

氏名	つぼうち かずな 坪内 和女		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1996号		
学位授与の日付	令和5年3月16日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	Efficacy of the Opened Legs Position for Protecting Against Postoperative Rhabdomyolysis after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Propensity Score-Matched Analysis of Perioperative Outcomes (ロボット支援前立腺全摘除術後の横紋筋融解症予防における開脚位の有効性: 周術期アウトカムの傾向スコア分析)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	秋吉 浩三郎
	(副査) 福岡大学	教授	山本 卓明
	福岡大学	講師	阿部 真紀子

内容の要旨

【目的】

前立腺癌は、本邦でも急増している。転移を認めない前立腺癌に対する治療として、これまでは開腹での前立腺全摘除術が行われてきた。しかし骨盤内の深い位置に存在する臓器のため手術が困難であり、術中の大量出血や術後の尿失禁、勃起不全が問題であった。その手術の欠点を克服するために、ロボット支援手術は、2000年以來、泌尿器科分野における外科的選択肢の1つとなっている。ロボット支援前立腺全摘除術(RARP)は、3D画像で15倍の拡大視野と、ロボットアームを用いた繊細な手術が可能となり、良好な術後アウトカムの報告が多数ある。したがって限局性前立腺癌の標準的な根治治療の一つとなっている。一方で、開腹前立腺全摘除術と比較して、RARPは通常、23～25度の頭低位の砕石位で行われる。この体位では、下肢、臀部、および腰部に荷重が発生するために、これらに局所循環障害を引き起こす可能性がある。その影響によるものか術後の横紋筋融解症の報告が散見されている。

横紋筋融解症は、まれではあるが手術後の重篤な合併症である。横紋筋融解は骨格筋損傷により筋細胞内のミオグロビン、クレアチニンキナーゼ(CK)、カリウムなどが大量に血中へ放出されることで生じる。さらに腎尿細管がこれらの酵素によって閉

塞されると急性腎不全につながる。血清 CK 値が 1,000~5,000 IU/L 以上に上昇すると急性腎不全を来す。したがって、横紋筋融解を改善するために、術後輸液負荷や入院期間の延長を必要とする。さらに最悪の場合、横紋筋融解症発生後の腎不全や循環障害などにより死亡する危険性がある。したがって、横紋筋融解症発症の予防は非常に重要であると考えられる。

近年、横紋筋融解症予防のため、碎石位でなく仰臥位で RARP を行う施設が散見されているが、これまで RARP における術中体位が骨格筋に及ぼす影響について研究した報告はない。

この研究の目的は、安全に RARP を行うために、術中体位と術後横紋筋融解症の発生率、術後腎機能の関係を明らかにすることである。

【対象と方法】

対象は 2013 年から 2020 年の間に当院と関連施設で RARP を受けた 276 人の患者である。130 例が頭低位開脚位群、146 例が頭低位碎石位群で行われた。本研究では、術前後の腎機能を評価するため、末期腎不全の患者は除外した。また、RARP の手術手技は、開脚位群と碎石位群において同一とした。

RARP 後の横紋筋融解症の発症に関連する要因を調査するために、周術期パラメータを施設の電子カルテから収集した。年齢、身長、体重、血清 CK 値、血清クレアチニン値、eGFR 値、高血圧および糖尿病の有無、PSA 値、コンソール時間、術後 CK 値、術後腎機能、RARP 後の横紋筋融解の有無、輸液量、術後輸液療法の期間、および尿道カテーテルの留置期間を評価した。コンソール時間は、ロボットのドッキングからロボットのドッキング解除までの時間として定義した。血清クレアチニン値、血清 CK 値は RARP 術前と術後 1 日目に測定した。横紋筋融解症は、術後 1 日目の血清 CK 値が 1000 IU/L 以上と定義した。

患者背景のうち開脚位群と碎石位群で有意差がある項目すなわち、年齢、BMI、術前 CK 値、術前 eGFR 値、コンソール時間に関して多変量ロジスティックモデルを用いて傾向スコアを算出し、二群間の患者をマッチングさせた。2 群間での術後 1 日目の CK 値と術後腎機能を比較検討し CK 値 1000 IU/L 以上を横紋筋融解症と定義した。術後腎機能は術 1 日目 eGFR 値を用いて評価した。

