

高齢者に対する腹腔鏡下膀胱全摘除術の検討

伊藤 克弘, 植村 俊彦, 上戸 賢, 加藤 敬司
植月 祐次, 川西 博晃, 奥村 和弘
天理よろづ相談所病院泌尿器科

LAPAROSCOPIC RADICAL CYSTECTOMY IN THE ELDERLY PATIENTS

Katsuhiro ITO, Toshihiro UEMURA, Satoshi KAMIDO, Keiji KATO,
Hirosugu UETSUKI, Hiroaki KAWANISHI and Kazuhiro OKUMURA
The Department of Urology, Tenriyoro Hospital

We compared the perioperative and oncological outcomes of laparoscopic radical cystectomy (LRC) between elderly patients over 75 years old and younger patients. Fifty-three patients underwent LRC between 2003 and 2014 at Tenriyoro Hospital. Eighteen patients were classified as elderly (over 75) and the other 35 patients were considered young. The median operating time (434 vs 465 min, $p = 0.35$), estimated blood loss (534 vs 525 g, $p = 0.74$), time to recommencing food intake (7 vs 6 days, $p = 1.00$), and hospital stay (35 vs 32 days, $p = 0.81$) were not significantly different between the groups. Perioperative pyelonephritis was significantly more frequent in the elderly group (50% vs 20%, $p = 0.02$), while other complications were not significantly different between the two groups. The perioperative mortality rate was 0% in both groups. There were no significant differences between the elderly and young groups with respect to 2-year overall survival (74.4% vs 91.6%), cancer-specific survival (74.4% vs 91.6%), and recurrence-free survival (70.2% vs 81.8%). LRC is a safe and efficient procedure for selected elderly patients.

(Hinyokika Kiyō 61 : 479-485, 2015)

Key words : Elderly, Laparoscopic radical cystectomy

緒 言

高齢化の進展に伴い、膀胱癌を有する75歳以上の高齢者も2000年の3,800人から2010年には9,800人と著明に増加している¹⁾。筋層浸潤性膀胱癌に対する標準治療は膀胱全摘除術であるが、泌尿器科手術の中でも最も侵襲の大きい手術の一つであり、高齢者に対しては慎重にならざるを得なかった。

一方腹腔鏡下膀胱全摘除術 (LRC) は周術期合併症の低減、早期回復などの利点が見られており、2012年には保険収載されたことで、施行する施設も徐々に増加している。LRCが高齢者に対しても安全に施行できれば、今後高齢者に対する低侵襲治療としてより普及していくと思われる。そこで今回われわれは、75歳以上の高齢者におけるLRCの手術成績を74歳以下の対照群と比較し、高齢者であってもLRCが安全かつ有効に施行可能かについて検討した。

対象と方法

2003年1月～2014年12月の間に当院で施行したLRCのうち、腎尿管や直腸などの他臓器合併切除例を除く53例を対象とした。75歳以上を高齢者群とし、74歳以下の対照群と比較した。

患者背景として、年齢、性別、BMI、アメリカ麻酔医学会による全身状態分類 (以下ASA-PSと略記)、術前TNM分類、術前化学療法、尿路変向法、リンパ節郭清の有無、尿道摘除の有無を検討した。手術成績として手術時間、気腹時間、膀胱全摘除・リンパ節郭清・尿路変向に要した時間、出血量、自己血/同種血輸血の有無、食事開始までの日数、術後在院日数、pT分類、断端陽性率、リンパ節転移陽性率について比較検討を行った。また周術期 (90日以内) 合併症についてClavien-Dindo分類を用いて評価した。長期成績は再発率および部位について比較検討し、全生存率 (OS)、癌特異生存率 (CSS)、無再発生存率 (RFS) について Kaplan-Meier 法で検討した。

統計学的解析はRを使用した。カテゴリーの比較にはカイ2乗検定、数値データの比較にはMann-Whitney's U testを用い、生存率の比較にはlog rank testを用いた。変数は中央値 (最小値～最大値) で示し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

