

腹腔鏡下膀胱全摘除術は本邦に安全に導入されたか？： 本邦多施設共同研究での導入初期症例における治療成績の検討

寒野 徹¹, 井上 貴博², 伊藤 克弘², 河野 有香³
川西 博晃³, 奥村 和弘³, 山田 仁¹, 久保田聖史⁴
川喜田睦司⁴, 藤井 将人⁵, 寺田 直樹⁵, 賀本 敏行⁵
清水 洋祐⁶, 伊藤 哲之⁶, 田上憲一郎⁷, 神波 大己⁷
小堀 豪⁸, 諸井 誠司⁸, 濱田 彬弘⁹, 増井 仁彦⁹
七里 泰正⁹, 柴崎 昇¹⁰, 赤尾 利弥¹⁰, 澤田 篤郎²
齊藤 亮一², 小林 恭², 小川 修²

大文字会臨床データベース (Dai-CAD)

¹医仁会武田総合病院泌尿器科, ²京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室
³天理よろづ相談所病院泌尿器科, ⁴神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科
⁵宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野, ⁶西神戸医療センター泌尿器科
⁷熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学分野, ⁸浜松労災病院泌尿器科
⁹市立大津市民病院泌尿器科, ¹⁰洛和会音羽病院泌尿器科

THE SAFETY OF LAPAROSCOPIC RADICAL CYSTECTOMY DURING INITIAL PHASES IN A JAPANESE MULTICENTER COHORT

Toru KANNO¹, Takahiro INOUE², Katsuhiko ITO², Yuka KONO³,
Hiroaki KAWANISHI³, Kazuhiro OKUMURA³, Hitoshi YAMADA¹, Masashi KUBOTA⁴,
Mutsushi KAWAKITA⁴, Masato FUJII⁵, Naoki TERADA⁵, Toshiyuki KAMOTO⁵,
Yosuke SHIMIZU⁶, Noriyuki ITO⁶, Kenichiro TANOUE⁷, Tomomi KAMBA⁷,
Go KOBORI⁸, Seiji MOROI⁸, Akihiro HAMADA⁹, Kimihiko MASUI⁹,
Yasumasa SHICHIRI⁹, Noboru SHIBASAKI¹⁰, Toshiya AKAO¹⁰, Atsuro SAWADA²,
Ryoichi SAITO², Takashi KOBAYASHI², Osamu OGAWA²
and Daimonji Clinical Application Database (Dai-CAD)

¹The Department of Urology, Ijinkai Takeda General Hospital

²The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

³The Department of Urology, Tenri Hospital

⁴The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

⁵The Department of Urology, Miyazaki University

⁶The Department of Urology, Nishikobe Medical Center

⁷The Department of Urology, Kumamoto University

⁸The Department of Urology, Hamamatsu Rosai Hospital

⁹The Department of Urology, Otsu Municipal Hospital

¹⁰The Department of Urology, Rakuwakai Otowa Hospital

We evaluated the safety of laparoscopic radical cystectomy (LRC) during initial phases and its learning curve in a Japanese multicenter cohort by studying 436 patients who underwent LRC with no robot assistance at 10 institutions in Japan. We divided the patients into three groups according to cumulative surgical volume at each institution (first 10 cases, 11-30 cases, after 31 cases in each institution), and compared perioperative and pathologic variables among the three groups. The first, second, and third groups included 100, 166, 170 patients, respectively. The preoperative variables were similar in the three groups except for the rate of neoadjuvant chemotherapy. The methods of LRC procedure, such as urinary diversion, the extent of lymph node dissection, and concomitant urethrectomy or nephroureterectomy, were similar in the three groups. Mean operative time was 629, 562 and 531 minutes, respectively, and mean blood loss was 755, 650 and 435 ml, respectively. Both values decreased over time with the institution's experience. There was no significant difference among the three groups in the rate of positive surgical

margin, the number of retrieved lymph nodes, and the rate of intra- and postoperative complications. LRC was safely performed during initial phases with an acceptable complication rate and without compromising oncological results, although operative time was longer and blood loss increased.

