

ロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘術における 術後ナルデメジントシル酸投与の効果

村岡 桂, 深澤美智子, 福島 美香
熊谷 昌俊, 藪崎 亮, 上田 政克
白石 裕介, 今村 正明, 吉村 耕治
静岡県立総合病院泌尿器科

THE EFFECT OF NALDEMEDINE TOSYLATE ON THE POSTOPERATIVE COURSE OF ROBOT-ASSISTED RADICAL CYSTECTOMY

Kei MURAOKA, Michiko FUKASAWA, Mika FUKUSHIMA,
Masatoshi KUMAGAI, Ryo YABUSAKI, Masakatsu UEDA,
Yusuke SHIRAISHI, Masaaki IMAMURA and Koji YOSHIMURA
The Department of Urology, Shizuoka General Hospital

Radical cystectomy is an invasive procedure frequently followed by postoperative complications. Although the protocol of enhanced recovery after surgery (ERAS) is used in the postoperative course, several components of the ERAS protocol may increase the workload of medical workers. In this study, we added naldemedine tosylate only to routine postoperative management instead of using the ERAS protocol and evaluated the effect on the postoperative course of robot-assisted radical cystectomy (RARC). We retrospectively investigated 58 patients who underwent RARC from May 2015 to February 2022 at our hospital and evaluated the postoperative complications, such as ileus and urinary tract infections, and, length of hospital stay (LOS). We used naldemedine tosylate for the patients who underwent RARC after November 2019. As a result, naldemedine tosylate reduced 26.8% of postoperative complications within 30 days after the operation ($p=0.041$) and shortened LOS 8 days ($p=0.018$). Naldemesine tosylate improved the postoperative course of RARC.

(Hinyokika Kiyō 69 : 147-150, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_6_147)

Key words : Enhanced recovery after surgery, Radical cystectomy

緒 言

浸潤性膀胱癌に対する標準治療として膀胱全摘術が広く行われている。膀胱全摘術は侵襲が大きく、手術も長時間にわたるため、合併症が頻発し入院期間も長くなる傾向がある。近年、術後合併症の減少や入院期間短縮のため術後回復強化プロトコルである ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) が注目されている。しかしながら、ERAS 遂行には医療者の努力が必要な部分もある。

末梢性オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジントシル酸 (スインプロイク®) はオピオイド誘発性便秘 (Opioid Induced Constipation: 以下 OIC) に対して広く使用されており、鎮痛効果を減弱させることなく OIC に効果があるとされる¹⁾。当院の術後疼痛管理としてモルヒネを含む硬膜外カテーテル留置を行っており、OIC の一因となりえる。そこで当院では本格的な ERAS 導入の代替として、スインプロイク®の術後投与のみを従来の術後管理に追加し、術後経過への効果に関して検討した。

対象と方法

対象は静岡県立総合病院にて2015年5月から2022年2月までに浸潤性膀胱癌の診断でロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘術 (Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: 以下 RARC) を施行した症例。2015年5月から2019年10月前半までの症例をA群とし従来の術後管理を、2019年10月後半から2022年2月までの症例をB群とし従来の術後管理に加えてスインプロイク®を投与した。

術後管理として、従来からクリニカルパスにて硬膜外カテーテル (モルヒネを含む) による術後疼痛管理を行い、手術翌日朝からの積極的離床、夕からの食事開始。また腸管蠕動低下を認めた場合は大建中湯の投与を行っていた。B群には従来の管理に加えて末梢性オピオイド受容体拮抗薬であるスインプロイク® 0.2 mg 1錠の朝食後内服を手術翌日から3日間行った。

検討項目は術後30日以内の合併症と入院期間とし、Clavian-Dindo 分類 grade I 以上を合併症と定義した。統計学的検討は JMP を用いて行い、2群間比較に

Table 1. Patient characteristics

n = 58	Whole	A (n = 27)	B (n = 31)	P-value
Age				0.25
Median	72 (51-84)	72 (51-80)	72 (53-84)	
Sex				0.82
Male	49 (84.5%)	23 (85.1%)	26 (83.9%)	
Female	9 (15.5%)	4 (14.8%)	5 (16.1%)	
c Stage				0.92
cT2≤	34 (58.6%)	16 (59.3%)	18 (58.1%)	
<cT3	24 (41.4%)	11 (40.7%)	13 (41.9%)	
BMI				0.29
Median	23.2 (17.2-30.0)	23.2 (17.2-30.0)	23.1 (17.4-27.9)	
Urinary Diversion				
Ileal conduit diversion	46 (79.3%)	20 (74.1%)	26 (83.9%)	0.55
Intracorporeal	45 (79.3%)	20 (74.1%)	25 (80.6%)	
Extracorporeal	1 (0.017%)	0 (0%)	1 (3.2%)	
Other diversion	12 (20.1%)	7 (25.9%)	5 (16.1%)	