手術方法は体位を頭低位とし、尿道摘除が必要な症例は碎石位、それ以外は仰臥位とした。腹腔鏡操作は5ポートで行った。ポート位置をFig. 1に示す。10 mmポートは、回腸導管の場合には後のストーマ設置場所となるように位置を調節した。リンパ節郭清は内

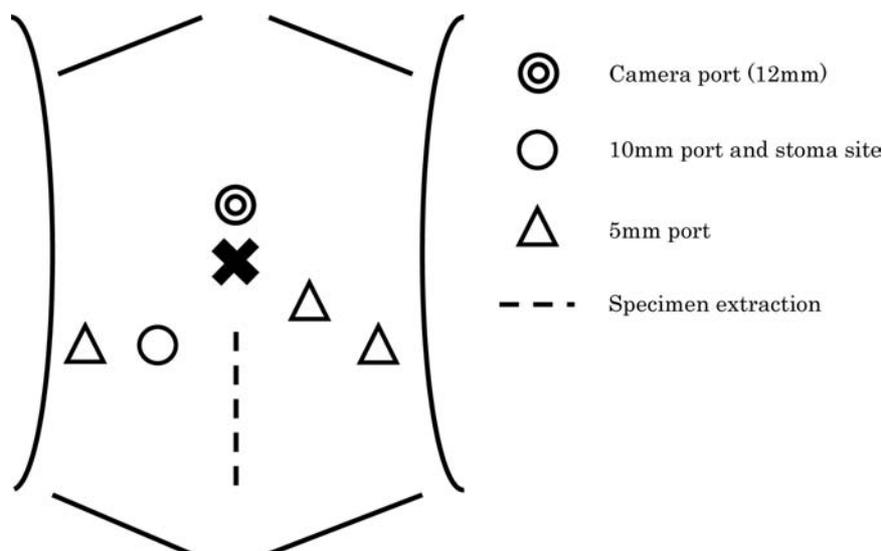


Fig. 1. Port location.

Table 1. Patient Characteristics

	Elderly (over 75) (N = 18)	Younger (N = 35)	P value
Median age	77 (75-88)	64 (38-74)	
Gender (male : female)	16 : 2	30 : 5	0.75
Median BMI	24.5	24.5	0.99
ASA-PS			0.32
1	6 (33%)	15 (43%)	
2	11 (61%)	20 (57%)	
3	1 (6%)	0	
4	0	0	
5	0	0	
Preoperative Diagnosis			0.50
cTis, a, 1	3 (17%)	11 (31%)	
cT2	8 (44%)	12 (34%)	
cT3, 4	7 (39%)	12 (34%)	
Neoadjuvant chemotherapy			
Indication			
cTis, a, 1	1 (33%)	0	0.05
cT2	1 (13%)	9 (75%)	<0.01*
cT3, 4	6 (86%)	11 (92%)	0.68
Regimen			
Gemcitabine + CDDP	6 (33%)	18 (51%)	0.38
MEC	1 (6%)	1 (3%)	
S-1	0	1 (3%)	
CDDP (intra-arterial)	1 (6%)	0	
Urinary diversion			0.19
Ileal conduit	15 (83%)	22 (63%)	
Ileal neobladder	2 (11%)	12 (34%)	
Cutaneous ureterostomy	1 (6%)	1 (3%)	
Lymph node dissection	8 (44%)	29 (83%)	<0.01*
Urethrectomy	4 (22%)	14 (40%)	0.20

* P<0.05.