(Hinyokika Kiyo **65**: 439–444, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_11_439)

Key words: Laparoscopic radical cystectomy, Japanese multicenter study, Treatment outcome, Initial phases

緒 言

局所浸潤性膀胱癌や悪性度の高い治療抵抗性非筋層浸潤膀胱癌に対する標準治療は根治的膀胱全摘除術であるが、その手術侵襲は大きい¹⁾。それゆえ、低侵襲化を目的として膀胱全摘除術にも腹腔鏡手術、ロボット支援下手術が導入されている。本邦では2012年4月に腹腔鏡下膀胱全摘除術(LRC)が保険収載され、LRCは治療方針の選択肢の1つとなっていると考えられる。また2018年4月にロボット支援下膀胱全摘除術(RARC)も保険収載され、膀胱全摘除術において、低侵襲手術の役割をより大きくなっていると考えられる。

一方、膀胱全摘除術は手術が複雑で長時間を要するなどの技術的問題に加え、一施設の症例数の限りがあることから、腹腔鏡による新規術式の導入には困難を要すると予想される。しかしながら、これまでのところLRC、RARCともに術式導入時に安全に施行しえたか、learning curveがどのようなものであるかは国内外を含め十分には検討されていない。それゆえ本研究は、多施設共同研究にてLRC導入初期症例の治療成績とそれに伴うlearning curveを解析し、LRCが本邦で安全に導入されたかを検討した。

対 象 と 方 法

2003年1月以降京都大学および京都大学関連施設、熊本大学、宮崎大学の計10施設で施行されたLRCを対象とした。共通のデータベーステンプレートを作成し、後方視的にデータ収集を行った。膀胱摘除の方法、尿路変向、リンパ節郭清術の有無や範囲、尿道摘除術、腎尿管同時切除などの術式に関しては各施設の方針で決定した。尿路変向は基本的には体外法にて施行されていたが、4施設では計67例腔内法で施行していた²⁾。

Learning curveの検討では各施設初期10例(計100例)を中期11~30例目(計166例)と後期31例目以降(計170例)とで比較し、初期症例での安全性を評価した。Learning curveの評価項目として、術式選択(尿路変向、リンパ節郭清の有無と範囲、尿道や腎尿管などの合併切除)、周術期データ(手術時間、出血量、輸血率)、制癌性(リンパ節摘出個数、断端陽性率、病理結果)、合併症(術中合併症、術後90日以内合併

症、重度合併症)とした。合併症の評価はClavien-Dindo分類を用いて行った。

3群間の比較は連続変量の検定はKruskal-Wallis検定、カテゴリー変数の検定はFisherの直接確率検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

なお本検討は、LRCを施行した症例に関する後ろ向き研究であり、患者からの文書による同意は取られていない。なお本研究は京都大学医学部付属病院の倫理委員会の承認を受けている(承認番号R1581)。多施設間のデータのやり取り、個人情報の管理は文部科学省・厚生労働省の指針に従い厳重に行った。またオプトアウトに関して京都大学医学部泌尿器科教室のホームページに掲載した。

結 果

本研究に参加した10施設において、計436例LRCが施行されていた。各施設の症例数は、50例以上施行しているのは3施設、31例から49例までが4施設、30例以下が3施設であった。LRC開始時期に関しては、2003、2005年にLRCを開始した施設が1施設ずつあったが、その他は2012年以降にLRCを開始していた。Table 1に患者全体の背景を示す。男性336例、女性100例。年齢中央値は73歳で80歳以上は83例であった。術前化学療法を168例(39%)に施行していた。臨床病期T1以下が102例(23%)、T2が197例(45%)、T3以上が137例(31%)、術前リンパ節陽性症例が41例(9%)であった。

導入初期症例の治療成績やlearning curveを検討するため、症例全体を各施設初期10例の計100例、中期11~30例目の計166例、後期31例目以降の計170例の3群に分け、データを比較した(Table 1)。背景因子に関しては、年齢、性別、BMI、ASA score、臨床病期では差を認めなかった。術前化学療法の割合は中期にて有意に高かった。

次に術式に関連するデータと術中のデータをTable 2に示す。尿路変向は初期、中期、後期を通して回腸導管、尿管皮膚瘻の順に多く、有意差を認めなかった。リンパ節郭清に関しても3群で有意差を認めず、範囲としては拡大郭清(標準+総腸骨仙骨前面)が最も多く、続いて標準郭清(内外腸骨閉鎖節)が多かった。また郭清が省略された症例は各時期で10~20%程度であった。合併切除の割合に関しては尿道摘除、腎

