

博士（医学） 高田徳容

学位論文題名

膀胱全摘術における周術期合併症の多施設後ろ向き観察研究

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 膀胱癌は、膀胱の尿路上皮粘膜より発生する悪性腫瘍である。初診症例の多くは、粘膜内に腫瘍がとどまる非浸潤癌であるが、再発率は高率でいったん膀胱筋層浸潤を認めた場合には、根治的膀胱全摘術が標準治療である。根治的膀胱全摘術の特徴の一つに、容易に多量の出血を来しうることがあげられる。また、膀胱という蓄尿臓器がなくなるため、必然的に尿路変向が必要となる。以上の理由により、根治的膀胱全摘術は、泌尿器科標準手術のなかで、もっとも大きな手術と考えられている。これまで、根治的膀胱全摘術における周術期合併症に関しては、その高い発生率が報告してきた。ただし、1. 報告の大部分が海外のハイボリュームセンターからの報告で、本邦のデータが極めて限られており、国内の実態把握が十分でないこと、2. 各報告の合併症の定義、分類に関して共通の尺度がなく施設間の比較が困難であること、などの問題があった。このため本研究では、国内の膀胱全摘除術周術期合併症の実態の把握、その周術期管理の改善のための基盤データの作成を目的に、多施設後ろ向き観察研究を施行した。

【対象と方法】 対象は、北海道大学病院腎泌尿器科および関連 20 施設において 1998 年から 2011 年にかけて根治的膀胱全摘術が施行された 928 名である。なお研究の施行にあたっては、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。参加施設の該当症例に関して、各個人を匿名化した後、以下の項目の臨床データを集積した。本研究の Outcome は、手術から起算して 90 日以内に発生した周術期合併症と死亡であった。合併症については、MSKCC の分類に従い 11 カテゴリーに分類した。また合併症の重症度は modified Clavien classification を用いて分類し、Grade3-5 を重度合併症と定めた。合併症のリスク因子の解析にはロジスティック回帰分析を用いた。群間の比較には χ^2 検定を用いた。統計学的計算には、Statflex® version 6 と JMP® version 6.03 を使用した。p 値は 0.05 未満を有意差ありとした。

【結果】 男性は 716 名 77% で女性は 212 名 23% であった。年齢は中央値 70 歳（範囲 25-91 歳）で、BMI は中央値 $23.0\text{kg}/\text{m}^2$ （範囲 $14.6\text{-}35.1\text{kg}/\text{m}^2$ ）であった。尿路変向に関しては、回腸導管が 493 例（53%）、尿管皮膚瘻が 248 例（27%）、新膀胱が 175 例（19%）に施行されていた。手術時間は中央値 393 分（範囲 100-862 分）で、出血量は中央値 1300ml（範囲 100-19500ml）であった。928 症例中、635 症例（68%）が術後 90 日以内に何らかの合併症を経験していた。頻度の多い順に、感染症が 30%、消化器系合併症が 26%、術創関連合併症が 21%、腎泌尿器系合併症が 15% の結果であった。Grade1-2 の軽度合併症が 473 例（51%）で、Grade3-5 の重度合併症が 156 例（17%）であった。周術期死亡に関しては、術後 90 日以内に 19 例（2%）が死亡していた。内訳として、8 例が原疾患の進行による癌死であった。残り 11 例が周術期合併症による死亡で、消化器系疾患 5 例、心血管系疾患 1 例、呼吸器系疾患 2 例、出血 2 例、感染症 1 例であった。全合併

症に対するリスク因子の多変量解析の結果は、性別 ($p=0.020$)、年齢 ($p=0.026$)、心血管系疾患の既往 ($p=0.034$)、尿路変向 ($p<0.001$)、手術時間 ($p=0.006$) で統計学的に有意差を認めた。重度合併症に対するリスク因子の多変量解析の結果は、心血管系疾患の既往 ($p=0.002$)、尿路変向(腸管利用=回腸導管 or 新膀胱、 $p=0.031$)で、統計学的に有意差を認めた。全合併症と重度合併症の両者に共通して有意差を認めたリスク因子は心血管系既往と尿路変向であった。

