

200401015 A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

前立腺癌診療ガイドライン作成に関する研究

平成 16 年度 総括研究報告書

主任研究者 守殿 貞夫

平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

前立腺癌診療ガイドライン作成に関する研究 -----	1
守殿 貞夫、鈴木 和浩、大島 伸一、平尾 佳彦、 荒井 陽一、赤座 英之、颯川 晋、藤元 博行、 長谷川 友紀、原 勲	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	7
--------------------------	---

III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	13
------------------------	----

I. 総括研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
総括研究報告書

前立腺癌診療ガイドライン作成に関する研究

主任研究者	守殿 貞夫	神戸大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学分野	教授
分担研究者	大島 伸一	国立長寿医療センター	総長
	鈴木 和浩	群馬大学大学院医学系研究科 泌尿器病態学	教授
	平尾 佳彦	奈良県立医科大学泌尿器科学	教授
	赤座 英之	筑波大学医学専門学群外科学 (腎泌尿器科学・男性機能科学)	教授
	荒井 陽一	東北大学大学院医学系研究科泌尿・生殖器学	教授
	颯川 晋	東京慈恵会医科大学医学部泌尿器科学	教授
	藤元 博行	国立がんセンター泌尿器科	医長
	長谷川 友紀	東邦大学医学部公衆衛生学	助教授
	原 勲	神戸大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学分野	助教授

本研究は、近年、社会的な関心が急速に高まっている前立腺癌に対する治療法に関する一定のガイドラインの作成を目的とする。前立腺癌は一般国民にとってなじみのうすい疾患であるが、最近、多くの人々が罹患していたことが明らかにされ、国民的な関心事になっている。これらの報道の中で、前立腺癌が欧米では中高年男性の癌罹患率の第1位であることを知り、不安を抱えて医療機関を自発的に受診する中高年男性が、平成14年度末から急増している。しかしながら、一般国民の前立腺癌についての知識は他の生活習慣病や他臓器癌に比較して乏しく、また専門外の実地医家にとっても日常診療で遭遇する機会の少ない疾患であることから、医療現場においても混乱が見られる。

前立腺癌のスクリーニングには臓器特異性が高く診断精度に優れる前立腺特異抗原（PSA）の測定が大きな役割を果たしている。しかしながら、確定診断である超音波ガイド下系統的針生検に至るまでの系統だった指針は今まで作成されていない。従って、前立腺癌の診療を担当する専門医家集団として、日本泌尿器科学会は緊急に前立腺癌診療ガイドラインを作成し、前立腺癌に関する正しい知識を国民に啓発する大きな責務がある。又、一般国民と実地医家を対象にした明快な診療ガイドラインとその解説を、電子媒体を用いて公表することは前立腺癌の一般的な啓発に大きく寄与する。さらに前立腺癌の診療に携わる専門家を対象に、診療ガイドライン作成過程で系統的に収集・評価された文献等をエビデンス集として公表することは、中高年男性の健康増進を図る医療政策を推進する上でも貴重な資料になる。

A 研究目的

本研究は、国民および実地医家を対象にエビデンスに基づいた明快な前立腺癌診断ガイドラインを作成し、その病態と診断ならびに治療に関する一般的な知識の向上に寄与することを目的とする。近年、広く国民の関心を集めている前立腺癌は欧米においては男性がん罹患率の第1位であり、生活習慣の欧米化とともに、近年、わが国でも急速に増加しているが、国民ならびに実地医家の認識は必ずしも高くない。前立腺癌の診療に関する専門家集団である日本泌尿器科学会は、総力を結集して国内外のエビデンスを収集し文献の評価を行い、我が国の実状にあった明快な前立腺癌診療ガイドラインを早急に作成し、広く国民および実地医家の不安に応えることは緊急性の高い責務といえる。こうして医療の標準化と診療体系を確立させることにより医療経済効率を高める結果をもたらすと考えられ、社会的に極めて大きな意義がある。

B 研究方法

臨床疫学、診断法、外科療法、薬物療法、放射線療法、待機療法、緩和医療の分野別に精力的に活動している泌尿器科医に研究の分担を依頼しそれぞれの小班を作成する。欧米で既に一定の評価を得ている三つのガイドライン（NCI-PDQ、NCCN、EAU）を詳細に検討し、たたき台となるものを作成する。そして最新の文献および日本での特化した内容を盛り込むため Pub med を中心に前立腺癌の臨床試験・研究に関する論文を収集しそれぞれの文献を評価、構造化抄録を作成し、系統的な文献評

価を行う。すなわち統一フォーマットの文献評価票を用意し、全国の泌尿器科医の協力を仰ぎ、定められた期間内に各小班を中心に文献評価を行う。先に作成したたたき台となるガイドラインに関しこの文献評価を取り入れて改訂作業を行なう。

出来上がった基本案は日本泌尿器科学会でまず意見を求め、また近隣領域の学会ガイドラインとの整合性を調整することでより完成度を高め、我が国の現状に即した専門医家向けの診療ガイドラインを作り上げていく予定である。

（倫理面への配慮）

本研究は日本の標準となる前立腺癌に対する診療ガイドラインを作成することが目的で特定の医療活動を行なうものではない。また既に発表、刊行されている文献に関し系統的な文献評価を加えることが実際の作業となるため倫理面への配慮は不要と思われる。

C 研究結果

平成 15 年度前半において、分担研究者はそれぞれ担当する領域分野（臨床疫学、診断法、外科療法、薬物療法、放射線療法、待機療法、緩和医療）において積極的に活動している泌尿器科医ならびに関連領域の専門家を研究協力者として加えた小班を構成した。各小班において欧米で既に一定の評価を得ている三つのガイドライン（NCI-PDQ、NCCN、EAU）を詳細に検討し、たたき台となるものを作成し平成 16 年夏の班会議にて詳細に検討を加えた。ここで、日本の事情にあった疫学および最新の診療、研究情報を盛り込むなど細部に亘り意見を出しあうとともに、全