Table 1. Patients' characteristics

	First 10 cases	11-30 cases	After 31 cases	Total	P value
No pts	100	166	170	436	
Median age (IQR)	73 (64-77)	73 (65-78)	73 (66-78)	73 (65-78)	0.93
No more than 80 years old (%)	20 (20)	31 (19)	32 (19)	83 (19)	0.96
Median BMI, kg/m ² (IQR)	21.9 (19.7-24.5)	22.1 (19.9-24.6)	22.7 (20.3-25.1)	22.3 (19.9-24.7)	0.51
No sex: (%)					0.79
Men	78 (78)	125 (75)	133 (78)	336 (77)	
Women	22 (22)	41 (25)	37 (22)	100 (23)	
No ASA score 3 or greater (%)	11 (11)	17 (10)	21 (12)	49 (11)	0.83
Clinical stage: (%)					0.67
cTa/Tis/T1	26 (26)	37 (22)	39 (23)	102 (23)	
cT2	47 (47)	74 (45)	76 (45)	197 (45)	
cT3	20 (20)	46 (28)	39 (23)	105 (24)	
cT4	7 (7)	9 (5)	16 (10)	32 (7)	
cT3 or greater	27 (27)	55 (33)	55 (32)	137 (31)	0.55
cN1-3	5 (5)	22 (13)	14 (8)	41 (9)	0.066
No preoperative chemotherapy (%)	29 (29)	77 (46)	62 (36)	168 (39)	0.0145

Table 2. Perioperative outcomes

	First 10 cases (n = 100)	11-30 cases (n = 166)	After 31 cases (n = 170)	Total	P value
No urinary diversions: (%)					0.30
Cutaneous ureterostomy	25 (25)	32 (19)	38 (22)	95 (22)	
Ileal conduit	61 (61)	119 (72)	113 (66)	293 (67)	
Ileal neobladder	12 (12)	8 (5)	13 (8)	33 (8)	
None	2 (2)	7 (4)	6 (4)	15 (3)	
No intracorporeal urinary diversions (%)	2 (2)	24 (14)	41 (24)	67 (15)	<0.001
Template of lymph node dissection: (%)					0.165
Extended	39 (39)	78 (47)	67 (39)	184 (42)	
Standard	35 (35)	58 (35)	55 (32)	148 (34)	
Limited	4 (4)	5 (3)	15 (9)	24 (6)	
None	22 (22)	25 (15)	33 (19)	80 (18)	
No urethrectomy (%)	63 (63)	105 (63)	89 (52)	257 (59)	0.082
No nephroureterectomy (%)	12 (12)	11 (7)	22 (12)	45 (10)	0.134
Median surgical time (mins) (IQR)	629 (487-724)	562 (472-689)	531 (429-651)	567 (462-678)	<0.001
Median blood loss (ml) (IQR)	755 (400-1,500)	650 (360-1,350)	435 (250-900)	561 (300-1,161)	<0.001
No transfusion (%)	31 (31)	63 (38)	33 (19)	127 (29)	<0.001

尿管摘除とも3群間で有意差を認めなかった。手術時間は中央値で629, 562, 531分と漸減しており、有意差を認めた ($p < 0.001$)。また出血量も中央値で755, 650, 435 ml と減少傾向で ($p < 0.001$)、輸血率も後期で有意に低かった ($p < 0.001$)。

手術時間と出血量の近似曲線を Fig. 1 に示す。手術時間は全体として減少傾向であり、8施設でも同様に減少傾向であった。手術時間が増加傾向である2施設はいずれも腔内尿路変向術を導入していた。出血量も手術時間と同様に減少傾向であり、ほとんどの施設で減少傾向または横ばいであった。

次に制癌効果の観点から病理結果を Table 3 に示す。病理学的 T 分類や N 分類は各群で有意差なく、T3 以上が約30%、リンパ節陽性が10~15%であった。リンパ節摘出個数は中央値で13, 17, 14個であり、有意差を認めなかった。また断端陽性率もいずれも5~6%であり、有意差を認めなかった。

最後に安全性を評価するため、周術期合併症を検討した (Table 4)。術中合併症は全体で23例 (5%) 認めたが、初期、中期、後期で有意差を認めなかった。術後早期合併症 (90日以内合併症) は全体で231例 (53%)、そのうち Clavien-Dindo 分類 grade 3 以上の

