果、本品は民族的要因による影響を受けにくいと考えられる。

以上のことから、本品は薬剤による十分な効果が得られない前立腺肥大症の患者（前立腺体積：30 cm³以上、80 cm³以下）に対する治療の選択肢の1つとして臨床的に意義があり、Rezumi II試験の主要評価である手技後3ヵ月成績及び5年成績を評価資料、First In Man

試験及び Rezum I 試験の成績を参考資料として臨床データパッケージを構築し製造販売承認申請を行うことは妥当であると考ええる。

引用文献

- 1 Guidance for the Non-Clinical and Clinical Investigation of Devices Used for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). FDA Guidance issued on August 17, 2010.
- 2 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
<https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/prostate-problems/prostate-enlargement-benign-prostatic-hyperplasia>
- 3 Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. Rev Urol. 2005;7 Suppl 9(Suppl 9):S3-S14.
- 4 Yukio Homma et al. Epidemiologic Survey of lower Urinary Tract Symptoms in Asia and Australia Using the International Prostate Symptom Score: Int J Urol 1997;4:40-46
- 5 Clinical Summary Cantrill Rezum Post-Procedure Care URO-724504-AA
- 6 James U, Melissa M et al. Cost-effectiveness analysis of six therapies for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2018;10 29-43
- 7 J. Kellogg Parsons. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. Curr Bladder Dysfunct Rep (2010) 5: 212-218
- 8 Shaun W Lee, Esther M Chan et al. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. Scientific Reports 7: 7984
- 9 厚生労働省：平成 29 年患者調査（傷病分類編）
- 10 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン
- 11 Gacci M, Corona G et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. BJU Int 2015; 115: 24–31
- 12 Masumori N, Tsukamoto T et al. Japanese men have smaller prostate volumes but comparable urinary flow rates relative to American men: results of community-based studies in 2 countries. J Urol 1996; 155: 1324–1327

8.6 本邦における臨床的位置付け

本品は、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対して薬剤治療の効果が不十分な患者に対する外科的治療の選択肢の一つとして臨床的に位置付けられると考えている。本品の本邦における臨床的位置付けを、本邦における前立腺肥大症の外科的手術の標準術式である、TURP、HoLEP 及び PVP と本品を用いた術式の治療成績の文献評価により考察した。また、参考として Prostatic Urethral Lift (PUL) 臨床成績と比較を行った。

【方法】

日本、米国、ヨーロッパの泌尿器科学会の最新版のガイドライン（日本泌尿器科学会¹、米国泌尿器科学会²、欧州泌尿器学会³）の中で、TURP、HoLEP、PVP の術式説明で引用されているシステマティックレビュー（Systematic review、以下、SR という。）とメタアナリシス（Meta-analysis、以下、MA という。）、および別途検索して得られた 2020 年 1 月以降に公開された当該術式の SR と MA を抽出した。そのうち、論文の中にそれぞれの術式毎に評価項目の平均値が記載されているか、もしくは論文記載情報を用いてそれぞれの術式の治療成績の重みづけをした平均値をエクセルで求めることが可能な SR、MA を選択し、それらの中で TURP、HoLEP、PVP の 3 つの術式が評価されている論文を採択して、論文毎に治療成績（術式毎の重みづけ平均値）を求め、それらを Rezum II 試験の結果と比較した。また、参考として、性機能の維持を利点とする術式である PUL の第 III 相臨床試験（LIFT 試験）成績と比較を行った。

ハンドサーチは、Pubmed において、以下の検索ワードを用いて検索した。

- 1) turp systematic review (143 件ヒット、うち 2020 年以降は 12 件)
- 2) turp meta analysis (139 件ヒット、うち 2020 年以降は 13 件)
- 3) holep systematic review (19 件ヒット、うち 2020 年以降は 2 件)
- 4) holep meta analysis (25 件ヒット、うち 2020 年以降は 1 件)
- 5) pvp systematic review (38 件ヒット、うち 2020 年以降は 3 件)
- 6) pvp meta analysis (52 件ヒット、うち 2020 年以降は 2 件)

抽出された個々のメタアナリシスにおいて、術式毎にそれぞれの評価時点における評価項目の重みづけ平均を求めた。

[Redacted text block]