外腸骨，閉鎖領域のリンパ節を腹腔鏡下で郭清した。臍下正中を約 5 cm 縦切開して標本摘出し，体外にて尿路変向を行った。尿道摘除を行う際は腹腔鏡操作と並行して行い，膀胱と尿道は一塊に摘出した。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。高齢者群が18例，対照群が35例であった。高齢者群の年齢は中央値で77歳（75～79歳：13例，80～84歳：3例，85～90歳：2例）であり，最高齢は88歳であった。ASA-PS は，高齢者群で血尿のコントロール目的で姑息的膀胱全摘除術を行った1例を除き，両群とも2以下であった。術前病期は高齢者群の83%，対照群の68%は T2 以上の筋層浸潤性膀胱癌であり，有意差はないが高齢者群で多い傾向にあった。高齢者群の44%，対照群の57%で術前化学療法が行われており，全体としての有意差は認め

Table 2. Perioperative outcomes

	Elderly (over 75) (N = 18)	Younger (N = 35)	P value
Median operative time (min)			
Total	434 (243-608)	465 (273-831)	0.25
Laparoscopic	216.5 (136-321)	210 (108-464)	0.90
Cystectomy	203 (91-289)	187.5 (95-334)	0.98
Lymph node dissection	39.5 (20-72) (N = 8)	42 (14-131) (N = 29)	0.62
Urinary diversion	207 (149-356)	217 (53-591)	0.70
Blood loss (g)	534 (137-2,300)	525 (20-2,500)	0.74
Transfusion (n)			
Auto	7 (39%)	14 (40%)	
Allo	3 (17%)	3 (9%)	
Oral intake (days)	7 (4-17)	6 (3-19)	1.00
Hospital stay (days)	35 (19-307)	32 (22-144)	0.81

なかったが cT 2 群では有意に高齢者群で少なかった ($p < 0.01$). 尿路変向については新膀胱を選択した例が高齢者群で11%, 対照群で34%であり, 有意差はないが高齢者群で少ない傾向にあった. リンパ節郭清を施行された例は高齢者群が有意に少なかった ($p < 0.01$). 尿道摘除については有意差はないが高齢者群で少ない傾向にあった.

手術成績を Table 2 に示す. 手術時間中央値は高齢者群で434分, 対照群で465分であり有意差を認めなかった. 気腹時間, 膀胱全摘除・リンパ節郭清・尿路変向に要した時間, 出血量, 術後食事開始日数, 入院期間についても有意差を認めなかった.

病理組織学的結果を Table 3 に示す. pT 分類は高齢者群で有意にT2以上が多かった ($p < 0.01$). 断端陽性率, リンパ節転移陽性率については有意差を認め

Table 3. Pathological outcomes

	Elderly (over 75) (N = 18)	Younger (N = 35)	P value
Tumor stage			<0.01*
pT0	0	13 (37%)	
pTis, a, 1	2 (11%)	13 (37%)	
pT2	6 (33%)	4 (11%)	
pT3, 4	10 (56%)	5 (14%)	
Margin positive	0	1 (3%)	0.45
LN positive	0	2 (6%)	0.30

* $P < 0.05$.

Table 4. Perioperative complications (within 90 days)

	Elderly (over 75) (N = 18)	Younger (N = 35)	P value
Major complication (\geq class III)			
Pyelonephritis	1 (6%)	1 (3%)	0.63
Ileus	1 (6%)	1 (3%)	0.63
Ureteral stricture	2 (11%)	4 (11%)	0.97
Urethral stricture	0	1 (3%)	0.47
Urine leakage	1 (6%)	0	0.16
Lymphocele	0	1 (3%)	0.47
Peritonitis	0	1 (3%)	0.47
Intestinal anastomosis leakage	0	1 (3%)	0.47
Gastric hemorrhage	1 (6%)	0	0.16
Minor complication (\leq class II)			
Pyelonephritis	8 (44%)	6 (17%)	0.03*
Ileus	2 (11%)	8 (23%)	0.30
Delirium	3 (17%)	1 (3%)	0.07
Urine leakage	0	5 (14%)	0.09
Lymphocele	1 (6%)	0	0.16
SSI	1 (6%)	0	0.16
Other infection (CD colitis, tonsillitis, pneumonia)	6 (33%)	7 (20%)	0.29

* $P < 0.05$.

