

本邦，前立腺癌症例に対する根治的前立腺全摘の
可能性と限界

藤元博行

金原出版

本邦, 前立腺癌症例に対する根治的前立腺全摘の可能性と限界

藤元博行*

はじめに

局所前立腺癌に対する根治的治療を取り巻く状況は大きく変化し, 前立腺全摘においても腹腔鏡下前立腺全摘, あるいは会陰式前立腺全摘など前立腺全摘のオプションも増え, 放射線治療では小線源療法, 3D-CRT, IMRT, 重粒子線, 陽子線などの新しい技術も台頭してきている。いろいろな治療のモダリティが存在することは, 症例により選択可能な治療法の幅が広がったことを意味し, 望ましいことではあるが, 治療者側にとってみればどのような治療法を勧めるべきか, 確かに「棲み分け」が可能か, 可能ならばどのようなポイントによるのが問題となってきた。

現在, 局所前立腺癌の治療選択に必要なポイントとしては, 根治性, 若年者では将来の安全性を考慮する必要性, 手術療法においては, より確実かつ低侵襲な手術法を確立すること, 局所進行癌に対しても手術療法の適応と限界を理解することではと考えている。本稿では局所前立腺癌を取り巻く現状, 問題意識を概説し, 前立腺癌の治療を行う放射線科医にとって有用な, あるいは注意が必要な情報を提示し, 最後に我々が取り組んできた局所進行前立腺癌に対する治療成績を供覧した。

1. 局所前立腺癌に対する前立腺全摘への認識

現在, T1c~T2b (organ confined disease : OCD) N0M0前立腺癌に対して泌尿器科医は前立腺全摘を行うことが最も根治的であると信じている¹⁾。一方, T3以上の局所進行前立腺癌に対してはもはや手術の適応はないと考えられている^{2,6)}。OCDに対する前立腺全摘では術前病期診断の脆弱性から2~30%のunder/over estimationが起こり⁷⁾, このことも相まって, 本来, 切除により根治が得られると想定されるOCD前立腺癌でも術後PSA failureが起こることは周知の事実である。そもそもこの手術は1982年にWalsh⁸⁾らが勃起神経の走行を解析し確実な静脈叢の処理, あるいは神経温存が可能な手術として確立した。

しかしOCDに対する前立腺全摘でもPSA failureをきたすことから3カ月程度内分泌療法を先行させることでdownstaging, つまり2~3割のunderstagingされたT3前立腺癌がこの術前治療により前立腺外の浸潤が消滅し, 前立腺全摘の成績が向上するのではと考えられたが, ランダム化試験の後, その効果は否定された⁹⁻¹⁴⁾。したがって最近では前立腺全摘の適応としては, よりlow PSA, low Gleason, low stageの前立腺癌を適応とすべきであるという認識が米国を中心として広まっており, その概念がそのまま本邦でも適応されているように思われる。

* H. Fujimoto 国立がんセンター中央病院泌尿器科
[索引用語: 局所前立腺癌, 根治的前立腺全摘]

ところでこのようなデータを解釈する際に注意が必要ではと考えている。米国を中心として膨大な前立腺全摘に関する治療成績が発表されているが、その多くは神経温存手術によるものであり、神経を温存しない前立腺全摘に関する治療成績の発表は少ない。米国では性機能障害を回避できるかが治療方針決定の大きな要因となっていると想定され、手術療法の多くは神経温存が可能な症例のみ施行されているものと思われる。一方、本邦の癌に対する国民感情としては「癌」は「死の病」であり、「そこから生還するには手術ができるかどうか」、つまり「手術できない＝手遅れ」と短絡的に結びつく傾向があるように思われる。また性機能障害が精神的負担になりにくいという国民性もあるように思われる。

したがって筆者自身は本邦における前立腺全摘に求められるものとして、なによりも根治性が求められ、早期癌に対しては当然のこととしても、T3などのある程度の進行癌でも手術療法により根治が可能な病態があるとする、このような症例にこそ、外科的治療により根治を目指すこと本邦の前立腺癌患者がもとめている点ではと考える。さらに外科的治療に求められるものとしては、低侵襲性、術後morbidityの最小化、つまり尿の禁制のみではなく、より自然な排尿が可能な手技が求められ、希望する症例に対する性機能温存がポイントとなるのではと考えている。

2. 前立腺癌の局在

前立腺全摘を施行する際のみならず、放射線治療を考える上でも前立腺癌の局在を理解することは治療の正否にかかわる重要な問題であると思われる。この点について最近の知見を概論する。

かつて前立腺には内腺と外腺があり、前立腺癌は外腺領域から発生するとの認識があった。近年PSA時代 (PSA era) となり、触知できない前立腺癌が増加するに至り、この認識は現在では不正確であることがわかっている。T1c前立腺癌の腫瘍の局在をD' Amicoらのリスク分類¹⁵⁾ 別

に解析した北里大学のデータ¹⁶⁾ では、腫瘍発生の主体は前立腺尖部に集中しており、リスクが高くなると前立腺middleあるいはbase側に進展していることを明らかにした。

同様の傾向は当センターで前立腺全摘を施行され、腫瘍のmappingが行われた141例のデータでも同様の傾向が伺えた。症例の多くは何らかの術前内分泌療法を施行された症例である。Mappingデータを元に、腫瘍の局在をD' Amicoらのリスク分類別にコンピュータにより処理したものを図1に示した。症例はT1c癌のみに留まらず触知可能癌も含めた分析である。Gleason score, PSA, T stage別にも分析されたが結果は同様であり、腫瘍は精丘の高さから前立腺尖部にかけて分布することが多く、ドーナツ状に前立腺全周にわたり存在していた。確かに触知不能前立腺癌では前立腺腹側に存在する割合が高いが、触知可能な前立腺癌でも同様に腹側にも腫瘍が分布していることが多く認められた。腫瘍の局在はリスクには関係せず、同様の分布形式をとっていたがhigh Gleason, high PSAになると前立腺境界領域 (transition zone) base側への進展が認められた。したがって結論的には近年のPSA eraにおける前立腺癌は前立腺尖部に分布していることが多いことを念頭に局所治療にあたる必要があると考えられた。

3. 前立腺に対する局所治療のための解剖学

日々、前立腺全摘を行っていると、症例による前立腺の形態の違いを強く認識させられる。前立腺はいわゆる“ドーナツ型”あるいは“クロワッサン型”に代表されるような大きく2つの形態がある。前立腺癌の局所治療に対する前立腺尖部の重要性は前項で述べたが、前立腺尖部にはサントリーニ静脈叢と呼ばれる静脈が収束しており、前立腺全摘の処理においてこの静脈叢の処理は単に出血量をコントロールするに留まらず、出血のない良好な視野を確保することは尿道括約筋の温存、神経温存、さらには的確な切除による確実な断端の確保にきわめて重要なポイントである。近年、手術に慣れた施設ではサントリーニ静脈叢の処理法も安定

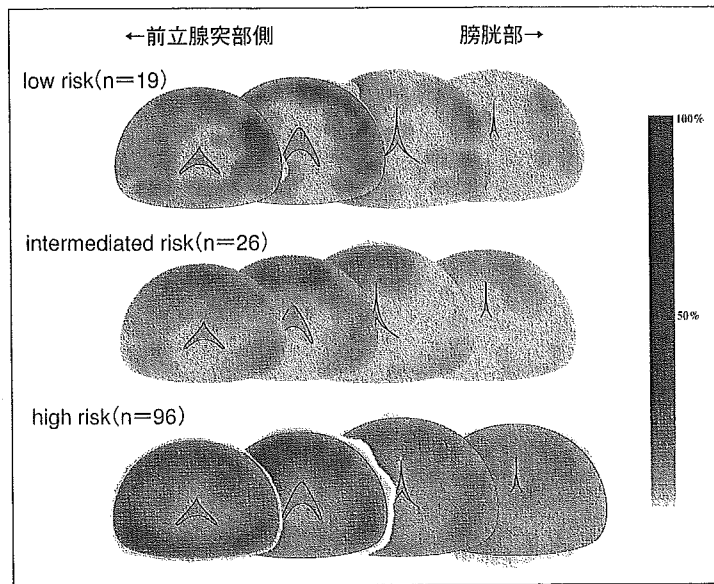


図1 腫瘍の局在 当センター141例の術前内分泌十前立腺全摘におけるリスク*別の腫瘍mappingデータ

* D' Amicoらによるリスク分類: Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 587-590, 1999

しており、かつてのような大量出血をきたすことはまれである。

ここで問題となるのは前立腺尖部と尿道には明確な境界がないことである。発生学的に前立腺は尿道括約筋の中にあたかも風船がふくらんだ様な発生をしており、尿道括約筋は前立腺腹側にも存在している。前立腺尖部では尿道前面に腺組織が乗り上げていることもあれば、後面で尿道前立腺境界部を超えてさらに末梢に進展している（この形態をクロワッサン型と呼んでいる）こともある。前立腺全摘においては発生学的に境界のない組織をいかにして認識し、確実に処理を行うかという点が問題となる。その点では前立腺尖部の処理ではmm単位の処理が要求される。局所放射線治療においても前立腺尖部に十分な放射線量を確保することが必要と考えられるが、前立腺尖部を正確に認識することは比較的困難と考えられ尿道括約筋にもある程度の放射線が照射されることはありうることでとえられる。

