

## 「第28回北里腫瘍フォーラム」

ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術の手術成績  
—腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術との比較—田畑 健一, 佐藤 威文, 津村 秀康, 平山 貴博, 西 盛宏,  
藤田 哲夫, 松本 和将, 岩村 正嗣

北里大学医学部泌尿器科学

ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術 (RALP) が2012年4月から保険収載され, 北里大学病院では2013年10月より前立腺癌に対する術式が腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術 (LRP) からRALPへ移行した。今回, LRP (563例) とRALP (77例) の短期手術成績につき比較検討を行った。切除断端陽性率は, LRPが33.4%であったのに対して, RALPでは22.1%と有意に減少した。また切除断端陽性に関与する因子の多変量解析では, 術前PSA値, 前立腺重量に加えて, 術式 (RALP vs LRP) が有意な因子となった。RALPの切除断端陽性率は, LRPを凌駕する結果であり, 有用な術式であると考えられた。

**Key words:** 前立腺癌, ロボット, 腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術

## 序 文

局所限局性前立腺癌に対する腹腔鏡下手術は, Guillonnetら<sup>1</sup>が1998年に腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術 (laparoscopic radical prostatectomy: LRP) を報告し<sup>1</sup>, 2000年1月に彼らがLRPの国際コースを開催してから世界で行われるようになった。以後, 腹腔鏡の拡大視野による新たな骨盤内の解剖学的知見が得られるとともに技術の向上と標準化が行われた。またLRPの治療成績は, 開腹根治的前立腺全摘除術 (open radical prostatectomy: ORP) と同等であると報告されるようになり<sup>2</sup>, 限局性前立腺癌に対する標準的な治療法のひとつとなっている。しかしながらLRPは, 技術的な習熟に時間を要すること<sup>3</sup>や本邦では施設認定が必要であるなどのいくつかの問題を抱えており, 十分に普及しているとは言い難い状況であった。そのような背景の中, LRPの普及と時を同じくして, da Vinciサージカルシステムが開発された。これにより, Binderら<sup>4</sup>が初めてロボットを用いた前立腺全摘除術 (robotic assisted laparoscopic prostatectomy: RALP) を施行し<sup>4</sup>, Menonら<sup>5</sup>によって術式が標準化され, 米国を中心にRALPが普及した。本邦では2009年11月に手術支援ロボットda Vinci S (Intuitive Surgical社, 米国) が薬事承認を受け,

2012年4月にRALPが保険承認された。現在, 本邦には180台以上のda Vinciが導入され, 米国に次いで世界で2番目の所有台数となっている。

北里大学病院では2000年2月からLRPを導入し, 567例に施行したのち, 2013年10月からda Vinci Siを導入し, RALPを開始している。今回, LRPおよびRALPの短期手術成績に関して比較検討を行った。

## 対象と方法

北里大学病院で2000年2月から2013年10月までLRPを施行した567例のうち開腹へ移行した4例を除く563例, および2013年10月から2014年12月までにRALPを施行した77例の短期手術成績 (手術時間, 切除断端陽性率) を後方視的に比較した。全例に直腸診, MRIまたはCT, 骨シンチを施行し, 臨床病期を決定し, 限局性前立腺癌を手術適応とした。術者は, LRPは10名, RALPは3名が担当し, RALPの術者はいずれもLRPの経験を有している。

LRPの術式は以前報告したように<sup>5</sup>, 当初はMontsouris法に従い, 240例目以降は原則として腹膜外到達法に変更した。Dorsal vein complex (DVC) はバンチングを行い, 膀胱頸部の離断では可及的に膀胱頸部

の温存を行った。膀胱尿道吻合は、Montsouris原法に準じた結節縫合から連続吻合に変更し、また膀胱後壁補強、膀胱頸部挙上などの術式を追加している。リンパ節郭清は、PSA 10 ng/ml以上、またはGleason score 4 + 3 = 7以上の症例に対して、閉鎖リンパ節郭清のみを施行した。一方、RALPは全例に経腹膜到達法で行い、ポートは計6本使用し、4th armは左側に置いている。DVCの処理は無結紮法で、気腹圧を15 mmHgとして前立腺尖部の処理を行っている。膀胱頸部離断は当初、LRP同様の膀胱頸部温存を試みたが、da Vinciでは触覚がないためLRP同様の頸部温存が困難であった。そのためRALPの膀胱頸部離断は、LRPよりも若干膀胱筋層を前立腺につける層で離断を行っている。リンパ節郭清は、LRPの適応に加え、一部の高リスク症例を対象として拡大リンパ節郭清(閉鎖、内外腸骨領域)を行っている。

