

腸管利用尿路変向を行った開腹膀胱全摘除術における 術前因子を用いた周術期重度合併症予測ノモグラムの作成の試み

山田 修平¹, 大澤 崇宏¹, 安部 崇重¹, 高田 徳容¹
松本 隆児¹, 伊藤 陽一², 菊地 央¹, 宮島 直人¹
土屋 邦彦¹, 丸山 覚¹, 村井 祥代¹, 篠原 信雄¹

¹北海道大学大学院医学研究院腎泌尿器外科, ²北海道大学大学院医学研究科医学統計学分野

THE DEVELOPMENT OF THE PREOPERATIVE NOMOGRAM PREDICTING MAJOR PERIOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER RADICAL CYSTECTOMY WITH ILEAL CONDUIT OR ORTHOTOPIC NEOBLADDER

Shuhei YAMADA¹, Takahiro OSAWA¹, Takashige ABE¹, Norikata TAKADA¹,
Ryuji MATSUMOTO¹, Yoichi M ITO², Hiroshi KIKUCHI¹, Naoto MIYAJIMA¹,
Kunihiko TSUCHIYA¹, Satoru MARUYAMA¹, Sachiyo MURAI¹ and Nobuo SHINOHARA¹

¹The Department of Renal and Genitourinary Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²The Department of Biostatistics, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Radical cystectomy (RC) is the gold standard for managing muscle-invasive and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer, but is accompanied by non-negligible operative risk. The aim of this study is to identify preoperative variables to predict major perioperative complications after RC and to develop a nomogram using the cohort from multiple institutions in Japan. We retrospectively reviewed 668 patients who underwent open RC with ileal conduit or neobladder at Hokkaido University hospital and 20 affiliated institutions between 1997 and 2010. Complications occurring within 90 days of surgery were graded using modified Clavien classification system. We defined modified Clavien grade 3 or more as major complications and performed univariate and multivariate logistic regression analyses. Predictive accuracy of the nomogram was evaluated with the area under the receiver operating characteristics curve (AUC). A total of 528 men and 140 women were included in this study. There were a total of 160/668 patients (24%) with major perioperative complications. A multivariate model identified gender (OR: 1.63, $p = 0.04$), cardiovascular comorbidity (OR: 1.48, $p = 0.03$) and simultaneous nephroureterectomy (OR: 2.81, $p = 0.01$) as independent predictors. Using these 3 variables, a nomogram was developed with the AUC of 0.58. Predictive performance of our nomogram showed only fair performance; but at least, we identified male, cardiovascular comorbidity and simultaneous nephroureterectomy as independent predictors of perioperative major complications.

(Hinyokika Kyo 65 : 495-499, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_12_495)

Key words : Bladder cancer, Radical cystectomy, Complications, Nomogram

緒 言

筋層浸潤性膀胱癌に対する標準治療は膀胱全摘除術(RC)であり, 泌尿器科領域において最も侵襲の高い手術の1つである。周術期合併症は高く27~80%と報告され¹⁻⁵⁾, 周術期合併症リスクを個別に把握することは, 治療計画と手術前の意思決定に重要であると考ええる。

RC 後周術期死亡に対するノモグラムはいくつか散見される。Isbarn ら⁶⁾は年齢, 病期, 組織型, 悪性度の4つの因子で RC 後死亡を area under the receiver operating characteristics curve (AUC) 70.1%で予測するモデルを報告している。Taylor ら⁷⁾は Isbarn モデル

の外的妥当性を検討し AUC 73.8%の予測精度であったと報告しており, 2つの因子(年齢, Charlson comorbidity index score (CCI))のみで構成される RC 後死亡を AUC 70.2%で予測する簡易なモデルを作成した。