また前立腺と直腸との間にはいわゆる

Denonvilliers' fasciaがあるとされるが、本邦の症例では前立腺と直腸との間にはほとんど脂肪織がなく、1~2mm程度の索状物（Denonvilliers' fascia）が存在するのみである。前立腺全摘においてはこのことを認識していないと直腸損傷につながる。同様に放射線治療においては直腸線量をコントロールするためにはその境界は1~2mmしかないということである。このことは本邦におけるdose escalationによる放射線治療の直腸への遅延性反応の懸念が米国より高いのではとの想定がある。

4. 局所前立腺癌治療の治療間成績比較の問題

局所前立腺癌は一般的にその予後が良好であり、治療の優劣の比較のためにはPSA failureをsurrogate end pointとして解析されることが多い。NCIのphysicians data query (PDQ[®])によるstrength of endpoint (表1)にも述べられているように、本来なら癌治療の優劣に関してはまずtotal mortalityがどうかという点となるべきであるが、局所前立腺癌に対して根治手術後の

表1 strength of endpoint in NCI physicians data query (PDQ®)

1. total mortality (or overall survival from a defined time)
2. cause-specific mortality (or cause-specific mortality from a defined time)
3. carefully assessed quality of life
4. indirect surrogates
1) disease-free survival
2) progression-free survival
3) tumor response rate

(<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional/page3>)

PSA failureが臨床的再発につながるまで平均8年、その後これが最終的な生存に関与するのは平均5年というデータがある¹⁷⁾ように、survivalによる治療の優劣を判定するためにはかなりの経過観察が必要となる。そのためPSA failureを用いた治療法の比較は理解できるものであるが、局所前立腺癌に対する手術療法と放射線治療におけるPSA failureの定義が全く異なることを留意する必要がある。

根治手術後のPSA failureの定義は測定感度以上とされる。Tandem-R PSAの測定限界が0.1ng/dlのためか0.2ng/dl以上が一般的な基準として採用されることが多い。しかし文献的にはPSAの絶対値とともに連続上昇などの付帯条件を採用しているものも多々認められる。これらの混乱はPSA failureとされる病態が実際の生存率と必ずしも相関していないことによる。たとえば術後PSA値が10年先に0.2ng/dlを超えたからといって、期待寿命にもよるがこのような症例が前立腺癌死する危険性はきわめて低いと考えられる。最近では術後の評価のためには腫瘍の増殖するスピードと相関すると考えられるPSA doubling time (PSADT) が大切との主張が見受けられ、より理解可能なsurrogate end pointではないかと考えられる¹⁸⁻²⁰⁾。術後PSAが測定可能となったことと、真に前立腺癌細胞の残存との間にも確証がないことも混乱の原因である。つまり術後PSAが測定可能となった場合にいえることは「前立腺細胞」が体内に存在している可能性が高いということのみであり、本当にそのことが「前立腺癌細胞」が遺残していることと必

ずしも相関しないことである。このような細胞レベルでの変化を画像などで確定できないこともこの大きな要因である。また根治手術後PSAが測定限界に低下しない場合にはPSA failureの起点日は手術日となる（癌なし生存期間0日）となることも治療間の比較では留意が必要である。

放射線治療後のPSAの評価はさらに容易ではない問題をはらんでいると思われる。根治放射線治療後のPSA failureの定義としてはASTRO criteriaによる判定がもっともconventionalであると思われる。この定義では手術療法と異なり癌なし生存期間が0日となることはまずない。放射線治療では手術療法と異なり、正常前立腺細胞が体内から完全に消失するとは考えにくい。そのためPSA failureとして測定限界以下という定義にはできない。しかし正常前立腺細胞のPSA doubling timeは30年ともいわれているように正常の前立腺細胞も増殖し肥大症となっていく。一方、前立腺癌と診断され、watchful waitingを施行された症例において再生検を行ってみるとPSAが安定していても、相当な細胞量が確認されることがある。

これは前立腺正常細胞（前立腺肥大も含む）から分泌されるPSAの割合が多く、このため癌の増殖に伴うPSAの産出の増加がマスクされたことによるのではと思われる。したがってPSA値が上昇していないからといって本当にすべての癌細胞が消滅したという証明にはならない。前立腺生検はこのような状況に対して一定の情報を提供してくれると考えられるが、癌が証明されなかったといって本当に癌なしとなってい

表2 本邦における前立腺全摘のmorbidity
(1991~1998 n=638)

complication	%
intraope	
rectal injury	3.0
major bleeding	0.3
ureteral injury	0.2
early postope	
thrombo-embolic	0.7
wound infection	7.5
anastomotic leak	4.1
prolonged lymph	2.2
gastrointestinal	0.8
lymphocele	0.6
vesical bleeding	0.3

BJU Int 85 : 287-294, 2000より

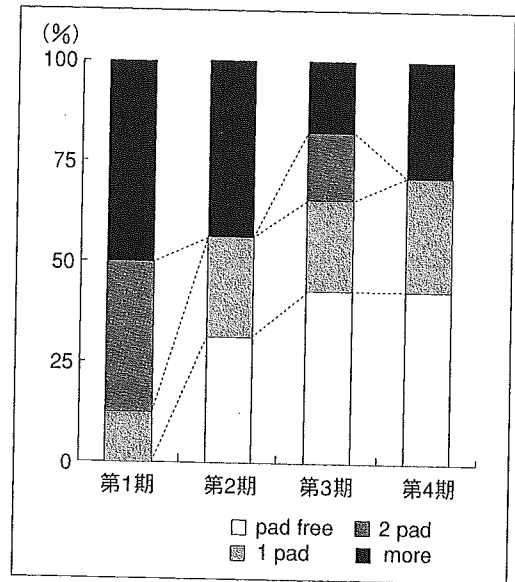


図2 尿道カテーテル抜去直後の尿禁制 pad使用量による評価

るかの証明にはならない。また放射線治療後の再生検では適切な時期に対してはまだ明確なエビデンスはないと思われる。放射線治療の後、たとえばPSA値が高めで安定しているような場合、本当に癌なし生存とするのか、きわめて低い値であるが、PSA値が高感度PSAのように0.001のオーダーまで測定可能である場合、3 point連続上昇したからといって本当に将来、前立腺癌死の可能性があるのか、このような問題は前立腺を体内から完全に摘出することを目指す前立腺全摘以上に混乱がある。

現在、局所前立腺癌に対する治療法比較に最も必要なのは、NCIのプロトコルスタディにおけるendpointの指摘にあるように最終的な生存率の優劣である。したがって治療法の後、症例が癌死する確率を判定することではと思われるが、このためには15年近い経過観察が必要であり、即座に結論できない。症例選択に対するバイアスもあり、単純に治療成績の比較も無意味である。いずれにしても局所前立腺癌に対する治療成績の比較をPSA failureで行うことは不正確であることを認識する必要がある。

5. 前立腺全摘のmorbidityと泌尿器科医からみた放射線治療後の遅発性放射線反応の懸念

根治的前立腺全摘は当然、外科的治療であり、侵襲を伴う治療法であることは疑念がない。1990年代前半ではこの手術はまだかなりの出血と術後morbidityを伴う治療法であった。その後、症例の集積、技術の改良などの結果、high volume center病院では前立腺全摘のmorbidityは格段に向上している。本邦における前立腺全摘のmorbidityをまとめたデータ²¹⁾を表2に示す。当センターにおける前立腺全摘では近年では入院期間は平均10日前後、尿道カテーテル留置期間は5~6日、出血量は5~600cc程度まで改善し、術後尿失禁についてもカテーテル抜去直後でも5割弱はその段階でpad freeとなっている(図2)。詳細は省略するが横軸の“時期”とは手術に関するいろいろな技術の改良を行った期間であり、第4期が最も新しい方法でのデータである。

このような状況を考慮するとき放射線治療であるから低侵襲であるとはいいい難い側面があると感じている。たとえば3D-CRTでは35日近い通院期間を要し、この治療期間に対する仕事の休

業，通院に要する時間的，金銭的な負担という面も考慮して治療法のmorbidityは語られるべきではと感じている。

放射線治療におけるmorbidityの関心として，直腸障害がよく議論されているが，泌尿器科医として放射線治療の遅発性反応の懸念は少し異なる。実際に放射線治療後に起こる症状のうち泌尿器科医にとって最もつらいのは，頻度はまれではあるが膀胱出血，タンポナーデである。この出血は容易には止血できず，患者は昼夜を問わず相当な苦しみを味わうことになる。残念ながら，この実情を放射線科医は知らないのではと思われる。なぜならこのような障害はかなり時間が経過してから起こることもあり，対応はほとんど泌尿器科医に託されるからである。コントロールが不良の場合には膀胱全摘や尿路変向が適応となるが，このような手術療法の侵襲は，直腸障害のために施行される人工肛門の比ではない。前立腺全摘後，相当な局所再発は別としてこのような副作用が起こることはない。

またほとんど問題とされていないが，意外に泌尿器科医が面倒と感じるのは放射線に伴う頻尿，夜尿，膀胱刺激などである。このような症状に致して有効な治療薬が乏しく，症状が改善しにくいことにもよる。

