

80歳以上の高齢者に対する腎尿管全摘除術の検討

請田 翔子, 清水 洋祐, 山口 立樹
 小河 孝輔, 宇都宮紀明, 金丸 聰淳
 神戸市立西神戸医療センター泌尿器科

RADICAL NEPHROURETERECTOMY IN OCTOGENARIANS

Shoko UKETA, Yousuke SHIMIZU, Ritsuki YAMAGUCHI,
 Kosuke OGAWA, Noriaki UTSUNOMIYA and Sojun KANAMARU
 The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

We compared the perioperative and oncological outcomes of radical nephroureterectomy for renal pelvic and ureteral cancer between octogenarians and younger patients. We examined 146 patients attending our hospital from January 2012 to December 2019. The octogenarian group included 48 patients and the control group (younger patients) 98 patients. The median body mass index (BMI) (21.2 vs 23.4 kg/m², $p < 0.001$), American Society of Anesthesiologists (ASA) score ($p = 0.044$), preoperative albumin concentration ($p = 0.04$) and operation time (287 vs 314 min, $p = 0.029$) differed significantly between the two groups. However, there were no significant differences in perioperative complications between the two groups. According to multivariable analysis of overall survival, pT3 or higher pathology was a significant indicator of poor prognosis in all patients. In the octogenarian group alone, perioperative transfusion was the only other factor significantly associated with prognosis, whereas anti-CD55 monoclonal antibody (RM1) was a significant factor in the control group. There were significant differences between the octogenarian and control groups with respect to overall survival in those with pT2 or below stage disease (60.2% vs 87.5%, $p = 0.049$), but not to cancer-specific survival ($\leq pT2$: 73.5% vs 94.2%, $p = 0.202$ $\geq pT3$: 72.2% vs 63.8%, $p = 0.87$). Our findings indicate that nephroureterectomy is a safe and efficient procedure for selected octogenarian patients.

(Hinyokika Kyo 66 : 421-426, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_12_421)

Key words : Octogenarians, Nephroureterectomy

緒 言

わが国では超高齢化に伴い、腎盂・尿管癌に対する腎尿管全摘除術は、高齢者においても適応症例を慎重に見きわめて施行されることが多くなってきた。一般的に、高齢者は様々な合併症を有し¹⁾、耐術能の低下を認める症例が多いと考えられている²⁾。しかし、近年腹腔鏡手術の発展により、高齢者においても比較的 safely に手術が可能となってきている。

同じ尿路上皮癌である膀胱癌においては、高齢者に対する膀胱全摘除術に関する報告は散見されるが³⁻⁹⁾、高齢者に対する腎尿管全摘除術に関する報告は調べえる限りわずかしき認めなかった^{10,11)}。さらなる臨床的見地を加える必要があると考え、今回われわれは腎盂・尿管癌に対し腎尿管全摘除術を施行した症例において、80歳以上と79歳以下の2群にわけ腫瘍学的転帰および周術期合併症に関して後方視的に比較検討した。

対 象 と 方 法

2012年1月より2019年12月までに当院にて施行され

た腎尿管全摘除術146例を対象とした。80歳以上を高齢者群、79歳以下を対照群として比較検討した。

患者背景として、性別・年齢・Body mass index (BMI)・アメリカ麻酔医学会による全身状態分類 (ASA score)・Charlson comorbidity index・術前ヘモグロビン値・アルブミン値・術前化学療法の有無・術式・臨床病期・腫瘍の部位・術前水腎症の有無・既往歴に関して検討した。手術成績としては、手術時間・出血量・輸血の有無・合併症の有無・退院までの日数を検討した。病理学的には、組織学的異型度・病理学的病期・上皮内癌の合併の有無・断端陽性の有無を検討した。治療成績としては、観察期間・膀胱内再発率・尿路外再発率・癌特異的生存率・全生存率について検討した。癌特異的生存率および全生存率に関する2群間の比較にはKaplan-Meier曲線を作成し、log rank testを用いて検討した。全生存率の危険因子についてはCox比例ハザードモデルで単変量および多変量解析を行った。2群間の比較にはFisher's exact testおよびMann-Whitney U testを用いた。統計学的解析にはRを使用し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差有と判定した。