一方で, RC 後周術期合併症の危険因子として年齢^{1,8)}, 腹部手術既往¹⁾, CCI ≥ 2 ⁴⁾, body mass index (BMI) > 25 ⁴⁾, 喫煙歴⁴⁾, American Society of Anesthesiologist (ASA) スコア^{5,8)}, 虚血性心疾患⁹⁾, 術中出血量^{1,8)}, 術中輸血⁹⁾, 年間 RC 件数¹⁰⁾などの術前・術中因子の関与が指摘されているが, 術前因子のみで構成される術後合併症の予測ツールはわれわれの知る限り存在しない。

われわれは同一のコホートを用いて以前に周術期合併症・死亡の検討¹¹⁾、腸管利用の有無での周術期合併症率の比較¹²⁾、日米での比較¹³⁾、80歳以上の周術期合併症¹⁴⁾を報告している。本研究では術前因子に performance status (PS)、同時腎尿管全摘除術 (同時 NUx) を新たに加えている。本研究の目的は膀胱全摘術が考慮される患者において、周術期重度合併症を術前因子から予測できるツールを作成することが目的である。このような予測が可能となれば、術前から手術におけるリスクを患者医療者の双方で共有することができるとともに、周術期管理をする上で有用な事前情報となりえることが期待される。

対 象 ・ 方 法

1997年から2010年までの間に北海道大学病院および関連20施設 (旭川厚生病院, 旭川市立病院, 網走厚生病院, 岩見沢市立病院, 江別市立病院, 小樽市立病院, 帯広厚生病院, 釧路市立病院, 釧路労災病院, KKR 札幌医療センター, 恵祐会病院, 札幌厚生病院, 市立札幌病院, 仁楡会病院, 手稲溪仁会病院, 苫小牧市立病院, 名寄市立病院, 北海道がんセンター, 北海道泌尿器科記念病院, 北辰病院) で膀胱癌に対して腸管利用尿路変向の開腹 RC を施行した668例を対象とした。合併症の重症度は、Clavien-Dindo 分類¹⁵⁾を用いて評価した。術後90日以内の Clavien-Dindo 分類 grade 3 以上の合併症を重度合併症と定義した。腸閉塞については JCOG 術後合併症規準¹⁶⁾に従い、イレウス管挿入を重度合併症 (grade 3) として解析を行った。合併症は Shabsigh ら¹⁾の開発した11のカテゴリーを用いて評価した。カテゴリーは消化管, 感染症, 創関連, 腎泌尿器, 心臓, 呼吸, 出血, 血栓塞栓症, 神経, その他, 手術関連に分類されている。年齢, 性別, ASA スコア, PS, BMI, 年間 RC 件数, 脳血管障害の既往, 慢性肺疾患の既往, 心血管疾患の既往, 腹部手術歴, 臨床病期, neoadjuvant 療法の有無, 尿路変向の方法, 同時 NUx の有無を因子として, 重度合併症の予測因子を解析した。

本研究は参加各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

統計学的解析は Mann-Whitney U 検定, χ^2 乗検定, ロジスティック回帰分析を行い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。多変量解析の因子は $p = 0.15$ を閾値とした Stepwise 変数増加法で抽出した。抽出された因子を用いて予後予測のためのノモグラムを作成し, 予測精度は AUC を算出して評価した。統計分析は JMP version 12.2 を用いて実施した。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。年齢中央値は 65

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	Study population, n = 668
Gender (Male/Female)	528 (79%)/140 (21%)
Age at RC, median (IQR)	69 (61-74)
BMI, median (IQR)	23.1 (20.9-25.4)
PS 0/1/2/3/unknown	484/124/12/5/43
Hospital volume, median (IQR)	5.7 (4.3-8.7)
ASA 1/2/3/4/unknown	257/335/30/2/44
Cerebrovascular comorbidity (Yes/No)	33 (5%)/635 (95%)
Pulmonary comorbidity (Yes/No)	37 (6%)/631 (94%)
Cardiovascular comorbidity (Yes/No)	265 (40%)/403 (60%)
Previous abdominal surgery (Yes/No)	95 (14%)/573 (86%)
Clinical T stage ($\leq T2$ / $> T3$)	501 (78%)/141 (22%)
Clinical N stage (N0/N1 or more)	632 (98%)/16 (2%)
Presurgical chemotherapy (Yes/No)	23 (3%)/645 (97%)
Urinary diversion (Ileal conduit/Neobladder)	493 (74%)/175 (26%)
Simultaneous nephroureterectomy	22 (3%)/646 (97%)

Table 2. Overall events of major perioperative complications. A Total of 160/668 patients (24%) with major complicating.