体の整合性も図るよう努めた。

次に、先に作成したたたき台をより完成したものへと改訂する作業が必要となってきた。主要な文献を Pub med 等のデータベースから検索するため、各分担研究者が文献検索に必要な臨床上の想定質問（クリニカルクエスチョン）およびキーワードの選定を行い、出揃ったキーワードをもう一度全員で検討した後に、本検索に特化したデータベースプログラムを作成し、検索を行った。検索された総文献数は 1 万弱となったが専門性の高い学術誌を限定することで、約 4000 件に絞り込むことができた。さらに各班にて抄録から文献の可否について検討したいただき重要と思われる論文を 1033 文献に絞り込んだ。これらの各文献について 46 施設 350 名のボランティアに依頼し（平成 16 年 11 月）それぞれの文献について構造化抄録を作成した（平成 17 年 2 月）。

この構造化抄録をもとに先に作成したガイドラインのたたき台となるものに加筆訂正を現在行っているところであり初稿を平成 17 年 6 月下旬までに完成させる予定である。同時にガイドラインの執筆形式につき先に選定したクリニカルクエスチョンを改変しより読者にわかりやすい内容のクエスチョンを作成した。

今後は作成された初稿を各種外部団体に評価していただき改正を加えた上で出版、インターネット上に上梓する予定である

D 考察

今後は作成されたガイドラインを学会内で公表し、広く意見を求め改訂作業

を行う。また関連学会（日本癌治療学会、日本放射線腫瘍学会）にも提示し、意見を求めるとともに公報活動を行う。これらは一般医家を対象としたガイドラインの作成であるが要約した形として国民向けのガイドラインを作成することも急務である。

さらに電子化の作業は不可欠である。こちらの方は日本医療機能評価機構の協力を得ながら、Minds のホームページ上での上梓を目指す。ガイドライン作成作業に用いたエビデンスはデータベース化し、国民の共通の財産としてのエビデンス集を作成し、電子媒体を通じて広く公表する。

E 結論

近年、前立腺癌への国民の関心度の高さは研究者自身肌身で日頃より感じる事であり、中高年男性の健康増進を図る国の医療政策に沿うためにも、日本泌尿器科学会が総力を挙げて基本案を一刻も早く作成・公表する必要があることは十分認識している。

一般国民と実地医家の認識の向上に役立つ明快な診療ガイドラインとその解説を、学会ホームページならびに電子媒体を用いて公表することで、前立腺癌の一般的な啓発に大きく寄与する。さらに前立腺癌の診療に携わる専門家を対象に、診療ガイドライン作成過程で系統的に収集・評価された文献等をエビデンス集として公表することで広く研究・診療の基礎資料として活用されることが期待される。

F 研究危険情報

特段報告する事項はない。

G 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H 知的財産権の出願・登録状況

特許出願、実用新案登録などの
予定は現在のところはない。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
服部 良平 小野 佳成 後藤 百万 吉川 羊子 吉野 能 加藤 真史 平林 聡 山田 伸 大島 伸一	腹腔鏡下前立腺全摘除術の検討	Japanease Society of Endourology and ESWL	17 (1)	77-81	2004
並木 俊一 伊藤 明宏 石戸谷 滋人 佐藤 信 斎藤 誠一 荒井 陽一 栃木 達夫 桑原 正明 庵谷 尚正 濃沼 信夫	前立腺全摘術施行症例における前立腺癌診断 後1年間の医療経済分析	泌尿紀要	50	71-75	2004
石戸谷 滋人 伊藤 明宏 佐藤 信 斎藤 誠一 荒井 陽一	特集 前立腺生検の最前線 東北大学におけ る初回生検、再生検の適応・方法	臨床泌尿器科	58(7)	509-512	2004
石戸谷 滋人	特集 前立腺癌をめぐる最新動向—早期診断 の重要性と治療の多様化をふまえて	Current Therapy	22(9)	85-87	2004
荒井 陽一 斎藤 誠一 並木 俊一 石戸谷 滋人 佐藤 信	特集 局所前立腺癌に対する外科療法	日本臨床	63(2)	261-266	2005
Namiki S, Tochigi T, Kuwahara M, Ioritani N, Yoshimura K, Terai A, Nakagawa H, Ishidoya S, Stoh M, Ito A, Saito S, Koinuma N, Arai Y.	Recovery of health related quality of life after radical prostatectomy in Japanese men: A longitudinal study.	Int J Urol	11(9)	742-749	2004

Ito K, Raaijmakers R, Roobol M, Wildhagen M, Yamanaka H, Schroder FH.	Prostate carcinoma detection and increased prostate-specific antigen levels after 4 years in dutch and japanese males who had no evidence of disease at initial screening.	American Cancer Society	1	242-250	2004
Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Takechi H, Kurokawa K, Suzuki K, Yamanaka H.	Cumulative probability of PSA increase above 4.0 NG/ML in population-based screening for prostate cancer	Int J Cancer	109	455-460	2004
Akaza H, Usami M, Hinotsu S, Ogawa O, Kagawa S, Kitamura T, Tsukamoto T, Naito S, Hirao Y, Murai M, Yamanaka H.	Characteristics of patients with prostate cancer who have initially been treated by hormone therapy in Japan: J-CaP Surveillance	Jpn J Clin Oncol	34(6)	329-336	2004
Takashima N, Miyayama N, Komiya K, Mori M, Akaza H.	Blood isoflavone levels during intake of a controlled hospital diet	J Nutr Sei Vitaminol	50	246-252	2004
Yamanaka K, Gleave ME, Hara I, Muramaki M, Miyake H.	Synergistic antitumor effect of combined use of adenoviral-mediated p53 gene transfer and antisense oligodeoxynucleotide targeting clusterin gene in an androgen-independent human prostate cancer model	Mol Cancer Ther.	Feb;4(2)	187-95	2005
Yao A, Harada M, Matsueda S, Ishihara Y, Shomura H, Takao Y, Noguchi M, Matsuoka K, Hara I, Kamidono S, Itoh K.	New epitope peptides derived from parathyroid hormone-related protein which have the capacity to induce prostate cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes in HLA-A2 ⁺ prostate cancer patients	Prostate	15;62(3)	233-42	2005