Table 5. Follow up details

	Elderly (over 75) (N = 18)	Younger (N = 35)	P value
Median Follow-up, mo	25.8	36.3	
Site of recurrence			
Total	7 (39%)	6 (17%)	0.08
Local recurrence	1 (6%)	1 (3%)	0.63
Lymph node	1 (6%)	1 (3%)	0.63
Lung	3 (17%)	2 (6%)	0.20
Liver	1 (6%)	1 (3%)	0.63
Brain	0	1 (3%)	0.47
Bone	0	1 (3%)	0.47
Kidney	0	1 (3%)	0.47
Ureter	2 (11%)	2 (6%)	0.48
Urethra	1 (6%)	0	0.16
Status at last follow-up			
Alive without recurrence	11 (61%)	27 (78%)	
Alive with recurrence	2 (11%)	2 (6%)	
Non-cancer-related death	0	2 (6%)	
Cancer-related death	5 (28%)	4 (11%)	
2y OS	74.4%	91.6%	0.19
2y CSS	74.4%	91.6%	0.13
2y RFS	70.2%	81.8%	0.07

* $P < 0.05$.

なかった.

周術期 (90日以内) 合併症を Table 4 に示す. 急性腎盂腎炎が高齢者群で50%に発生しており, 対照群の20%と比較して有意に多かった ($p = 0.02$). 他の合併症については有意差を認めなかった. Class III の合併症は高齢者群の33%に発生していた. Class IV 以上の合併症, 周術期死亡例は両群ともに認めなかった.

再発率, 生存率の詳細を Table 5 に示す. 高齢者群の観察期間中央値は25.8カ月であった. 再発部位には有意差を認めなかった. 高齢者群において癌死を5例に認めたが, 他因死は認めなかった. 2年における生存率は高齢者群と対照群でそれぞれ OS が74.4% vs 91.6% ($p = 0.19$), CSS が74.4% vs 91.6% ($p = 0.13$), RFS が70.2% vs 81.8% ($p = 0.07$) であった. 両群の各生存率のカプランマイヤー曲線を Fig. 2A~C に示す. いずれについても両群間で有意差を認めなかった. 背景因子による OS の単変量解析を Table 6 に示す. pT 分類において T3 以上であることのみが有意に予後と関連していた ($p < 0.01$).

