原　　著

高齢膀胱癌患者に対する膀胱全摘除術に関する検討

多根総合病院泌尿器科
細川幸成，星山文明，桑田真臣，
熊本廣実，林　美樹

奈良県立医科大学泌尿器科学教室
藤本清秀，平尾佳彦

現：星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科
星山文明

CLINICAL STUDY OF RADICAL CYSTECTOMY IN THE ELDERLY WITH BLADDER CARCINOMA

YUKINARI HOSOKAWA, FUMIAKI HOSHIYAMA, MASAOMI KUWADA,
HIROMI KUMAMOTO and YOSHIKI HAYASHI
Department of Urology, Tane General Hospital

KIYOHIDE FUJIMOTO and YOSHIHIKO HIRAO
Department of Urology, Nara Medical University
Received September 26, 2008

Abstract :

Purpose : Bladder carcinoma often occurs in the elderly. We compared the clinical results of radical cystectomy between elder and younger patients.

Materials and Methods : We retrospectively reviewed the records of 59 patients who underwent radical cystectomy for bladder carcinoma between 1993 and 2006. Two groups were compared:≦75 years old (n=49) and >75 years old (n=10). Overall survival and disease specific survival were evaluated using Kaplan-Meier methods and a multivariate Cox model.

Results : There were no significant differences in blood loss and transfusion volume during the operation. However, the operative time in the younger patients was longer than in the elderly patients ($p<0.01$). The rate of complication in the elderly patients was not different from that in the younger patients ($p=0.86$). The 5-year disease specific survival rates for patients ≦75 and >75 years old were 80.1% and 42.5%, respectively ($p<0.01$). The elderly did not receive adjuvant chemotherapy.

Conclusions : In the current series, almost all the elderly patients tolerated radical cystectomy compared with the younger patients. Further work is needed to determine

indications for radical cystectomy and to develop strategies to improve cancer control in elderly patients.

Key words : cystectomy, bladder carcinoma, elderly

緒　　言

浸潤性膀胱癌の標準的治療は根治的膀胱全摘除術である[1]．膀胱癌は高齢者に多い疾患[2]であり，今後，更なる高齢化社会を迎える本邦では実質的な患者数の増加が予想される．近年，外科技術や周術期管理の向上に伴い，高齢者への手術適応も拡大してきているものの，そのベネフィットは十分に明らかにされていない．泌尿器科領域で高浸襲とされる根治的膀胱全摘除術では，高齢で合併症をもつ患者は根治手術に適さない，と回避されることも少なくないと推測される．しかし，高齢者の手術適応を判断する厳密な基準が存在するわけではない．

今回，当院における膀胱全摘除術の成績について76歳以上と75歳以下に分けてretrospectiveに検討を行った．

対象と方法

対象は1993年12月より2006年10月までの間に，多根総合病院にて遠隔転移を伴わない浸潤性膀胱癌の診断で膀胱全摘除術を受けた59例である．本検討では76歳以上を高齢者群とし，75歳以下をⅠ群(49例)，76歳以上をⅡ群(10例)に群別し，尿路変更の内容，手術時間(尿路変更含む)，出血量，輸血量，病理学的病期，術中･術後早期合併症(術後30日以内)，生存率についてretrospectiveに検討を行った．

生存率に関する検討は，手術日を起算日とし，Kaplan-Meier法で算出し，有意差の検定にはLog-rank検定，Mann-WhitneyのU検定，カイ二乗検定を用いて行った．また，Cox-proportional hazard modelを用いて単変量および多変量解析を行い，$p<0.05$で統計学的に有意差ありと判断した．

結　　果

Table 1に患者背景を示す．膀胱全摘除術を行った症例は全体で59例，男性51例，女性8例，年齢は中央値

Table 1. clinical characteristics of patients in the study

	Ⅰ群	Ⅱ群
症例数	49	10
年齢(中央値)	65.2±5.4(65)	79.1±1.7(79)
性別(男/女)	45/4	6/4
術前化学療法施行例	26	1
術後化学療法施行例	6	0
Pathological Stage		
pTis	6	0
pT1	10	3
pT2	18	1
pT3	9	2
pT4	6	4
pN(−)	42	6
pN(+)	7	3
pNX	0	1
CIS有	10	3
Grade		
G1	1	0
G2	11	0
G3	37	10

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

	Ⅰ群	Ⅱ群	
手術時間(min)	405	329	P=0.004
出血量(ml)	1918	1541	P=0.164
輸血量	917	1040	P=0.637
尿路変更法			
回腸導管	30	4	
尿管皮膚瘻	13	6	
回腸代用新膀胱	6	0	

で67.0歳であった．Ⅰ群は，男性45例，女性4例，年齢は中央値で65.2歳，一方，Ⅱ群は男性6例，女性4例で，年齢は中央値で79.1歳であった．Ⅰ群では術前後で化学療法が32例に行われていたのに対し，Ⅱ群では1例にのみ術前化学療法が行われていた．Ⅰ群に行われている化学療法は全例シスプラチンをbaseとした全身投与であったのに対し，Ⅱ群に投与された1例はlow doseのシスプラチンを使用した動脈内投与に放射線療法を併用したものであった．各群とも7割以上がpT2以上の症例であり，Ⅱ群は全例が，Grade3の症例であった．