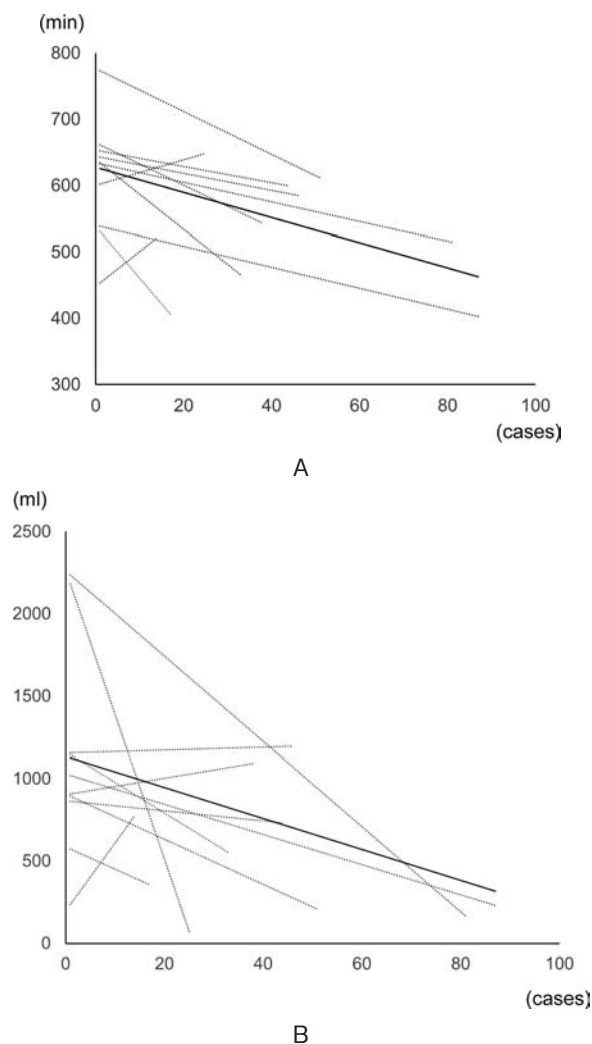


Fig. 1. Learning curves for (A) operative time and (B) blood loss. The dotted line shows the approximate curve for each facility, and the solid line shows the overall approximate curve.

重度合併症は75例（17％）に認めた。時期別に3群を比較したが、全術後合併症、重度術後合併症ともに有意差は認めなかった。

考 察

今回われわれは多施設共同研究にてLRCの導入初期症例の治療成績を解析し、導入初期症例の安全性とlearning curveを検討した。各施設の初期10例（計100例）、中期各施設11～30例目（計166例）、後期各施設31例目以降（計170例）を比較検討すると、術前因子においては術前化学療法施行率以外有意差を認めなかった。術式においては各時期において尿路変向、リンパ節郭清範囲、合併切除（尿道、腎尿管）に関して一定していた。手術時間と出血量は時期を経るにつれて減少傾向であった。制癌効果（術後病理）、術中術後合併症に関しては有意差なく、LRCは初期から安全に施行可能であったと思われる。

LRCに関しては、周術期合併症や制癌効果などの報告は、単施設からの小規模の研究がほとんどである³⁻⁵⁾。本邦からのLRCの報告もほとんどが100例程度までであり、大規模な研究は報告されていない。われわれは最近10施設での多施設共同研究による早期晩期合併症と再手術の検討、高齢者での安全性の検討を行っている^{6,7)}。今回は同じコホートを用いて、LRCのlearning curveを検討した。

Learning curveの検討において、どの項目を検討することで評価可能かは定まっていない。本研究では、①時期別の術式選択の変移、②手術時間と出血量の変移、③制癌効果に関して術後病理結果の違い、④初期症例での術中術後合併症の割合、を検討した。初期症例でリンパ節郭清範囲や尿路変向などが縮小手術になっていないかは重要であるし、リンパ節摘出個数や断端陽性率は制癌効果に直結しうると考えられる。また術後合併症も初期症例でも増加しないことが望ましいと思われる。今回の検討では①③④に関しては初期、中期、後期で大きな差を認めなかった。