【結果】

年齢(開脚位群:碎石位群=68.3±0.4 歳:65.9±0.4 歳、P<0.001)、術前 CK 値(開脚

位群:碎石位群=108.6±5.5 IU/L:131.9±5.2 IU/L、P=0.002)、術前 eGFR 値(開脚位群:碎石位群=66.1±11.3 mL/分:73.5±13.6 mL/分、P<0.001)、およびコンソール時間(開脚位群:碎石位群=198.6±61.1 分:156.4±32.5 分、P<0.001)に有意差を認められた。これらのデータから傾向スコアを算出し、マッチングを行うと開脚位群の 73 人の患者と碎石位群の 73 人の患者が抽出され、これらの症例に関して更なる検討を行った。

マッチング後の症例において、術後 1 日目の CK 値は、開脚位群の方が碎石位群よりも有意に低かった(開脚位群:碎石位群=246.9±114.9 IU/L:558.2±114.9 IU/L、P=0.034)。開脚位群では術後横紋筋融解症と診断された患者が碎石位群よりも有意に少なかった(開脚位群:碎石位群=0%(0/73):9.6%(7/73)、P<0.001)。開脚位群において、疼痛、感覚異常、骨格筋の冷感などのコンパートメント症候群の自覚症状は 0 例であった。碎石位群では、1 例で右下肢の腫脹が確認された。また、開脚位群の方が術後の輸液量は有意に少なかった(開脚位群:碎石位群=5747±180 mL:6349±0176 mL、P=0.018)。しかしながら、両群間で輸液日数に有意差はなかった(開脚位群:碎石位群=3.1±0.1 日:3.2±0.1 日、P=0.715)。尿道カテーテル留置期間は、両群間で有意差はなかった(開脚位群:碎石位群=6.4±0.3 日:6.9±0.3 日、P=0.24)。また、両群間で術後腎機能に有意差は認められなかった(開脚位群:碎石位群=74.4±1.8mL/分:73.0±1.8mL/分、P=0.589)。

【結論】

本研究では、横紋筋融解症は開脚位群において、碎石群よりも有意に少ない頻度で生じた。これは、碎石位では股関節、膝関節の屈曲による下肢循環障害に加えて、体圧が臀部、下腿に集中し、さらに頭低位により下腿の圧迫が増大することで下腿筋が損傷され、横紋筋融解症が生じたためと考えられた。また、碎石位群では術後より多くの輸液療法が必要であった。本研究から、横紋筋融解症を予防し、輸液量を減らすために、RARP は開脚位で行った方が良いと考えられた。

審査の結果の要旨

本論文は、ロボット支援前立腺全摘除術（RARP）における術中体位と術後横紋筋融解症の発生率に注目し、術後腎機能や輸液量など、周術期のパラメータを解析することで、碎石位と比較して、開脚位が横紋筋融解症予防に有用であることを示した論文である。

15 倍の拡大視野と 3D 画像、ロボットアームによる繊細な手術手技を可能とする手術支援ロボットで施行する RARP が、術後合併症発生率を軽減し、アウトカムを改善するとの報告が多数あり、現在における限局性前立腺癌の標準的治療の一つとなっている。RARP は通常、23～25 度の頭低位の碎石位で行われるが、下肢、臀部、および腰部に荷重を発生する。過度の荷重は局所循環障害を引き起こし、術後の横紋筋融解症発症と関連するとの報告が散見される。近年、横紋筋融解症予防のため、碎石位でなく開脚位で RARP を行うとの報告もあるが、これまで RARP における術中体位が骨格筋に及ぼす影響について研究した報告はない。

本研究は、2013 年から 2020 年の間に当院及び関連施設で RARP を受けた患者を対象とした後方視的研究である。RARP 後の横紋筋融解症の発症に関連する要因を調査するために、周術期パラメータを施設の電子カルテから収集した。年齢、身長、体重、血清 CK 値、血清クレアチニン値、eGFR 値、高血圧および糖尿病の有無、PSA 値、コンソール時間、術後 CK 値、術後腎機能、RARP 後の横紋筋融解の有無、輸液量、術後輸液療法の期間、および尿道カテーテルの留置期間を評価した。本研究では、術前後の腎機能の評価するため、末期腎不全の患者は除外した。コンソール時間は、ロボットのドッキングからロボットのドッキング解除までの時間として定義した。血清クレアチニン値、血清 CK 値は RARP 術前と術後 1 日目に測定した。横紋筋融解症は、術後 1 日目の血清 CK 値が 1000 IU/L 以上と定義した。