最もミゼラブルなのが，膀胱尿道瘻，直腸瘻である。かつて婦人科領域の放射線治療後，10年20年後にこのような病態をきたしたことがあり，その対応を行っていたのは，治療を施行した放射線科医でも婦人科医でもなく，結局，泌尿器科医が対応しており，その悲惨さを身にしみて感じていた。近年の放射線治療ではこのような事態はおそらく発生しないかもしれないが，

前述したように前立腺と直腸との間にほとんど距離のない本邦での前立腺癌症例において，そのなかでも特に若年者についてdose escalation治療を適応していく場合には注意が必要ではと考えている。

6. 局所前立腺癌に対する手術法による治療成績の相違

一口に前立腺全摘といっても神経温存を含めた米国を中心とする前立腺全摘と我々が実施している広汎前立腺全摘ではカバーできる範囲が全く異なると考えている。たとえば一般的な前立腺全摘ではorgan confined diseaseか否かが重要なPSA failureの規定因子となり，したがって一般的には被膜外浸潤を伴った前立腺癌は手術療法の対象外と認識されていることはすでに述べた。事実T3前立腺癌に対する治療成績では本質的に局所再発の危険が高いとされている^{22,28)}。

前立腺癌の術前画像診断などによる予想が困難であることよりPSA，Gleason，T stageから局所の浸潤度やリンパ節転移を予想するPartin table²⁹⁾に代表されるようなノモグラムが一定の役割を持って受け入れられている。ところが本邦の前立腺癌ではリンパ節転移が少ない印象があり，このような米国を中心とするノモグラムを”直輸入”はできない。リンパ節転移の頻度が少ないこと，あるいは本邦では性機能障害が精神的負担と直接関しないことが多々認められること，癌に対する手術療法に過大の期待があることなどを考慮すると，被膜外浸潤を伴う前立腺癌でも条件によっては十分手術で根治が望める症例があると想定される^{27) 28)}。

このような発想からstage C前立腺癌に対して前

表3 対象と方法

<ul style="list-style-type: none"> ・2000年1月～2003年12月まで ・cT3N0M0 ・Gleason Score 7～9 (GS10を除く) ・神経温存を意図しない手術に同意 ・6～9カ月の術前内分泌療法施行 ・術後は結果の如何にかかわらず経過観察
--

表4 背景

	最小—最大	平均値	中央値
年齢 (歳)	53—74	64.1	65.5
PSA (ng/dl)	2.45—124	20.64	13.24
Gleason score	6—9	7.68	7
観察期間 (日)	112—1,500	581.7	455.5

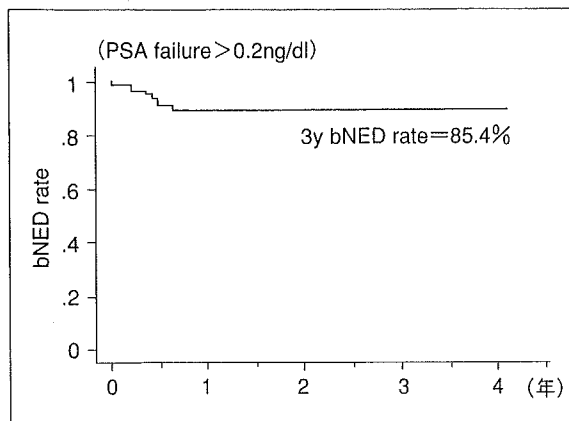


図3 high Gleason score, stage Cに対する広汎前立腺全摘の成績 (n=70)

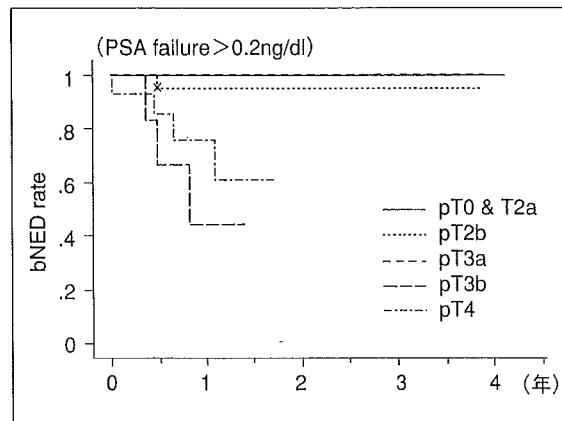


図4 pT分類別bNED rate

立腺周囲を広汎に切除する手術法を開発した³⁰⁾。その後、本手術法cT3N0M0に対して術前内分泌療法の後、prospectiveに適応した。以下にその結果を呈示する。

対象と背景を表3, 4に記載した。平均観察期間はまだ短く、早急な結論はできないがPSA failureを0.2ng/dl以上と定義し、解析を行うと3年bNED率は85.4%となっている(図3)。また摘出標本でのpT分類別のbNED率を図4に示した。pT3b, pT4以外の予後はきわめて良好である。これはstage Cでかつhigh Gleason症例を対象とした前立腺全摘の成績として、これまでの常識を覆すデータではと考えている。

以上のことより、たとえstage Cといえども確実な切除を追求することは明らかに本邦でのcT3N0M0前立腺癌の治療成績を向上させる可能性があると考えている。

おわりに(治療法による“棲み分け”のためになにが重要か)

前立腺癌を取り巻く状況ではPSA eraとなり早期前立腺癌が本邦でも多くなり、そのための治療法として無治療待機療法、手術療法、放射線治療、小線源治療あるいはHIFU療法なども治療の選択として登場してきた。その中で手術療法あるいは放射線治療、そのいずれにも、その治

療法の治療成績に有利な症例のみを選択して治療しようとしているように思えてくる。たとえば前立腺全摘の適応としてlow Gleason, low PSA, low volumeな前立腺癌を選択すべきであるとか、小線源療法のように適応としてPSA<10, Gleason score 6かそれ以下がよい、などである。確かにこのような症例はその治療法には、より予後が良好であり、格好の「宣伝」材料となるのであるが、このような局所療法に好都合な症例の選択は、果たしてそのようなgood riskの症例を治療する必要があるのかという皮肉にも似たジレンマを生んでいる。実際このようなgood riskの症例ではSwedenの研究³¹⁾にもあるように無治療経過観察でもさほどの予後の差は認められない。

現在、転移性前立腺癌が完治できないことは「やむなし」としても、局所前立腺に対する治療法を考える上で最も重要なのは、治療法の如何にかかわらず予後が良好と考えられる前立腺癌の治療法に対する侵襲の優劣ではなく、局所進行癌をどうやって完治させるか、あるいは完治が不可能でも最もQOLを高く保障できるかということが、癌治療として本邦の臨床腫瘍医が最も取り組まなくてはならない問題ではないのかと思える。

文 献

- 1) Lu-Yao GL et al : Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *The Lancet* 349 : 906-910, 1997
- 2) Elgamal AA et al : Impalpable invisible stage T1c prostate cancer ; characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens ; a different view. *J Urol* 157 : 244-250, 1997
- 3) Graverson PH et al : Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 36 : 493-498, 1990
- 4) Gibbons RP : Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer ; long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 7 : 123-126, 1988
- 5) Pound CR et al : Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 24 : 395-406, 1997
- 6) Ohori M et al : Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer?. *J Urol* 152 : 1843-1849, 1994
- 7) Lerner SE et al : Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer ; outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 154 : 1447-1452, 1995
- 8) Walsh PC et al : Impotence following radical prostatectomy ; insight into etiology and prevention. *J Urol* 128 : 492-497, 1982
- 9) Labrie F et al : Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy ; the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology Symposium* 44 (6A) : 29-37, 1994
- 10) Van Poppel H et al : Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer ; interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group. *J Urol* 154 : 429-434 : 1995
- 11) Hugosson J et al : The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol* 29 : 413-419, 1996
- 12) Soloway MS et al : Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 154 : 424-428, 1995
- 13) Klotz LH et al : CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy ; 36-month post-treatment PSA results. *Canadian Urologic Oncology Group. Urology* 53 : 757-763, 1999
- 14) Aus G et al : Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy ; a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 90 : 561-566, 2002
- 15) D' Amico AV et al : Defining the implant treatment volume for patients with low risk prostate cancer ; does the anterior base need to be treated?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 : 587-590, 1999
- 16) Takashima R et al : Anterior distribution of Stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology* 59 : 692-697, 2002
- 17) Pound CR et al : Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281 : 1591-1597, 1999
- 18) D' Amico AV et al : Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 95 : 1376-1386, 2003
- 19) D' Amico AV : Predicting prostate-specific antigen recurrence established ; now, who will survive? *J Clin Oncol* 20 : 3188-3190, 2002
- 20) Iselin CE, et al : Radical perineal prostatectomy ; oncological outcome during a 20-year period. *J Urol* 161 : 163-168, 1999
- 21) Arai Y et al : Radical retropubic prostatectomy ; time trends, morbidity and mortality in Japan. *BJU Int* 85 : 287-294, 2000
- 22) Van den Ouden D et al : Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 151 : 646-651, 1994
- 23) Lerner SE et al : Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer ; outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 154 : 1447-1452, 1995
- 24) Di Silverio F et al : DNA ploidy, Gleason score, pathological stage and serum PSA levels as predictors of disease-free survival in C-D1 prostatic cancer patients submitted to radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 30 : 316-321, 1996
- 25) Gerber GS et al : Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer ; multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 32 : 385-390, 1997
- 26) Theiss M et al : Radical prostatectomy as primary monotherapy in capsule penetrating prostatic carcinoma. 15 years outcome. *Urologe A* 36 : 343-347, 1997
- 27) van den Ouden D et al : Progression in and survival of

