

根治的前立腺全摘除術後の膀胱頸部狭窄に関する検討

—発生頻度および危険因子について—

日立総合病院泌尿器科 (主任: 石川 悟副院長)

堤 雅一, 石川 悟

筑波大学臨床医学系泌尿器科

樋之津 史 郎

BLADDER NECK CONTRACTION AFTER RADICAL PROSTATECTOMY:
MORBIDITY AND RISK FACTORS

Masakazu TSUTSUMI and Satoru ISHIKAWA

From the Department of Urology, Hitachi General Hospital

Shiro HINOTSU

From the Department of Urology, Tsukuba University

We retrospectively analyzed the morbidity and risk factors of bladder neck contraction (BNC) after retropubic prostatectomy. Of 99 consecutive patients who underwent radical retropubic prostatectomy between 1995 and 2001, 10 (10%) developed anastomotic stricture after surgery. BNC was diagnosed 7 months on average after the surgery. Nine patients were successfully treated by cold-knife incision, but 5 required additional incision against the recurrence of BNC. None of them revealed newly diagnosed stricture or incontinence. Thirteen potential risk factors including age, stage, PSA, neoadjuvant treatment, pathology, intraoperative blood loss, operation time, operator, nerve sparing, extravasation of urine, marginal status, the year of operation, and the method of ureterovesical anastomosis were evaluated using univariate and multivariate analysis. The BNC rate was increased in patients with longer (more than 4 hrs) operations and excessive bleeding (more than 1,000 ml) ($p=0.0027$, respectively). The year of operation (before 1998, $p=0.0015$), the method of ureterovesical anastomosis ($p=0.0017$), operator experience (less than 5 cases, $p=0.0056$), and neoadjuvant treatment ($p=0.09$) were also risk factors. In multivariate analysis, the year of operation ($p=0.03$) and operator experience ($p=0.04$) were strong predictors of BNC. The skill levels of surgeons and institutes are expected to decrease BNC.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 397-400, 2004)

Key words: Radical prostatectomy, Bladder neck contraction

緒 言

根治的前立腺癌術後の合併症で患者の QOL を著しく低下させるものに尿失禁と勃起不全があげられるが、術後の膀胱頸部狭窄 (以下 BNC と略す) による排尿障害も無視できない合併症のひとつである。一般的にその頻度は 3~15% であるが¹⁻⁷⁾、年々減少傾向にある。危険因子に関しては様々な報告がなされているが現在のところ統一の見解はない。今回われわれは日立総合病院における過去 6 年間に施行された根治的前立腺癌術後の膀胱頸部狭窄についてその頻度、予後、危険因子について検討した。

対象と方法

1995 年 1 月から 2001 年 12 月までに当院で前立腺癌の

診断で根治的前立腺全摘除術を受けた患者は 99 例である。患者の年齢は 53~76 歳 (平均 65 歳)、術前 PSA 値は 4.1~300 ng/ml (平均 29.2, 中央値 14.5) 術前病理所見は高分化腺癌 43 例, 中分化腺癌 46 例, 低分化腺癌 10 例であった。術前の病期は T1bN0M0 2 例, T1cN0M0 19 例, T2aN0M0 45 例, T2bN0M0 20 例, T3aN0M0 10 例, T3bN0M0 3 例である。手術は全例逆行性前立腺切除術と閉鎖節リンパ節郭清を行った。膀胱尿道吻合は年度により若干変化しており、おもに 1998 年以前は尿道 2, 10, 3, 9 時の括約筋および粘膜を掛け、尿道 6 時方向はデノビエ筋膜ごと大きく Sagittal にかける方法 (術式 1) で行い、1998 年から 2000 年までは尿道 6 時方向のみ変更、つまりデノビエ筋膜のところを Horizontal にかける膀胱とマッテレス縫合を行う方法 (術式 2) で、2001 年からは尿道球部

にバルーンを 3 ml 膨らましそれを頭側に吊りあげ、尿道粘膜を脱転させ骨盤筋膜と尿道粘膜のみをすくい上げて 2, 10, 3, 9, 4, 8 時をかけるという方法(術式 3)である。

