

膀胱全摘除術早期合併症と腸腰筋量の関係

阿部 紀之^{1,2}, 和田 直樹¹, 菊地 大樹¹, 館岡 穰¹
大谷 美結¹, 萬上 弘子¹, 渡邊 成樹¹, 堀 淳一¹
玉木 岳¹, 北 雅史¹, 柿崎 秀宏¹

¹旭川医科大学腎泌尿器外科学講座, ²医療法人仁友会北彩都病院泌尿器科

RELATIONSHIP BETWEEN EARLY COMPLICATIONS AFTER RADICAL CYSTECTOMY AND PSOAS MUSCLE MASS

Noriyuki ABE^{1,2}, Naoki WADA¹, Daiki KIKUCHI¹, Jo TATEOKA¹,
Miyu OHTANI¹, Hiroko BANJO¹, Masaki WATANABE¹, Junichi HORI¹,
Gaku TAMAKI¹, Masafumi KITA¹ and Hidehiro KAKIZAKI¹

¹The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

²The Department of Urology, Jinyukai Kitasaito Hospital

Psoas muscle mass index (PMI) is related to sarcopenia. We examined whether PMI is associated with early complications after radical cystectomy. Seventy one male and 29 female patients who were 65 years old or older and who had undergone radical cystectomy at our hospital from April 2005 to March 2018 were retrospectively analyzed. Psoas muscle section area was measured manually on preoperative computed tomography (CT) scan and normalized by patient's height. Early postoperative complications of grade 3 or more occurred in 12 male (16.9%) and 5 female (17.2%) patients. PMI was lower in male patients who had early postoperative complications of grade 3 or more than in those without complications (5.61 vs 6.54 cm²/m², p = 0.08), although the difference was not statistically significant. There was suggested to be a relationship between early postoperative complications after radical cystectomy and preoperative PMI in elderly male patients.

(Hinyokika Kiyo 66 : 41-44, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_2_41)

Key words : Sarcopenia, Radical cystectomy

緒 言

超高齢化社会において、加齢性筋肉減弱：サルコペニアはフレイルを引き起こす重要な要因の1つである。フレイルやサルコペニアは外科手術後の合併症に関与することが報告されている¹⁾。サルコペニア診療ガイドラインによると、歩行速度の低下または握力の低下に加え、筋肉量の減少がある場合にサルコペニアと診断される^{2,3)}。近年、CT 体軸断面像で両側腸腰筋断面積を身長²で除した値である psoas muscle mass index (以下 PMI) が、サルコペニア診断に必要な四肢骨格筋量と強く相関することが報告されている⁴⁾。そこで今回、最も侵襲が大きい泌尿器科手術の1つである開腹膀胱全摘除術の術後合併症と PMI の関係について後方視的に検討した。

対 象 と 方 法

対象は2005年4月から2018年3月までに旭川医科大学病院で開腹膀胱全摘除術を施行した65歳以上の患者のうち、手術前直近の CT 画像にて腸腰筋量の測定が可能であった患者とした。PMI は臍の高さにおいて



Fig. 1. Manual trace method for measuring psoas muscle mass. PMI is calculated by dividing the psoas muscle area by the square of patient's height.

manual trace 法で腸腰筋面積を測定し算出した (Fig. 1)。画像解析のソフトウェアは富士フイルム医療ソリューションズ株式会社製画像診断ワークステーション ShadeQuest/ViewR-DG を使用した。術後合併症は術後入院期間中のものとし、JCOG 術後合併症規準

(Clavien-Dindo 分類) v2.0 を用いて分類した。検討項目は年齢、術式（尿路変更術・同時手術の有無）、術前化学療法の有無、病理学的T分類、出血量、手術時間、PMI とした。

統計学的検討は周術期合併症の有無と各検討項目の関係について、Mann-Whitney U-test と Chi square test (Fisher exact probability test) を用いて行った。P < 0.05 をもって有意差ありと判定した。

結 果

対象患者は合計100例であり、男性71名、女性29名であった。術前CT画像は平均21.4日前（1～101日）に撮影された。尿路変更術は男女とも回腸導管造設術

Table 1. Patients' characteristics

	Male (n = 71)	Female (n = 29)
Age, years, mean $\pm$ SD	75.9 $\pm$ 6.1	76.7 $\pm$ 5.6
Urinary diversion type (%)		
Neobladder	4 (5.6)	0 (0)
Ileal conduit	58 (81.7)	26 (89.7)
Cutaneous ureterostomy	7 (9.9)	3 (10.3)
No diversion	2 (2.8)	0 (0)
Combined surgery (%)		
Total nephroureterectomy (one-side)	3 (4.2)	4 (14.0)
Neoadjuvant chemotherapy (%)	12 (16.9)	5 (17.2)
Pathological T stage (%)		
$\leq$ T1	17 (23.9)	5 (17.2)
$\geq$ T2	54 (76.1)	24 (82.8)
Operative time, min, mean $\pm$ SD	532 $\pm$ 128	534 $\pm$ 112
Estimated blood loss, ml, mean $\pm$ SD	2,578 $\pm$ 1,856	2,025 $\pm$ 1,188
PMI, cm ² /m ² , mean $\pm$ SD	6.38 $\pm$ 1.76	5.18 $\pm$ 1.32
Postoperative complications ($\geq$ G3) (%)	12 (16.9)	5 (17.2)