考 察

開腹での膀胱全摘除術は筋層浸潤性膀胱癌や再発性の非筋層浸潤性膀胱癌に対する標準治療であるが, 同

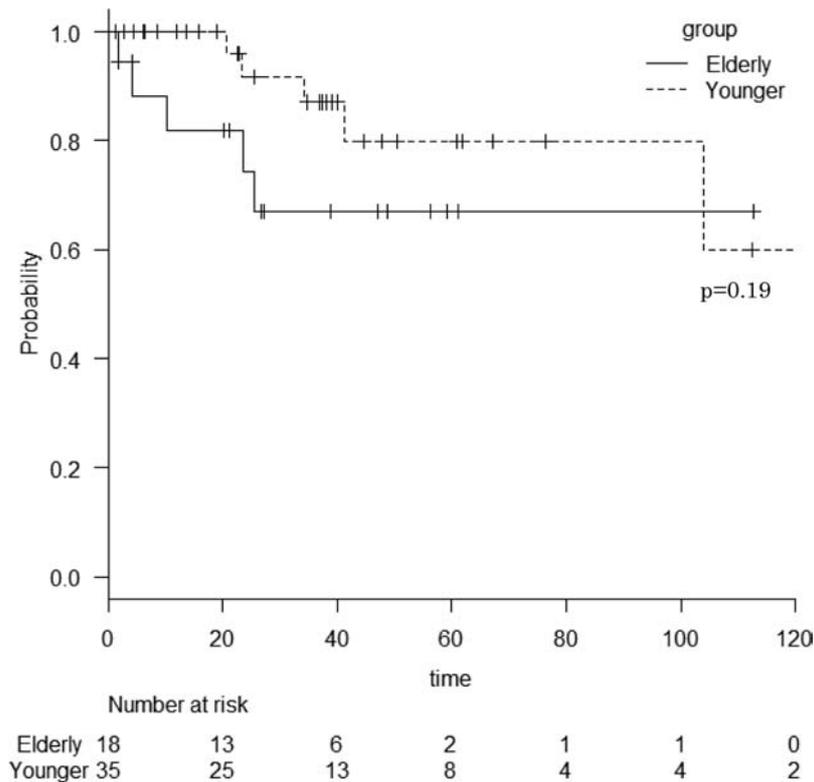


Fig. 2. Kaplan-Meier plots of overall survival (A).

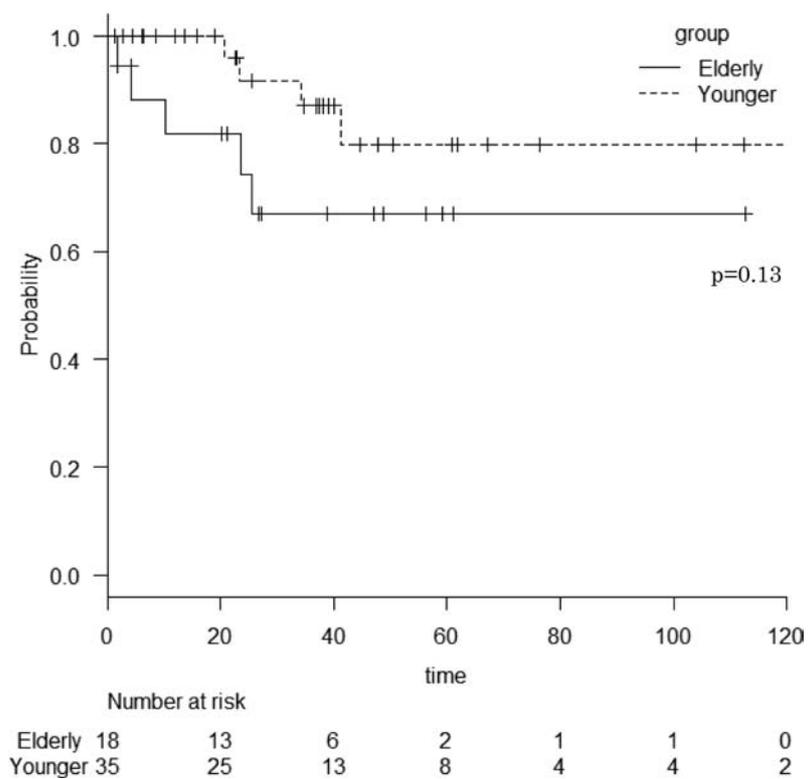


Fig. 2. Cancer-specific survival (B).

時に泌尿器科領域で最も侵襲の高い術式の1つである。本邦からの報告でも、周術期合併症率が68%、90日以内死亡率が2%と報告されている²⁾。そのため、加齢に伴い生理的機能の低下している高齢者では根治

的治療が敬遠される傾向にある。Proutらによると、筋層浸潤性膀胱癌で膀胱全摘除術を施行した例は65~74歳が48%であるのに対し75歳以上では14%にすぎず、併存疾患を考慮しても、年齢が手術適応を決める