術後はカテーテルを約10日から2週間留置し、膀胱造影の後吻合部に major leakage が無ければ抜去、あった場合にはさらに4～5日カテーテルを留置し抜去した。術後は退院1カ月後、その後はほぼ3カ月毎にフォローした。観察期間は14～97カ月(平均36カ月)であった。患者が排尿困難を訴えた場合、尿道鏡を施行し狭窄の有無を調べた。狭窄が認められた場合腰椎麻酔下に狭窄部の12, 4, 8時方向を cold knife で切開し、手術翌日にカテーテルを抜去、その後は外来で経過観察とした。再狭窄が認められた症例に対しては、再度同様に内尿道切開術を施行したが、その際に切開範囲をより長くかつ深めに切開した。BNC の危険因子に関しては13因子、すなわち年齢(65歳以上, 65歳未満), stage (B以下, C), PSA 値(10 ng/ml 以上, 10 ng/ml 未満), Neoadjuvant 療法の有無, 病理(高分化, 中分化, 低分化), 術中出血量(1,000 ml 以上, 1,000 ml 未満), 手術時間(4時間以上, 4時間未満), 術者(経験症例40例以上〈通算4名〉, 5～40例〈通算4名〉, 5例以下〈通算7名〉), 神経温存の有無, 吻合部 leakage の有無, marginal status (positive margin, negative margin), 手術年度(1998年以前, 1999年以降), 膀胱尿道吻合法(術式1, 2, 3)をパラメーターとし、まず χ^2 乗検定による一因子ごとの解析を行った。手術年度を1998年で区切った理由は、1999年以降は PSA 健診などで年間の手術件数が増えてきたため、施設における手術件数が影響を与えるか検討するためである。臨床的に意味のあると考えられた因子(年齢)と、お互いに相関が少なく、かつ単変量解析で p 値が0.2以下であった因子に限り多重ロジスティック回帰による解析を行った。

なお過去の TUR-P の有無や創部感染の有無を入れなかった理由は、その既往のある患者がきわめて少なかった(2名)ためである。

結 果

1 術後膀胱頸部狭窄の発生頻度, 時期, 予後

BNC の発生件数は10例(10%)にみられた。BNC は2～30カ月後(平均7カ月後)に発症し、全例繊維性の狭窄であった。1例はブジーにて排尿困難は改善した。9例は腰麻下に内尿道切開術を施行したが、5例は4～36カ月後(平均11カ月後)に再発し再度内尿道切開術を施行した。その後の再発はなく新たな失禁などは生じていない。

Table 1. Univariate analysis for risk factors of postoperative bladder neck contraction

Factors	P value
Age	0.44
Stage	0.27
Pathology	0.64
PSA	0.64
Endocrine therapy	0.09
The years of operation	0.0015*
The method of anastomosis	0.0017*
Operation time	0.0027*
Blood loss	0.0027*
Operator	0.0056*
Nerve sparing	0.26
Extravasation of urine	0.64
Marginal status	0.17

* Statistically significant.

2. 危険因子の解析

BNC の危険因子を同定すべく単変量解析を行った結果を Table 1 に示す。手術年度 ($p=0.0015$)、膀胱尿道吻合法 ($p=0.0017$)、手術時間、出血量(ともに $p=0.0027$)、術者 ($p=0.0056$)、ホルモン療法の有無 ($p=0.09$)、marginal status ($p=0.17$) の順に p 値が低い値を示した。すなわち1998年以前の手術、出血量が多く、手術時間が長いこと、術者の経験が5例以下であること、術前のホルモン療法を行っていることなどが術後の BNC に起因していることが予想された。さらに膀胱尿道吻合術も術後の狭窄に大きくかわった因子であり、術式1における膀胱頸部狭窄の頻度は17例中5例(29%)、術式2では45例中5例(11%)で2者間に有意差 ($p=0.0017$) があった。術式3では37例中発生はなく、リスクの評価できなかった。

そこでこれらの因子に関してロジスティックモデルによる解析を行った。なお手術時間と出血、手術年度と膀胱尿道吻合法は強い相関があり、これら2つの因子を同時に入れるとモデルが不安定になるために、手

Table 2. Multivariate analysis for risk factors of postoperative bladder neck contraction

Factors	Odds ratio	p value
Age	1.03	0.97
Endocrine therapy	0.32	0.25
The year of operation	0.1	0.03*
Blood loss	4.4	0.2
Operator		
<5 cases vs> 40 cases	48	0.004*
<10 cases vs> 40 cases	0.11	0.11
Marginal status	0.3	0.27

* Statistically significant.