手術時間・出血量・輸血量・尿路変更法をTable 2に示す．手術時間は中央値で，Ⅰ群が405分，Ⅱ群は329分で，有意にⅡ群で手術時間が短かった(p=0.004)．しかし，出血量，輸血量は各々p=0.164，p=0.637で両群間に有意差は認めなかった．尿路変更法は，Ⅰ群で回腸導管造設術が30例，尿管皮膚瘻術13例，回腸代用新膀胱(全例Hautmann法)形成術が6例行われていたのに対し，Ⅱ群では，回腸導管造設術4例，尿管皮膚瘻術が6例に行われていた．Ⅰ群で回腸代用新膀胱形成術を行った6例の手術時間の中央値は443分，Ⅰ群で回腸代用新膀胱

Table 3. perioperative and early post operative complications in patients with cystectomy

	Ⅰ群	Ⅱ群	
創部感染	10	3	
術後イレウス	2	0	
尿管導管吻合不全	2	0	
腸管縫合不全	3	0	
直腸損傷	1	0	
急性腎盂腎炎	1	0	
腎不全	1	0	
肝機能障害	1	0	
心筋梗塞	1	0	
尿管代用膀胱吻合部狭窄	1	0	
肺炎・誤嚥性肺炎	0	2	
急性閉塞性動脈硬化症	1	0	
	23	5	P=0.860

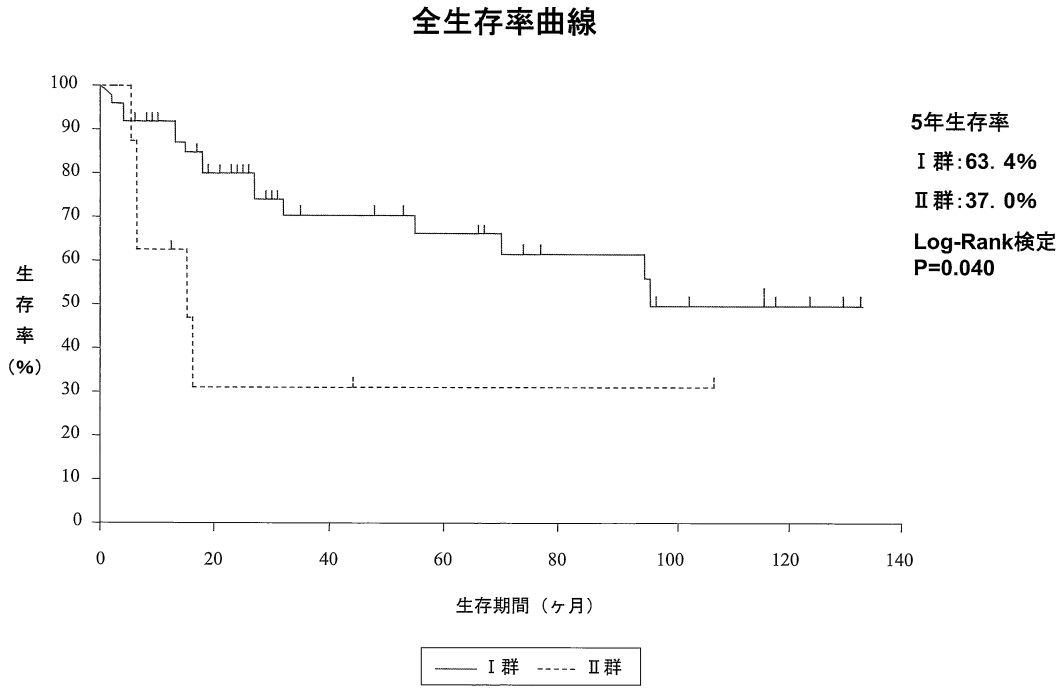

Fig. 1. overall survival stratified by patient age at the time of radical cystectomy(≦75 and >75 years old).