Miyake H, Hara I, Gleave ME, Eto H.	Protection of androgen-dependent human prostate cancer cells from oxidative stress-induced DNA damage by overexpression of clusterin and its modulation by androgen	Prostate	Dec1;61(4)	318-23	2004
Hara I, Murakami M, Kagawa K, Sugimura K, Kamidono S, Hishikawa Y, Abe M.	Experience with conformal proton therapy for early prostate cancer	Am J Clin Oncol	Aug;27(4)	323-7	2004
Yao A, Harada M, Matsueda S, Ishihara Y, Shomura H, Noguchi M, Matsuoka K, Hara I, Kamidono S, Itoh K.	Identification of parathyroid hormone-related protein-derived peptides immunogenic in human histocompatibility leukocyte antigen-A24 ⁺ prostate cancer patients	Br J Cancer	Jul19;91(2)	287-96	2004
Hara I, Kawabata G, Miyake H, Nakamura I, Hara S, Okada H, Kamidono S.	Comparison of quality of life following laparoscopic and open prostatectomy for prostate cancer	J Urol	Jun;169(6)	Aug.45	2003
Miyake H, Hara I, Eto H.	Prediction of the extent of prostate cancer by the combined use of systematic biopsy and serum level of cathepsin D	Int J Urol	Apr;10(4)	196-200	2003
原 勲	前立腺癌に対する待機療法	臨床泌尿器科	第58巻13号	991-998	2004

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

原著論文

服部良平 小野佳成 後藤百万 吉川羊子 吉野 能 加藤真史 平林 聡 山田 伸
大島伸一

腹腔鏡下前立腺全摘除術の検討

要旨 限局性前立腺癌症例に対し、骨盤内リンパ郭清及び腹腔鏡下根治的前立腺摘除術を70例に行った。初期の10例は経腹的到達法で行い、以後の60例では後腹膜的到達法にて施行した。術前病期はT1b 5例 T1c 28例 T2 32例 T3 5例であった。術前に内分泌治療を行った例が22例あり、TUR-Pや被膜下前立腺摘除術を行っていた症例が9例あった。開創手術に変更された例は経腹的到達法で2例(出血1例、吻合困難1例)あり、後腹膜的到達群では8例(吻合部の過緊張3例、直腸損傷2例、出血3例)あった。平均出血量、手術時間は経腹的到達法、後腹膜的到達法でそれぞれ859, 769mlであり、平均手術時間は8.1, 6.4時間であった。尿道カテーテル平均留置期間はそれぞれ17, 13日であった。術前のTURや内分泌治療は出血量、手術時間に影響を与えなかった。病理診断にてリンパ節転移が1例、ew陽性が17例にみられた。

Abstract We report the clinical results of laparoscopic

radical prostatectomy for localized prostate cancer. Since 1999 we performed laparoscopic radical prostatectomy on 10 patients in transperitoneal approach and on 60 patients in retroperitoneal approach. Ten patients were converted to open procedure. The average operative time and bleeding volume were 8.1 hours and 859ml in the transperitoneal group, and 6.4 hours and 769ml in the retroperitoneal group. The operative time and bleeding volume were not influenced by neither previous TUR-P or preoperative endocrine therapy. The histological examination revealed positive surgical margin in 17 patients and lymph node metastasis in one patient.

Key words : Laparoscopic surgery, Radical prostatectomy, Prostate Cancer

服部良平・小野佳成・後藤百万・吉川羊子・吉野 能・加藤真史・大島伸一：名古屋大学医学部泌尿器科学
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65
TEL 052-744-2985 FAX 052-744-2319
平林 聡：成田記念病院泌尿器科
山田 伸：岡崎市民病院泌尿器科
Ryohei Hattori・Yoshinari Ono・Momokazu Gotoh・Yoko Yoshikawa・Shinichi Ohshima：Department of Urology, Nagoya University School of Medicine
Satoshi Hirabayashi：Department of Urology, Narita Memorial Hospital
Shin Yamada：Department of Urology, Okazaki City Hospital
論文受領日，2003年6月9日；論文採用日，2004年1月8日

緒言

前立腺癌に対する腹腔鏡下根治的前立腺摘除術は米国で最初に行われ¹⁾、1998年以降フランスを中心にヨーロッパで盛んに行われている。1999年12月よりわが国でもいくつかの施設で本手術が行われるようになりつつある。手術の方法は多くの施設で経腹到達法にて行われているが、われわれは2000年6月より後腹膜的到達法を採用し²⁾現在までに合計70例に行ってきた。われわれが行ってきた腹腔鏡下根治的前立腺摘除術について経腹的到達法による初期の例と比較しながら現在行っている後腹膜的到達法による症例を

Table 1 対象

	経腹的到達法	後腹膜的到達法
期間	1999.12-2000.6	2000.6-2003.2
症例数	10	60
年齢	72±6	67±6
術前病期		
T1b		5
T1c	7	21
T2	3	29
T3		5
術前内分泌治療	2	20
術前前立腺手術		9

中心に報告する。また本手術に影響を及ぼすと考えられる術前内分泌療法やTUR-Pの既往の影響などについても検討した。

対 象

腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術の対象としたのは限局性前立腺癌症例で、PSが1以下で腹腔鏡下手術及び、前立腺全摘除術に耐えられると診断し、informed consentの得られた患者を対象とした。術前の内分泌療法の有無、TUR-Pの有無については本手術の適応から除外することはしなかった。