Table 1. Characteristics of Patients with Nephroureterectomy

	Octogenarian (n = 48)	Younger (n = 98)	p value
Sex, n (%)			0.053
Male	29 (60.4)	75 (76.5)	
Female	19 (39.6)	23 (23.5)	
Age, years (IQR)	80-92 (83.0)	47-79 (71.0)	
Body mass index, kg/m ²	20.9	23.7	<0.001
ASA score			0.044
ASA 1	2 (4.2)	18 (18.4)	
ASA 2	41 (85.4)	68 (69.4)	
ASA 3	4 (8.3)	7 (7.1)	
Charlson comorbidity index	2 (0-6)	1 (0-5)	0.151
Hemoglobin, g/dl	13	13.3	0.378
Albumin level, g/l	4	4.1	0.04
Location, n (%)			0.86
Left	28 (58.3)	55 (56.1)	
Right	20 (41.7)	43 (43.9)	
Renal pelvis	18 (37.5)	49 (50.0)	0.307
Ureter	30 (62.5)	46 (46.9)	
Ureteropelvic	0 (0.0)	1 (1.0)	
Hydronephrosis, n (%)			0.002
Yes	31 (64.6)	36 (36.7)	
No	17 (35.4)	62 (63.3)	
Neoadjuvant chemotherapy, n (%)			<0.001
Yes	1 (2.1)	24 (24.5)	
No	47 (97.9)	74 (75.5)	
Operation, n (%)		(0.0)	0.172
Laparoscopy	48 (100.0)	93 (94.9)	
Open	0(0.0)	5 (5.1)	
cT stage, n (%)			0.879
cTis/Ta	7 (14.6)	15 (15.3)	
cT1	16 (33.3)	35 (35.7)	
cT2	16 (33.3)	29 (29.6)	
cT3	8 (16.7)	14 (14.3)	
cT4	1 (2.1)	3 (3.1)	
cN stage, n (%)			
cN0	47 (97.9)	89 (90.8)	
cN1≤	1 (2.1)	8 (9.2)	
History of bladder cancer, n (%)	(0.0)		0.847
Yes	8 (16.7)	11 (11.2)	
No	33 (68.8)	70 (71.4)	
Concurrent	7 (14.6)	17 (17.3)	
Grade, n (%)			0.825
High grade	38 (79.2)	77 (78.6)	
Low grade	10 (20.8)	18 (18.4)	
Presense of CIS, n (%)			0.439
Yes	16 (33.3)	26 (26.5)	
No	32 (66.7)	72 (73.5)	
pT stage, n (%)			0.297
pTis/Ta	13 (27.1)	18 (18.4)	
pT1	8 (16.7)	22 (22.4)	
pT2	7 (14.6)	8 (8.2)	
pT3	19 (39.6)	44 (44.9)	
pT4	1 (2.1)	6 (6.1)	
pN stage, n(%)			0.396
pN0	33 (68.8)	80 (81.6)	
pN1	2 (4.2)	6 (6.1)	
pN2	1 (2.1)	8 (8.2)	
pNx	15 (15.3)	6 (12.5)	
Number of lymph nodes, n	4.0 (0-24)	8.0 (0-70)	0.0073
RM, n(%)			0.102
RM0	46 (95.8)	86 (87.8)	
RM1	1 (2.1)	10 (10.2)	
Operative time, min	274 (138-469)	311 (148-548)	0.029
Estimate blood loss, ml	119 (0-1,200)	150 (0-2,500)	0.124
Hospital stay after surgery, days	10 (8-18)	10 (7-53)	0.999

ASA: American Society of Anesthesiologist. CIS: carcinoma in situ. RM: resection margin.

結 果

患者背景を Table 1 に示す。年齢別にみると、80歳以上が48例 (32.9%), 79歳以下が98例 (67.1% : 59歳以下7例, 60~69歳35例, 70~79歳56例)であった。高齢者群の年齢の中央値は83歳で最高齢は92歳, 対象群は中央値71歳で最若齢は47歳であった。BMIは高齢者群で中央値 20.9 kg/m², 対照群で 23.7 kg/m²であった (p<0.001)。ASA score は高齢者群で平均値が2, 対照群で1.7であった (p=0.044)。高齢者では術前に水腎症を31例 (64.6%) に認め, 対照群では36例 (36.7%) に認めた (p=0.002)。