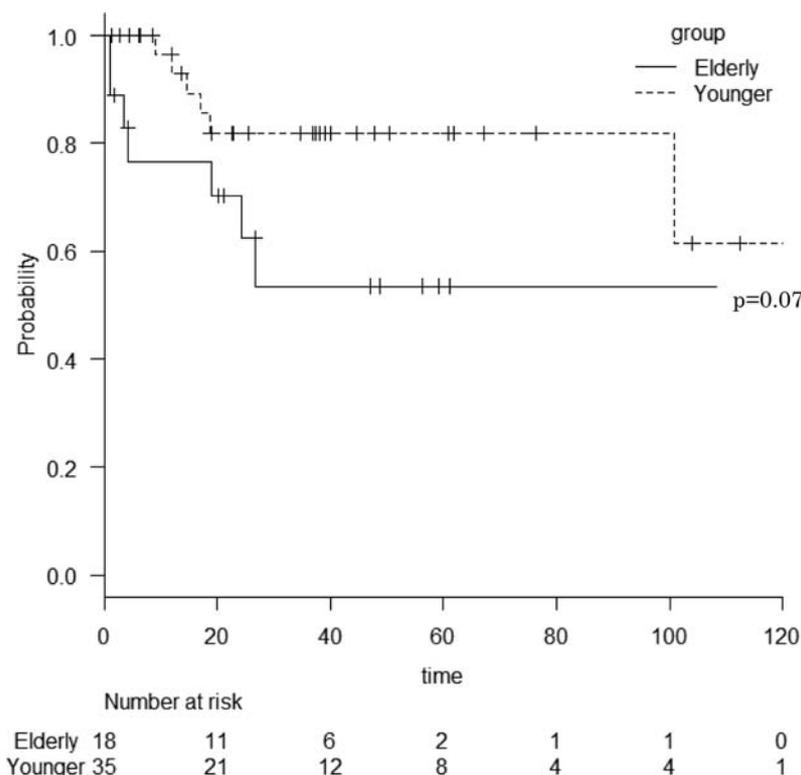


Fig. 2. Recurrence-free survival (C).

Table 6. Univariate analysis of prognostic factors on overall survival

	Number	The 2y OS	P value
Age			0.20
Elderly (over 75)	18	74.4%	
Younger	35	91.6%	
Gender (male)			0.74
Male	45	86.6%	
Female	8	80.0%	
ASA-PS			0.60
1	21	85.6%	
2 or 3	32	85.5%	
Clinical T stage			0.82
cT \leq 1	14	82.5%	
cT \geq 2	39	86.7%	
Neoadjuvant treatment			0.42
Yes	28	90.8%	
No	25	80.3%	
Lymph node dissection			0.12
Yes	38	88.9%	
No	15	77.5%	
Urethrectomy			0.75
Yes	17	83.9%	
No	36	86.5%	
Pathological T stage			<0.01*
pT \leq 2	38	96.2%	
pT \geq 3	15	59.7%	

* P<0.05.

上での大きな因子になっていると報告している³⁾。高齢者であっても若年者と比較して周術期成績に差はなく、安全に施行可能であるとの報告もいくつか認められる⁴⁻⁶⁾、90日以内死亡が高齢者において有意に多いとの報告⁷⁾もあり、手術の低侵襲化が望まれていた。

近年腹腔鏡下手術の発展により、膀胱全摘除術の分野においても腹腔鏡下手術が行われつつある。LRCは開放手術に比べ周術期合併症が少なく、術後回復が早く、癌治療成績も同等であることが明らかになってきている⁸⁻¹⁰⁾、いずれの報告も70歳以下の患者を主な対象としており、高齢者に対してもLRCが同様の周術期成績、癌治療成績が得られるかは明らかになっていない。Zengらは75歳以上の高齢者21例にLRCを行い、同年代の開腹膀胱全摘除術25例と比べ手術時間は有意に延長するものの(418 vs 337分, p = 0.018)、出血量は減少し(400 vs 500 cc, p = 0.038)、周術期のイレウスの発生率(4.8% vs 28% p = 0.038)、感染症の発生率(9.5% vs 40%, p = 0.019)も有意に低く、3年のOSが同等であり(81% vs 76% p = 0.746)高齢者に対しLRCが推奨されると報告している¹¹⁾。またGuillotreauらは70歳以上でLRCまたはロボット支援腹腔鏡下膀胱全摘除術(RARC)を行った膀胱癌患者74例を70歳未満の72例と比較し、周術期合併症の頻度、5年でのCSSが変わらないことから、LRC/RARCは高齢者においても安全に施行できると結論づけている¹²⁾。高齢者に対するLRCの報告は国内外を含めこの2報のみであるが、われわれの施設に