Table 2. Operative factors

	Whole (n = 51)	A (n = 27)	B (n = 31)	P-value
Operative duration median (minutes)	554 (308-865)	536 (308-732)	570 (450-865)	0.13
Bleeding median (ml)	200 (0-1,195)	160 (0-930)	200 (0-1,195)	0.095

Unpaired t-test, χ^2 二乗検定, 術前後の各観察項目の比較に χ^2 二乗検定を行い $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

結 果

2015年5月から2021年7月までに浸潤性膀胱癌に対して RARC を施行した症例は58件, 従来の管理群 (A 群) は27例, スインプロイク®投与群 (B 群) は31例であった。

全体の年齢中央値は72歳, 男性43例 (84.4%), c Stage 2 以下症例は30例 (58.8%), BMI 中央値が23.2であった。尿路変向方法として, 回腸導管造設が46例, 回腸新膀胱造設が7例, 尿管皮膚瘻造設が3例, 尿路変向なしが2例。また, 体腔内で尿路変向を行った症例は41例 (80.4%) であった。患者背景に関して両群間で年齢, 性別, c Stage, BMI, 尿路変向方法に有意差を認めなかった (Table 1)。

手術因子として全体の手術時間中央値は554分, 出血量は200 ml であった。手術因子に関して両群間で手術時間中央値, 術中出血量で有意差を認めなかった

Table 3. Perioperative complications

	Whole (n = 51)	A (n = 27)	B (n = 31)	P-value
Complication	22 (37.9%)	14 (51.8%)	8 (25%)	0.041*
Ileus	11 (20.7%)	5 (18.5%)	6 (19.4%)	0.8
Febrile UTI	5 (8.6%)	5 (18.5%)	0 (0%)	0.017*

(Table 2)。

検討項目に関して術後30日以内の周術期合併症は全体の37.9% (22例) に認めた (Table 3)。麻痺性イレウスが最も多く全体の20.7% (11例) に認め, それに続いて有熱性尿路感染症を8.6% (5例) に認めた。その他の合併症として創離開, 吻合部リーク, 膈縫縮部からのリーク, 肺炎, 恥骨骨髓炎を1例ずつ認めた。合併症全体はB群で有意に発生率の低下を認めた (51.8 vs 25%, $p = 0.041$)。麻痺性イレウスは両群に有意差を認めなかった (18 vs 19.4%, $p = 0.80$)。有熱性尿路感染症はB群で有意に発生率の低下を認めた (18.5 vs 0%, $p = 0.017$)。

全体の入院期間中央値は18日でありB群で有意に短縮した (中央値23日 vs 15日, $p = 0.018$) (Fig.)。

考 察

膀胱全摘術後の ERAS 導入は術後腸管蠕動の回復や入院期間の短縮など術後経過改善に効果的である^{2,3)}。しかしながら, ERAS は術前, 術中, 術後に多岐にわたる項目の管理が必要である^{3,4)}。例えば, 抗生剤投与のタイミングを変更したり, 術前に腸管前処置を行わないといった項目については比較的容易に施行可能であるが, 逆に術中の過不足のない輸液量管理のために麻酔科医が経食道超音波検査を用いたモニタリングを施行したり, 術後早期 (術後3~4時間後) に離床をするために主治医が付きそうということ

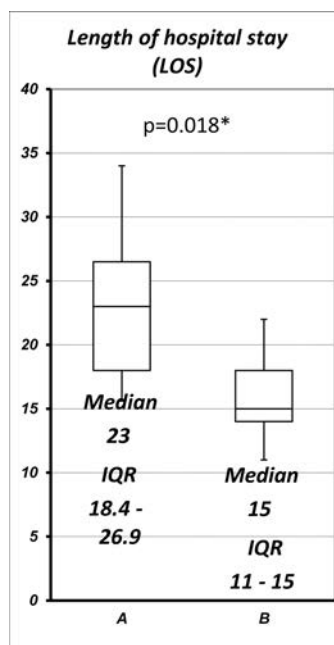


Fig. Box plots of lengths of stay in two groups. LOS of group B is significantly shorter than that of group A.