LRCを含めた低侵襲手術による膀胱全摘除術のlearning curveの検討は、これまでのところほとんどが単施設の症例数が少ない研究であるが、RARCに関して他施設共同研究が報告されている⁸⁾。14施設21人の術者による496例のRARCの検討では、手術時間、出血量ともに症例数を重ねるにつれて減少しており、RARCの安定した手術成績には30例必要と報告している。経験による手術時間、出血量の減少はわれわれの研究の結果とほぼ同様であるが、手術時間はわれわれの研究より明らかに短く（中央値386分）、今後本邦でもRARCの導入により手術時間が短縮するか興味深いと思われる。

今回の研究では、手術時間、出血量はlearning curveを認めたが、合併症に関しては時期による有意差を認めず、いずれも50～60％程度であり、開腹膀胱全摘除術やLRC、RARCと同等であると思われた^{1,8-13)}。重度合併症と考えられるClavien-Dindo分類3度以上においても、時期別の比較では有意差を認めなかった。幸いにも初期症例の出血量増加、手術時間延長は術後合併症の増加にはつながらず、LRCは導入初期から比較的安全に治療できていたと考えられた。

患者背景では、術前化学療法の割合に有意差を認めた。これは中期以降では診療ガイドラインの内容が遵守されるようになってきたことが第一と思われる。一方後期で術前化学療法の割合が有意に減少しているのは、施設間のばらつきが影響している可能性がある。後期の症例は大学病院ではなく一般病院で施行された症例が大半であり、術前化学療法の施行率が一般病院では大学病院に比べ低いことが後期症例で術前化学療法施行率が低い要因であると考えられた。術前化学療法

Table 3. Pathologic outcomes

	First 10 cases (n = 100)	11-30 cases (n = 166)	After 31 cases (n = 170)	Total	P value
pT (%)					0.71
pT0	21 (21)	43 (26)	34 (20)	98 (22)	
pTa/T1/Tis	33 (33)	39 (23)	47 (28)	119 (27)	
pT2	21 (21)	33 (20)	32 (19)	86 (20)	
pT3	16 (16)	38 (23)	43 (25)	97 (22)	
pT4	9 (9)	13 (8)	14 (8)	36 (8)	
pT3 or greater	25 (25)	51 (31)	57 (34)	133 (31)	0.34
pN (%)					0.69
pNx	21 (21)	25 (15)	30 (18)	77 (18)	
pN0	69 (69)	116 (70)	122 (72)	306 (70)	
pN1	4 (4)	10 (6)	10 (6)	24 (6)	
pN2	4 (4)	13 (8)	7 (4)	24 (6)	
pN3	2 (2)	2 (1)	1 (1)	5 (1)	
pN1-3	10 (10)	25 (15)	18 (11)	53 (12)	0.34
Median lymph node yield (IQR)	13 (7-20)	17 (10-27)	14 (8-22)	14 (8-25)	0.052
No surgical margin positive (%)	5 (5)	8 (5)	11 (6)	24 (6)	0.78

Table 4. Complications

Complications	First 10 cases (n = 100)	11-30 cases (n = 166)	After 31 cases (n = 170)	Total	P value
Intraoperative complications: (%)					
Total	7 (7)	6 (4)	10 (6)	23 (5)	0.44
Rectal injury	2 (2)	3 (2)	6 (4)	11 (3)	
Other bowel injury	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (1)	
Vascular injury	2 (2)	1 (1)	3 (2)	3 (1)	
Obturator nerve injury	2 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (1)	
Early postoperative complications: (%)					
No patients with ≥ 1 complications	61 (61)	86 (52)	84 (49)	231 (53)	0.17
Highest Clavien-Dindo (%)					0.91
I	7 (7)	11 (7)	8 (5)	26 (6)	
II	33 (33)	49 (30)	48 (28)	130 (30)	
IIIa	9 (9)	14 (8)	12 (7)	35 (8)	
IIIb	10 (10)	11 (7)	11 (6)	32 (7)	
IV	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (0)	
V	1 (1)	1 (1)	4 (2)	6 (1)	
III or greater	21 (21)	26 (16)	28 (16)	75 (17)	0.51

法の割合が周術期の結果に関与している可能性はあるものの、われわれの同じコホートを用いた報告では、術前化学療法は術後合併症に関与していなかった⁶⁾。

術後病理のうち、リンパ節摘出個数と断端陽性率は術後再発に関係し、制癌効果に大きく関与しうる因子と考えられている^{14,15)}。われわれの結果では初期症例でもリンパ節摘出個数は13個であり、開腹術と比較しても大きな差はないと思われる。実際、Herrらは10~14個のリンパ節摘出が必要と報告しており¹⁴⁾、われわれの結果は時期に関係なくこの条件をほぼ満たしている。また断端陽性率は5~6%であり、これも開腹術とほぼ同等であると考えられた¹⁵⁾。