【結果】

各国のガイドラインに引用されていた SR、MA は、重複を除いて 20 編が確認された。このうち、5 編は術式別に各種評価指標の重みづけ平均値算出に必要な情報の記載がなかったため除外し、残り 15 編のうち、TURP、HoLEP、PVP の 3 つの術式が評価されている論文 3 編^{4,5,6}を採択した。

ハンドサーチにて抽出された 2020 年以降に公開された SR、MA のうち、重複を除いて計 24 編の SR もしくは MA が得られた。これらのうち、TURP、HoLEP、PVP の 3 つの術式が評価されている論文は 0 編であった。

最終的に、下記のフローチャートに示した 1 編の SR、および 2 編の MA が得られた（図 8.6-1）。

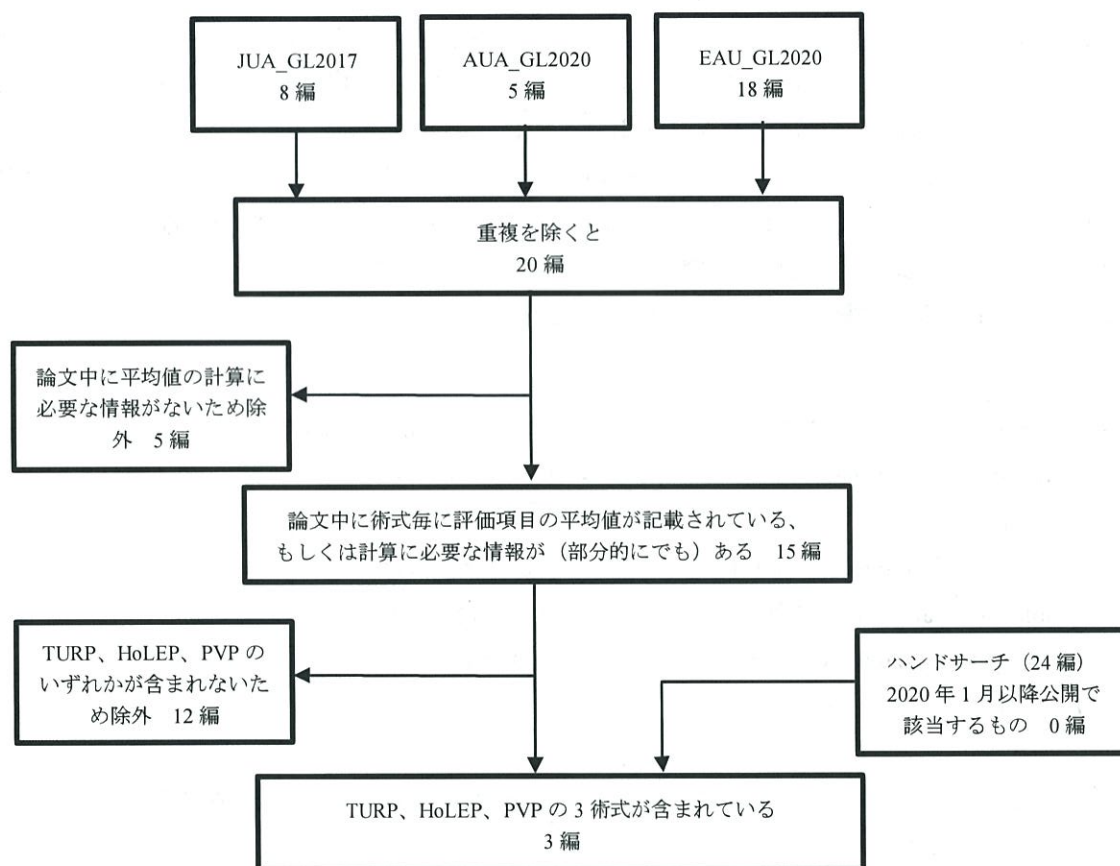


図 8.6-1 SR、MA の抽出フローチャート

採択された SR、MA における重みづけ平均値が計算可能であった評価項目は、逆行性射精⁴、術後 12 か月後の国際前立腺症状スコア（IPSS）と最大尿流量（Qmax）⁶、術後 12 か月時点と長期フォローアップ後の IPSS、Qmax、排尿後残尿量（PVR）および周術期と遠隔期の合併症⁵など