Category	Grade			Frequency (Total 203)
	III	IV	V	
Gastrointestinal	74	3	1	78 (38%)
Genitourinary	47	2		49 (24%)
Wound	42			42 (21%)
Infectious	17	4	1	22 (11%)
Pulmonary	2	1	2	5 (2%)
Bleeding	1		1	2 (1%)
Surgical	2			2 (1%)
Miscellaneous	3			3 (1%)

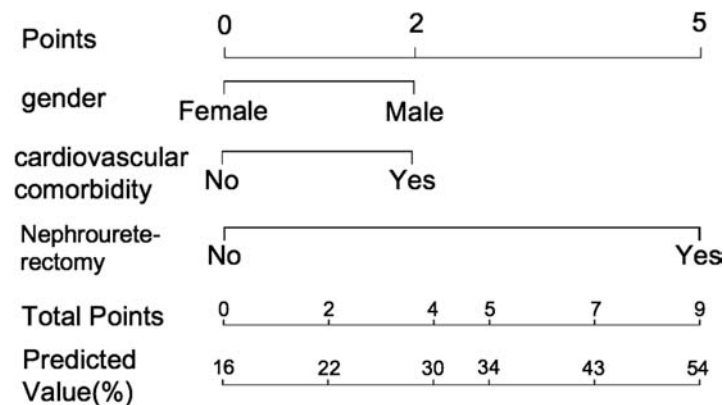
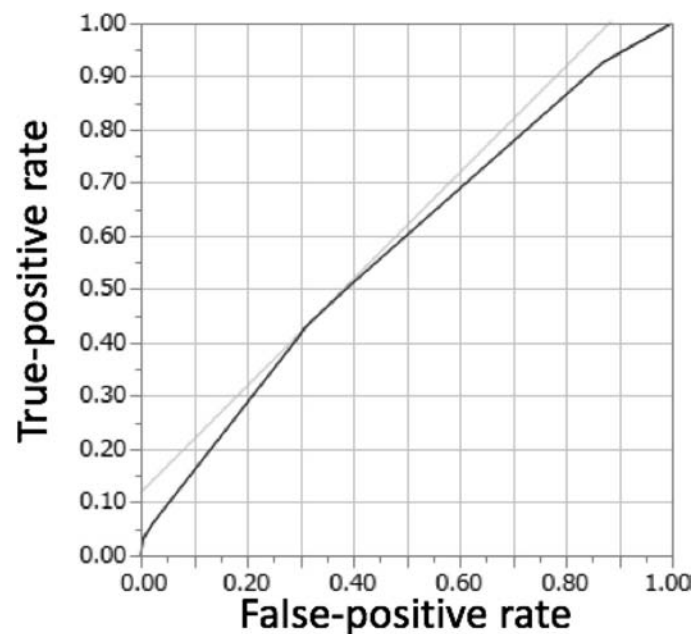
(IQR = 61~74) 歳, 性別は男性528例 (79%), 女性140例 (21%), 臨床病期は T2 以下が501例 (78%), T3 以上が141例 (22%), リンパ節転移陽性が16例 (2%) であった。尿路変向は回腸導管が493例 (74%), 代用膀胱が175例 (26%) であった。

重度合併症の要約を Table 2 に示す。重度合併症を生じた症例は全体で160例 (24%) であった。消化管関連合併症が78例 (38%), 泌尿器関連合併症が49例 (24%), 創関連合併症が42例 (21%) であった。

