

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

市原 浩司, 高橋 敦*, 広部 恵美, 本間 一也
福多 史昌, 舩森 直哉, 塚本 泰司
札幌医科大学泌尿器科学教室

EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF RADICAL CYSTECTOMY AND URINARY DIVERSION IN ELDERLY PATIENTS

Koji ICHIHARA, Atsushi TAKAHASHI, Megumi HIROBE, Ichiya HONMA,
Fumimasa FUKUTA, Naoya MASUMORI and Taiji TSUKAMOTO
The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

Clinical and operative features and early postoperative complications were reviewed in 26 patients 75 years old and older who were treated with radical cystectomy including pelvic lymphadenectomy and urinary diversion in our hospital from 1994 to 2005. These findings were compared with those in 170 patients younger than 75 years old who received the same surgery and in 26 patients 75 years old and older who were not surgically treated. Early postoperative complications were found in 9 elderly patients (34%), but there were no deaths in the preoperative and early postoperative periods. There was no significant difference in the rate of early postoperative complications between patients 75 years old and older and those younger than 75. Preoperative performance status (PS) and the American Society of Anesthesiologists Score (ASA score) were significantly better in elderly patients with the surgery than those without surgery. Therefore, evaluation with PS and the ASA score may allow urologists to appropriately select elderly candidates for radical cystectomy and urinary diversion. Chronological age alone is not a determinant for indicating the surgery.

(Hinyokika Kiyo 53 : 527-532, 2007)

Key words : Early complication, Elderly patient, Radical cystectomy, Urinary diversion

緒 言

わが国における65歳以上の人口は2005年に2,500万人を超え(全人口の20%),75歳以上の人口は1,100万人(全人口の9%)に及ぶ。平均寿命は男性で78歳,女性では85歳となった¹⁾。死亡原因の第1位は依然として悪性新生物であることから高齢の膀胱癌患者は今後さらに増大すると思われる。

近年,浸潤性膀胱癌に対する治療法として放射線療法・動注化学療法・Radical TUR-Btなどの膀胱温存療法が注目されつつあるが²⁾,標準的治療は現時点でも根治的膀胱摘除術(骨盤リンパ節郭清を含む)および尿路変向術である³⁾。この原則は高齢者においても同様である。現在は麻酔・周術期管理技術が発達し,高齢者でも安全に手術が施行できる環境が整いつつある。しかし手術適応に関しては明確な基準がなく判断に難渋することもあり,高齢者は一般的に心肺機能・

基礎代謝力が低下し,種々の合併症を有することが多く,根治的摘除のような泌尿器科領域では高侵襲とされる手術に耐えられない症例もあると推測されることが,その理由である。

根治的摘除における術後早期合併症の発生率はこれまで30~60%とされ^{4,7)},われわれの検討でも同様の結果であった⁸⁾。高齢者に関しても適正に症例を選択すればほぼ同等とされる⁶⁾が,その実態は不明な点がある。そこで当科で過去に施行した高齢者の根治的摘除および尿路変向術における術後早期合併症発生率を検討した。さらに,治療として根治的摘除を選択した要因,すなわち患者選択基準についてもあわせて検討した。

なお,今回の検討では根治的膀胱摘除術とリンパ節郭清とを一連の外科治療と考え,両者を区別せずに検討した。

対 象 と 方 法

対象は1994年1月から2005年12月までの間に札幌医

* 現 : 函館五稜郭病院泌尿器科

科大学泌尿器科において膀胱癌と診断され、根治的摘除および尿路変向術を施行した75歳以上の高齢者26名（高齢摘除群）である（本検討では75歳以上を高齢者とした）。同期間に同手術を施行した75歳未満の症例170例（摘除群）と根治的摘除以外の治療法もしくは無治療経過観察を選択した75歳以上の症例26例（高齢非摘除群）を対照として比較検討した。高齢非摘除群24例の詳細は、無治療経過観察8例（尿路変向のみを含む）、放射線外照射11例（平均線量 58 Gy: 40~70 Gy）、放射線外照射+抗癌化学療法（動注含む）4例、TUR-Bt+膀胱内注入療法の繰り返し1例であった。