であった（表 8.6-2）。

表 8.6-2 重みづけ平均が計算されている、もしくは計算に必要な情報の記載がある評価項目

著者	重みづけ平均が計算されている評価項目	重みづけ平均の計算に必要な情報が記載されている評価項目
Marra ら	Retrograde ejaculation rate	-
Cornu ら	-	B-TURP vs M-TURP; (A) interventional duration, min); (B) transfusion rate; (C) hemoglobin loss; (D) sodium decrease; (E) urinary tract infections; (F) immediate acute urinary retention; (G) clot retention; (H) catheterization time; (I) recatheterization; (J) immediate reoperation rate; (K) transurethral resection syndrome; (L) length of stay. (M - Q) Efficacy at 12 mo: (M) International Prostate Symptom Score (IPSS) at 12 mo; (N) maximum flow rate (Qmax) at 12 mo; (O) quality of life at 12 mo; (P) prostate volume at 12 mo; (Q) postvoid residual (PVR) at 12 mo. (R-T) Complications at 12 mo: (R) strictures at 12 mo; (S) incontinence rate at 12 mo; (T) reoperation at 12 mo. (U-W) Long-term efficacy: (U) long-term IPSS; (V) long-term Qmax; (W) long-term PVR. (X-Z) Long-term complications: (X) strictures; (Y) bladder neck contracture; (Z) reoperation rate. HoLEP vs M-TURP (short-term complications); (A) Intervention duration; (B) sodium decrease; (C) hemoglobin decrease; (D) acute urinary retention; (E) clot retention; (F) recatheterization; (G) reoperation; (H) catheter duration; (I) length of stay; (J) storage symptoms; (K) strictures after 1 yr; (L) urinary tract infections. HoLEP vs M-TURP (Efficacy); (A) International Prostate Symptom Score (IPSS) difference after 1-yr follow-up; (B) maximum flow rate (Qmax) difference after 1-yr follow-up; (C) postvoid residual difference after 1-yr follow-up; (D) quality of life difference after 1-yr follow-up; (E) IPSS difference after long-term follow-up; (F) Qmax difference after long-term follow-up. PVP vs M-TURP; (A) Intervention duration; (B) transfusion rate; (C) urinary tract infection; (D) acute urinary retention; (E) catheter duration; (F) length of stay; (G) bladder neck contracture (long term); (H) stricture (long-term rate); (I) reoperation for bladder outlet obstruction relief (long-term rate); (J) International Prostate Symptom Score at 12 mo; (K) maximum flow rate at 12 mo; (L) postvoid residual at 12 mo.
Laurenco ら	-	B-TURP vs M-TURP; Symptom score at 12 months, Peak urine flow rate (ml/s) at 12 months HoLEP vs M-TURP; Symptom score at 12 months, Peak urine flow rate (ml/s) at 12 months PVP vs M-TURP Symptom score at 12 months, Peak urine flow rate (ml/s) at 12 months

各評価指標の主要な値を術式別に表 8.6-3～表 8.6-6 に示す。各試験は比較を目的に実施されたものではなく、各術式の患者のベースライン、実施された時期、またデータ量等は、手技毎、試験ごとに異なっているが、術後 1 年および長期（術後 24 ヶ月～60 ヶ月）における各術式における有効性に関する指標の IPSS、Qmax、PVR の絶対値を比較したところ、各指標について下部尿路症状の改善が示されていた。また Rezum に関しても臨床的に有効な改善が認められていた。他

方、安全性に関する指標については、周術期合併症率、遠隔期合併症率ともに Rezum では発生率が低い傾向にあり、安全性に問題ない術式であると予想される。侵襲性に関連する指標については、手術時間、在院日数ともに Rezum は短く、Rezum の方が低侵襲であることを示唆する結果であった。また、再手術率は Rezum が低く、治療効果が長く持続することが示唆された。

表 8.6-3 術式別治療成績比較（有効性）

術式	出典	IPSS (術後12か月)		IPSS (Long term, 術後 24~60か月) ¹⁾		Qmax (術後12か月)		Qmax (Long term, 術後 24~60か月) ¹⁾		PVR (術後12か月)		PVR (Long term, 術後 24~60か月) ¹⁾	
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
Bipolar TURP	Cornuら												
	Laurencoら ²⁾												
	Marraら												
Monopolar TURP	Cornuら												
	Laurencoら ²⁾												
	Marraら												
HoLEP	Cornuら												
	Laurencoら ²⁾												
	Marraら												
PVP	Cornuら												
	Laurencoら ²⁾												
	Marraら												
Rezum	Rezum II試験												
PUL	LIFT試験												