重度合併症の予測因子について単変量解析を行ったところ心血管疾患既往 (odds ratio [OR] = 1.61, $p = 0.009$), 同時腎尿管全摘除術 (OR = 2.68, $p = 0.03$) が有意な因子であった。Stepwise 法を用いた多変量解析では男性 (OR = 1.63, $p = 0.041$), 心血管疾患既往 (OR = 1.48, $p = 0.035$), 同時 NUx (OR = 2.81, $p = 0.024$) が周術期重度合併症を予測する有意な因

Table 3. Univariate and multivariate logistic regression analyses to assess the association between preoperative factors and incidence of perioperative major complications

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95%)	P-value
Gender (Male)	1.51 (0.96-2.44)	0.08	1.63 (1.01-2.70)	0.04
Age (≥ 70)	1.22 (0.85-1.74)	0.27		
BMI (≥ 25)	1.25 (0.84-1.84)	0.26		
ECOG PS (≥ 1)	1.51 (0.99-2.28)	0.06		
Hospital volume (≥ 6)	0.95 (0.67-1.36)	0.78		
ASA (≥ 2)	1.32 (0.91-1.93)	0.15		
Cerebrovascular comorbidity (Yes)	1.39 (0.62-2.92)	0.40		
Pulmonary comorbidity (Yes)	1.18 (0.53-2.41)	0.67		
Cardiovascular comorbidity (Yes)	1.61 (1.12-2.30)	0.009	1.48 (1.03-2.13)	0.03
History of abdominal surgery (Yes)	1.38 (0.84-2.22)	0.19		
Clinical T stage ($\leq T2$)	1.22 (0.79-1.93)	0.36		
Clinical N stage (N0)	1.43 (0.45-6.3)	0.56		
Presurgical chemotherapy (Yes)	0.46 (0.11-1.37)	0.18		
Urinary diversion (Neobladder)	0.69 (0.45-1.05)	0.09	0.66 (0.42-1.02)	0.06
Simultaneous nephroureterectomy	2.68 (1.11-6.34)	0.03	2.81 (1.15-6.73)	0.01

**Fig. 1.** Nomogram for perioperative major complications.**Fig. 2.** AUC of the nomogram.

子であった (Table 3). これらの予測因子を用いてノモグラムを作成した (Fig. 1). このノモグラムの AUC は 0.58 であった (Fig. 2).

周術期重度合併症の各論として個別に予後因子を検討したところ、消化器系、尿路系、および感染症系の合併症については有意な予後因子は認めなかったが、創関連の合併症については男性 (OR 4.71, $p = 0.01$), 同時 NUx (OR 5.65, $p = 0.002$), 回腸導管 (OR 3.73, $p = 0.008$) が有意な因子であった.

考 察

開腹 RC 腸管利用尿路変向の周術期重度合併症の術前予測因子を検討した. 男性, 心血管疾患既往, 同時 NUx が周術期重度合併症の有意な予測因子となった. この3つの因子を用いたノモグラムは AUC 0.58 と十分な予測精度を持つには至らなかった. その理由として, 症例数不足, 周術期合併症と術中因子の関与などが考えられる. 本研究では668例を対象としており日本の多施設研究としては最大級のものであるが, Isbarn ら⁶⁾は5,510例, Taylor ら⁷⁾は1,141例の大規模研究の結果を基にノモグラムを作成しており, ノモグラムの作成には症例数が不足している可能性が考えられた. また, Shabsign ら¹⁾や Tsaturyan ら⁹⁾は術中出血が術後合併症のリスク因子であることを指摘しており, 本研究のように術前因子のみから周術期合併症を予測することには限界があることが示唆される.