高齢者は全例体腔鏡下に手術を施行し, 対照群は5例 (5.1%) で開腹操作にて手術を施行した。5例のうち1例は, 術中に体腔鏡下から開腹術へ移行した。

手術成績を比較すると, 手術時間は高齢者群で中央値274分, 対照群で311分であり有意差を認めた (p=0.029)。病理学的因子に有意差は認めなかった。

全観察期間は高齢者群で中央値701日, 対照群で932日であった (p=0.018)。膀胱内再発率 (35.4% vs 33.7%)・尿路外再発率 (27.1% vs 25.5%)・癌特異的生存率 (85.4% vs 82.7%)・全生存率 (77.1% vs 80.6%) に関して両群間に有意差は認めなかった。

周術期合併症を Table 2 に示す。合併症は Clavien-Dindo 分類に基づいて評価し, 全体と grade III 以上の合併症を別に示した。全体および grade III 以上の合併症それぞれにおいて両群間で有意差を認めなかった。

Fig. 1 では両群を pT2 以下と pT3 以上に層別化し, 癌特異的生存率および全生存率を Kaplan-Meier 曲線にて示した。pT2 以下に限ると対照群で有意に全生存率の延長を認めた (5年生存率 60.2% vs 87.5%, p=0.049) が, pT3 以上では両群間に有意差を認め

なかった (52.7% vs 58.9%, p=0.537)。

癌特異的生存率に関しては, pT2 以下 (73.5% vs 94.2%, p=0.202) および pT3 以上 (72.2% vs 63.8%, p=0.87) のいずれにおいても両群間に有意差を認めなかった。

全生存率に関する危険因子の検討を Table 3 に示す。全症例を対象とした多変量解析では pT3 以上が有意な予後不良因子であった。高齢者群のみの検討では術中輸血が, 対照群のみの検討では切除断端陽性が有意な予後不良因子であった。

考 察

腎盂・尿管癌は全尿路上皮癌の5~6%を占め, 尿管全摘除術は限局性腎盂・尿管癌に対する標準的治療である¹²⁻¹⁴⁾。腎盂・尿管癌の予後因子を検討した報告は散見され¹⁵⁻²⁰⁾, その中には診断時の年齢が尿管全摘除術後の独立した予後因子であると報告する論文もある¹⁵⁾。しかし他癌腫に比べ高齢者に関して検討した報告は少なく, われわれが調べうる限りでは高齢者の腎盂・尿管癌に関して検討した報告は2例のみであった^{10,11)}。われわれの検討では, 尿管全摘除術を施行した症例は全体で146例と少ないものの80歳以上が48例と全体の32.9%を占めていた。他の2つの論文の80歳以上の高齢者の占める割合がそれぞれ13.8%および14.7%であることと比較すると, 本論文はわが国の超高齢化社会を反映しているものと考えられた。われわれの検討では, pT2 以下および pT3 以上のいずれの症例においても癌特異的生存率に関しては, 高齢者群と対照群において有意差を認めなかった。しかし pT2 以下の症例における全生存率に関しては, 高齢者群のほうが予後が悪く, これは高齢者群では他因死の割合が増加することが一因であると考えられた。80歳以上では他因死8.3% (4例) で, 対照

Table 2. Summary of Perioperative Complications

	Octogenarian (n=48)		Younger (n=98)		p value	
	Total	Grade III	Total	Grade III	Total	Grade III
Transfusion	1 (2.1)	0	10 (10.2)	1 (1.0)	0.102	1
Cardiac	2 (4.2)	0	0	0	0.107	
Pneumonia	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0.329	0.309
Chyle	0	0	3 (3.1)	0	0.551	
Infection						
Lymphocyst	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0.329	0.329
Wound	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1	1
Wound dehiscence	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1	1
Illeus	0	0	1 (1.0)	0	1	
Obturator neuropathy	1 (2.1)	0	0	0	0.329	
Open coversion	0	0	1 (1.0)	0	1	
Edema	0	0	1 (1.0)	0	1	
Deep vein thrombosis	1 (2.1)	0	0	0	0.329	