【考察】 本研究では、道内 21 施設から合計 928 症例のデータを集積、解析することが出来た。術後 90 日以内の周術期合併症発生率は 68% で、うち 17% が重度合併症であった。Shabsigh らのシリーズの全合併症発生率が 64%、重度合併症発生率が 13% と本研究と同様の観察結果といえる。我々が検索した限りでは、本研究は根治的膀胱全摘術後の周術期合併症に関するアジア最大のシリーズであった。今回の解析では、心血管系合併症や血栓性合併症の発生頻度が欧米の施設からの報告に比較し極端に低い結果であった。観察結果の背景には、これらの疾患に対する人々の罹患率の人種差が大きく影響していると推察している。これらの要因が、本コホートにおける心血管系合併症と血栓性合併症の発生頻度の低さ、ひいては周術期死亡率の低さに影響を及ぼしていると考えている。今回の我々のシリーズでは欧米の報告に比較し、尿路変向として尿管皮膚瘻を施行された症例の割合が多い結果であった (27%)。本研究のように回腸を用いない尿路変向において、合併症が少ないとこれまでの報告と一致している。本研究では根治的膀胱全摘術後の合併症が腸管利用の尿路変向と強く関わりを持っているという事実を再確認できたと考えている。また、欧米からは年間手術施行件数と合併症頻度の逆比例的関係が報告されている。しかし本研究では年間手術施行件数と周術期合併症の発生頻度に関連を認めなかった。ただし、この結果はハイボリュームセンターへの症例の集積が手術成績の向上をもたらす事実を否定するものではないと考えている。本研究での入院期間は中央値 39 日であり、以前の欧米からの報告での入院期間 7-34 日間と比較するとかなり長い。合併症をより早く、軽度の段階で発見、治療できていることが、結果として本研究で観察された周術期死亡率の低さにつながっているのかもしれない。本研究の問題点は後ろ向き研究という点である。また、軽微な合併症は記録されていない可能性がある。しかしながら、重度合併症や脂肪などは診療録に多くの記載があるため見落としあるものと考えている。本研究の結果が日本における一般的な患者層を反映しており、いくつかの重要な知見が本研究によってもたらされたと信じている。

【結論】 根治的膀胱全摘術後 90 日以内の周術期合併症は 68%、死亡は 2% であった。全 Grade の合併症と Grade3-5 に分類される重度合併症に対する予測因子は、心血管系疾患の既往と尿路変向の 2 項目が共通していた。本研究によって国内における根治的膀胱全摘術後の合併症の実態が明らかとなった。根本的には欧米の high volume center からの報告と遜色ない結果であった。今回の結果を実地の臨床に活かすことによって、より合併症と死亡の低下が期待できると考える。具体的には、腹腔鏡下手術の導入などの手術技術の向上が結果の改善をもたらす可能性について期待したい。また、今後の課題としては、今回後ろ向き研究ということでばらつきがあった合併症の診断基準やデータ不足などを解消するために、前向き研究が必要であると考えられる。現在まだその計画はないが、今回の経験を踏まえた効率的な研究が可能であろうと期待している。

学位論文審査の要旨

主　查　教　授　櫻　木　範　明
副　查　准教授　篠　原　信　雄
副　查　教　授　水　上　尚　典
副　查　教　授　武　富　紹　信

学位論文題名

膀胱全摘術における周術期合併症の多施設後ろ向き観察研究

膀胱全摘除術周術期合併症の国内における実態の把握を目的に多施設後ろ向き観察研究を施行した。対象は 21 施設において過去 14 年間に根治的膀胱全摘術が施行された 928 名である。手術後 90 日以内に発生した周術期合併症をアウトカムとし、11 カテゴリーに分類、重症度は Modified Clavien Classification を用い Grade3-5 を重度合併症と定めた。928 症例中 635 症例 (68%) が少なくとも一つの合併症を経験していた。頻度の多い合併症は感染症 30%、消化器 26%、術創部 21%、腎泌尿器 15% であった。重度合併症が 156 例 (17%)、19 例 (2%) が死亡していた。合併症予測因子は心血管系疾患の既往と腸管利用尿路変向であった。本研究によって国内における根治的膀胱全摘術後の合併症の実態が明らかとなるとともに、本研究は根治的膀胱全摘術後の周術期合併症に関するアジア最大のシリーズとなった。