腹腔鏡下前立腺全摘除術は1999年12月から2003年2月までに70例に行った。初期の10例は経腹的到達法にて施行し³⁾、以後の60例は後腹膜的到達法にて行った。術前臨床病期はT1b 5例、T1c 28例、T2 32例及びneoadjuvant therapyを行い手術可能と判断したT3 5例であった。術前22例(31%)にホルモン療法が1~9ヶ月間に渡って行われていた(Table 1)。

方 法

A. 手術方法

①操作孔の位置及び体位

体位は仰臥位で頭低位として適宜手術台を左右に回転して手術を行った。経腹的到達法群では正中臍下(A)にオリジン社製バルーン付き12mmトロカールを挿入、内視鏡用操作孔とした。正中、恥骨上2cm(B)に10mmトロカールを、McBurney点(C)及びそれと正中線対称点(D)に10mmトロカールを穿刺、挿入した。5mmトロカールをA、Cの中点Eに挿入した(Fig.1)。

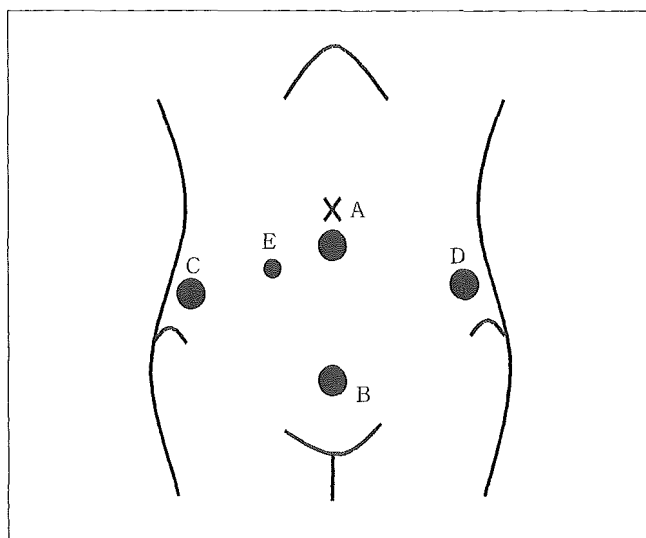


Fig.1 操作孔の位置

後腹膜的到達法群では正中臍下(A)に約3cmの切開を加え、腹直筋後鞘と腹膜の間を足方に剥離し用手的に膀胱前腔へ至った。Nephroscopeにつけた手術用手袋に生理食塩水1,000mlを注入し、balloon dilation法にて前立腺、膀胱前腔と側面に操作腔を作成し、経腹的到達法群と同様にA、B、C、D、Eにトロカールを挿入、操作孔とした。

②経腹的到達法

閉鎖リンパ節の郭清を行った後、基本的にはMontsouris法⁴⁾に準じ、精嚢を剥離し、膀胱前腔を剥離後陰茎背静脈を処理、膀胱頸部を切開し、順行性に前立腺を剥離した。われわれが若干の工夫を加えた点は手術中に尿管損傷を防止し、前立腺と膀胱頸部の切離操作を容易にする目的で術前にDouble J catheterを挿入したことである。それ以外には陰茎背静脈の処置にendoscopic staplerを用いたことであった。

③後腹膜的到達法

i)膀胱前腔の剥離、陰茎背静脈の処理

経腹的到達法と同様に閉鎖リンパ節郭清を行った後、膀胱及び前立腺を左右に圧排しながら前立腺側面を剥離し、内骨盤筋膜を露出した。前立腺尖部側面の遊離を足方にすすめ、両側よりそれぞれ陰茎背静脈(DVC)、尿道、括約筋を視認した。恥骨前立腺靱帯を恥骨に近い部位で切断後、静脈と尿道及び前立腺尖部の間を剥離、遊離した。endoscopic staplerでDVCを挟み切断した。尿道内には尿道カテーテルが入れているためendoscopic staplerはこれを挟むことはない。

ii) 膀胱頸部の切開

2本の鉗子で前立腺，膀胱を左右から圧排しながら前立腺，膀胱の移行部を確認し，輪状になった膀胱頸部の筋線維を確認しながら膀胱頸部をできるだけ温存するように膀胱頸部前壁を3時から9時方向まで切離し，膀胱内の尿道カテーテルを確認した．バルーンを縮小させ，操作孔(B)からの把持鉗子でこれを把持し腹壁方向へ牽引して前立腺を持ち上げるようにして，尿道の背側壁を切離した．

iii) 精嚢の剥離及びDenonvillier筋膜切開

尿道カテーテルの先端に予めつけた糸を操作孔の外側から出しこれを牽引することにより，前立腺をさらに腹側に持ち上げ膀胱をflexible retractorで背側へ圧排し，切開部を腹背方向へひろげた．精嚢腹側の組織を剥離すると正中に精管膨大部が露出される．左右精管を剥離後超音波メスにて精管膨大部より3~4cm末梢側で凝固切断した．次いで精管膨大部の外側にある精嚢を剥離鉗子，超音波メスを使って周囲組織より切離した．尖刀を用いてDenonvillier筋膜を切開し，前立腺尖部方向へ前立腺後面と直腸前面を遊離した．

iv) 尿道切断及び前立腺側面の処置

前立腺の牽引を中止し，再び前立腺尖部に移り，前立腺を頭側に牽引して前立腺被膜に沿って剥離を進め尿道前立腺移行部を明らかとした後に，尖刀を用いて鋭的に尿道壁を切開し，つづいて尿道後壁を切離した．尿道周囲の直腸尿道筋，神経血管束は超音波メスにて凝固，切離し，前立腺を遊離した．今回検討した症例では，神経温存手術は行わなかった．

v) 尿道膀胱吻合

当初は3-0マクソン糸で3時から9時までの後壁は連続縫合，10時から2時までは4点で結節縫合をした．47例目以降では縫合は2本の3-0マクソン糸を2本結んで30cmの1本の両端針として6時からそれぞれ2本の針で3時及び9時方向へ連続縫合にて後壁を縫合し，さらに続けて前壁を縫合している．縫合終了後，尿道カテーテルから生食水を200ml注入し，縫合部からの漏れの有無を確認し場合によっては縫合を追加している．