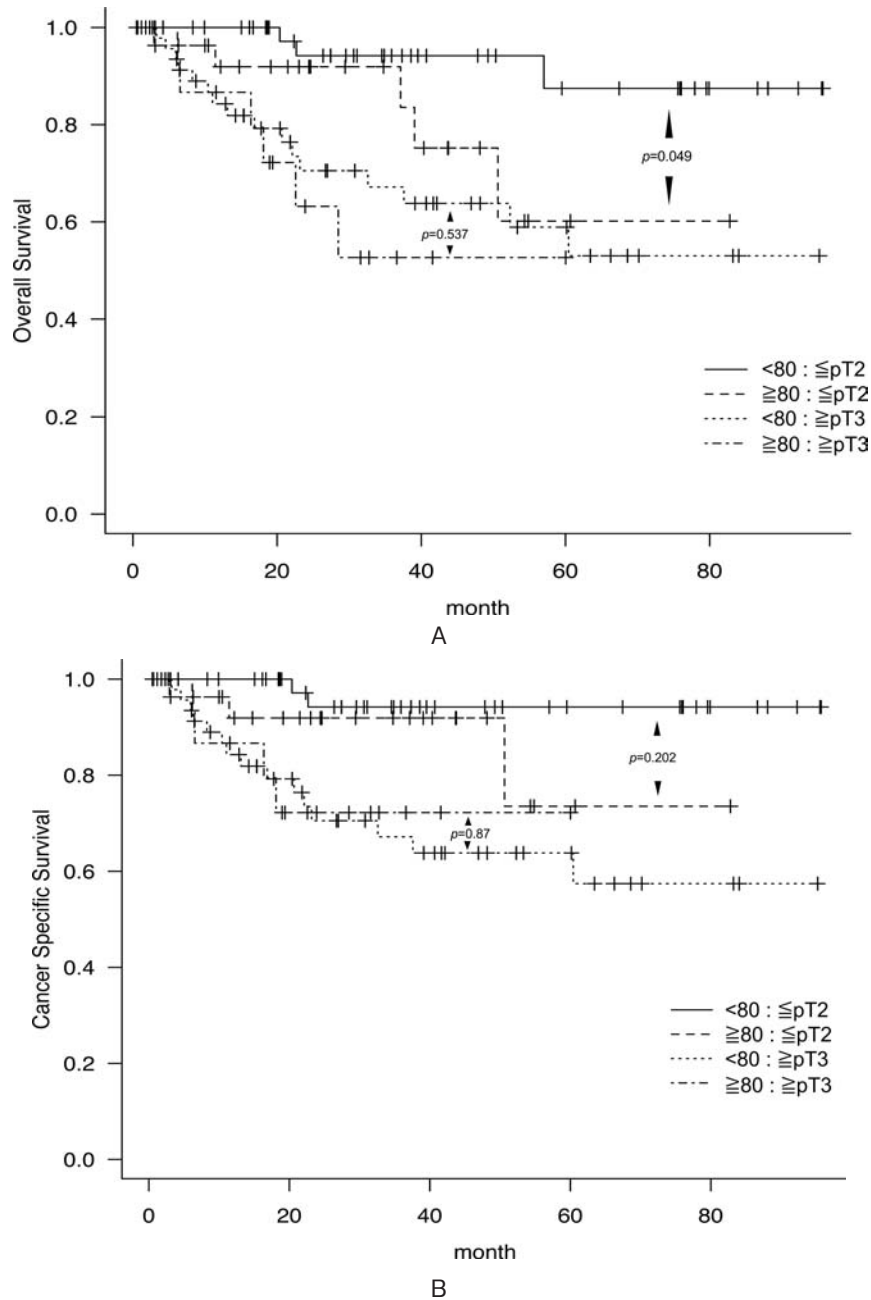


Fig. 1. (A) Kaplan-Meier curves of overall survival. In patients with \leq pT2, younger patients (<80) showed a better prognosis compared with octogenarian patients (≥ 80) ($p = 0.049$). In patients with \geq pT3, there was no significant difference between younger and octogenarian patients ($p = 0.537$). In younger patients, patients with \leq pT2 showed a better prognosis compared with patients with \geq pT3 ($p < 0.001$). In octogenarian patients, there was no significant difference between patients with \leq pT2 and patients with \geq pT3 ($p = 0.079$). (B): Kaplan-Meier curves of cancer specific survival. In patients with \leq pT2, there was no significant difference between younger and octogenarian patients ($p = 0.202$). In patients with \geq pT3, there was no significant difference between younger and octogenarian patients ($p = 0.87$). In younger patients, patients with \leq pT2 showed a better prognosis compared with patients with \geq pT3 ($p = 0.005$). In octogenarian patients, there was no significant difference between patients with \leq pT2 and patients with \geq pT3 ($p = 0.2$).