背景因子および臨床成績の比較はKruskal-Wallis検定、カイ2乗検定またはFisher検定を用い、それぞれ $p < 0.05$ のときに有意と判定した。切除断端陽性を規定する因子に関しては、診断時PSA値 ( $<10$  ng/ml vs  $\geq 10$  ng/ml), 臨床病期 ( $\leq cT2$  vs  $\geq cT3$ ), Body mass index (BMI) ( $<25$  kg/m<sup>2</sup> vs  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), 生検陽性率 ( $<25\%$ ,  $\geq 25\%$ ), D'Amicoリスク分類 (low, intermediate vs high), 前立腺重量 ( $<40$  g vs  $\geq 40$  g), 神経温存の有無, 術式 (LRP vs RALP) を変数として扱い、ロジスティック解析を用いて単変量, 多変量解析を行い、同じく $P < 0.05$ のとき有意と判定した。

## 結 果

患者背景を表1に示した。術前PSA値はLRPとRALP

の間に有意差を認めなかったが、年齢, Gleason score, cT stageに有意差を認めた。またD'Amicoのリスク分類では、LRPでlow risk 155例 (28%), high risk 136例 (23%) であったのに対し、RALPではlow risk 6例 (7.8%), high risk 30例 (39.0%) とRALPではhigh risk症例が多く含まれていた。

手術時間は、LRP全体において中央値273分 (118~805分) であった。手術時間のラーニングカーブを考慮し、LRPの前期281症例, 後期282症例で分けると、前期は中央値295分 (140~805分) に対して後期は240分 (118~510分) と有意な改善を認めていた ( $P < 0.0001$ )。一方、RALPの手術時間, コンソール時間の中央値は各々300分 (176~1,430分), 222分 (113~1,205分) であり、コンソール時間においては、LRP後期の手術時間と比較しても有意に短縮している結果であった ( $p = 0.0083$ )。

LRPおよびRALPの病理組織学的結果を表2に示した。Gleason scoreは患者背景と同様にRALPで有意に高い結果であった。病理学的T分類は、LRPで $\leq pT2$ : 399例 (71%), pT3a: 131例 (23%), pT3b: 31例 (6%), pT4: 2例 (0.4%), RALPでは $\leq pT2$ : 50例 (65%), pT3a: 23例 (30%), pT3b: 4例 (5%) で有意な傾向は認めなかった。一方、切除断端陽性率は、LRPの33.4%に対して、RALPでは22.1%と有意 ( $P = 0.046$ ) に減少し、pT2においても同様に有意差を認めた。pT2における切除断端の陽性部位は、LRPでは尖部が76%, 底部が12%であったが、RALPでは全例が尖部での断端陽性であった。切除断端陽性に関する術前, 術中因子は、多変量解析において、術前PSA ( $<10$  ng/ml vs  $\geq 10$  ng/ml), 前立腺重量 ( $<40$  g vs  $\geq 40$  g), 術式 (RALP vs LRP) が有意な独立した因子となった (表3)。

表1. 患者背景

	LRP (n = 563)	RALP (n = 77)	P-value
年齢*			
<65	236 (41.9%)	17 (22.1%)	<0.001
$\geq 65$	327 (58.1%)	60 (77.9%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )†	23.6 (15.1-31.3)	23.2 (18.7-30.2)	0.146
PSA (ng/ml)†	7.1 (1.6-44.4)	7.4 (3.6-79.7)	0.643
臨床病期 $\geq cT2$ (%)*	246 (43.7%)	58 (75.3%)	<0.001
Gleason score*			
$\leq 6$	242 (43.0%)	16 (20.8%)	
7	244 (43.3%)	45 (58.4%)	<0.001
$\geq 8$	77 (13.8%)	16 (20.8%)	
D'Amicoリスク分類*			
low	155 (27.5%)	6 (7.8%)	
intermediate	272 (48.3%)	41 (53.2%)	<0.001
high	136 (24.1%)	30 (39.0%)	

\*Number (%), †Median (range)

## 考 察

前立腺全摘除術は、1979年にWalshらが報告して以来<sup>6</sup>、限局性前立腺癌の標準的治療法として確立された。その後1997年に米国でSchuesslerらによってLRPが報告されたが<sup>7</sup>、9例の初期経験の報告では開腹術と比較した有用性は見出せず、その後にGuillonneauらが術式を改良し<sup>8</sup>、世界で行われるようになった。しかしながら、LRPは手術の難易度の問題などから十分に普及しているとは言い難い状況であった。そのLRP手技の難易度を克服しうる手術としてロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術 (RALP) が2000年に米国FDAで認可され、現在、米国では前立腺全摘除術の85%以上が同治療で施行されるほど急速に普及している。本邦においても2012年4月から同治療が保険適応となり、2015年3月現在、188台が導入されている。当院では2000年からLRPを施行し、2013年10月からRALPに移行しており、その初期治療成績を検討した。