B. 検討方法

①初期の経腹的到達法群と，最近の後腹膜的到達法で手術成績と，合併症について検討した．

Table 2 合併症

		経腹的到達法	後腹膜的到達法
開創手術に変更		吻合困難 1 出血 1	直腸損傷 2 吻合困難 3 出血 3
合併症	直腸損傷		2
	膀胱損傷		1
	lymphocele		4
	創感染		2
	水腎症		2
	閉鎖神経損傷		1
	操作孔ヘルニア	1	

②手術成績について以下のように解析した．

- i) 初期の経腹的到達法群と，最近の後腹膜的到達法で手術時間，出血量，尿道カテーテル留置期間について比較した．
- ii) 術前に前立腺肥大症に対する手術を行っていた症例と行わなかった症例，術前に内分泌療法を行った症例と行われなかった症例で出血量，手術時間について比較検討した．

③全例で病理結果について検討した．

統計学的分析は対応のないt検定を使用し，p<0.05を有意とした．

結 果

A. 手術成績

開創手術に変更した例は経腹的到達法では中心静脈からの出血がコントロールできなかった1例と尿道膀胱吻合が困難であった1例であった．後腹膜的到達法では直腸損傷を合併した2例と，緊張が強く膀胱を尿道側へ授動できず，尿道膀胱吻合が困難であった3例であった．また，高度の肥満症例や恥骨の張り出しが強く操作腔の十分な確保ができなかった例で開創手術に切り替えたものが3例あった．

合併症は経腹的到達法群にて1例で操作孔ヘルニアを合併したため，4術後日に開腹手術を行った．後腹膜的到達法では12例にみられ，詳細はTable 2に示した．膀胱損傷例は鏡視下に縫合を行い修復した．lymphocele例と水腎症例は保存的治療にて改善した(Table 2)．

B. 手術成績の解析

①手術時間，出血量，バルーン留置期間

Table 3に手術時間、出血量、バルーン留置期間を示したが、手術時間はさらにリンパ節郭清時間、前立腺摘除時間、尿道膀胱吻合時間に細分した。全例リンパ節郭清を施行し、後腹膜到達法では後腹膜腔作成時間も加わり、後腹膜的到達群での手術時間では平均6.4時間であり、4時間以内で終えた例は2例のみであった。経腹的到達法で手術時間、リンパ節郭清時間、前立腺摘除時間が有意に長いのはこれらが初期の10例であったためと考えている。尿道膀胱吻合についてもlearning curve effectや連続縫合の導入などにより最近の症例では縫合時間は1時間以内に短縮され、尿道カテーテル留置期間も約1週間と短くなっている。

②既往手術、術前内分泌治療

前立腺肥大症に対する手術の既往のあった症例は9例あり、1例は被膜下前立腺摘出術を行っていた症例で前立腺周囲に強度の癒着を認め手術時間が12.6時間要し、術前TUR-Pを行っていた症例は8例であった。これら9例では出血量が多く、手術時間、前立腺摘除時間が長くなる傾向がみられたが、有意差は認められなかった(Table 4)。

術前の内分泌療法と出血量、手術時間についてもTable 5に示した。術前の内分泌療法の影響はみられず、むしろ内分泌療法群の方が良好な結果であった(Table 5)。

C. 病理結果

病理検査結果をTable 6に示した。摘出前立腺重量は8~80g、平均36gであった。摘出リンパ節は右4.2個、左3.9個、リンパ節転移陽性は1例にみられた。術前内分泌治療にて摘出標本中に腫瘍がみられなかったpT0が5例に、ew陽性例は17例(24%)にみられた。PSA再発はpT2 44例中1例(2.2%)、pT3a 17例中3例(18%)、p T3b 4例中1例(25%)で術後9~19ヶ月でみられた。

考 察

腹腔鏡下前立腺全摘除術はフランスを中心にヨーロッパでは盛んに行われ、すでに5,000例を超えている。米国でも最近では手術用ロボットを用いてなされ⁹⁾、少しずつ広まりつつある。わが国ではまだ欧米と比較すると症例数は少なく、限られた施設でしか行われていないが、手術方法も確立し症例数が増加しつつあり、500例に達すると推察される。

Table 3 手術成績

	経腹的到達法	後腹膜的到達法	有意差
出血量(ml)	859±94	769±765	0.22
手術時間(時間)	8.1±1.3	6.4±1.5	<0.01
リンパ節郭清時間	1.8±0.9	1.0±0.3	<0.01
前立腺摘除時間	2.5±0.9	2.2±0.92	<0.05
尿道膀胱吻合時間	2.3±0.8	1.8±0.8	0.06
バルーン留置期間(日)	17.3±12	12.9±9.2	0.23

Table 4 術前 前立腺手術の影響

前立腺既往手術	有	無	有意差
症例数	9	71	
出血量(ml)	863±875	770±777	0.74
手術時間(時間)	7.5±2.5	6.5±1.4	0.08
前立腺摘除時間	2.7±1.4	2.1±0.8	0.07

Table 5 術前内分泌療法の影響

術前内分泌治療	有	無	有意差
症例数	22	48	
出血量(ml)	631±393	856±912	0.26
手術時間(時間)	6.3±1	6.8±1.8	0.26
前立腺摘除時間	2.2±1.1	2.3±0.8	0.81