群 2% (2例) に比べ有意差はなかったものの高い傾向にあった。両群とも術前 ASA は全例 2 であり、死亡時期は術後平均 998.5 日 (687~1,189 日)、対照群

で 1,663.5 日 (1,592, 1,735 日) であった。死因としては高齢者群で他癌死 3 例、脳梗塞 1 例であり、対照群は他癌死 1 例、不明 1 例であった。一方、小林

Table 3. Univariate and Multivariate Cox Proportional Regression Models for Overall Survival

		Octogenarian (n = 48)			Younger (n = 98)			Total		
		Univariable	Multivariable		Univariable	Multivariable		Univariable	Multivariable	
		p value	HR	p value	p value	HR	p value	p value	HR	p value
Age	Continuous	0.084			0.151			0.868		
Sex	Male vs Female	0.424			0.434			0.940		
BMI	≥25 vs <25	0.141			0.086			0.019	3.058	0.079
Alb	≥3.5 vs <3.5	<0.001	0.239	0.223	<0.001	0.151	0.055	<0.001	0.259	0.072
ASA PS	≥2 vs <2	0.005	0.000	0.999	0.314			0.495		
CCI	≥5 vs <5	0.263			0.288			0.865		
Hb	≥11 vs <11	0.278			0.060			0.025	0.865	0.826
Presense of CIS	Yes vs No	0.653			0.003	<0.001	0.998	0.016	0.247	0.064
pT stage	≥pT3 vs ≤pT2	0.079			<0.001	2.926	0.125	<0.001	3.531	0.021
pN stage	≥pN1 vs pN0	<0.001	NA	0.999	0.015	1.218	0.750	0.001	1.538	0.440
RM	RM1 vs RM0	<0.001	NA	0.999	<0.001	5.056	0.033	<0.001	2.351	0.165
Transfusion	Yes vs No	0.040	24.680	0.025	0.012	1.425	0.651	0.007	1.127	0.852

ら¹⁰⁾は男性においてのみ高齢であることが癌特異的生存の独立した予測因子であると報告している。また Shariat¹¹⁾らの報告では80歳以上の高齢者では癌特異的生存率が有意に低いと報告しているが対照群を50歳以下に限定しており、80歳以上の高齢者の予後に関してはさらなる検討が必要であると考えられた。一般的に80歳以上の高齢者は、周術期の麻酔・外科的ストレス・失血などに対する耐性が低く、そのため合併症の発生率が高く、独自のヘルスケアの課題を抱えていると考えられている^{21,22)}。われわれの検討では高齢者群の手術時間が有意に短いことが、これは高齢者群のBMIが対照群に比べ低いことやリンパ節郭清の範囲が個々に検討されているためと思われた。Table 1 に示したようにリンパ節郭清未施行例は高齢者群15.3% (15例)、対照群12.5% (6例)で、リンパ節摘出数の中央値は高齢者群で4個 (0~24個)、対照群で8個 (0~70個)であった (p=0.0073)。今回合併症に関して両群間において差を認めなかったが、これは高齢者群における手術時間が短いことも1つの要因ではないかと考えられた。また高齢者群の全生存率に関する検討では術中輸血が独立した予測因子であり、高齢者に関してはより慎重な手術操作が必要であると考えられた。

本研究にはいくつかの限界が存在する。まずは、本研究は単施設の後ろ向き研究であり症例数も少ない。高齢者群のほとんどがASA score 2以下の全身状態の良好な患者であり、一般的な高齢者とは乖離した集団であると考えられた。またリンパ節郭清の適応や郭清範囲に関して一定の基準がなく、加えて術前後の化学療法施行の有無についても各主治医の判断に委ねられていた。周術期合併症に関して発生数が少なく十分な検討は困難であったが、両群間に有意差を認めな