患者背景のうち開脚位群と碎石位群で有意差がある項目すなわち、年齢、BMI、術前 CK 値、術前 eGFR 値、コンソール時間に関して多変量ロジスティックモデルを用いて傾向スコアを算出し、二群間の患者をマッチングさせた。2 群間での術後 1 日目の CK 値と術後腎機能を比較検討し CK 値 1000 IU/L 以上を横紋筋融解症と定義した。術後腎機能は術 1 日目 eGFR 値を用いて評価した。

研究期間内の対象症例数 276 例のうち、130 例が頭低位開脚位群、146 例が頭低位碎石位群であった。主な患者背景は以下の通りであった。年齢(開脚位群:碎石位群=68.3±0.4 歳:65.9±0.4 歳、 $P<0.001$)、術前 CK 値(開脚位群:碎石位群=108.6±5.5 IU/L:131.9±5.2

IU/L、 $P=0.002$)、術前 eGFR 値(開脚位群:碎石位群= 66.1 ± 11.3 mL/min: 73.5 ± 13.6 mL/min、 $P<0.001$)、およびコンソール時間(開脚位群:碎石位群= 198.6 ± 61.1 分: 156.4 ± 32.5 分、 $P<0.001$)に有意差を認めた。これらのデータから傾向スコアを算出し、マッチングを行うと開脚位群の 73 人の患者と碎石位群の 73 人の患者を抽出、これらの症例に関して更なる検討を行った。

マッチング後の症例において、術後 1 日目の CK 値は、開脚位群の方が碎石位群よりも有意に低かった(開脚位群:碎石位群= 246.9 ± 114.9 IU/L: 558.2 ± 114.9 IU/L、 $P=0.034$)。開脚位群では術後横紋筋融解症と診断された患者が碎石位群よりも有意に少なかった(開脚位群:碎石位群= $0\%(0/73)$: $9.6\%(7/73)$ 、 $P<0.001$)。開脚位群において、疼痛、感覚異常、骨格筋の冷感など、コンパートメント症候群の症状を自覚した症例は認めなかった。碎石位群では、1 例に右下肢の腫脹が確認された。また、開脚位群の方が術後の輸液量は有意に少なかった(開脚位群:碎石位群= 5747 ± 180 mL: 6349 ± 0176 mL、 $P=0.018$)が、両群間で輸液日数に差は認めなかった(開脚位群:碎石位群= 3.1 ± 0.1 日: 3.2 ± 0.1 日、 $P=0.715$)。尿道カテーテル留置期間に両群間で有意差を認めなかった(開脚位群:碎石位群= 6.4 ± 0.3 日: 6.9 ± 0.3 日、 $P=0.24$)。術後腎機能にも有意差を認めなかった(開脚位群:碎石位群= 74.4 ± 1.8 mL/min: 73.0 ± 1.8 mL/min、 $P=0.589$)。

1. 斬新さ

RARP において、術中体位が骨格筋に及ぼす影響について研究した初めての報告である。本研究から、横紋筋融解症を予防し、輸液量を減らすために、RARP は開脚位で行うことが望ましいことを示した。

2. 重要性

横紋筋融解症はまれな合併症であるが、腎不全や循環障害により死亡に至る危険性があり、その予防は重要である。RARP を碎石位ではなく開脚位で行うことにより横紋筋融解症発症を予防することが示された。合併症の予防により、入院期間の短縮や、患者の早期の社会復帰、医療資源の節約など、多方面で影響が予想される。

3. 研究方法の正確性

本研究では、患者背景から、開脚位群と碎石位群の間で有意差がある項目、すなわち、年齢、BMI、術前 CK 値、術前 eGFR 値、コンソール時間に関して多変量ロジスティックモデルを用いて傾向スコアを算出し、二群間の患者をマッチングさせ、二群間の背景を統一させている。研究方法としては正確であり、ランダム化比較試験に準じる結果を

得ることができ、非常に有効な研究方法である。

4. 表現の明確さ

論文は注意深い研究デザインに基づき論理的且つ明確な表現がなされている。既に International Journal of Urology から、2022 年 5 月 23 日付（オンライン）で公開されていることは、論文の内容とともにその表現の明確さを裏付けるものである。審査における申請者の発表も、明確且つ分かり易いものであった。