審査に際して、武富教授から施設規模の分類で別な分類方法は試みなかったのかと質問があり、他の方法でも分類したが有意差が出ず症例数が均等になる今回の方法が望ましいと考えたと回答があった。また尿路変向なしとはどういう状況なのかと質問があり、腎不全でほとんど無尿の方には尿路変向を行わないで尿管結紮で済ます場合があると回答があった。合併症が多い腸管利用の尿路変向を何故進めていくのかと質問あり、腸管利用の尿路変向は合併症が多いけれども術後の QOL は同術式の方が高くそれを重んじる現在の傾向があるためと回答があった。腹腔鏡手術やロボット手術は膀胱全摘術で増えているのかと質問あり、腹腔鏡下膀胱全摘術は全国でも多くは行っていないがここ 1 年でロボットの導入が全国的に進んでおり手術難度も低いため今後はロボット下膀胱全摘術が主流になっていくと予測していると回答があった。本研究は 900 例以上と多数例の報告であるが一人で調べ上げたのかと質問あり、基本的に当該施設に勤務する医師にデータをいただいたと回答があった。

水上教授から死亡を予防するにはどういう対策を考えているのかと質問あり、原因疾患は多岐にわたっていて頻度の少ない疾患で死亡している例もあり予測・対策は難しいと回答があった。また症例数の多い感染症の合併症を予防するために具体案は何かあるかと質問あり、術前の尿中細菌や薬剤感受性を調べて適正な抗菌剤を使用した周術期管理を考えていると回答があった。施設規模と合併症との関連はなかった理由は何かと質問あり、日本では経験値の様々な医師が術者となり施設の経験値イコール術者の経験値となりにくいためと回答があった。男女比がこのようになるのはなぜかと質問あり、発生原因としては喫煙があるがそれだけでは男女比の説明にはならず原因是今のところ不明であると回答があった。

櫻木教授から現在の標準的治療としてリンパ郭清は行っているかと質問あり、最近は拡大郭清を行う施設が増えておりリンパ郭清を治療的意義で行う流れになりつつ

あると回答があった。本研究の死亡率2%は国内の他の報告と比べて高いが死亡の定義の違いからくるのかと質問あり、海外ではもっと高い死亡率の報告もあり本研究の数字は国内標準的と考えられ死亡の定義によるものではないと回答があった。心血管系既往が合併症のリスクファクターとなっている理由はどう考察するのかと質問あり、発表や論文では考察していないが心血管系既往と尿路変向とが交絡因子となっておりこのために前者が有意な因子という結果が導かれた可能性を考えていると回答があった。新膀胱の吻合でロボットを導入する利点はあるかと質問あり、尿道吻合はロボット下で操作性の良い中での作業が望ましいと思われると回答があった。

篠原准教授から術者の経験値と成績の関連性の解析は可能かと質問あり、術者の経験年数と合併症との間に有意差は出なかったと回答があった。拡大リンパ郭清を行うことによる合併症の増減という解析は本研究で出来たかと質問あり、郭清範囲のデータを取っていないかったので不明であるがリンパ浮腫などのリンパ郭清によると思われる合併症はごく少数であったと回答があった。

本研究の結果に基づき、今後は感染症を中心とした合併症の予防を実践し、腹腔鏡手術やロボット手術などの低侵襲手術の導入が膀胱全摘術の手術成績向上をもたらす可能性について期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が医学博士の学位を受ける資格を有すると判定した。