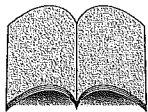
- patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 160 : 1392-1397, 1998
- 28) van Poppel H et al : Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 38 : 372-379, 2000
- 29) Partin AW et al : Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277 : 1445-1451, 1997
- 30) 藤元博行 : 神経温存を意図しない広汎前立腺全摘, 新癌の外科 手術手技シリーズ 2 泌尿器癌. p100-107, メディカルビュー, 2001
- 31) Holmberg L et al : Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. ; a randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 347 : 781-789, 2002

Summary

Curability and disability of radical prostatectomy for localized prostate cancer in Japan

To optimize the favorable therapeutic modality for localized prostate cancer, the overview of controversial issues concerning radical prostatectomy reviewed. In addition, for radiation oncologists, some valuable information included anatomical consideration of the prostate apex and the Denonvilliers' fascia was presented. For T1c-T2b prostate cancer, many urologist has believed radical prostatectomy to be most effective definitive therapy and T3 prostate cancer to be out of indication of radical prostatectomy. In Japanese prostate cancer, node positive disease seem to be less occurrence from the prostate cancer in USA and patients strongly want to cure of disease by surgery. So, extended resection surrounding the prostate for cT3 prostate cancer had been developed from 1998 in our hospital. In 70 cases with cT3 and Gleason score 7-9 prostate cancer, 3y bNED rate revealed to be 85.4% in this extended resection. The result indicates the possibility of cure of disease in even local advanced prostate cancer by extended resection in Japanese prostate cancer.

Hiroyuki Fujimoto
Urology Division
National Cancer Center Hospital



外国文献紹介

大腸二重造影検査, CT擬似大腸鏡検査, 大腸鏡検査の前向き調査による比較分析
 Rockey DC et al : Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography and colonoscopy : prospective comparison. *Lancet* 365 : 305-311, 2005

大腸検査としては, 従来バリウム検査と内視鏡が実施されてきたが, 近年CTの三次元構築を利用した擬似大腸鏡検査が行われるようになった。筆者らは, 便潜血, 下血, 鉄欠乏性貧血等があるか大腸癌の家族歴がある614例に対して, 大腸ポリープや大腸癌の検索を目的として, バリウム検査, CT, 内視鏡を実施し, これらの検査法の病変検出能を比較した。その結果, 10mm以上の病変の検出能は, バリウム検査が48%, CT 59%, 内視鏡98%であり, 6~9mmの病変の検出能は各々, 35%, 51%, 99%であった。そして, 大腸ポリープと大腸癌に関しては, これら3つの検査法の中では, 大腸鏡が最も病変の検出能において優れていたと述べている。

瀬戸一彦

手術手技 尿路変向・膀胱拡大術④

Hautmann式自排尿型代用膀胱形成術

藤元 博行

臨 床 泌 尿 器 科

第59巻 第10号 別刷

2005年9月20日 発行

医学書院

Hautmann 式自排尿型代用膀胱形成術^{*1)}

藤元博行^{*2)}

キーワード：代用膀胱，自然排尿，ileal neobladder

要旨：自排尿型代用膀胱形成術の長期成績に関しては，ある程度満足できる結果が報告されているが，尿意の欠落による夜間失禁は腸管からの再吸収も相俟って解決できない問題である。尿管吻合に関しては，15年以上の長期にわたる経過観察では，回腸導管ですら腎機能低下が認められており，自排尿型代用膀胱形成術に関してはなお注意深い観察が必要である。

①はじめに

腸管を利用し pouch を作成し，体内に蓄尿する代用膀胱形成術は，これまで利用する腸間によりいくつかの種類が登場したが，現在，本邦で小腸を利用する自排尿型代用膀胱において，その主流となっているのは Sturder 法¹⁾，Hautmann 法²⁾と思われる。自排尿型代用膀胱形成術もその導入からかなりの時間が経過し，長期予後についてもある程度の成績の集積が可能となってきた³⁻⁶⁾。その中で「代用膀胱」の機能についてまずまず満足できる点と，あくまで「代用」であり，限界がある機能が存在することが認識されている。今回，われわれが主に実施している Hautmann 法について，安定した機能をより確実なものにするため，われわれが重要と考えている点とその問題点，今後の課題・問題点について解説しながら実際の手術手技について概説したい。

②自排尿型代用膀胱の機能について

手術法を考えるうえで，まず代用膀胱に求められる機能と限界について考察する。膀胱を喪失したあとに求められる機能としては当然，蓄尿機能，排尿機能が保証される必要がある。しかもその機能が可能なら永続することが必要である。

膀胱容量はそもそも形成した時点での代用膀胱の大きさが関与するが，長期的には小腸の伸展に伴い膀胱容量は尿道括約筋の抵抗との関係で決定されると考えられ，尿禁制が弱いと膀胱容量が拡大しない。逆に尿禁制が良好であると逆に膀胱容量が必要以上に拡大し，その結果，残尿の増加，自排尿ができない事態となりうる。蓄尿に関しては夜間の尿量の増加という問題も起こる。これは夜間には浸透圧の高い尿が生成され，本来尿量が減少するように調節されているが，代用膀胱では浸透圧の関係から，代用膀胱内に水分が溢流し，結果的に尿量が減少しない。Hautmann 法に限らず，膀胱全摘後には一般的には尿意の欠如が起こ

*1) Hautmann's ileal neobladder

*2) Hiroyuki Fujimoto：国立がんセンター中央病院泌尿器科（〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1）

る。尿道への尿の流入や、腹部の張り感を尿意として認識できる場合もあるが、真の意味での尿意は欠落する。したがって多くの症例では時間排尿が必要となる。夜間尿量の増加と尿意の喪失により、夜間にも排尿を行わないと失禁が起こる⁶⁾。正常では尿意により覚醒し排尿を行うのであるが、尿意がないため、溢流性失禁をきたす。逆に溢流が起こらないと膀胱破裂などの危険が高まり尿意の消失に伴う夜間の失禁は、患者が時間で覚醒しないと解決できない問題であると思われる。

排尿を惹起させる力は腹圧による。作成された代用膀胱が自身で収縮することはないため、腹圧をかけることにより排尿が可能となる。尿道機能との関係では患者自身で尿道を開口できる症例があり、このような場合には排尿は短期間で強力な尿線を描いて排尿可能であるが、それ以外では排尿に時間を有することが多い。特に吻合不全などをきたし、周囲に炎症などが認められた症例では機能しない尿道長が長くなり、結果的に排尿のために強い腹圧が必要でかつ排尿に時間を有することが多い。また長期的には膀胱が拡大することにより膀胱頸部の形が変形、特に後方に落ち込む *pouchocoele* などをきたした場合には、排尿が不完全となり、時に自己導尿などが必要となる可能性がある。したがって長期の使用に耐えられる代用膀胱という点では頸部の形態が重要であるとの認識を持っている。具体的には代用膀胱頸部の形態がなるべく尿道に向かい、逆円錐形をしており、またゆるみのない状態で尿道と吻合すること、可能ならば代用膀胱は正中に位置し、左右、前後に偏位しないことなどが必要な条件かと考えている。

各種の腸間を利用した代用膀胱では、小腸で形成する代用膀胱の蓄尿機能は良好であるが、排尿機能は劣り、結腸で形成した代用膀胱は蓄尿機能に問題があり、逆に排尿機能は小腸で形成した代用膀胱より良好という傾向がはっきりしてきている。つまり蓄尿機能と排尿機能はある面では相反する側面を有していることになる。蓄尿機能が不完全であると患者は尿失禁に悩まされることになり、逆に排尿機能が不完全であると自排尿不可という状況に陥るわけであり、その適切なバランス

が重要になるがなかなか容易ではない。

代用膀胱では腸間に尿を溜めることによる特殊な問題を有する⁷⁾。NH₃の再吸収を契機とする骨ミネラルの消失⁸⁾、代謝性アシドーシスなどの危険性があり、10年程度の経過観察期間ではあまり大きな問題をきたしていないが^{3~6)}、それ以上についてはまだデータが確立していない。排泄した尿が腸間から再吸収されることにより腎は *overload* の状態に曝露されるのであるが、長期にわたり良好な腎機能が維持できるかどうかの懸念もある。たとえば回腸導管での15年以上の副作用に関する経過観察の報告があるが⁹⁾、驚くことに15年以上では50%に腎機能に合併症を認めている。したがって代用膀胱についても15年以上の経過観察でいくつかの重大な合併症をきたすのではという懸念はある。ビタミン B₁₂ 吸収不全による問題は胃を摘出したような症例では注意が必要であるが、回腸をたかだか50cm程度利用する場合にはほとんど問題が発生していない。