なお、リンパ節郭清は高齢摘除群では所属リンパ節郭清（リンパ節郭清）を16例に、所属リンパ節郭清+両側総腸骨リンパ節郭清（拡大リンパ節郭清）を8例に、生検のみを2例に行った。摘除群では、リンパ節郭清を115例に、拡大リンパ節郭清を54例に行った。リンパ節郭清を行わなかった症例は1例であった。

検討項目は、患者背景・手術所見・術後早期合併症とした。患者背景の病理学的病期は TNM 分類によった⁹⁾。Performance status (PS), The American Society of Anesthesiologists Score (ASA スコア)¹⁰⁾ を全身状態の評価に用いた。手術背景では、尿路変向の内容・手術時間（尿路変向含む）・出血量・同種血輸血施行例を調査した。

術後早期合併症は術後30日以内に発生したものと定義し、内容は Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 3—日本語訳 JCOG 版—¹¹⁾ を基に設定し、grade 3 以上の重症なものを合併症と定義した。さらに合併症の内容が心肺または全身に及ぶ、あるいは

は直ちに再手術が必要な合併症で、早急に生命に関わるものであったか否かにより重症/軽症に細分類した¹²⁾。

次に高齢摘除群と高齢非摘除群において、病理学的病期・全身状態・術前の合併症（高血圧、糖尿病、心血管疾患、不整脈、喘息、その他呼吸器疾患、脳血管疾患、精神疾患、手術既往など）を比較検討した。また両群における全生存率について検討した。

各データは市販の統計処理ソフト (Stat View® 5.0) にて解析した。有意差検定は、患者背景・手術内容に関しては Mann-Whitney U test で行った。合併症の発生・輸血使用有無に関しては Fisher の直接法で行った。生存率に関する検討では Kaplan-Meier 法を使用し Log-rank 法で検討した。P<0.05 を統計学的有意差ありとした。

結 果

高齢摘除群の半数以上は臨床的に局所進行癌で、この傾向は摘除群と同様であった (Table 1)。高齢摘除群のリンパ節転移・遠隔転移症例に対する根治的摘除は主に下部尿路症状の改善、患者もしくは家族の希望により施行した。術前化学療法施行症例はなかった。摘除群と比較すると PS は両群で差がなかったものの、ASA スコアは高齢摘除群において有意に高かった (p=0.015)。すなわち、外見上は非高齢者同様に活動性が高いが、何らかの合併症を抱えた症例が多かった。

一方、75歳以上の高齢非摘除群との比較では、高齢摘除群の PS・ASA スコアは有意に良好であった (PS: p=0.02, ASA スコア: p<0.0001)。

Table 1. Clinical characteristics of patients in the study

	Patients with cystectomy			Patients without cystectomy	
	≥75 y.o.	<75 y.o.	p-value	≥75 y.o.	p-value [#]
No of patients	26	170		26	
Mean age	78	64		80	
Pathological stage					
≤T2	9 (35%)	72 (42%)	Not significant	6 (23%)	Not significant
T3/4	12 (46%)	81 (48%)		10 (38%)	
N+/M+	5 (19%)	17 (10%)		10 (38%)	
ASA Score					
1	5 (19%)	56 (33%)	0.015	0	0.02
2	16 (61%)	110 (64%)		16 (62%)	
3	5 (19%)	5 (3%)		10 (38%)	
Performance status					
0	13 (50%)	92 (54%)	Not significant	1 (4%)	<0.0001
1	8 (31%)	68 (40%)		5 (19%)	
≥2 ^{##}	4 (15%)	10 (6%)		20 (77%)	

[#]: vs patients with cystectomy 75 years old and older. ^{##}: including one patient younger than 75 years old with PS 4 and one older than 75 years old with PS 3 in those with cystectomy.