本研究の欠点として、後方視的な他施設共同研究で

あり、バイアスを含む可能性があり、術式や周術期管理も一定ではない点が挙げられる。膀胱全摘除術は尿路変向やリンパ節郭清、尿道摘除や腎尿管全摘除などの合併切除などバリエーションが多く、手術時間や出血量に大きく関係し、症例ごとのばらつきが大きいと考えられる。また本研究では learning curve の解析に施設ごとの症例数で区切っており、術者ごとの症例数となっていない。しかしながら、LRC が施行されている期間では施設の責任者はほとんど変わっておらず、ある程度の術式の均質化はなされていると考えられる。一方、今回本研究に参加した10施設いずれにおいても LRC の導入に先立って腹腔鏡下前立腺全摘除術の施行経験があり、このことが LRC 導入時初期症

例の安全性の担保や learning curve にある程度寄与していると推測される。そのため、本研究の結果が体腔鏡手術の high-volume center に限定されたものであり、体腔鏡の経験が少ない施設には適用できない可能性がある。本研究は以上のような問題点があるものの、本邦の低侵襲膀胱全摘除術が LRC から RARC に移行するタイミングで、多数例を用いて解析したものであり、臨床的に意義あるものと考えている。

結 語

多施設共同研究にて腹腔鏡下膀胱全摘除術の導入初期症例の安全性と learning curve を検討した。初期症例では手術時間の延長と出血量の増加を認めたが、リンパ節郭清の範囲や尿路変向などの術式は全時期を通して一定であり、リンパ節摘出個数や断端陽性率も差を認めなかった。術中術後合併症も増加を認めず、腹腔鏡下膀胱全摘除術は、導入初期から安全性を損わず手術可能であり、安全に導入されていた。

文 献

- Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al.: Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* **55**: 164-174, 2009
- Kanno T, Kobori G, Shibasaki N, et al.: Laparoscopic intracorporeal ileal conduit after laparoscopic radical cystectomy: a modified technique to facilitate ureteroenteric anastomosis. *Int J Urol* **25**: 976-978, 2018
- 寒野 徹, 松田 歩, 坂元 宏, ほか: 当院における腹腔鏡下膀胱全摘除術の治療成績. *日泌尿会誌* **104**: 651-656, 2013
- 伊藤克弘, 植村俊彦, 上戸 賢, ほか: 高齢者に対する腹腔鏡下膀胱全摘除術の検討. *泌尿紀要* **61**: 479-485, 2015
- 槇山和秀, 中井川 昇, 村上貴之, ほか: 腹腔鏡下膀胱全摘除術の周術期成績 開腹手術との比較. *日泌尿会誌* **101**: 721-725, 2010
- Kanno T, Ito K, Sawada A, et al.: Complications and reoperations after laparoscopic radical cystectomy in a Japanese multicenter cohort. *Int J Urol* **26**: 493-498, 2019
- Ito K, Kanno T, Sawada A, et al.: Laparoscopic radical cystectomy in octogenarians: analysis of a Japanese multicenter cohort. *Int J Clin Oncol* doi: 10.1007/s10147-019-01446-6: 2019
- Hayn MH, Hussain A, Mansour AM, et al.: The learning curve of robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* **58**: 197-202, 2010
- Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, et al.: Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* **391**: 2525-2536, 2018
- Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al.: Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* **64**: 52-57, 2013
- Albisinni S, Oderda M, Fossion L, et al.: The morbidity of laparoscopic radical cystectomy: analysis of postoperative complications in a multicenter cohort by the European Association of Urology (EAU) - Section of Uro-Technology. *World J Urol* **34**: 149-156, 2015
- Wilson TG, Guru K, Rosen RC, et al.: Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* **67**: 363-375, 2015
- Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, et al.: Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol* **67**: 1042-1050, 2015
- Herr H, Lee C, Chang S, et al.: Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol* **171**: 1823-1828; discussion 1827-1828, 2004
- Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, et al.: Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol* **178**: 2308-2312; discussion 2313, 2007

(Received on May 15, 2019)
(Accepted on July 5, 2019)