Table 6 病理結果

摘出前立腺重量	36±16g(8~80g)		
摘出リンパ節数			
右/左	右 4.2±2.0	左 3.9±1.9	
pT0	5例		
pT2	44例⇒1例	PSA再発(12M)	
pT3a	17例⇒3例	PSA再発(9, 10, 19M)	
pT3b	4例⇒1例	PSA再発(10M)	
ew+	17例		
	側壁	陽性	17例
	尿道端	陽性	3例
	膀胱端	陽性	4例

われわれは初期の10例を除き後腹膜的到達法で行っている。後腹膜的到達法による利点は従来の開放手術で行われる恥骨後式根治的前立腺摘除術と同様の方法で、後腹膜のみの操作で手術操作が行えることである。そのため、腹腔内手術既往の影響を受けることがなく、腸管への手術合併症が少ない。

後腹膜的到達法の難点の一つは精嚢の遊離操作である。経腹的到達法では腹腔内から精嚢を同定し遊離するが、後腹膜到達法では前立腺膀胱移行部を切開後に切開部より精嚢に到達するが、われわれは膀胱頸部前壁を切離した後、尿道カテーテルを腹壁方向へ牽引して前立腺を持ち上げ、膀胱を背側に圧排して前立腺と膀胱頸部のスペースから精管膨大部、精嚢の遊離を行い、この問題を解決している。

経腹的操作では、腹膜を膀胱の頭側で切開するため、膀胱の頭側への緊張が緩和され尿道膀胱吻合が容易になる。一方、後腹膜的到達法では特に前立腺が大きい場合などに膀胱が頭側に位置し尿道膀胱吻合部の緊張のため吻合が困難な症例がある。3例で吻合困難のため開創術に変更した。この問題も切開部で臍索を切離し膀胱頂部と腹膜から遊離しておくこと、十分膀胱側方の腹膜を腹壁より剥離しておくこと尿道膀胱吻合を連続吻合で行い、結紮時に膀胱を足方に圧排し、吻合部に緊張がかからないようにすることで対処している。

前立腺肥大症の手術既往のある症例のうち、被膜下摘除術を行った症例では周囲との強度の癒着を認め、腹腔鏡下操作がきわめて困難であったが、TUR-Pを行った症例では前立腺手術の既往のない症例と比較して手術時間、出血量と有意差はみられなかった。TUR-Pで特別な合併症がなければ腹腔鏡下手術への影響は少ないものと考えられた。また、術前内分泌療法を行った症例では前立腺周囲の癒着、特に精嚢周囲に癒着がみられることはしばしば経験するが、今回の検討では術前に内分泌療法を行った症例の方が、手術時間が短く、出血量が少なかった。これは内分泌治療により前立腺体積が縮小したことや、後腹膜的到達法では精嚢の剥離操作を前立腺を腹側に大きく持ち上げたあとに行うため、精嚢の遊離が容易になった等の可能性が考えられる。

今回検討した病理結果であるが、70例中では断端陽性例が17例(28%)にみられ、T1、T2症例の中では65例中13例(20%)が断端陽性であった。術前内分泌療法を行っている症例が22例(31%)であったこと、神経温存手術を行った症例はなかったことなど単純な比較はできないが開創手術で報告されている^{6),7)}断端陽性率に比べ大きな差はみられなかった。Fromontら⁸⁾は腹腔鏡下根治的前立腺摘除術では細部にわたり観察が可能であるため、断端陽性率が低下するのではないかと述べているがこれを支持する結果であった。

腹腔鏡下根治的前立腺摘除術は前立腺遊離方法、尿道膀胱吻合方法が確立されてきており、Rassweilerら⁹⁾は最近の腹腔鏡下手術例を開放手術例と比較し、手術時間、尿道カテーテル留置期間は同等で、出血量は少ない傾向がみられたと報告している。Guillonneauら¹⁰⁾は最近の症例では腹腔鏡下では手術時間は3時間以内であり、腹腔鏡下手術では拡大して細部まで観察されうることから、神経温存が容易になると報告している。本手術ははじまってから5年経過

しており、多くの症例を経験している施設では手術手技的には開放手術と同等の段階に到達していると考えられる。今後は尿失禁などの術後のQOLとPSA再発を含めたcancer-controlについて開創前立腺手術との比較検討を行うことが必要であろう。

文 献

- 1) Schuessler WW, Schelam PG, Clayman RV (1997) Laparoscopic radical prostatectomy : initial short-term experience. *Urology* 50:854-857
- 2) 服部良平, 小野佳成, 後藤百万, 他(2002)腹腔鏡下前立腺摘除術(後腹膜到達法). *臨床泌尿器* 56:1191-1198
- 3) 服部良平, 小野佳成, 後藤百万, 他(2001)腹腔鏡下前立腺全摘除術-10例の検討-. *日泌尿会誌* 92:603-608
- 4) Guillonneau B, Vallancien G (2000) Laparoscopic radical prostatectomy : the Montsouris experience. *J Urol* 163:418-422
- 5) Tewari A, Peabody J, Sarle R (2002) Technique of da Vinci robot-assisted anatomic radical prostatectomy. *Urology* 60:569-572
- 6) Bianco FJ, Grignon DJ, Sakr WA (2003) Radical prostatectomy with bladder neck preservation : impact of a positive margin. *Eur Urol* 43:461-466
- 7) Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EG (1997) Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 50:733-739
- 8) Fromont G, Guillonneau B, Validier P (2002) Lapa-ros-copic radical prostatectomy: Preliminary path-ologic evaluation. *Urology* 60:661-665
- 9) Rassweiler J, Seemann O, Schulze M (2003) Lapa-ros-copic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 169:1689-1693
- 10) Widmer H, Bermudes H, Guillonneau B (2003) How to save time during laparoscopic radical prostatectomy: be will assisted. *J Urol suppl* 169:249

前立腺全摘術施行症例における前立腺癌 診断後 1 年間の医療経済分析

東北大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野 (主任 : 荒井陽一教授)

並木 俊一, 伊藤 明宏, 石戸谷滋人
佐藤 信, 斎藤 誠一, 荒井 陽一

宮城県立がんセンター泌尿器科 (院長 : 桑原正明)