1) Long term: Corne らの MA では、RCT のフォローアップ期間に応じて、24 ヶ月時点～60 ヶ月時点の値を用いて平均値が統合されておりその値を記載。Rezum II 試験と PUL (Urolift) の Pivotal 試験 (LIFT 試験) の IPSS と Qmax、PVR は 60 ヶ月時点の値を記載。

2) Laurenca らの PVP は、「Laser vaporisation」として集計されており、PVP 以外の術式も含む。

表 8.6-4 術式別治療成績比較（安全性）

術式	出典	周術期合併症			遠隔期合併症	
		尿路感染率 ¹⁾	術後急性尿閉率	逆行性射精 発生率	尿道狭窄率 (Long term, 術 後24~60か月) ²⁾	
Bipolar TURP	Cornuら	6.1%	5.0%	-	7.3%	
	Laurencoら ³⁾	-	-	-	-	
	Marraら	-	-	66.1%	-	
Monopolar TURP	Cornuら	5.9%	7.2%	-	7.6%	
	Laurencoら ³⁾	-	-	-	-	
	Marraら	-	-	66.1%	-	
HoLEP	Cornuら	31.3%	13.5%	-	-	
	Laurencoら ³⁾	-	-	-	-	
	Marraら	-	-	76.3%	-	
PVP	Cornuら	6.6%	6.6%	-	7.2%	
	Laurencoら ³⁾	-	-	-	-	
	Marraら	-	-	41.9%	-	
Rezum	Rezum II試験	4.4%	0.7%	5.9%	2.2%	
PUL	LIFT試験	2.9%	5.0%	3.5%	0.7%	

1) Corne らの MA では周術期合併症として分類・集計されているが、Rezum II 試験と PUL (Urolift) の Pivotal 試験 (LIFT 試験) の尿路感染発生率は3 か月の値を記載。

2) Long term: Corne らの MA では、RCT のフォローアップ期間に応じて、24 ヶ月時点～60 ヶ月時点の値を用いて平均値が統合されておりその値を記載。Rezum II 試験と PUL (Urolift) の Pivotal 試験 (LIFT 試験) は 60 ヶ月時点の値を記載。但し、Rezum II 試験は全ての有害事象を集計しているのに対して、LIFT 試験は治療機器又は手技に関連する有害事象のみが集計された値となっている。

3) Laurenca らの PVP は、「Laser vaporisation」として集計されており、PVP 以外の術式も含む。

表 8.6-5 術式別治療成績比較（侵襲性に関連するもの）

術式	出典	手術時間		在院日数	
		mean	SD	mean	SD
Bipolar TURP	Cornuら	55.44	20.02	3.04	1.28
	Laurencoら	-	-	-	-
	Marraら	-	-	-	-
Monopolar TURP	Cornuら	53.92	20.21	3.83	1.46
	Laurencoら	-	-	-	-
	Marraら	-	-	-	-
HoLEP	Cornuら	71.67	24.65	2.37	0.76
	Laurencoら	-	-	-	-
	Marraら	-	-	-	-
PVP	Cornuら	65.04	22.85	2.78	1.71
	Laurencoら	-	-	-	-
	Marraら	-	-	-	-
Rezum	Rezum II試験	5.30	3.50	1.00	0.00
PUL	LIFT試験	18.70	11.07	-	-

表 8.6-6 術式別治療成績比較（効果の持続性に関連するもの）

術式	出典	再手術率 (術後12か月)		再手術率 (Long term, 術後 24~60か月) ¹⁾	
		mean		mean	
Bipolar TURP	Cornuら				
	Laurencoら				
	Marraら				
Monopolar TURP	Cornuら				
	Laurencoら				
	Marraら				
HoLEP	Cornuら				
	Laurencoら				
	Marraら				
PVP	Cornuら				
	Laurencoら				
	Marraら				
Rezum	Rezum II試験				
PUL	LIFT試験				

1) Long term: Corne らの MA では、RCT のフォローアップ期間に応じて、24 ヶ月時点～60 ヶ月時点の値を用いて平均値が統合されておりその値を記載。Rezum II 試験と PUL (Urolift) の Pivotal 試験 (LIFT 試験) は 60 ヶ月時点の値を記載。