本検討の患者背景では、RALPにhigh risk症例が多く

含まれていたが、これは当院のLRPからRALPへの移行に伴うhigh risk症例の適応拡大に起因するものと考えられる。当院におけるLRPのhigh risk症例ではhigh riskとなる因子が1つだけである症例が94%と多くを占めていた。したがってLRPの5年PSA非再発率は、intermediate risk群が80.9%であったのに対し、high risk群が72.7%と有意差のないことが確認されている<sup>9</sup>。そのような背景からRALPでは拡大リンパ節郭清が可能となったことで、high riskのfactorをより多く含む症例も手術適応としたため、患者背景に違いが生じたと思われる。

固形癌患者における治療の有効性を確認する最も重要な指標は全生存率 (OS) であるが、限局性前立腺癌のOSを検討するには長期の観察期間が必要となる。そのため前立腺全摘除術ではOSの代替指標として生化学的再発率が用いられ、短期手術成績の評価では切除断端陽性率が用いられる。切除断端陽性は生化学的再発のリスクを4倍程度増加させる重要な再発予測因子であると報告されており<sup>10</sup>、切除断端陽性率は6%から52%と幅広く報告されている<sup>11,12</sup>。Sooriakumaranらは欧

表2. 病理学的結果

	LRP (n = 563)	RALP (n = 77)	P-value
Gleason score*			
≤6	118 (21.0%)	3 (3.9%)	<0.001
7	341 (60.6%)	48 (62.3%)	
≥8	104 (18.5%)	26 (33.8%)	
病理学的T分類 (pT)*			
≤pT2	399 (70.9%)	50 (64.9%)	0.286
≥pT3	164 (29.1%)	27 (35.1%)	
切除断端陽性率(%)*			
pT2	25.9%	14.0%	0.043
≥pT3	52.2%	37.0%	
Prostate volume (g)†	40 (13-113)†	46 (26-98)†	0.006

\*Number (%), †Median (range)

表3. 切除断端陽性に関する因子の検討

	単変量			多変量		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
術前PSA (<10 ng/ml)	1.89	1.31-2.71	0.001	1.81	1.22-2.66	0.003
臨床的T分類 (cT2 vs cT3)	1.26	0.45-3.51	0.662	1.20	0.39-3.65	0.749
BMI (25 kg/m <sup>2</sup> )	1.02	0.71-1.48	0.897	1.08	0.73-1.58	0.711
Positive core rate (≥25%)	1.33	0.95-1.86	0.095	1.20	0.83-1.72	0.329
D'Amico risk (low int. vs high)	1.59	1.10-2.31	0.013	1.48	0.98-2.23	0.064
Prostate volume (≥40 g)	0.57	0.41-0.81	0.001	0.55	0.39-0.79	0.001
NVB preservation	0.81	0.58-1.12	0.205	0.93	0.65-1.33	0.673
LRP vs RALP	0.55	0.31-0.97	0.040	0.55	0.31-0.99	0.049

OR, odds ratio; NVB, neurovascular bundle



州, 米国, 豪州の14施設から22,939例の前立腺全摘除術症例を術式別に比較した結果, 切除断端陽性率はそれぞれORP 22.8%, LRP 16.3%, RALP 13.8%であり, 開腹術で最も切除断端陽性率が高く, 各術式間に有意差が認められた<sup>13</sup>。しかしながら各群の患者背景の調整を行うとORPのみで有意に切除断端陽性率が高い結果となった。一方, Tewariらはメタアナリシス解析において, 切除断端陽性率はORP 16.6%, LRP 13.0%, RALP 10.7%と各術式で有意差を認めたものの, 患者背景の調整を行うとRALPとLRP間のみで有意差を認めたと報告している<sup>14</sup>。さらにMagheliらはドイツの単施設における手術成績の比較を行い, 切除断端陽性率はORP 14.4%, LRP 13.0%, RALP 19.5%とRALPが最も高く, 多変量解析においてもRALPは切除断端陽性の独立した因子であった。しかしながら彼らの検討では, RALPに若い術者が多く, 経験数にもばらつきが多いことからlearning curveが結果に影響している可能性について述べられている<sup>15</sup>。以上のように術式によって切除断端陽性率が異なる可能性が示されているが, 各術式における背景因子のみならず, learning curveという調整しにくい交絡因子が影響しており一定の見解が得られていない。われわれの検討ではRALPの切除断端陽性率がLRPと比較して有意に低く, 多変量解析においても術式(RALP vs LRP)は切除断端陽性に関する独立した因子となった。今回, RALPの術者はLRP経験者のみであり, LRPの経験がRALPのlearning curveに影響している可能性は否定できない。しかしながら, RALPでは患者背景にhigh riskが多く, LRP後期における切除断端陽性率をも凌駕していることよりda Vinciによる立体画像や鉗子の自由度およびDVCの処理や膀胱頸部処理などのRALPに伴う手技の変更が切除断端陽性率の低下に寄与していると考えられる。