腎機能にも関係する問題であるが代用膀胱の尿管吻合では逆流防止が必要かという議論がある。排尿時代用膀胱内圧は自然の膀胱に比してそれほど高くなく、それほど厳密な逆流防止機構は必要ではないのではとの意見がある。確かに10年程度の経過観察ではわれわれの経験では厳密な逆流防止を行わなくても腎機能に対する悪影響は認めていないが、長期にわたった場合の影響については未知である。前述したように回腸導管の長期成績でみられたような腎機能低下が15年以上できたす危険性は認識する必要がある。ただ逆に逆流防止に策を弄しすぎると、Kock pouch 輸入脚にみられたような様々な合併症¹⁰⁾や尿管狭窄などの早期の合併症をきたす可能性があり、そうなれば再手術あるいは腎機能の早期の廃絶につながり、この問題もなかなか難題である。

③ 適応について

Hautmann 法に限らず、このような自排尿型代用膀胱形成術を施行するにあたって、まず重要な点は、この手術を受ける患者自身がある程度、代用膀胱のメカニズムについて理解できることがまず大切なポイントではないかと考えている。最近、

当センターで経験した症例で夜間、昼間を問わず、全く排尿せず、失禁状態であった症例があった。その理由を確認すると「尿意を感じないので、排尿が必要だとは思わなかった」とのこと。この症例は全く状況が理解できていなかったわけであるが、術前には説明を受けていたはずではあった。したがって尿路変向術について説明が行われたあとに患者がどの程度の理解ができているかの確認は必要であると思われる。またあくまで「代用」の膀胱であって、蓄尿、あるいは排尿機能に対して限界、特に前述したような夜間の尿失禁をきたすこと、あるいは将来、自己導尿などの必要が生じる可能性があること、骨代謝やアシドーシスなどの問題を起こすかもしれない点は伝える必要があると考えている。

適応に関しては尿道を温存することによる尿道再発のリスクをどう考えるかという点もある。われわれはかねてから前立腺部尿道に癌がないことを条件としてきた。ただしこれは膀胱全摘時に尿道をそのまま使用しない状態で残した場合の症例の解析結果であり¹¹⁾、続発性の尿が流れ込む状態での尿道再発のリスクとは若干異なるのではないかとの印象を持っている。自排尿型のように尿道に尿が流れ込む場合の再発リスクと使わずそのまま放置された尿道再発のリスクが異なることも認識されており、吻合部に癌なしであればそれでよいとする意見もある^{12,13)}。尿道吻合部に癌が巻き込まれてしまえば再発は避けられないと考えられ、最低限の必要条件ではあるが、あくまで安全策からというスタンスで上記の基準で対応しているのが現状である。

また上述したように腎臓に対する負担が予想されることから、腎機能が良好であること、また膀胱全摘自体が比較的侵襲の大きな手術であることから全身状態が良好、年齢的には75歳くらいまでとしている。

4) 手術法の変遷について

次に手術法の変遷について述べる。なぜそのような手術法を採用したかを解説することは、上記の問題点に対してどのように対応しようとしているかを理解することにつながると考えて概説した

い。手術療法変遷の主体は膀胱頸部をいかに理想的な逆円錐型とし、またその機能を安定させるために膀胱頸部の形成に関するものである。

当初は原法どおりM型で膀胱頸部を作成していたが、膀胱頸部の形成が複雑でかつ膀胱頸部が大型となり逆円錐型となりにくいためW型に変更された。頸部の形成は比較的容易になったが、やはり大型の膀胱頸部になりやすいと思われた。また膀胱頸部に適度な緊張をかけるため腸間膜をどの部位で切開するかが大切な要因の一つと考えているが、W型ではそのためにコントロールしなくてはならない要素が多く、また形成される膀胱も比較的大きめであることから最近ではN型に変更している。N型の場合には腸間膜のコントロールは容易であり、膀胱頸部に適度な緊張をかけることは容易ではあるが、腸間膜の関係から形成される代用膀胱が当初いびつな形になりやすい問題があると考えている。

尿道の切断については、かつて機能的尿道長があまりに長いと自排尿が不可になるのではとの見解を持っていたが、その後の検討ではむしろ炎症などにより硬く変性した尿道を有することがその大きな原因と考えられ、現在では前立腺全摘と同様に適切な部位で尿道を離断するようにしている。

尿管吻合に関しては主にLe Duc-Camey法¹⁴⁾を採用しているが、逆流防止機構のために当初はかなり長い尿管を代用膀胱に引き込み、切開を入れない尿管の距離を1cm弱確保していたが、最近では代用膀胱内に引き込む尿管は2cm程度として切開しない尿管もほとんどないような状況で吻合を行っている。このような逆流防止をあまり意識しない吻合法を採用し、これまで大きな問題は発生していないが本当に長期にわたり腎機能が保証されるかという点については再考する必要があるのではないかと考えている。

5) 実際の手術操作

以下に既に一般化している内容は避け、本代用膀胱作成に必要なポイントを解説する。

1. 尿道の切断と吻合糸の運針

尿道の切断は通常の前立腺全摘と同様に前立腺

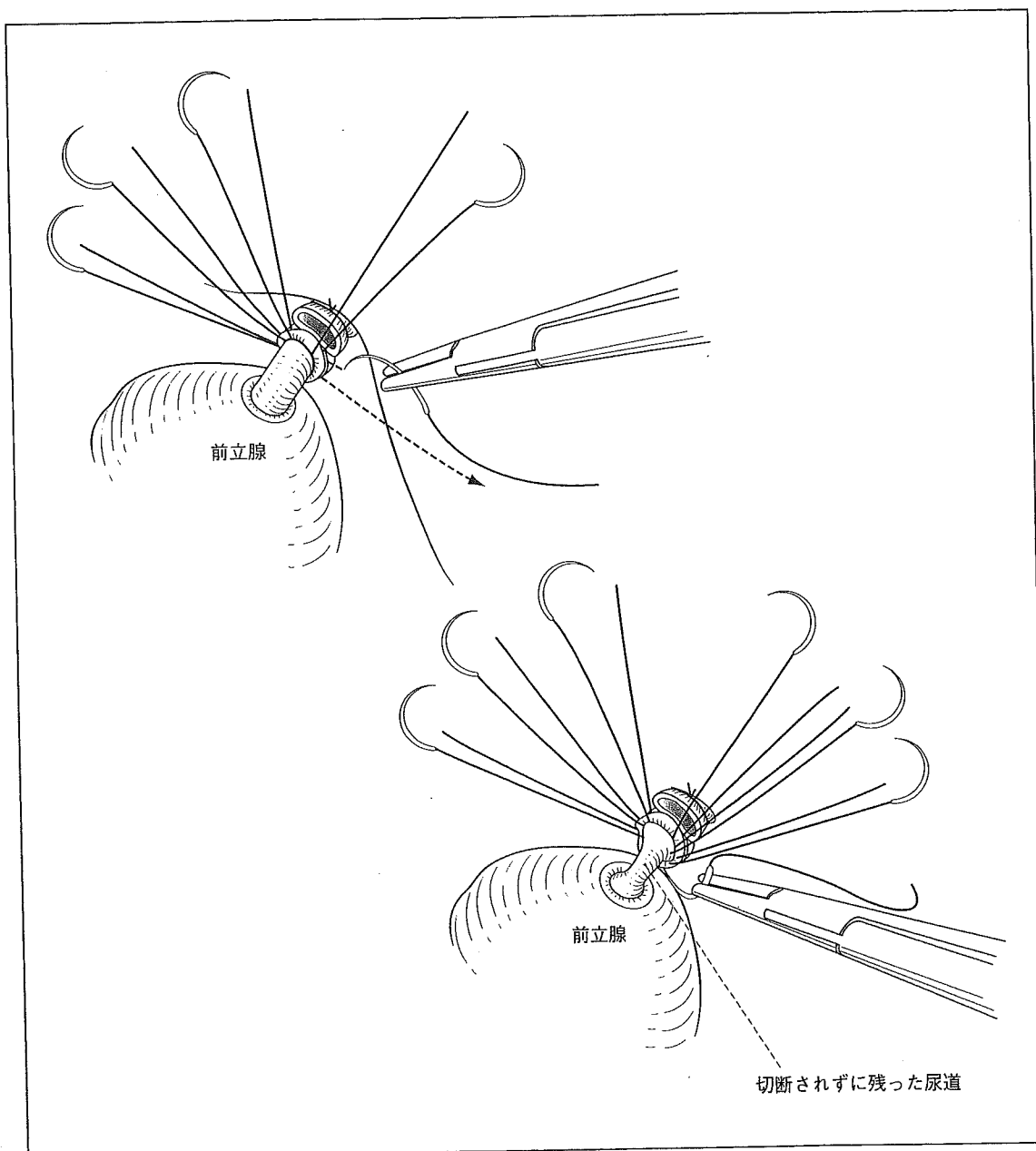


図 1 尿道の運針

図 7 で後述するように尿道括約筋を避け、lateral pelvic fascia を運針したのち、粘膜面を運針するようにする。尿道カテーテル切断後、尿道後面の運針を行う。

尖部で切断する。尿道が完全に離断される前に 3-0 吸収糸による吻合糸をかけるようにしている (図 1)。これは尿道が完全に離断されてしまうと断端が骨盤底に引き込まれてしまい適切に尿道筋層、粘膜に運針ができないことを避けるためである。尿道の運針ではなるべく尿道括約筋をかけな