においても手術時間、出血量についてはほぼ同様の成績を達成できていた。高齢者群でやや手術時間が短い傾向にあったが、リンパ節郭清が省略される例や回腸導管が選択される例が多いことが影響していると考えられる。合併症については、高齢者群で有意に急性腎盂腎炎の合併を多く認めた。急性腎盂腎炎の多くは術後1, 2週間後の尿管ステント抜去後に発生しており、尿管吻合部の一過性の通過障害に起因しているのではないかと考えられるが、高齢者に多い原因は不明である。経皮的腎瘻を造設した1例以外は抗菌薬投与のみで軽快しており、合併症の程度としては軽度であった。イレウスや創感染については両群ともに発生率は低く、腹腔鏡下手術のメリットは高齢者でも享受できていると考えられた。また Clavien-Dindo 分類における class IV 以上の重篤な合併症は両群ともに発生しておらず、LRC は高齢者であっても安全に施行可能であると思われる。

LRC を施行した膀胱癌患者の長期予後に関する報告は少ないが、Albisinni らによる LRC 503例の検討で、2年のRFS 74%, CSS 82%, OS 79%と報告しており¹³⁾、われわれの成績とも大きな差は認めていない。また高齢者群と対照群の比較では、有意ではないもののやや高齢者群で再発、死亡が多い傾向にあった。この原因として、高齢者群ではpT3以上の症例の頻度が高かったことが挙げられる。症例の偏りに加え、高齢者群ではcT 2症例において術前化学療法の頻度が少なく、また術前化学療法のCR率も対照群の55%と比べ高齢者群は0%と差があったことが影響していると考えられる。各因子について統計学的解析を行ったところ、pT 分類においてpT 3以上であることのみが有意にOSと相関しており($p < 0.01$)、年齢は有意な因子ではなかった。

これらの結果からは、高齢であっても手術成績、合併症、治療成績ともに若年者と比べ大きく劣るものではなく、LRC は高齢者にも十分有用であると思われる。Hollenbeck らは National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) に登録された膀胱癌患者を年齢別に分けて検討し、80歳以上の高齢者において、膀胱全摘除術または膀胱部分切除術を行った患者は11.5%で80歳未満と比べ有意に少なかったが、手術を受けた群は膀胱癌死するリスク(ハザード比0.3)、全死亡リスク(ハザード比0.41)ともに有意に低いことを報告している¹⁴⁾。腹腔鏡手術により低侵襲な手術が可能となったことで、より多くの高齢膀胱癌患者が積極的に根治を目標としえると思われる。

当院では高齢者に対し侵襲の軽減のため、原則として術前化学療法はcT 3以上の患者に施行している。また最終判断は主治医に任されているが、尿路変向を

基本的に回腸導管とし、cT 2以下の患者ではリンパ節郭清を省略または縮小し、明らかな尿道浸潤を除いて尿道摘除を行わないことで手術侵襲の軽減をはかっている。これらの違いが手術時間や合併症などの結果に影響を与えている可能性はある。ただし今回の検討では術式の違いによる生存率に差を認めておらず、リンパ節再発、尿道再発についても有意差を認めなかった。高齢者のLRCにおいては、生存率に影響の少ない要素をあえて省略し、できるだけ低侵襲で手術を終えることで、重篤な合併症のない安全な治療を目指すことも重要と考えられた。