栃木 達夫, 桑原 正明

仙台社会保険病院泌尿器科 (部長 : 庵谷尚正)

庵 谷 尚 正

東北大学大学院医学系研究科医療管理学分野 (主任 : 濃沼信夫教授)

濃 沼 信 夫

THE PERIOPERATIVE CHARGE EQUIVALENCE OF RADICAL PROSTATECTOMY WITH 1-YEAR FOLLOW UP SINCE THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Shunichi NAMIKI, Akihiro ITO, Shigeto ISHIDOYA,
Makoto SATOH, Seiichi SAITO and Yoichi ARAI

From the Department of Urology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Tatsuo TOCHIGI and Masaaki KUWAHARA

From the Department of Urology, Miyagi Cancer Center Hospital

Naomasa IORTANI

From the Department of Urology, Sendai Shakaihoken Hospital

Nobuo KOINUMA

From the Department of Health Administration and Policy

We assessed the 1-year charges in the group of patients undergoing radical prostatectomy and the changes in hospital costs and resource use following implementation of a clinical care path. A total of 69 consecutive men treated with radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer were enrolled in the study. Hospital and outpatient records were analyzed for each patient in regard to preoperative, operative and postoperative charges of a 12-month period. Parameters included number of encounters, diagnostic and therapeutic interventions, hospitalization and operative charges, and follow-up visits, diagnostic tests and interventions for 1 year.

The mean first-year cost of treatment with radical prostatectomy for localized prostate cancer was 144×10^4 yen. The increases in the first-year cost with higher prostate specific antigen (PSA) level for the diagnosis level appeared to primarily be associated with increased inpatient resource use and greater use of hormonal therapy. Length of the stay in a hospital significantly influenced the first-year cost. After implementation of the radical prostatectomy care path hospital costs decreased by 30% (66×10^4 yen vs 46×10^4 yen), total costs decreased 40% (190×10^4 yen vs 113×10^4 yen) and length of hospital stay decreased by 56% (37.0 vs 16.6).

The first-year costs with radical prostatectomy are influenced greatly by the hormonal therapy and the number of hospital days. By standardizing preoperative and postoperative management for patients undergoing radical prostatectomy, significant savings can be achieved toward shorter hospital stays and lower hospital costs.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 71-75, 2004)

Key words: Prostate cancer, Prostatectomy, Cost, Fees and charges, Clinical care path

緒 言

優れた腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 (PSA) の有用性と経直腸的超音波断層法 (TRUS) 下生検法の確立により, 前立腺癌の診断精度は飛躍的に向上した. なかでも根治可能な限局性癌の頻度が急増している. 前立腺全摘術は前立腺癌に対する根治療法の一つであり, わが国においても最近10年間で手術療法を行う機会が年々増加している¹⁾. 癌治療のエンドポイントは生存期間の延長はもちろんであるが, それと同時に患者の quality of life (QOL) の向上, また医療財源の逼迫により, 費用効果を考慮することが要請されている. 本研究は前立腺癌治療におけるアウトカム評価として, QOL 評価と経済分析とを統合した総合的な評価法の開発を目的とする. 今回われわれは前立腺全摘術1年間にかかる費用を計算し様々な方面より医療経済的效果を検討した. またクリニカルパス (以下パス) を導入した施設においてはパス導入前後においてその効果および影響に関しても合わせて検討したので若干の文献的考察を加え報告する.

対 象 と 方 法

2001年4月~2002年7月までに東北大学泌尿器科および関連2施設において局所前立腺癌と診断し恥骨後式前立腺全摘除術が施行され, 医療費の計算できた69例を対象にした. 経済評価は初診時から外来での診断および治療, 入院手術, 退院後フォローアップまで1年間にかかった直接医療費を診療報酬明細書より各々の症例ごとに計算した. なお, 各群における医療費の統計的有意差の検討には一元配置分散分析 (one-factor ANOVA) を用い, 有意差は $p < 0.05$ とした.

結 果

1. 対象患者の概要

69症例の臨床的背景を示した (Table 1). 年齢は55~77歳 (中央値67歳), 診断時の PSA は 4.3~80

Table 1. Patient clinical characteristics of 69 men

診断時の年齢 (歳)	
平均値±標準偏差 (範囲)	67.1±5.6 (48-77)
中央値	67
臨床病期	
T1	39
T2	26
T3	4
診断時の PSA (ng/ml)	
平均値±標準偏差 (範囲)	13.8±12.6 (4.3-80)
中央値	13.4
生検標本の Gleason score	
6以下	33
7以上	36
Neoadjuvant therapy	30
LH-RH 製剤+抗アンドロゲン剤	22
LH-RH 製剤	7
抗アンドロゲン剤	1
Adjuvant therapy	6
LH-RH 製剤+抗アンドロゲン剤	2
LH-RH 製剤	2
抗アンドロゲン剤	1
放射線療法	1

表の数字は症例数.

ng/ml (中央値 13.4 ng/ml) であった. 年齢は48~77歳 (中央値67歳), 診断時の PSA は 4.3~80 ng/ml (中央値 13.4 ng/ml) であった. Neoadjuvant therapy は30名 (43.4%) に施行していた. また adjuvant therapy は6例 (内分泌療法5例, 放射線療法1例) 行われており, いずれも術後に PSA failure をきたした症例であった.