いようにいわゆる lateral pelvic fascia と粘膜のみを運針するようにしている。

2. 遊離回腸の作成

回腸間膜を把持してみると腸間膜の血管がない場所では腸間膜にたるみがあり、血管が走行している場所は緊張があることが理解できる。このた

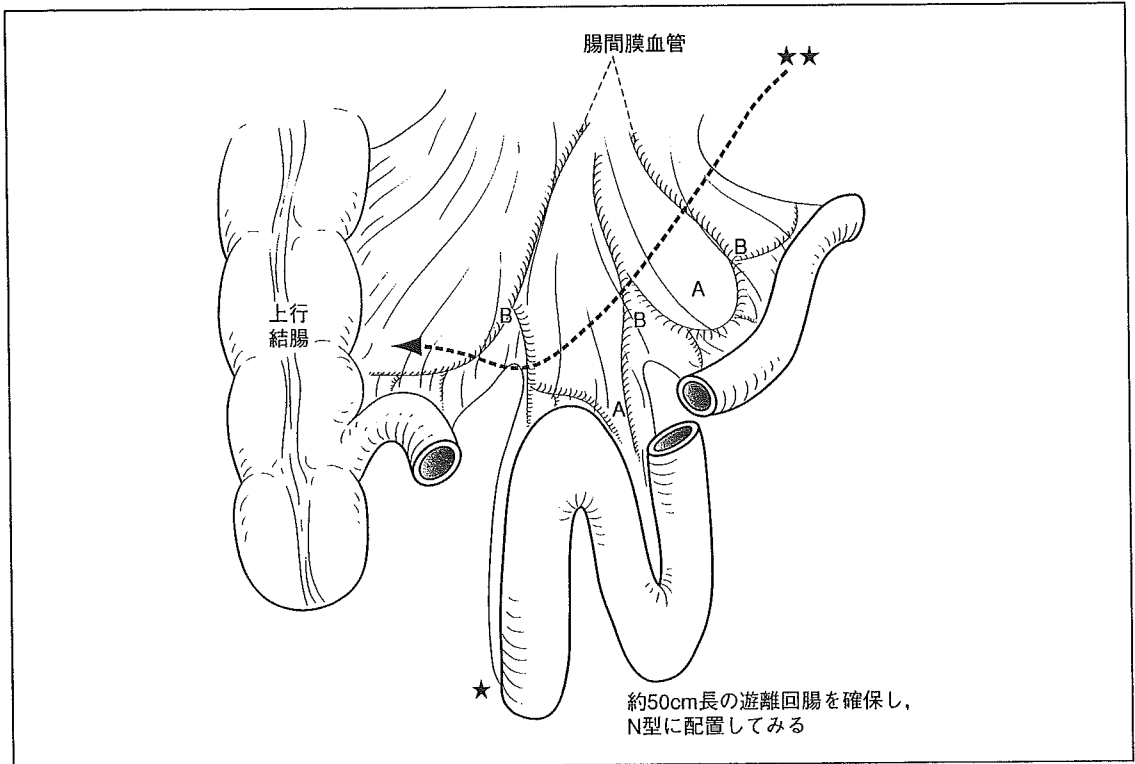


図 2 遊離回腸の確保

肛門側では腸間膜の切開は長めとする。これは★部が最も尾側に位置するため、ある程度の自由度が要求されるためである。また腸間膜の血管系の関係でAのポイントは最も尾側まで伸ばすことが可能であり、Bのポイントが最も進展性がない。★★で示したように腸間膜の関係では空腸側によると尿道吻合部までの距離を短くすることができる。

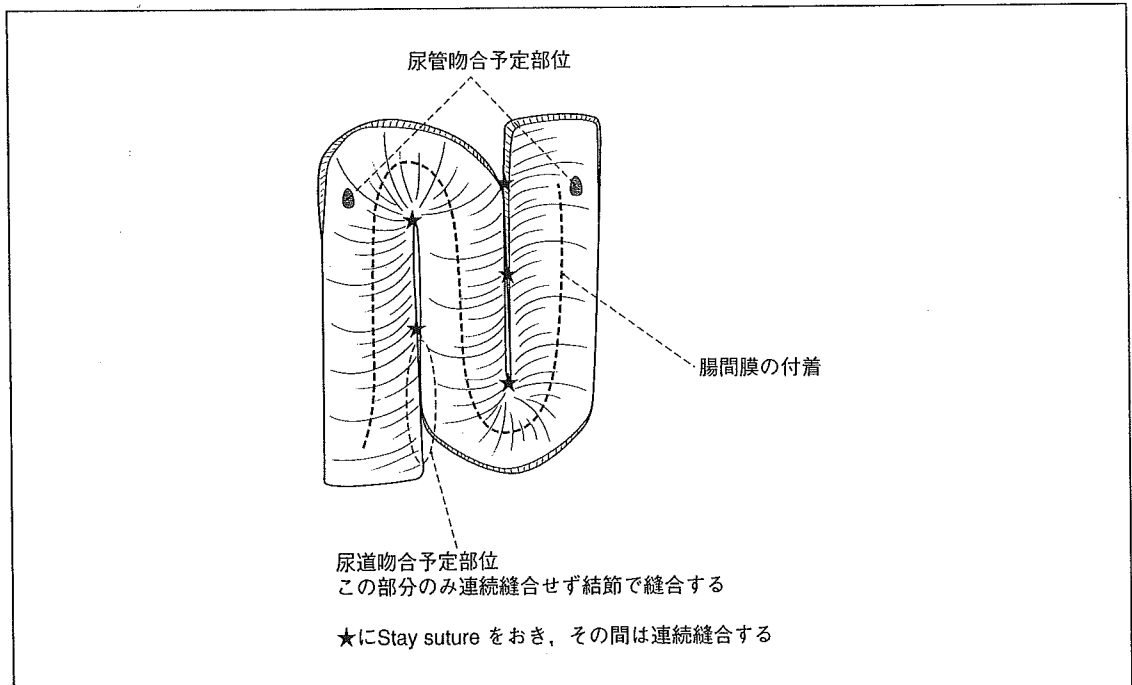


図 3 N型自排尿型代用膀胱における位置関係

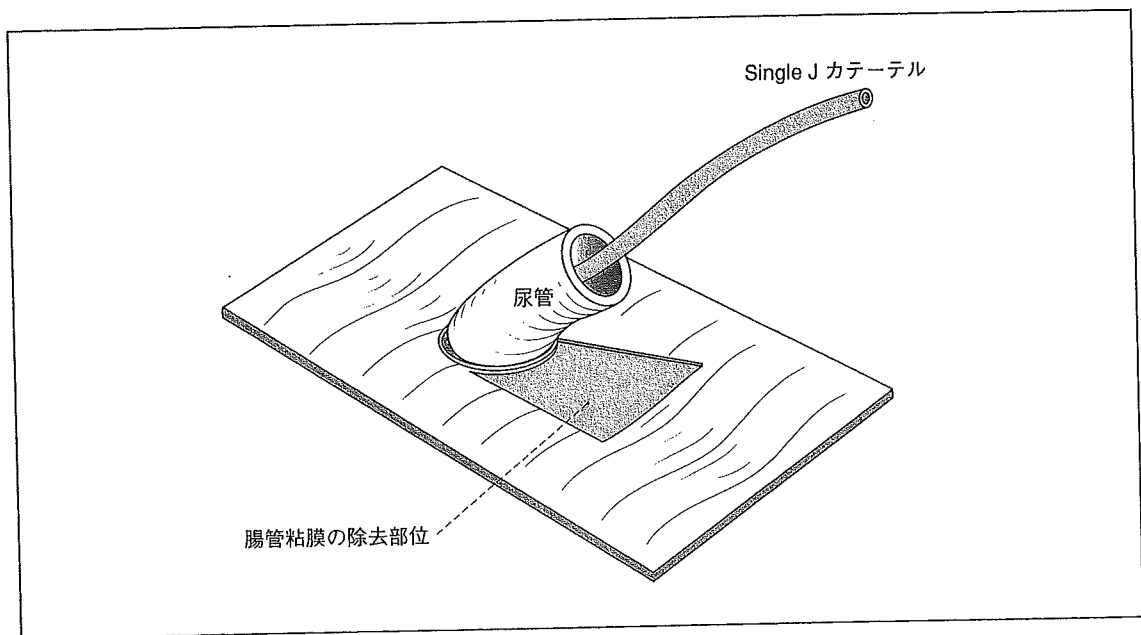


図 4 尿管吻合 (1)

るみが発生する場所をうまく尿道吻合部に位置するような場所を選択する。もし吻合部に位置する場所があまりに弛みすぎると判断された場合には空腸側に移動すると尿道吻合部までの距離が短くなる。これは小腸が上腸間膜動脈から血流を得ており、回盲部が最も尾側に位置しているためである。

回腸末端より 10~20 cm 程度口側から 1 辺が 20 cm 程度の N 型に並べ、大まかな形を形成してみる。問題なければ、腸管を離断し 5~60 cm 程度の遊離回腸を確保する (図 2)。腸間膜の切開については肛門側では 10 cm 程度としている。肛門側の腸間膜が最も尾側に位置することから、ある程度の距離が必要なためである。