Shabsign ら¹⁾は1,142例の RC について報告している. 術後合併症は64% (735/1,142) に認め, 重度合併症は13% (153/1,142) に認めたとしている. 合併症のうち頻度の高いものは消化器29%, 感染25%, 創関連15%, 心臓11%, 泌尿器11%であった. 多変量解析により, 重度合併症の予測因子は, 年齢, 腹部手術既往, 術中出血量であると報告した. 他の報告では周術期合併症の危険因子として CCI $\geq 2^4$), BMI $> 25^4$), 喫煙歴⁴⁾, ASA スコア^{5,8)}, 虚血性心疾患⁹⁾, 術中輸血⁹⁾, 年間RC件数¹⁰⁾などが指摘されている.

Kim ら¹⁰⁾は男性が RC 後合併症の有意な予測因子であると報告しており, われわれの結果と一致していた. 一方で Novara ら⁵⁾は女性が合併症のリスク因子であると報告しており, 一般に泌尿器科医は前立腺手術があるため女性に比べて男性の骨盤手術を多く経験し, 精通していることが理由として挙げられている. 一方, 女性では代用膀胱腔瘻といった女性特有の合併症が影響している可能性も指摘されており, 一定の見解はない.

Tsaturyan ら⁹⁾は虚血性心疾患が有意な予測因子であると報告している. また, Knap ら¹⁷⁾は RC 後周術期死亡に関して心血管疾患既往が有意な予測因子であると報告している. これらの報告はわれわれの結果と

同様に心血管疾患既往がある場合には RC 後合併症や周術期死亡のリスクが高く, その適応を慎重に判断すべきであることが示唆されている.

以前, われわれは RC 後の周術期重度合併症率 17%と報告したが¹¹⁾, 本研究では JCOG 術後合併症規準¹⁶⁾に従い, 腸閉塞の重症度に関して胃管を grade 2, イレウス管を grade 3 に再分類した. その結果, 重度合併症率が24%となった. 術後腸閉塞に対するイレウス管挿入は, 日本を含むアジアの一部で日常的に行われている¹⁸⁾. 一方で, 欧米ではイレウス管挿入はほとんど行われていない¹³⁾. 日米の RC 患者の周術期合併症率の比較¹³⁾では, すべての grade を含めた消化管関連合併症率は日米で大きく差がなかったが (26.2% vs 31.0%), 日本において術後腸閉塞に対するイレウス管処置が多いことから, 消化管関連の重度合併症率は米国の9.2倍であった (10.1% vs 1.1%).

本研究において同時 NUx が術後合併症の有意な予測因子であった理由の1つとして考えられるのは, 手術時間の延長が挙げられる. 事実, 同時 NUx を行った症例では, 行わなかった症例に比べ中央値で53分手術時間が長かった (460分 vs 407分, $p = 0.054$). Lavallee ら¹⁹⁾も, 手術時間が長くなることにより術後の合併症が多くなると報告している. 過去に同時 NUx と RC 後の周術期合併症の関連についての報告はなく今後の検討が期待される.

ASA スコアは合併症予測因子であるといくつか報告があるが^{5,8)}, 本研究では有意な予測因子ではなかった. Novara ら⁵⁾は RC 後周術期合併症と ASA スコアが有意に関連していると報告しているが, 彼らのコホートでは ASA スコア 3 以上が37%であったが, 本研究の ASA スコア 3 以上はわずかに 5%であった. こうした背景の違いが, 危険因子が異なる要因であることが示唆される.

この研究ではいくつかの限界が存在する. 後ろ向き研究であるためいくつかの小さなイベントが見逃されている可能性, 手術方法や術後管理が病院間で異なっている可能性, 既往の有無のみで重症度については調査できていないことなどが挙げられる. また, われわれのコホートでは血液検査所見が調査項目に含まれておらず今後の検討課題である. 近年では, ロボット支援腹腔鏡下 RC など低侵襲 RC が導入されて来っており, 最新のコホートで合併症を再評価する必要がある.

結 語

腸管利用尿路変向開腹 RC における術前因子からなる周術期重度合併症を予測するノモグラムの作成を試みた. 本コホートで集積したデータのみでは十分な予測精度のノモグラムの作成は困難であった. 予後因

子として有意であった男性, 心疾患既往, 同時 NUx については, 術後管理において注意が必要であると考えられた.