2. 医療費の検討

全体の平均の医療費は1,436千円で入院費用は1,228千円で全体の約85%を占めていた (Table 2). そのうち手術は450千円 (31%) であった. 外来費用は208千円 (14.5%) であった. さらに adjuvant therapy をしていない63例について neoadjuvant 療法施行群 (n=27) と未施行群 (n=36) に分けて比較してみる

Table 2. First-year treatment costs for major components of care of 69 men

	全症例 (n=69)	NHT (-) (n=36)	NHT (+) (n=27)	p value NHT(+) vs NHT (-)
	平均±標準偏差	平均±標準偏差	平均±標準偏差	
外 来				
投薬料	36,870± 68,009 (2.6)	4,749± 12,578 (0.4)	91,010± 89,592 (5.6)	<0.0001
注射量	47,057± 86,957 (3.3)	156± 303 (0.01)	112,582± 93,707 (6.9)	<0.0001
外来費用合計	208,258±170,645 (14.5)	139,534±109,846 (11.6)	314,683±206,849 (19.2)	<0.0001
入 院				
手術・麻酔料	450,088± 67,506 (31.3)	434,226± 51,688 (36.1)	466,878± 66,419 (28.6)	0.031
入院管理料	521,416±225,596 (36.3)	445,677±133,522 (37.0)	560,954±204,909 (34.3)	0.0082
入院費用合計	1,228,132±458,794 (85.5)	1,064,948±199,577 (88.4)	1,320,372±366,250 (80.8)	0.0006
請求総額	1,436,390±534,460	1,204,482±220,155	1,635,054±449,384	<0.0001

単位: 円, NHT: neoadjuvant hormonal therapy, () 内は請求総額に占める割合 (%).

Table 3. Neoadjuvant or adjuvant therapy in relation to preoperative PSA

診断時の PSA (ng/ml)	Neoadjuvant therapy-Adjuvant therapy				計
	無-無	有-無	無-有	有-有	
<10	25	10	2	0	37
10-20	9	8	2	0	19
>20	0	11	1	1	13

表の数字は症例数.

と外来では主に投薬および注射料において neoadjuvant 施行群が有意に費用がかかっていた ($p < 0.0001$). また手術・麻酔料や入院管理料をふくめた入院費合計においても neoadjuvant 施行群が高額になっており ($p = 0.036$), 請求総額は neoadjuvant 施行群が約40万円程に高くなっていった (1,653千円 vs 1,204千円, $p = 0.00013$).

診断時の PSA 値と内分泌療法との関係をみると PSA 値が高い程, neoadjuvant 療法を施行している傾向が見られた (Table 3). このことを医療費の面より検討してみると診断時の PSA 4~10 ng/ml 群 ($n = 37$) が 1,279千円, 10.1~20 ng/ml 群 ($n = 19$) が 1,315千円, PSA 20.1 ng/ml 以上群 ($n = 13$) が 1,852千円であり, 医療費は PSA が高くなるほど有意に高額であり ($p = 0.0019$), その差は主に内分泌療法による注射および投薬によるものと入院管理料が原因であった (Table 4).

在院日数は 8~86日 (中央値27日) だった. また年齢が高くなるにつれて在院日数の延長が見られた (Table 5). 年齢別の医療費の検討では50歳代 ($n = 6$) が 1,188千円, 60歳代 ($n = 37$) が 1,377千円, 70歳代 ($n = 26$) が 1,489千円であり, 高齢になるほど医療費が高くなる傾向が認められた (Table 6). 特に70歳代群では50歳代群に比較し有意に高額となっていた ($p < 0.05$). 在院日数が20日以内, 21~30日, 31日以上の群でそれぞれ1,096千円, 1,394千円, 1,819千円

となっており在院日数の減少が医療費の削減に大きく影響していた (Table 7).

3. パス導入と医療費

今回調査対象になった3施設のうち1施設が2002年4月以降パスを導入していた (Fig. 1). そこでパスを使用していないA, B各施設別およびパスを使用しているC施設においてパス使用前後の在院日数を比較してみた. A施設, B施設はそれぞれ27.8日, 35.4日であった. C施設ではパス導入前は37.0日であったのに対しパス導入後は16.6日と56%の短縮を認めた. さらに2002年7月以降は12.4日となっていた. このC施設で医療費の検討の検討ではパス導入前では1,897千円, パス導入後は1,133千円と40%の削減となった. 各項目別に見ると施行後は投薬料70%減, 注射料89%減, 検査・画像診断料48%減, 手術麻酔料16%減, 入院管理料30%減であった.

考 察

近年, 日本の医療においても社会経済環境の悪化から在院日数に対する医療報酬上の評価といった政策誘導が行われ, 欧米と同様に DRG/PPS (diagnosis related group/prospective payment system) の施行も視野に入れた医療制度改革が進行している. また従来行われていた医師主導の閉鎖的かつ主観的な医療から, EBM (evidence based medicine) を原則とした透明性の高い医療が求められるようになった. これらのことから医療の質と経済効率の管理は医療者にとって今後避けて通れない問題である.

今回の結果から前立腺全摘術において診断時より1年間にかかった直接医療費は初期の治療法と在院日数に大きく影響をうけていた. すなわち PSA が高い症例ほど high stage である可能性があり, その結果 neoadjuvant 療法や術後の PSA 再発に伴う放射線療法や内分泌療法の追加が行われ, 症例によっては再入院となっていた. したがってより早期の診断および治

Table 4. First-year treatment costs stratified by PSA level at diagnosis

Group	I	II	III	p value (ANOVA)
PSA (ng/ml)	<10	10-20	>20	
患者数	37	19	13	
外 来				
平均投薬料	12,231	72,269	59,631	0.0021*
平均注射料	21,396	61,698	100,145	0.0078†
平均外来費用合計	155,733	238,313	266,730	0.021‡
入 院				
平均手術・麻酔料	436,490	423,512	498,408	0.014‡
平均入院管理料	482,967	499,840	666,552	0.031‡
平均入院費用合計	1,114,346	1,150,137	1,585,478	0.0027‡
平均請求総額	1,279,331	1,315,374	1,852,208	0.0019§

単位: 円. * I $p < 0.05$ vs II/III, † I $p < 0.05$ vs III, ‡ I $p < 0.07$ vs III, § I/II $p < 0.01$ vs III.