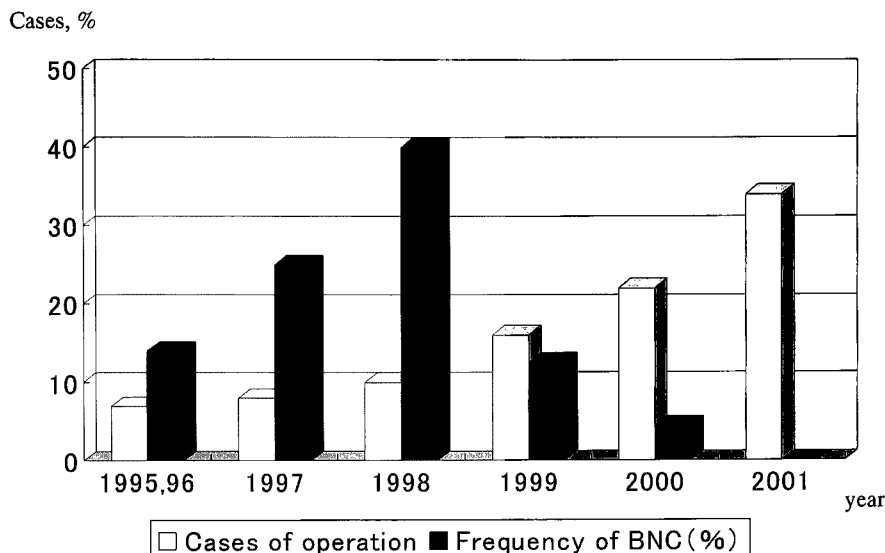


Fig. 1. Frequency of BNC and number of operations per year. Frequency of BNC is gradually increasing to 1998, and is steeply decreasing after 1998.

術時間, 膀胱尿道吻合法を除外し残り5つの因子に年齢を加え, ロジスティックモデルによる解析を行いp値, odds比を求めた。結果はTable 2に示す。年齢, ホルモン療法の有無, 出血量, marginal statusはすべてp値が高いが, 手術年度($p=0.03$)と術者($p=0.004$)はp値が低く膀胱頸部狭窄に強く影響を与える因子であることが予想された。Odds比でみると1999年以降はBNCの頻度が1/10に減少, 経験症例数5例以下の医師は40例以上の術者に比較して48倍狭窄を起こしやすいという結果をえた。

3. 年度別発生頻度

各年度別の手術件数と術後BNCの発生頻度をFig. 1に示した。手術件数は年々増加し特に1999年以降は増加が著しい一方で, BNCは1998年をピークに年々減少傾向を示し, 2001年以降は発生していない。

考 察

前立腺全摘除術後の膀胱頸部狭窄の危険因子について最初に論述されたのはSuryaらによるものである。彼らの報告によれば156例中11.5%に認められ, 吻合部のleakage, 出血量, 過去のTUR-Pの治療歴が, 危険因子であるという¹⁾。同様にTomschiらも過去のTUR-Pの治療歴, 吻合部のleakage, 膿尿の存在が危険因子になりうると報告している⁴⁾。それに反し, Borborogluらも諸因子につき単因子解析を行っているが, 喫煙歴, 冠動脈疾患, 出血, 次いで手術時間, 糖尿病などがその危険因子であり, 過去のTUR-P, 吻合部leakageは関係ないと論述している。多変量解析の結果では喫煙歴が最も危険な因子であり, 手術手技そのものよりも微小血管病変の存在など患者側の要因がBNCに関与しているであろうと推測

している⁵⁾。また手術手技の違いによるBNCの発生も報告されており, Vest法で吻合した場合BNCの発生頻度は29%にもものぼるという⁸⁾。今回われわれが行った解析によれば, 手術件数が少ない年度(1998年以前), 前立腺全摘除術の経験の少ない術者(5例以下)が術後BNCの最も危険な因子であることが判明した。つまり手術に対する「馴れ」と周辺解剖に関する熟知度が重要な因子であると結論付けられるが, その本質は何であろうか? これには2つの要因が考えられる。そのひとつに尿道膀胱吻合の熟達度が関与していると考えられる。特に吻合の際に尿道側の粘膜をしっかりとすることは重要であり, 粘膜同士連続性の途絶が長いほど尿道狭窄が引き起こされるのであろう。もうひとつの要因として吻合部の血流障害も関与していると考えられる。これは経験の浅い術者の場合前立腺の側方血管茎, 特にproximal pedicleを処理する際に, 前立腺の輪郭に沿って回らずそのまま頭側に処理していってしまう傾向があり, 結果として膀胱頸部の血流障害が引き起こされる傾向がある。また吻合の際尿道側の組織を大きくすくいきすぎの傾向もあり, 尿道側からの血流供給も傷害される可能性も高い。術式1に狭窄が多発した理由もこれを裏付ける結果である。また術式3において術後BNCの発生がないことや, Vest法を行った患者や血管性病変の存在が疑われる患者に術後狭窄が多い事実も, 粘膜連続性, 膀胱頸部血流の重要性を示していると言える。

前立腺全摘除術後のBNCは文献的にもそのほとんどが1年以内と比較的術後早期に起こることが特徴である^{1,4,7)}。われわれの報告でも平均6.7カ月後に発症し諸家の報告と同様であった。術後BNCは発生時期と内視鏡所見によりDalkinは2つのタイプに分類し