Table 2. Urinary diversions and operative findings in patients with cystectomy

	26 pts. 75 years old and older	170 pts. younger than 75 years old	Statistical difference
Urinary diversions			
Ileal conduit	24 (92%)	112 (66%)	
Ileal neobladder	0	47 (28%)	
Continent reservoir	0	6 (4%)	
Others	2 (8%)	5 (3%)	
Mean operation time (minutes)	425	473	0.016
Mean amount of bleeding (ml)	1,842	2,229	Not significant
Transfusion	23 pts (88%)	117 pts (68%)	<0.01

pts: patients.

手術所見に関しては、高齢摘除群においては回腸導管による尿路変向が24例（92%）と最も多く、回腸利用新膀胱を行った症例はなかった（Table 2）。この点を一部反映して手術時間は高齢摘除群で有意に短かった（ $p=0.016$ ）。同種血輸血施行症例は高齢摘除群で23例（88%）と高率で、摘除群の68%と比較し有意に高かった（ $p<0.01$ ）。濃厚赤血球 MAP 投与単位の中位値は5単位であった。術前に貯血式もしくは希釈式自己血を採取できた症例は7例（26.9%）で貯血量は平均 800 ml であった。

術後早期合併症では、高齢者に特徴的な合併症は認められず、術後早期合併症の発生率は全体として34%であった（Table 3）。重症な合併症は高齢摘除群において1例も認めず周術期死亡例もなかった。軽症な合併症は消化管・感染症・尿路・その他の4つに大まか

に分類して検討したが、高齢摘除群において腸炎の合併症のみ3例（12%）と摘除群に比べ有意に発生率が高かった。これらは methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) 腸炎と偽膜性腸炎の症例であった。なお、その発生率は75歳以上80歳未満の症例（18例中2例：11.1%）と80歳以上の症例（8例中1例：12.5%）とでは差がなかった。術後のイレウスは8%であり、摘除群の11%と比較し有意差はなかった。創感染は5例（19%）に認め発生率は摘除群の12%と差は認めなかったが、全症例が筋層以下の深部に達する創感染となっていた。特に全5例のうち3例が grade 4 であり、最終的には自然治癒を望めずに創閉鎖術を施行していた。摘除群よりも明らかに重症度が高い結果となったが、各症例の手術時間・出血量を見ても平均値と大きな差がなかった。術後に集中治療室での管

Table 3. Perioperative and early postoperative complications in patients with cystectomy

	26 pts. ≥ 75 y.o.		170 pts. < 75 y.o.	Statistical difference
	< 80 y.o. (18 pts.)	≥ 80 y.o. (8 pts.)		
Major complications				
Death	0		1 (0.6%)	n.s.
Rectal injury	0		2 (1.2%)	n.s.
Cardiovascular events ¹⁾	0		2 (1.2%)	n.s.
Respiratory events ²⁾	0		3 (1.8%)	n.s.
Sepsis	0		7 (4.1%)	n.s.
Entero-anastomotic leakage	0		1 (0.6%)	n.s.
Total no. of pts.	0		11 (6.5%)	n.s.
Minor complications				
Gastrointestinal ileus ³⁾	1 (3.8%)	1 (3.8%)	18 (10.5%)	n.s.
Enterocolitis ⁴⁾	2 (7.6%)	1 (3.8%)	0	0.028
SSI	5 (19.2%)	0	21 (12.3%)	n.s.
Uretero-intestinal stricture ⁵⁾	0		3 (1.8%)	n.s.
Stoma hernia	1 (3.8%)	0	0	n.s.
Others	0		2 (1.2%)	n.s.
Total no. of pts.	9 (34.6%)		28 (16.4%)	n.s.