Table 2. Postoperative complications of grade 3 or more

	Male (n = 12)	Female (n = 5)
Wound dehiscence (%)	4 (5.6)	1 (3.4)
Paralytic ileus (%)	1 (1.4)	2 (6.9)
Obstructive ileus (%)	3 (4.2)	
Bowel anastomosis disorder (%)	1 (1.4)	
Gastrointestinal perforation (%)	1 (1.4)	
Rectal perforation (%)	1 (1.4)	
Cholecystitis (%)	1 (1.4)	
Pyelonephritis (%)		1 (3.4)
Fistula of sigmoid colon-common iliac artery (%)	1 (1.4)	
Perioperative death (%)		1 (3.4)

が最も多く、同時手術として片側腎尿管全摘が男性3名、女性4名で施行された。病理学的T分類は男女と

Table 3. Comparison of clinicopathological features in male patients

	Postoperative complications ($\geq$ G3)		P value
	Yes (n = 12)	No (n = 59)	
Age, years, mean $\pm$ SD	76.2 $\pm$ 4.1	75.8 $\pm$ 6.5	0.82
Urinary diversion type (%)			0.95
Neobladder	0 (0)	4 (6.8)	
Ileal conduit	11 (91.7)	47 (80.0)	
Cutaneous ureterostomy	1 (8.3)	6 (10.2)	
No diversion	0 (0)	2 (3.4)	
Combined surgery (%)			1.00
Total nephroureterectomy (one-side)	0 (0)	3 (5.1)	
Neoadjuvant chemotherapy (%)	3 (25.0)	9 (15.2)	0.41
Pathological T stage (%)			1.00
$\leq$ T1	3 (25.0)	14 (23.7)	
$\geq$ T2	9 (75.0)	45 (76.3)	
Operative time, min, mean $\pm$ SD	545 $\pm$ 145	530 $\pm$ 125	0.92
Estimated blood loss, ml, mean $\pm$ SD	2,717 $\pm$ 1,857	2,550 $\pm$ 1,870	0.54
PMI, cm ² /m ² , mean $\pm$ SD	5.62 $\pm$ 1.22	6.54 $\pm$ 1.82	0.08

Table 4. Comparison of clinicopathological features in female patients

	Postoperative complications ($\geq$ G3)		P value
	Yes (n = 5)	No (n = 24)	
Age, years, mean $\pm$ SD	76.4 $\pm$ 7.3	77.0 $\pm$ 5.4	0.81
Urinary diversion type (%)			0.99
Neobladder	0 (0)	0 (0)	
Ileal conduit	4 (80.0)	22 (91.7)	
Cutaneous ureterostomy	1 (20.0)	2 (8.3)	
No diversion	0 (0)	0 (0)	
Combined surgery (%)			1.00
Total nephroureterectomy (one-side)	0 (0)	4 (16.7)	
Neoadjuvant chemotherapy (%)	1 (20.0)	4 (16.7)	1.00
Pathological T stage (%)			0.55
$\leq$ T1	0 (0)	5 (20.8)	
$\geq$ T2	5 (100.0)	19 (79.2)	
Operative time, min, mean $\pm$ SD	526 $\pm$ 156	536 $\pm$ 105	0.40
Estimated blood loss, ml, mean $\pm$ SD	2,434 $\pm$ 1,484	1,939 $\pm$ 1,135	0.56
PMI, cm ² /m ² , mean $\pm$ SD	5.67 $\pm$ 1.72	5.08 $\pm$ 1.25	0.52

も pT2 以上が多かった。PMI の平均は男性 $6.38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、女性 $5.18 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ であった。Grade 3 以上の術後合併症は男性71例中12例 (16.9%)、女性29例中5例 (17.2%) で認めた (Table 1)。

Grade 3 以上の術後合併症で最も多かったのは創哆開であり、続いて麻痺性および閉塞性イレウスであった (Table 2)。

Grade 3 以上の術後合併症の有無で、男女別に各パラメーターを比較検討した。男女ともに有意差を認めた項目は認められなかった (Table 3, 4)。男性患者では grade 3 以上の術後合併症を認めた群では、認めなかった群と比較して PMI が低い傾向にあった (Table 3)。Grade 3 以上の術後合併症の有無と PMI に関する ROC 曲線を作成したところ、男性患者群において AUC 0.65, P 値 0.05 の曲線が作成された。カットオフ値は $6.67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ であり、このとき感度は83%, 特異度は48%であった (Fig. 2)。