本研究の限界として、まず高齢者に対する開腹手術と腹腔鏡手術の直接比較が行えていない点が挙げられる。他臓器合併切除例を除くと、当院での75歳以上に対する開腹膀胱全摘除術は2003年以降4例のみであり、比較検討は困難であった。若年者において開腹手術に対する腹腔鏡下手術の利点が示されており、高齢者と若年者の成績が同等であることから、間接的には高齢者においても同様の利点を得られるものと推察される。ただし手術時間の延長や体位、気腹が高齢者に対してはより悪影響を及ぼす可能性もあり、今後さらなる検討が必要である。また、今回の検討の高齢者群のほとんどがASA-PSが2以下で、観察期間中の他因死も認めておらず、全身状態の良好な患者を対象としている点には留意する必要がある。年齢以外の因子として、Butt らは、ASA-PSが有意に入院期間と関連していると報告しており¹⁵⁾、同様に Veterans Affairs Study ではASA-PS、手術時間、出血量、術者の経験が合併症発生リスクファクターとなることが示されている¹⁶⁾。これらの結果からは、高齢者の手術適応を決定する際には、年齢だけではなく術前の全身状態、施設の力量などをみて総合的に判断する必要があると考えられる。また、われわれの施設でLRCを施行した患者の中には、自力での装具交換ができず周囲のサポートによりストマ管理を行っている患者も存在している。こういった患者では本人・家族に十分な説明を行った後に手術を行っているが、高齢者の場合は介護者もまた高齢であることも多く、患者の社会的背景に注意を向けることも重要であると思われた。

結 語

75歳以上の高齢者であってもLRCは安全かつ良好な癌治療成績を示し、今後高齢者に対する標準術式として普及しえると考えられた。

文 献

- 1) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al.: Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the

- monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* **44**: 388-396, 2013
- 2) Takada N, Abe T, Shinohara N, et al.: Peri-operative morbidity and mortality related to radical cystectomy: a multi-institutional retrospective study in Japan. *BJU Int* **110**: E756-764, 2012
 - 3) Prout GR, Wesley MN, Yancik R, et al.: Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* **104**: 1638-1647, 2005
 - 4) 市原浩司, 高橋 敦, 広部恵美, ほか: 高齢者に対する根治的膀胱摘除および尿路変向術後の早期合併症の検討. *泌尿紀要* **53**: 527-532, 2007
 - 5) Froehner M, Brausi MA, Herr HW, et al.: Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol* **56**: 443-454, 2009
 - 6) Tilki D, Zaak D, Trottmann M, et al.: Radical cystectomy in the elderly patient: a contemporary comparison of perioperative complications in a single institution series. *World J Urol* **28**: 445-450, 2010
 - 7) Schiffmann J, Gandaglia G, Larcher A, et al.: Contemporary 90-day mortality rates after radical cystectomy in the elderly. *Eur J Surg Oncol* **40**: 1738-1745, 2014
 - 8) Tang K, Li H, Xia D, et al.: Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* **9**: e95667, 2014
 - 9) Albisinni S, Limani K, Ingels L, et al.: Long-term evaluation of oncologic and functional outcomes after laparoscopic open-assisted radical cystectomy: a matched-pair analysis. *World J Urol* **32**: 1455-1461, 2014
 - 10) Lin T, Fan X, Zhang C, et al.: A prospective randomized controlled trial of laparoscopic vs open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and oncologic outcomes with 5-year follow-up. *Br J Cancer* **110**: 842-849, 2014
 - 11) Zeng S, Zhang Z, Yu X, et al.: Laparoscopic versus open radical cystectomy for elderly patients over 75-year-old: a single center comparative analysis. *PLoS One* **9**: e98950, 2014
 - 12) Guillotreau J, Miciovic R, Game X, et al.: Outcomes of laparoscopic and robotic radical cystectomy in the elderly patients. *Urology* **79**: 585-590, 2012
 - 13) Albisinni S, Rassweiler J, Abbou CC, et al.: Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicenter study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU Int* **115**: 937-945, 2015
 - 14) Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, et al.: Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. *Urology* **64**: 292-297, 2004
 - 15) Butt ZM, Fazili A, Tan W, et al.: Does the presence of significant risk factors affect perioperative outcomes after robot-assisted radical cystectomy? *BJU Int* **104**: 986-990, 2009
 - 16) Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, et al.: Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. *J Urol* **174**: 1231-1237, 2005

(Received on June 8, 2015)
(Accepted on August 21, 2015)