3. 腸管の縫合

腸間膜附着部の対側で腸管の脱管状化を行う。脱管状化された腸管を図 3 のように配置し、各プレートの断端並びに中央にそれぞれ 4-0 Vicryl などの吸収糸をかける。後壁にあたる各々のプレートを 3-0 Vicryl 直針を使用し、連続縫合する。さらに膀胱頸部にあたる部位を縫合する。膀胱頸部にあると予想される部位では結節運針としている。これは後に尿道吻合を行う場合に適切な位置を選択し、結節糸をはずし、各プレートとの縫合

部を利用して尿道吻合とするためである。腸間に新たな穴を作成しないのは、腸間膜附着部の対側の穴がけられた場所の血流が悪く硬い膀胱頸部、尿道の原因になってしまうのではないかと考えたからである。膀胱頸部で尿道吻合に関与しないと考えらる部位まで縫縮が終了したら、さらに前壁を尿管吻合に可能な程度まで連続縫合する。

4. 尿管の吻合

尿管は腸間膜の関係から図 3 の位置に吻合する。吻合は Le Duc-Camey 法で行っている。尿管吻合部にケリーなどで鈍的に 8 mm 程度の穴をあける。尿管が吻合される部位の粘膜を 2 cm 長にわたり除去する。尿管筋層と腸管全層を 5-0 吸収糸で固定する。約 1 cm 程度の尿管を残し、余分な尿管は除去する。尿管の前面を縦に切開し、尿管を腸壁に固定する (図 4~6)。必要以上の緊張がかからないように自然な位置に吻合する。尿管吻合が終了したら代用膀胱の頂部を閉鎖する。

5. 尿道吻合

形成された膀胱頸部を鑷子などで保持して、最も適切な尿道吻合部を選択する。可能なら形成された代用膀胱の後面を引き出すことにより、後部尿道角を減らすことができる。吻合部までの距離

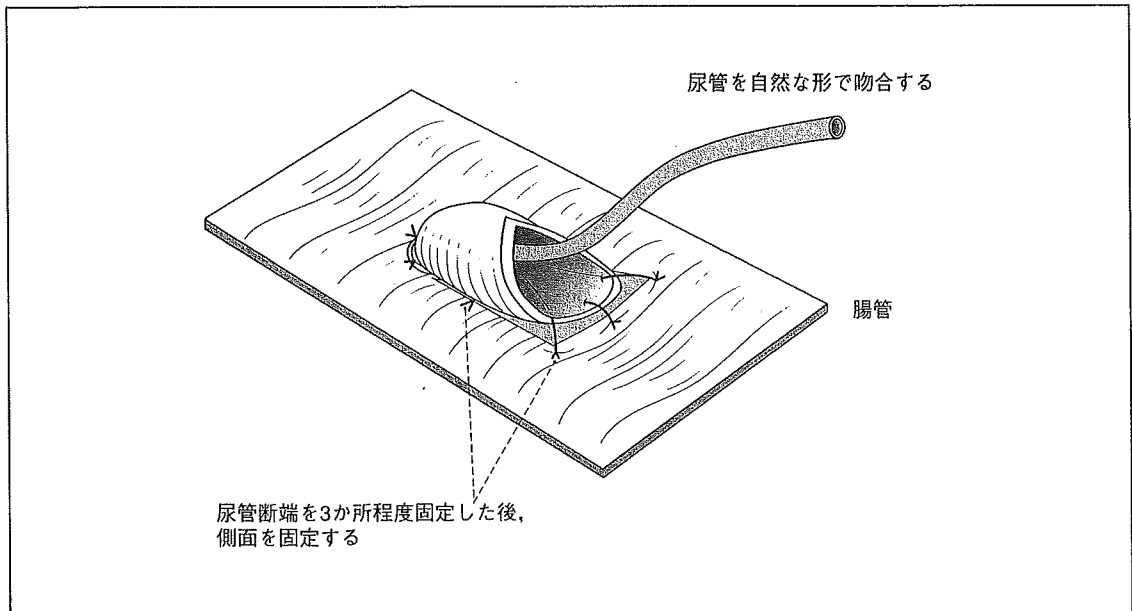


図 5 尿管吻合法 (2)

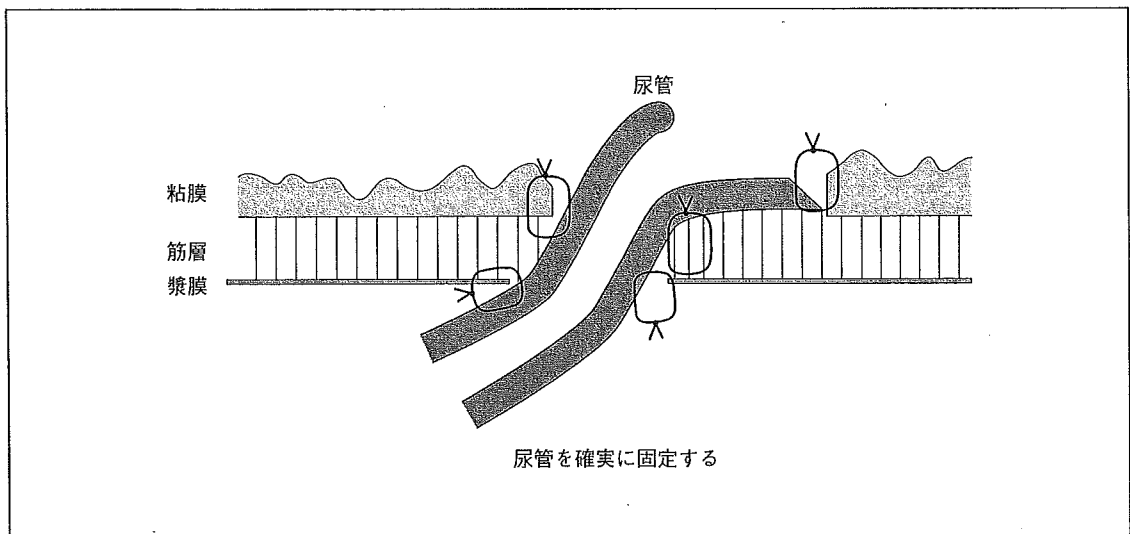


図 6 尿管吻合の断面図

5-0 吸収糸により粘膜剥去部に順次尿管を固定する。必要なら漿膜側にも補強を行う。

を確認してあまりに弛みすぎない場所を選択する。前立腺全摘時と同じように吻合しておいた吻合糸を形成された代用膀胱頸部のそれぞれ対面の位置に運針する。尿道の厚みを考慮して、それと同等な程度の厚みを運針するようにしている (図 7)。最も前面の吻合糸をかける前に、尿道より 18Fr の多孔性のカテーテルを挿入し、代用膀胱内に挿入する (図 8)。運針が終了したら直視下に吻

合糸を結紮する。

6. 閉腹

左右の尿道吻合部にドレーンを挿入して閉腹する。また single J カテーテルも体外に引き出し、固定する (図 9)。本手術になれていない場合には膀胱瘻をおいたほうが安全かもしれない。

7. 術後管理

代用膀胱洗浄は粘膜の脱落が激しくなる 5~6

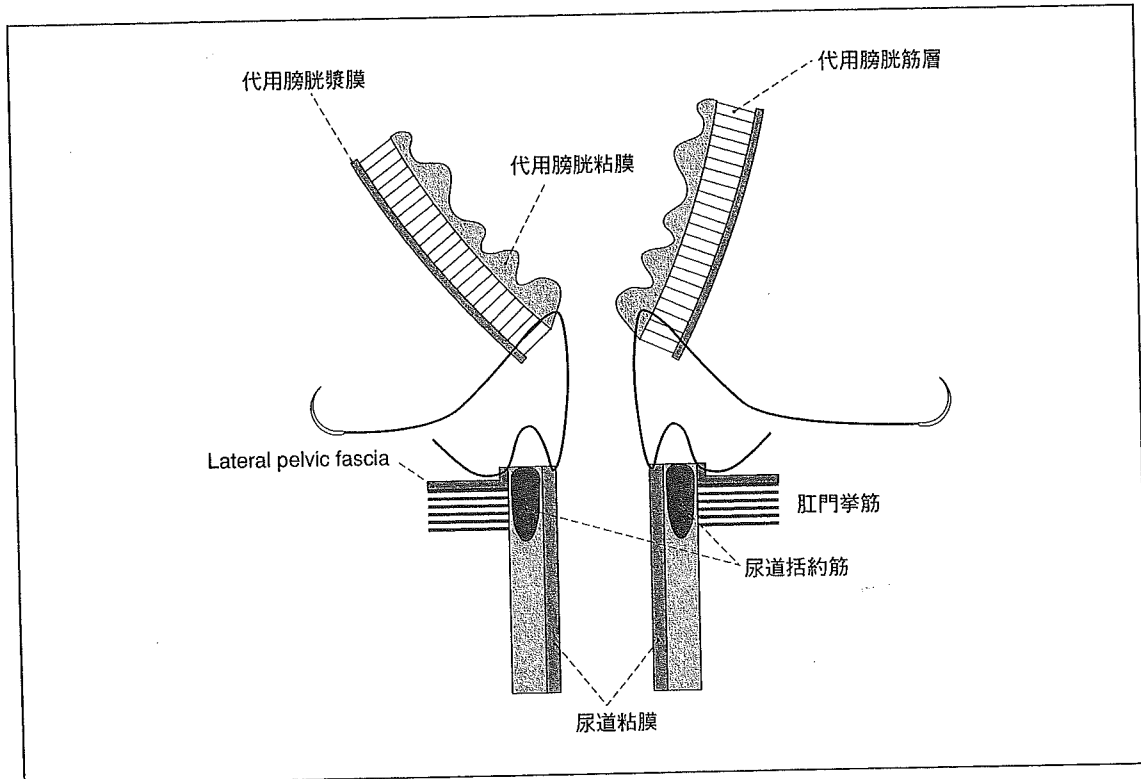


図 7 尿道の代用膀胱の運針

近年、前立腺全摘における尿道運針時に強調されているように、lateral pelvic fascia と尿道粘膜をを運針することより尿道括約筋を損傷させないようにするとともに、尿道の厚みと同程度の取り幅で代用膀胱も運針している。余剰な組織が吻合部に巻き込まれることによるアライメントの狂いを防ぐためである。