謝 辞

本研究におけるデータ収集にご協力くださいました以下の先生方に改めて深謝いたします.

原林透先生, 三橋公美先生, 三浦克紀先生, 竹内一郎先生, 北原学先生, 永森聡先生, 鈴木信先生, 金川匡一先生, 村雲雅志先生, 進藤純理先生, 森田研先生, 松村欣也先生, 南谷正水先生, 坂下茂夫先生, 熊谷章先生, 柴田武先生, 豊田裕先生, 信野祐一郎先生, 佐藤聡秋先生, 日岡隆矢先生, 松田博幸先生, 佐藤拓矢先生, 杉下圭治先生, 山下孝典先生, 兼田達夫先生, 毛利学先生, 小野武紀先生, 作田剛規先生, 望月端吾先生, 青柳俊紀先生, 片野英典先生, 関晴夫先生, 平川和志先生, 三波圭太先生, 関利盛先生, 富樫正樹先生, 佐野洋先生, 石崎淳司先生, 菅野由岐子先生, 秋野文臣先生, 森達也先生, 佐澤陽先生

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, et al. : Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* **51**: 397-402, 2007
- 4) Hirobe M, Tanaka T, Shindo T, et al. : Complications within 90 days after radical cystectomy for bladder cancer: results of a multicenter prospective study in Japan. *Int J Clin Oncol* **23**: 734-741, 2018
- 5) Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. : Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* **182**: 914-921, 2009
- 6) Isbarn H, Jeldres C, Zini L, et al. : A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. *J Urol* **182**: 70-77, 2009
- 7) Taylor JM, Feifer A, Savage CJ, et al. : Evaluating the utility of a preoperative nomogram for predicting 90-day mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *BJU Int* **109**: 855-859, 2012
- 8) Bostrom PJ, Kossi J, Laato M, et al. : Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. *BJU Int* **103**: 191-196, 2009
- 9) Tsaturyan A, Petrosyan V, Crape B, et al. : Risk factors of postoperative complications after radical cystectomy with continent or conduit urinary diversion in Armenia. *Springerplus* **5**: 134, 2016
- 10) Kim SP, Boorjian SA, Shah ND, et al. : Contemporary trends of in-hospital complications and mortality for radical cystectomy. *BJU Int* **110**: 1163-1168, 2012
- 11) 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
- 12) Abe T, Takada N, Shinohara N, et al. : Comparison of 90-day complications between ileal conduit and neobladder reconstruction after radical cystectomy: a retrospective multi-institutional study in Japan. *Int J Urol* **21**: 554-559, 2014
- 13) Osawa T, Lee CT, Abe T, et al. : A multi-center international study assessing the impact of differences in baseline characteristics and perioperative care following radical cystectomy. *Bladder Cancer* **2**: 251-261, 2016
- 14) Abe T, Takada N, Kikuchi H, et al. : Perioperative morbidity and mortality of octogenarians treated by radical cystectomy-a multi-institutional retrospective study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **47**: 755-761, 2017
- 15) Dindo D, Demartines N and Clavien P-A: Classification of surgical complications. *Ann Surg* **240**: 205-213, 2004
- 16) Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, et al. : Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today* **46**: 668-685, 2016
- 17) Knap MM, Lundbeck F and Overgaard J: Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol* **38**: 153-160, 2004
- 18) Chen X-L: A prospective randomized trial of transnasal ileus tube vs nasogastric tube for adhesive small bowel obstruction. *World J Gastroenterol* **18**: 1968, 2012
- 19) Lavalley LT, Schramm D, Witiuk K, et al. : Perioperative morbidity associated with radical cystectomy in a multicenter database of community and academic hospitals. *PLoS One* **9**: e111281, 2014

(Received on May 27, 2019)

(Accepted on August 9, 2019)