5. 主な質疑応答

Q. 前立腺癌が急増しているのはなぜか。

A. PSA 健診の普及と食生活の欧米化により国内で急増している。

Q. コンパートメント症候群と横紋筋融解症の関係をもう少し詳しく知りたい。

A. コンパートメント症候群による筋挫滅を原因として、ミオグロビンなどの成分が血中に流出し、横紋筋融解症となる。

Q. 今回の横紋筋融解症症例はコンパートメント症候群を来していたのか。

A. コンパートメント症候群の診断には、通常画像検査や筋区画内圧測定が必要であるが、今回は無症状の患者が大多数にて、それら検査は行われていないため、コンパートメント症候群の診断はついていない。

Q. CK 値 1000 IU/L 以上を横紋筋融解症と定義した理由は何か。

A. 横紋筋融解症の明確な診断基準はないが、CK 値が正常上限の 5~10 倍であることと、ミオグロビン尿などの臨床症状から総合的に診断されている。過去の文献から CK 1000 IU/L 以上を基準としているものが多く、今回 1000 IU/L を横紋筋融解症と定義した。

Q. CK 値を測定する時期は 1 日目で良いのか。

A. CK 値は受傷 12 時間で上昇し 3-5 日でベースに戻るため、測定した時期として適切だと考えている。

- Q. カテーテル留置期間や輸液量は2群間で有意差はなかったのか。
- A. 術後経過を把握する指標として測定したが、2群間で有意差はなかった。そのため術後の経過に有意差はなかったと考えている。
- Q. 傾向スコアマッチング後も出血量に有意差があったのはなぜか。
- A. 出血量は過去の文献から横紋筋融解症発症に関連するとは考えられないため、傾向スコアを算出する共変量に加えなかった。そのためマッチング後も有意差があった。
- Q. 出血から脱水による横紋筋融解症を来した可能性はないのか。
- A. 文献上は出血と横紋筋融解症の関連はない。しかし術中に出血量が多くなることで手術時間が長くなり、その結果横紋筋融解症を来しやすくなった可能性はあると考える。
- Q. 開脚位群の横紋筋融解症4例が傾向スコアマッチング後に0例になってしまったのはなぜか。
- A. 碎石位群に近い傾向スコアの症例がなかったため、マッチングしなかった。4例は患者背景がやや偏っていて、77歳と高齢が1例、術前CK値が150~200IU/Lと正常上限近い症例が2例、BMI 29の肥満が1例だった。これらの患者背景からマッチングしなかったのではないかと考えた。
- Q. 手術体位はどう選択されているのか。
- A. 施設ごとに使用しているダヴィンチの機種が違うことが関係している可能性がある。機種によっては碎石位の方がセッティングしやすい場合がある。
- Q. 術者の経験に差はあるのか。
- A. 術者の経験に差があることもあり、手術時間や出血量にばらつきがあった。そのため傾向スコアを用いてこれらの背景のばらつきを調整して解析した。
- Q. 碎石位と開脚位で手術のしやすさに差はなかったか。
- A. 術者に聞き取りを行い、手術のしやすさや視野の取りにくさがなかったか確認し研究を進めた。

- Q. 今後、手術体位はどうなっていくと考えるか。
- A. 海外の報告で、碎石位で行っていた手術を開脚位で行うことでコンパートメント症候群を 100 例中 1 例から 400 例中 0 例に減らせたという報告があった。碎石位のリスクへの理解が広がり、今後は不必要な碎石位手術は減るのではないかと考えている。しかし泌尿器科の特性上、碎石位が必要な手術はあるため、碎石位時間を短くする、下腿を上げすぎない、患者の観察を怠らないなど、横紋筋融解症予防に努めて手術を行いたい。

本論文は、RARP における術中体位と術後横紋筋融解症の発生率、術後腎機能、輸液量の関係に着目し、周術期パラメータの解析を行うことで、開脚位での RARP は横紋筋融解症予防の観点から有用であることを示した。患者の早期社会復帰や医療経済への貢献が期待できる独創性の高い論文であり、発表と質疑応答の結果をふまえて主査および副査の審議の結果、学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。