Several patients had multiple complications. pts: Patients. n.s.: Not significant. SSI: Surgical site infection or abscess managed with intravenous antimicrobials administration or surgical treatment. 1) Infectious endocarditis or ischemic heart disease. 2) Postoperative pneumonia, acute respiratory distress syndrome or a condition under control with intubation. 3) Ileus managed with nasogastric or ileus tube. 4) Methicillin-resistant staphylococcus aureus or pseudomembranous enterocolitis. 5) Stricture managed with percutaneous nephrostomy.

Table 4. Preoperative co-morbidities in patients 75 years old or older with or without cystectomy

	Patients with cystectomy (26 pts.)	Patients without cystectomy (26 pts.)
Number of patients with preoperative co-morbidities	21	22
Hypertension	13	11
Diabetes mellitus	2	5
Arrhythmia	6	8
Ischemic heart disease	3	10
Vascular diseases ¹⁾	1	7
Heart disease	3	4
Respiratory diseases ²⁾	5	3
Asthma	1	2
Psychological disease	1	4
Cerebrovascular disease	2	0
Renal dysfunction	3	4
Hematological diseases	1	2
History of other cancers ³⁾	5	8

Several patients had preoperative multiple comorbidities.

1) Obstructive arterial sclerotic disease, or thoracic or abdominal aneurysm. 2) Chronic obstructive pulmonary disease, old tuberculosis or pneumothorax. 3) Prostate, renal pelvic, tongue, breast, lung, ovary, colon or liver cancers.

理が必要となったのは1例のみで理由は高齢であることであった。

術前合併症に関する高齢摘除群と高齢非摘除群との比較では、高齢摘除群では虚血性心疾患、血管疾患、精神疾患などを合併している症例が少ない傾向にあった (Table 4)。

遠隔転移を有する症例を除いた高齢者48例：高齢摘除群24例、高齢非摘除群24例で両群における全生存率を観察期間中央値11.5カ月（1～57カ月）で検討する

と、全生存率は高齢全摘群で有意に良好であった (Fig. 1)。

考 察

これまで高齢者の膀胱全摘に関する検討が欧米を中心になされてきたが^{4,7)}、いずれの報告も暦年齢のみでは手術の可否を判断できないとしている。適切に症例を選択すれば高齢者にも安全に根治的摘除は施行可能であり、尿路変向の内容も適応さえあれば新膀胱の作成も可能であるとの報告もある¹⁴⁾。Hollenbeckら¹⁵⁾は80歳以上で根治的摘除もしくは膀胱部分切除術を受けた群は、他の治療（待機療法・放射線療法・TUR-Bt）を施行した群に比べて疾患特異的生存率ならびに全生存率が有意に良好であったとしている。したがって制癌性の点からも可能であれば高齢者にも根治的摘除を施行するべきであると考えられる。

本検討では術後早期合併症の発生率に差は認めず、高齢摘除群に有意な合併症は腸炎の発生のみであった。MRSA 腸炎は1990年代の2症例で偽膜性腸炎は2003年の症例であった。統計学的な有意差はあったものの、75歳以上80歳未満の群と80歳以上の群との間に有意な発生率の差がないこと、術前腸管処置に現在と大きな違いはないことから、高齢者に腸炎が特異的に発生しやすいか否かは言及できない。一方、高齢者は日和見感染を起こしやすいとされることもあり、本検討の結果を踏まえて高齢者の腸管利用手術の際には腸炎の発生に留意すべきと考えられた。

高齢者の術後合併症に関しては Peyromature ら⁵⁾が発症率28～64%であるとしており、内訳は尿路感染（0～32%）、肺炎（0～20%）、心血管系合併症（5.7～37.8%）、見当識障害（11～20%）、イレウス（8～35%）などとしている。見当識障害と肺炎に関しては年齢に関連するとしており、特に肺炎は術後の肺理学