同様に、Cornu らのメタアナリシスに記載されている値を用い、Bipolar TURP、Monopolar TURP、HoLEP について、カテーテル再挿入率の重みづけ平均値を計算した。その結果、術式毎のカテーテル再挿入率は、Bipolar TURP が 6.3%、Monopolar TURP が 7.3%、HoLEP が 4.0%であった。一方で、Rezum II 試験におけるカテーテル再挿入率は被験群 11.0% (15/135 例)、対照群（クロスオーバー治療）7.5% (4/53 例) であった。本品のカテーテル再挿入率は既存の外科的治療と比較して若干高い傾向がみられた。

また、出血関連の合併症として、Rezum II 試験と LIFT 試験で分析されている血尿発生率を比較した。LIFT 試験では術後 1 年で 32.1%に血尿が生じたが、Rezum II 試験では 11.8%であり、PUL との比較において本品の方が、出血リスクが低い傾向にあることが示唆された。なお、出血関連合併症として、メタアナリシスでは輸血率とヘモグロビン喪失が報告されているが、血尿発生率

は報告されていなかった。

【考察】

SR、MA から得られた標準術式の治療成績を Rezum II 試験の治療成績と比較した。なお、これらの各試験は比較を目的に実施されたものではなく、各術式の患者ベースライン、実施された時期、またデータ量等は手術毎、試験毎に異なっており、それぞれを比較することは非常に困難であったため、参考として提供するものである。各術式について、術後 12 カ月および長期成績の絶対値を比較したところ、TURP、HoLEP、PVP は IPSS、Qmax 及び PVR で下部尿路症状の改善が示されていた。また、Rezum に関しても臨床的に有効な改善が認められていた。安全性においては、カテーテル再挿入率は Rezum の方が若干高い傾向が見られたものの、それ以外の項目については周術期合併症率、遠隔期合併症率ともに、Rezum では発生率が低い傾向にあり、安全性に問題がない術式であると予想される。また、侵襲性についても、手術時間と在院日数が標準術式と比べて低いことは、長時間手術における麻酔などの患者への負担軽減につながり、在院日数の低さにその成果が表れていると示唆される。さらには再手術率が低いことから、治療効果の持続性が高いことも見て取れる。従って、本品による治療は標準術式と比較しても劣らないと考える。

「それぞれの術式にはそれぞれの特徴があり、手術療法の術式選択は、前立腺肥大症の特性、前立腺以外の患者特性、医療施設の設備、術者の習熟度などを考慮して行う必要がある。」（日本泌尿器科学会、2017）とされており、医師は第一選択としてグレード A の術式から検討するが、その患者に最も適すると考えられる術式を選択することが重要と考えられている。Rezum は既存術式と比較して考えても、患者に有効性を提供するとともに、再手術率が低く、長時間手術や麻酔による負担を軽減でき、早期退院可能、また従来の術式では合併症率が高い逆行性射精の発症率を抑えているといった特長がある。これらの Rezum の特徴を総合的に考慮すると、前立腺肥大症の外科的治療の選択肢の一つとして提示されることは、低侵襲性を重視する場合に、患者と医療現場に利益をもたらすと考えられる。特に、基礎疾患等により術後の頻繁な治療のための通院が困難な患者や、合併症リスクによって手術をあきらめていた患者、合併症リスクを冒して既存手術を受けていた患者、子供を希望しているなどで射精障害（逆行性射精）のリスクを低減したい患者、麻酔による合併症リスクが高い患者等、従来術式では対応が困難であったケースにおいて、有用な選択肢になりえると考えられる。

参考文献；

1. 日本泌尿科学会編、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン、リッチヒルメディカル、2017
2. J. Kellogg Parsons, et al., Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE, American Urological Association 2020
3. S. Gravas, et al., EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), European Association of Urology 2020

4. Marra G, Sturch P, Oderda M, Tabatabaei S, Muir G, Gontero P. Systematic review of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia surgical treatments on men' s ejaculatory function: time for a bespoke approach? *Int J Urol* 2016; 23: 22- 35
5. Lourenco, T., et al. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj*, 2008. 337: a449.
6. Cornu, J.N., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*, 2015. 67: 1066.

(空白のページ)