切除断端陽性率のlearning curveに関して, Guillonneauらは多施設でのLRPにおける検討を行い, 200~250例でlearning curveがプラトーになることを報告している<sup>16</sup>。一方, Sooriakumaranらは3,794例のRALPでの検討を行い, 切除断端陽性率<10%となるには1,500例の経験が必要であり, これまで考えられていたよりRALPのlearning curveは長いことが報告されている<sup>17</sup>。本邦では, high volume centerにおいてもRALPの施行症例数は年間100例程度であり, 単術者で1,500例を経験することは現実的には不可能である。しかしながら, 当該検討において, 初期20例を除くとpT2以下では切除断端陽性率は10.5%であり, 腹腔鏡下手術により解剖の理解が深まり, プロクター制度等による術式の標準化, 工夫が第一世代の術者に加わることによって切除断端陽性率のlearning curveは短くなっていると思われる。

切除断端陽性部位に関しては, これまでの報告と同様に尖部に多く, LRPで76%, RALPでは100%が尖部

であった。LRPでは11.7%に認めた底部での切除断端陽性がRALPでは認められなかった。この結果は症例数が少ない事も一因であるが, 触覚のないRALPの手技ではLRPのようなpeel awayによる膀胱頸部温存を行わず, 膀胱筋層を若干前立腺につける層で剥離していることが影響したのではないかと考えている。

今回RALPの短期手術成績に関して, LRPと比較検討した。RALPの切除断端陽性率は初期治療成績においてLRPを凌駕する結果であった。今後, LRP経験のない術者がRALPの術者となるため, LRPの経験がRALPのlearning curveに影響する因子についても検討する必要がある。

## 文 献

1. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, et al. Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary evaluation after 28 interventions. *Presse Med* 1998; 27: 1570-4.
2. Touijer K, Secin FP, Cronin AM, et al. Oncological outcome after laparoscopic radical prostatectomy: 10 years experience. *Eur Urol* 2009; 55: 1014-9.
3. Secin FP, Savage C, Abbou C, et al. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. *J Urol* 2010; 184: 2291-6.
4. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001; 87: 408-10.
5. Egawa S, Kuruma H, Suyama K, et al. Delayed recovery of urinary continence after laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol* 2003; 10: 207-12.
6. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 1979; 121: 198-200.
7. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997; 50: 854-7.
8. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. *J Urol* 2000; 163: 418-22.
9. 望月康平, 田畑健一, 佐藤威文, 他. 腹腔鏡下前立腺全摘除術: 10年間の治療成績. *Jpn J Endourol* 2013; 26: 104-109.
10. Eastham J, Tokuda Y, Scardino P. Trends in radical prostatectomy. *Int J Urol* 2009; 16: 151-60.
11. Nelson JB. Debate: Open radical prostatectomy vs. laparoscopic vs. robotic. *Urol Oncol* 2007; 25: 490-3.
12. Hara I, Kawabata G, Tanaka K, et al. Oncological outcome of laparoscopic prostatectomy. *Int J Urol* 2007; 14: 515-20.
13. Sooriakumaran P, Srivastava A, Shariat SF, et al. A multinational, multi-institutional study comparing positive surgical margin rates among 22393 open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 2014; 66: 450-6.
14. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 1-15.
15. Magheli A, Gonzalzo ML, Su LM, et al. Impact of surgical technique (open vs laparoscopic vs robotic-assisted) on pathological and biochemical outcomes following radical prostatectomy: an analysis using propensity score matching. *BJU Int* 2011; 107: 1956-62.

16. Secin FP, Savage C, Abbou C, et al. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: an international multicenter study. *J Urol* 2010; 184: 2291-6.
17. Sooriakumaran P, John M, Wiklund P, et al. Learning curve for robotic assisted laparoscopic prostatectomy: a multi-institutional study of 3794 patients. *Minerva Urol Nefrol* 2011; 63: 191-8.