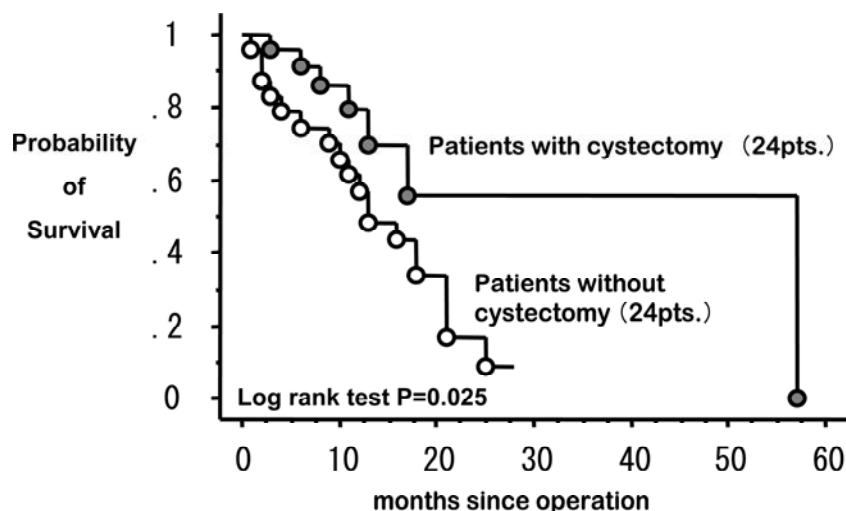


Fig. 1. Overall survival of elderly patients with or without cystectomy（遠隔転移症例を除く）。

療法の必要性が明記されている。本検討ではおおむねこれらの結果に一致したが、呼吸器合併症の発症は認めなかった。見当識障害については詳細な検討を行っていない。しかし、臨床的に明らかな術後の見当識障害の症例は今回の高齢摘除群では認められなかった。創感染は発生率に差はないが、筋層以下深部に達する創感染が多かった。手術時間・出血量を見ても平均値と大差がなく、原因は不明であった。

生存期間の検討では、術前から遠隔転移・リンパ節転移を有する症例の多くが、下部尿路症状を軽減する目的での膀胱摘除術であったことから、これらを除いて高齢非摘除群と比較した。観察期間が短く、今後疾患特異的生存率に関しての追跡調査が必要であると思われるが、高齢摘除群は全生存率において有意に良好であった。すなわち、根治的摘除を施行した群は全身状態が良好であることの裏づけになっており、高齢者の中でも適切な症例を選択して手術を行っていたと考えられた。

いかなる症例が「適切な」症例かについては種々の意見がある。Figuerola ら⁶⁾は、心血管合併症の有無が重要であるとしており、一方で Chang ら¹⁶⁾は高齢者で心血管合併症の存在する ASA スコア 3 以上の症例でも、麻酔技術と術後の管理が適切であれば安全に手術は施行可能で、70%の症例が集中治療室での管理も必要としなかったとしている。さらに、約10%の症例が ASA スコア 4 であったにもかかわらず、周術期の死亡率 0%, 合併症率も重症 22.7%, 軽症 4.5% と非常に良好であった。外科手術では ASA スコアが高いと術後の死亡率が上昇するといわれている。Seymour と Vaz¹⁷⁾ は ASA スコア 4~5 の患者では死亡率が 10%, ASA スコア 1~2 であれば 1~2% であるとしている。本検討では高齢摘除群の PS と ASA スコアが有意に良好であった。術前合併症を比較すると、虚血性心疾患・他の心疾患の存在、慢性呼吸器疾患の存在、患者本人の病気への理解度、などが根治的摘除を選択する目安になっていた。特に不整脈・虚血性心疾患・心臓病（心不全含む）・血管疾患の有無を比較すると、高齢摘除群で 9 例、高齢非摘除群で 11 例となっていた。しかし、重複例は高齢摘除群で 3 例に対し高齢非摘除群で 8 例と倍以上になっており、心血管疾患も単独では手術不可能ではないが重複例ではより高リスクと判断されていた。恐らくわれわれはその時点において術前評価基準として PS や ASA スコアを厳格に用いていたわけではないと思われるが、retrospective に見ると主治医が直感的に判断した「見た目の元気さ」が重要視され、続いて患者ごとに合併症・既往歴から手術の適応症例を選択していたと考えられた。