かった。また手術を回避した80歳以上の高齢者のデータが不十分なため、どのような背景・因子があったため手術を回避したのか検討することができなかった。

今回の検討において、癌特異的生存率では2群間に有意差を認めず、周術期合併症に関して2群間で有意差を認めなかった。腎尿管全摘除術は選択された80歳以上の高齢者において安全で有効な治療であると考えられた。しかし本研究は単施設の後方視的研究であり症例数も少ない。

今後さらなる症例を蓄積し術前化学療法の適応やリンパ節郭清の範囲や適応などに関しても検討の必要があると考えられた。

結 語

今回われわれは80歳以上の高齢者における腎尿管全摘除術に関して後方視的に検討した。80歳以上の高齢者においても、循環器および呼吸器合併症に関して十分な術前検査を行い、手術適応を慎重に見極めることにより腹腔鏡下腎尿管全摘除術は安全に施行可能であり予後の改善が見込める可能性が示唆された。

文 献

- 1) Smith R, Osterweil D and Ouslander JG : Perioperative care in the elderly urologic patient. *Urol Clin North Am* **23** : 27-41, 1996
- 2) Takao T, Tsujimura A, Kiuchi H, et al. : Urological surgery in patients aged 80 years and older : a 30-year retrospective clinical study. *Int J Urol* **15** : 789-793, 2008
- 3) Ito K, Kanno T, Sawada A, et al. : Laparoscopic radical cystectomy in octogenarians: analysis of Japanese multicenter cohort. *Int J Clin Oncol* **24** : 1081-1088, 2019

- 4) Froehner M, Brausi MA, Herr HW, et al.: Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol* **56**: 443-454, 2009
- 5) 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
- 6) Roghmann F, Sukumar S, Ravi P, et al.: Radical cystectomy in the elderly: national trends and disparities in perioperative outcomes and quality of care. *Urol Int* **92**: 27-34, 2014
- 7) Izquierdo L, Peri L, Leon P, et al.: The role of cystectomy in elderly patients—a multicentre analysis—. *BJU Int* **116**: 73-79, 2015
- 8) Berger I, Martini T, Wehrberger C, et al.: Perioperative complications and 90-day mortality of radical cystectomy in the elderly (75+): a retrospective, multicentre study. *Urol Int* **93**: 296-302, 2014
- 9) Guillotreau J, Miodinovic R, Game X, et al.: Outcomes of laparoscopic and robotic radical cystectomy in the elderly patients. *Urology* **79**: 585-590, 2012
- 10) Kobayashi H, Kikuchi E, Shirotake S, et al.: Patient age was an independent predictor of cancer-specific survival in male patients with upper tract urothelial carcinoma treated by radical nephroureterectomy. *Jpn Clin Oncol* **46**: 554-559, 2016
- 11) Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, et al.: Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* **105**: 1672-1677, 2010
- 12) Roupret M, Babjuk M, Comperat E, et al.: European Association of urology guidelines on upper tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol* **73**: 111-122, 2018
- 13) Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al.: Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* **115**: 1224-1233, 2009
- 14) Oya M and Kikuchi E: Evidenced-based clinical practice guideline for upper tract urothelial carcinoma (summary:Japanese Urological Association, 2014 edition). *Int J Urol* **22**: 3-13, 2015
- 15) Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al.: Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* **62**: 100-114, 2012
- 16) Tanaka N, Kikuchi E, Shirotake S, et al.: The predictive value of creatinine protein for prognosis in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy: a multi-institutional study. *Eur Urol* **65**: 227-234, 2014
- 17) Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, et al.: Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* **27**: 612-618, 2009
- 18) Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, et al.: Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* **57**: 575-581, 2010
- 19) Roupret M, Hupertan V, Seisen T, et al.: Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. *J Urol* **189**: 1662-1669, 2013
- 20) Yates DR, Hupertan V, Colin P, et al.: Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *Br J Cancer* **106**: 1083-1088, 2012
- 21) Tagle FM, Lavergne J, Barkin JS, et al.: Laparoscopic cholecystectomy in the elderly. *Surg Endosc* **11**: 636-638, 1997
- 22) Fried GM, Clas D and Meakins JL: Minimally invasive surgery in the elderly patient. *Surg Clin North Am* **74**: 375-387, 1994

(Received on May 26, 2020)
(Accepted on August 27, 2020)