た。すなわち、術後8週以内に発生する immature type と、それより後に発生し内視鏡所見上 white scarification が著明な mature type である²⁾ 後者は cold knife による切開にて容易に症状が改善するにもかかわらず、前者は治療抵抗性である。われわれの症例でも全例繊維性の狭窄であり mature type と考えられ、実際予後は良好であった。しかしその一方で切開術後の再発が50%にも認められたことは意外なことである。Park らによれば切開術後の再狭窄は狭窄部位の長さが問題であり、それが 10 mm を超えた場合 8 倍の再狭窄の危険性があると報告している⁷⁾ われわれの場合、狭窄部位が 10 mm を超えた症例はなかったにもかかわらず再発が多かったことは、括約筋損傷による尿失禁を恐れるあまり狭窄部をしっかりと切開できなかったことがひとつの原因であろう。麻酔がかかった状態では括約筋部の認識がやや困難ではあるが、狭窄部は膀胱頸部であり括約筋部とは離れているために、狭窄部をきちんと切開することが最狭窄防止につながるものと思われる。術後の BNC の多くは繊維性の狭窄であるため治療法としては内尿道切開が一般的である。しかし内視鏡治療抵抗性で open repair という侵襲的な治療を余儀なくされた症例も報告されている⁹⁾ 前立腺全摘除術の際は、尿禁制、勃起機能温存に関してももちろん、BNC を発生させぬよう常に注意しながら手術を施行し、かつ改良してゆく必要がある。特に術後の BNC を回避するためには、周辺解剖の熟知はもちろんであるが、前立腺摘除の際、膀胱頸部の血管茎を処理し過ぎないようにし血流を保つことや、尿道膀胱吻合の際には術式 3 のようにして粘膜をしっかりと掛け粘膜同士の連続性を保つような工夫が必要であろう。

結 語

1. 当院における前立腺全摘除術後の BNC の頻度、危険因子について検討した。
2. 平均 7 カ月後に、99 例中 10 例 (10%) に術後の BNC が発生し、全例ブジーあるいは内尿道切開術にて改善した。
3. 危険因子を同定すべく 13 因子をパラメーターとして単変量解析を行った結果、手術年度、膀胱尿道吻合法、手術時間、出血量、術者において有意差 ($p < 0.05$) が認められた。
4. 多変量解析では、モデルを安定化させるため手術時間と膀胱尿道吻合法を除き上位 5 因子をパラメー

ターとして解析を行った。その結果、手術年度 (1998 年以前) と術者 (経験症例数 5 例以下) が BNC の危険因子であり、個人、施設の経験症例数が大きく関与していることが判明した。

5. 前立腺摘除の際の血管茎の処理、尿道膀胱吻合の際の粘膜縫合の工夫により、その頻度は減らすことが出来るであろう。

本論文の要旨は第 67 回日本泌尿器科学会東部総会 (2002 年、千葉) で報告した。

文 献

- 1) Surya BV, Provet J, Johanson KE, et al.: Anastomotic strictures following radical prostatectomy: risk factors and management. *J Urol* **143**: 755-758, 1990
- 2) Dalkin BL: Endoscopic evaluation and treatment of anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* **155**: 206-208, 1996
- 3) Popken G, Sommerkamp H, Schultze-Seemann W, et al.: Anastomotic stricture after radical prostatectomy: incidence, findings and treatment. *Eur Urol* **33**: 382-386, 1998
- 4) Tomschi W, Suster G and Holtl W: Bladder neck strictures after radical retropubic prostatectomy: still an unsolved problem. *Br J Urol* **81**: 823-826, 1998
- 5) Borboroglu PG, Sands JP, Roberts JL et al.: Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology* **56**: 96-100, 2000
- 6) Kao TC, Cruess DF, Garner D, et al.: Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol* **163**: 858-864, 2000
- 7) Park R, Martin S, Goldberg JD, et al.: Anastomotic strictures following radical prostatectomy: insights into incidence, effectiveness of intervention, effect on continence, and factors predisposing to occurrence. *Urology* **57**: 742-746, 2001
- 8) Levy JB, Ramchandani P, Berlin JW, et al.: Vesicourethral healing following radical prostatectomy: is it related to surgical approach? *Urology* **44**: 888-892, 1994
- 9) Wessells H, Morey AF and McAninch JW: Obliterative vesicourethral strictures following radical prostatectomy for prostate cancer: reconstructive armamentarium. *J Urol* **160**: 1373-1375, 1998

(Received on October 27, 2003)
(Accepted on February 10, 2004)