になると医療者, 特に医師への負担を大きくしてしまう可能性がある。そのため, ERAS 施行にあたり, どの要素を組み合わせるかに関しては施設ごとで検討する必要がある。

2020年に報告されたメタ分析では14項目の中で, 胃管留置の回避と局所麻酔ブロックが特に入院期間短縮に影響を与えたとしている⁵⁾。このうち局所麻酔ブロックの優位性についての比較対照は脊椎麻酔・硬膜外麻酔であるが, 膀胱全摘術に対する麻酔としては, 現在日本の多くの施設でオピオイドを使用した硬膜外麻酔が行われているのではなかろうか。そのような環境下で術後麻痺性イレウスをいかに回避するか, は重要な課題である。

先述のメタ解析上では多変量解析上優位性は失われているものの, Kubota らは術後患者にチューイングガムをかませることの有効性を報告している⁶⁾。今回のわれわれの研究と類似したものとして, Alvimopan (末梢性オピオイド受容体拮抗薬) 投与により, 膀胱全摘術後の早期消化管運動回復を認めたとの報告がある⁷⁾。しかしながら, われわれの検討では残念ながらナルデメジントシル酸投与が麻痺性イレウス発生頻度を低下させるには至らなかった。

一方, われわれの検討ではナルデメジントシル酸投与が有熱性尿路感染症の発生率を低下させ, 結果として入院期間の短縮に寄与した可能性がある。この機序については不明ではあるが, オピオイドにより尿管収縮が亢進したり¹⁾, OIC と同様の機序で回腸導管の蠕動低下を引き起こしたりするため, ナルデメジントシル酸投与により尿管や回腸導管など尿路の通過が改善

することによる可能性があるかもしれない。

今回, われわれの通常の周術期管理と, それにナルデメジントシル酸投与のみを加える管理とを比較したわけであるが, 通常の周術期管理の中にすでに一般的に言われる ERAS プロトコルの要素をいくつか含んでいる。つまり, 術前に腸管前処置を行わない, 麻酔前投薬を行わない, 抗生剤の使用回数を限定する, 低侵襲治療を行う, 術後胃管を留置しない, 術後翌日に離床させる³⁾, などについてはすでに行っているものである。今回の検討で, 通常の管理にナルデメジントシル酸投与のみを追加することで, 術後入院期間はおおむね2週間程度に短縮できた。

その他に術後経過に影響する因子として症例蓄積に伴う術者のラーニングカーブを検討しなければならない。単一施設からの報告ではあるが, Collins らは RALC 習熟度の評価項目として, 手術時間や (open conversion), 出血量, 開腹移行率などを挙げている⁸⁾。本研究では開腹移行例はないこと, 前述項目で両群間に有意差を認めていないことや, 後半の症例には慣れていない術者が執刀しはじめたこと, また周術期管理においてもスインプロイクトの導入以外には実質的な変更がないことを勘案すると, あまりラーニングカーブの影響はないのではないかと推察される。

本研究では比較的患者数が少ないこと, 後ろ向き比較であり患者群がランダム化されていないこと, 患者群が盲検化されていないこと, など多くの欠点を抱えている。

また, ナルデメジントシル酸投与により術後約2週間で退院可能とはなっているが, 薬剤追加での効果はこれが限界であり, さらなる入院期間短縮を目指すのであれば ERAS のうちで多要素の導入も必要になってくるだろうと推察される。以上より, ナルデメジントシル酸投与は比較的簡便に RARC 患者の入院期間短縮などに寄与する可能性が示唆された。

結 語

RARC 後のナルデメジントシル酸 (スインプロイクト[®]) 投与は医療者の負担を勘案しても導入が容易な方法であり, 入院期間短縮と術後合併症の減少に寄与する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Gutstein H and Akil H: オピオイド鎮痛薬. グッドマン・ギルマン薬理書. 第10版. 高折修二他監訳. 廣川書店, 2003, pp 718-786
- 2) Muaz P and Zeng-Jun W: Enhanced recovery after surgery and radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Res Rep Urol* **13**: 535-547, 2021
- 3) 谷口英喜: 術後回復能力強化プログラム—泌尿器科領域への活用—. 新版泌尿器科周術期管理のす

- べて, p 43-52, 荒井陽一, 松田公志, 高橋 悟
編. メジカルビュー社, 2013
- 4) Cerantola Y, Massimo V, Beata P, et al. : Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) society. *Clin Nutr* **32**: 879-887, 2013
 - 5) Williams SB, Cumberbatch MGK, Kamat AM, et al. : Reporting radical cystectomy outcomes following implementation of enhanced recovery after surgery protocols: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Urol* **78**: 719-730, 2020
 - 6) Kubota EJ, Wallen EM and Pruthi RS : Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology* **70**: 1053-1056, 2007
 - 7) Peter H, Subodh R, Arveen K, et al. : Alvimopan as part of the enhanced recovery after surgery protocol following radical cystectomy is associated with decreased hospital stay. *Int J Urol* **28**: 696-701, 2021
 - 8) Collins JW, Tyritzis S, Nyberg T, et al. : Robot-assisted radical cystectomy (RARC) with intracorporeal neobladder—what is the effect of the learning curve on outcomes? *BJU Int* **113**: 100-107, 2014
- (Received on August 26, 2022)
(Accepted on February 28, 2023)