ただし、高齢非摘除群では術前の合併症数、合併症

の状況、PS も高齢摘除群とほぼ同等な症例が存在した。これらは医師側が手術を勧めても、家庭環境・患者本人の希望などから手術を施行せず経過を見ていた。高齢者の場合は医学的に手術適応症例でも、様々な理由から症例選択が行われることを忘れてはならないと考えられた。

高齢者の膀胱癌に対する根治手術を、単に高齢者であることのみを理由に泌尿器科医がこれまで回避してきたのではないか、という指摘もある¹⁸⁾。高齢者に対しては、膀胱温存治療の可能性を追求することはもちろんであるが、根治治療の可能性を安易に差し控えることは避けるべきであろう¹⁹⁾。

結 語

高齢膀胱癌患者における根治的摘除は、PS・ASA スコアの良い適切な症例を選択すれば安全に施行可能であり、術後早期合併症の発生率、その内容も非高齢者における結果と大差なかった。本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）課題番号 H-16-がん臨床-036 の援助をうけた。

文 献

- 1) 平成17年度国勢調査：総務省統計局 <http://www.stat.go.jp>
- 2) 西山博之：高齢者浸潤性膀胱癌に対する治療—膀胱温存療法について。泌尿紀要 **51**：553-557, 2005
- 3) Tsukamoto T, Kitamura H, Takahashi A, et al.: Treatment of invasive bladder cancer: lessons from the past and perspective for the future. Jpn J Clin Oncol **34**: 295-306, 2004
- 4) Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al.: Radical cystectomy in the elderly patient comparison of clinical outcomes between younger and older patients. Cancer **104**: 36-43, 2005
- 5) Peyromature M, Guerin F and Debre B: Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. Eur Urol **45**: 147-154, 2004
- 6) Figuerola AJ, Stein JP, Dickinson M, et al.: Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma an updated experience with 404 patients. Cancer **83**: 141-147, 2000
- 7) Knap MM, Lundbeck F and Overgaard J: Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. Scand J Urol Nephrol **38**: 153-160, 2004
- 8) 舩森直哉, 市原浩司, 広部恵美, ほか: 高齢者の浸潤性膀胱癌の治療：根治性と QOL のバランスをどうとるか。Urol View **4**: 36-42, 2006
- 9) Sobin LH and Wittekind C: International Union Against Cancer (UICC). Urinary Bladder. In TNM: Classification of Malignant Tumors. New York, Wiley-Liss 187-190, 1997

- 10) American Society of Anesthesiologists: New classification of physical status. *Anesthesiology* **24**: 111-113, 1963
- 11) JCOG/JSCO: Japanese Translation of Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0. *Int J Clin Oncol* **9**: 1-82, 2004
- 12) Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, et al.: Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborating care pathway. *J Urol* **167**: 2012-2016, 2002
- 13) Shekarritz B and Pontes JE: Management of poor risk patients with muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder. AUA update series 20, 2001
- 14) Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al.: Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* **66**: 299-304, 2005
- 15) Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, et al.: Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years or older. *Urology* **64**: 292-297, 2004
- 16) Chang SS, Alberts G, Cookson MS, et al.: Radical cystectomy is safe in the elderly patients at high risk. *J Urol* **166**: 938-941, 2001
- 17) Seymour DG and Vaz FG: A prospective study of elderly general surgical patients: 2. postoperative complications. *Age Ageing* **18**: 316-326, 1989
- 18) Scardino PT: Surgery in elderly cancer patients. *Nat Clin Pract Urol* **3**: 397, 2006
- 19) Weizer A, Montie JE and Lee CT: Aggressive management of elderly patients with muscle-invasive bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* **3**: 346-347, 2006

(Received on November 9, 2006)

(Accepted on February 21, 2007)