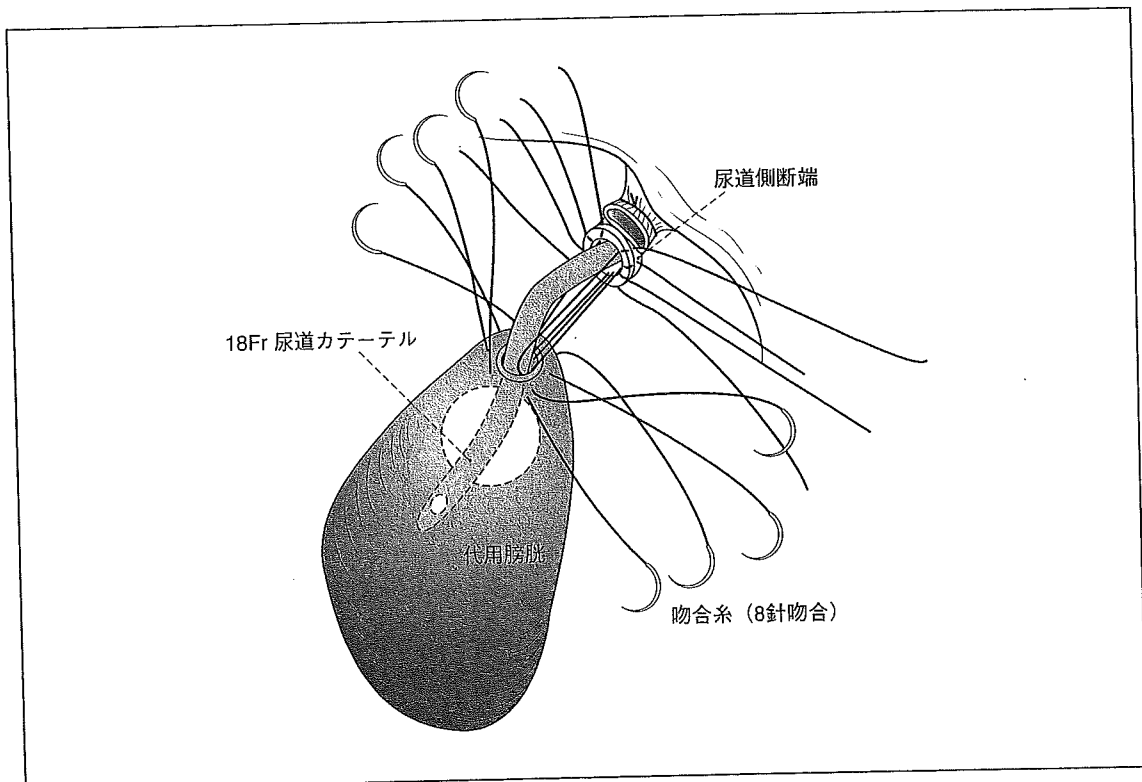


図 8 尿道と代用膀胱の吻合

尿道の吻合糸をそれぞれ対面に運針する。代用膀胱側の運針では尿道の厚みを考慮して、同じ程度を運針する。

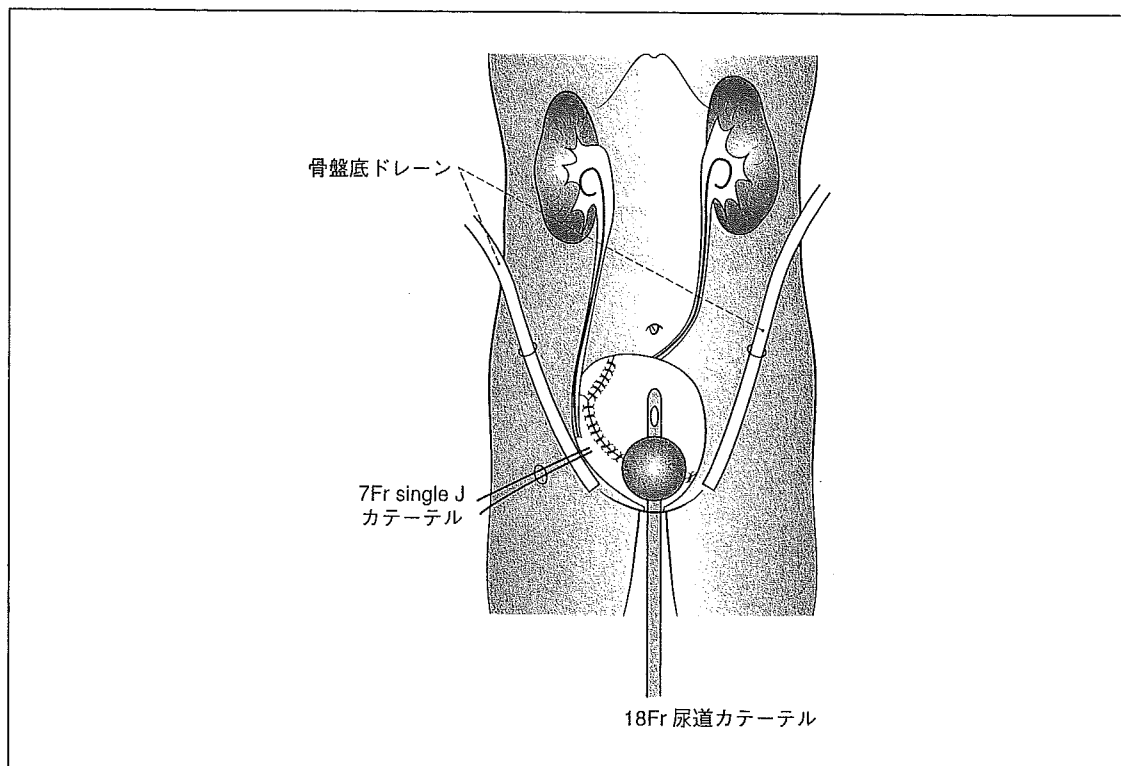


図 9 閉腹時の状況
図のごとくドレーン，カテーテルを留置して手術を終了する。

日目あたりからはルーチンに行う。ドレーンは本手術が腹膜を開放することより，100 ml 以下程度になったら抜去している。尿管カテーテルは 10 日前後に抜去し，尿道カテーテルは尿管カテーテル抜去後，尿道造影を施行して問題がなければとくに何もせずそのまま抜去している。尿道造影の歳に患者に排尿の具合，コッスを TV モニターを見せながら指導している。もちろん，本手術に経験の浅い場合には慎重に対応することに越したことはない。

⑥おわりに

自排尿型代用膀胱形成術の長期成績も考慮した問題点，その対策としての手術手技を概説した。自排尿型代用膀胱はもともとの膀胱の完全な代用にはなれないが，比較的安定した術式として定着してきていると考えられる。その点で Hautmann がこの手術について自身の論文³⁾の結論で “Our data suggest that although it is not a complication-free procedure, we advocate its use when

possible.” と述べているが，全く同感である。

文 献

- 1) Studer UE, Casanova GA and Zingg EJ : Bladder substitution with an ileal low-pressure reservoir. *Eur Urol* **14** (Suppl 1) : 36-40, 1988
- 2) Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, et al : The ileal neobladder. *J Urol* **139** : 39-42, 1988
- 3) Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, et al : The ileal neobladder : complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* **161** : 422-427, 1999
- 4) Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al : Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* **169** : 985-990, 2003
- 5) Madersbacher S, Mohrle K, Burkhard F, et al : Long-term voiding pattern of patients with ileal orthotopic bladder substitutes. *J Urol* **167** : 2052-2057, 2002
- 6) El Bahnasawy MS, Osman Y, Gomha MA, et al : Nocturnal enuresis in men with an orthotopic ileal reservoir : urodynamic evaluation. *J Urol* **164** : 10-13, 2000
- 7) Mills RD and Studer UE : Metabolic consequences of continent urinary diversion. *J Urol* **161** : 1057-1066, 1999
- 8) Fujisawa M, Nakamura I, Yamanaka N, et al : Changes in calcium metabolism and bone demineralization after ileal conduit diversion. *J Urol* **161** : 1067-1071, 1999