また、Hamaguchi らが提唱する PMI のカットオフ値 (男性: $6.36 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、女性: $3.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)⁴⁾ を用いて低骨格筋量群と非低骨格筋量群に分類し、grade 3 以上の合併症の有無に関して男女別に統計学的に検討したが、いずれも有意差は認められなかった (男性群: $p=0.27$ 、女性群: $p=0.44$)。

考 察

骨格筋量の低下は膀胱全摘除術における周術期合併症の発生や入院期間、長期予後の独立した予測因子と言われている^{5-7,9)}。今回の検討では、高齢男性において CT で測定した腸腰筋面積を身長で補正した PMI は、統計学的有意には至らなかったものの膀胱全摘術後早期の合併症発生に関与する可能性が示唆された。

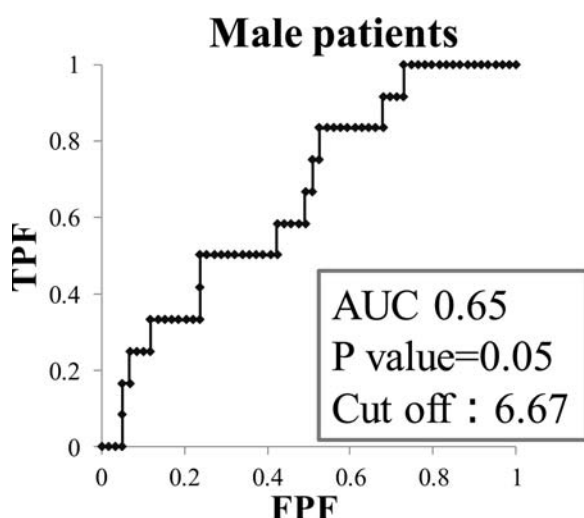


Fig. 2. ROC curve for PMI in male patients. FPF: false positive fraction (1-specificity). TPF: true positive fraction (sensitivity).

Lyon らは膀胱全摘除術を施行した全年齢の患者を対象に検討を行い、第3腰椎の高さでの PMI が術後90日までに合併症を認めた群で有意に低く、多変量解析において合併症の独立した予測因子であることを報告した⁵⁾。Psutka らは、第3腰椎の高さでの骨格筋量全体を身長二乗で除した値である skeletal muscle mass index (SMI) を用いて検討を行っている⁶⁾。SMI が男性で $55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 未満、女性で $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 未満である場合に筋肉量減少と定義すると、筋肉量減少群では有意に膀胱全摘除術後5年の癌特異的生存率が低く、手術に伴う合併症頻度が高かった⁶⁾。

本邦からは Saitoh-Maeda らが、男性患者で膀胱全摘除術施行後30日以上入院期間であった群では、PMI が低いことを報告している⁷⁾。Hirasawa らは、SMI を用いる Martin らのサルコペニアの定義⁸⁾を引用し、サルコペニアが膀胱全摘除術後の独立した予後予測因子であることを述べている⁹⁾。

本研究において、65歳以上の高齢男性患者では、過去の研究と同様に、骨格筋量の減少と膀胱全摘除術後の合併症頻度が関連する傾向が示唆された。一方、女性患者では対象患者数が少なかったこともあり、骨格筋量の減少と膀胱全摘除術後の合併症頻度には関連が認められなかった。Smith らは女性患者における骨格筋量の低下と膀胱全摘除術後の合併症との関連を報告しており¹⁰⁾、本研究でも今後の症例の蓄積によって同様の結果が得られる可能性もある。

サルコペニアはすべての骨格筋で同等に進行するわけではなく、抗重力筋である腹筋群・背筋群・大腰筋などから顕著になると考えられている¹¹⁾。また、測定した骨格筋量を身長で補正することが最も臨床的指標と相関すると報告されている¹²⁾。Hamaguchi らは BIA 法で得られる筋骨格筋量が PMI と強い相関を有することを報告し、日本人の低骨格筋量基準を先に述べたカットオフ値 (男性: $6.36 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、女性: $3.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) とするのが妥当であると提唱している⁴⁾。このカットオフ値は日本肝臓学会が提唱した「肝疾患におけるサルコペニア判定基準 (第1版)」にも採用されており¹³⁾、PMI はサルコペニア診断における妥当性のある指標と考えられる。

サルコペニアは加齢に伴う一次性サルコペニアと活動不足・疾病・栄養不良による二次性サルコペニアに大きく分類される²⁾。サルコペニアの詳細な要因・機序に関しては不明な点が多かったが、近年の研究において徐々に明らかになってきている。加齢に伴い成長ホルモン (GH) やインスリン様成長因子 (IGF-1・MGF) の血中濃度は低下し、TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインの血中濃度は上昇することが知られている¹⁴⁾。GH や IGF-1, MGF は Akt-mTOR 系を介して筋タンパク質合成を促進させているため¹¹⁾、加

齢に伴いこれらのホルモンが減少した場合には筋萎縮が進むと考えられる。一方、炎症性サイトカインはNF- κ Bを介したユビキチン-プロテアソーム系を活性化させ、筋タンパク質分解を促進させるため^{11,15-16)}、加齢以外でも疾病、特に低レベルの炎症状態が続いている悪性疾患においては筋萎縮をさらに助長することが考えられる。炎症性サイトカインは血管内皮に作用し、全身の臓器・組織・細胞を障害することが示唆されている¹⁷⁾。サルコペニア患者では、上記の機序により炎症性サイトカインが増加していることが示唆され、その結果、組織の易障害性が生じていると考えられ、周術期合併症が発生し易くなるのではないかと推測される。

本研究は担癌患者を対象としているが、Hamaguchiらの研究は健常人を対象としたものである。健常人と異なり、担癌患者の体内では慢性炎症などの様々な分子学的変化が起きていると推測される。本研究における周術期合併症に関するPMIのカットオフ値がHamaguchiらの提唱するカットオフ値よりも高い数値となった背景には、両研究における対象者の相違が関係するものと思われる。

本研究は後方視的検討であり、解析対象患者数が少ないことも問題点として挙げられる。また、術後合併症に関与する他の因子の影響についても検証はできず、症例の蓄積や他因子を含めた検討が必要と考えられる。サルコペニアの機序について、今後は炎症マーカーを含めた血液データなどによる検討も必要であろう。高齢患者に対する術前の栄養指導や運動療法による介入が周術期合併症の発生低下につながるかどうか、ひいては再発や生存に影響を与えるかどうか、といった前向き研究も重要と考える。

結 語

高齢男性において、術前の腸腰筋量は膀胱全摘除術後早期の周術期合併症に関連する可能性が示唆される。

文 献

- 1) Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A, et al.: The predictive value of the EWGSOP definition of sarcopenia: results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **71**:259-264, 2016
- 2) サルコペニア診療ガイドライン作成委員会: サルコペニア診療ガイドライン. 日本サルコペニア・フレイル学会, ほか編. 第1版, 日本サルコペニアフレイル学会, ほか, 東京, 2017
- 3) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al.: Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* **15**: 95-101, 2014
- 4) Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, et al.: Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition* **32**: 1200-1205, 2016
- 5) Lyon TD, Farver NJ, Chen LC, et al.: Total Psoas Area predicts complications following radical cystectomy. *Adv Urol* 2015: 901851
- 6) Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, et al.: Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer* **120**: 2910-2918, 2014
- 7) Saitoh-Maeda Y, Kawahara T, Miyoshi Y, et al.: A low psoas muscle volume correlates with a longer hospitalization after radical cystectomy. *BMC Urol* **17**: 87, 2017
- 8) Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al.: Cancer Cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* **31**: 1539-1547, 2013
- 9) Hirasawa Y, Nakashima J, Yunaiyama D, et al.: Sarcopenia as a novel preoperative prognostic predictor for survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Ann Surg Oncol* **23**: 1048-1054, 2016
- 10) Smith AB, Deal AM, Yu H, et al.: Sarcopenia as a predictor of complications and survival following radical cystectomy. *J Urol* **191**: 1714-1720, 2014
- 11) 石井直方: サルコペニア—そのメカニズムと防止策としての運動—. *医のあゆみ* **236**: 519-524, 2011
- 12) Jang IY, Jung HW, Lee CK, et al.: Comparisons of predictive values of sarcopenia with different muscle mass indices in Korean rural older adults: a longitudinal analysis of the Aging Study of Pyeong Chang Rural Area. *Clin Interv Aging* **13**: 91-99, 2018
- 13) Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, et al.: Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* **46**: 951-963, 2016
- 14) Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ, et al.: The endocrinology of aging. *Science* **278**: 419-424, 1997
- 15) 杉本 研: サルコペニア発症の分子機構. *医のあゆみ* **248**: 681-685, 2014
- 16) Sakuma K and Yamaguchi A: Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol* 2012: 127362
- 17) Ding L, Zhang H, Mi W, et al.: Effects of dexmedetomidine on anesthesia recovery period and postoperative cognitive function of patients after robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *Int J Clin Exp Med* **8**: 11388-11395, 2015

(Received on September 15, 2019)

(Accepted on November 15, 2019)