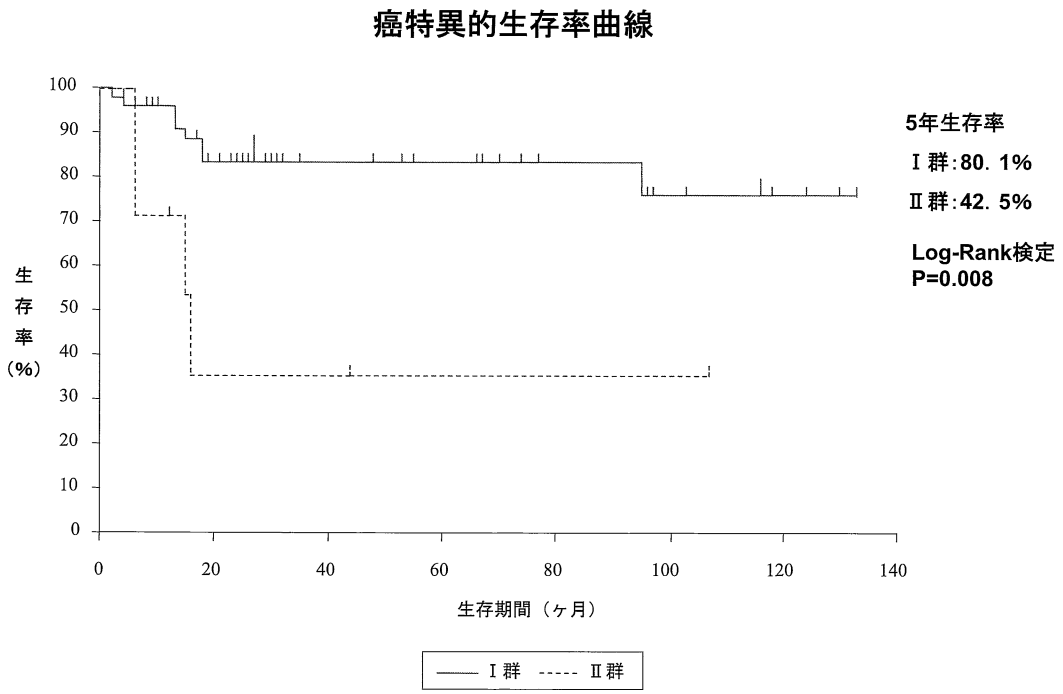

Fig. 2. disease specific survival stratified by patient age at the time of radical cystectomy(≦75 and >75 years old)

形成術以外の尿路変更を行った43例の手術時間の中央値は389分で，両者の手術時間は統計学的に有意差を認めなかった(p = 0.353)．また，Ⅰ群で尿管皮膚瘻術を行った13例の手術時間の中央値は380分，Ⅰ群で尿管皮膚瘻術以外の尿路変更を行った36例の手術時間の中央値は411分で，両者の手術時間も，統計学的に有意差は認めなかった(p=0.597)．

術中・術後早期合併症は，Table 3に示すように，Ⅰ群で23例(46.9%)，Ⅱ群で5例(50%)に認めたが，発生率として両者に有意差は認めなかった(p=0.860)．比較的高齢者に認められると思われる術後肺炎をⅠ群では認めなかったが，Ⅱ群で2例に認めた．また，創部感染が全体で13例(22.0%)と比較的，高頻度に認められた．

全体の観察期間は82.5ヶ月，全5年生存率60.3%，癌特異的5年生存率74.7%であった．Ⅰ群の観察期間87.8ヶ月，全5年生存率63.4%，癌特異的5年生存率80.1%，Ⅱ群の観察期間は40.4ヶ月，全5年生存率37.0%，癌特異的5年生存率42.5%で，全生存率，癌特異的生存率ともにp=0.040，p=0.008と有意差を認めた(Fig.1，2)．観察期間中に，Ⅰ群で8例が癌死，8例が他因死，Ⅱ群で

Table 4. univariate analysis of disease specific survivals in patients with cystectomy

	Risk ratio (95%CI)	P value
年齢(75歳<vs≦75歳)	1.66 (0.685-3.981)	0.286
T stage(T3≦vs≦ T2)	1.43 (0.725-2.807)	0.316
悪性度(G3vsG1,2)	1.94 (0.924-4.090)	0.063
リンパ節転移の有無	2.21 (0.752-6.488)	0.188
術前化学療法の有無	0.28 (0.146-0.539)	<0.001
術後化学療法の有無	1.63 (0.567-4.713)	0.391

Table 5. multivariate analysis of disease specific survivals in patients with cystectomy

	Risk ratio (95%CI)	P value
年齢(75歳<vs≦75歳)	0.59 (0.219-1.611)	0.306
T stage(T3≦vs≦ T2)	1.76 (0.846-3.672)	0.130
悪性度(G3vsG1,2)	1.72 (0.774-3.804)	0.184
リンパ節転移の有無	0.68 (0.242-1.928)	0.472
術前化学療法の有無	0.29 (0.135-0.635)	0.002
術後化学療法の有無	0.72 (0.168-3.123)	0.666

4例に癌死，1例に他因死を認めた．

癌特異的生存率に関し，Cox-proportional hazard model を用いて解析を行うと，単変量解析，多変量解析でも術前化学療法のみが，有意な因子であった(Table 4, 5)．

考　　察

膀胱癌は高齢者に多い疾患[2]であり，今後，更なる高齢化社会を迎える本邦では実質的な患者数の増加が予想される．泌尿器科領域で高浸襲とされる根治的膀胱全摘除術では，高齢で合併症をもつ患者は根治手術に適さない，と回避されることも少なくないと推測される．Prout ら[3]は，膀胱癌の年齢別の治療法の選択について検討しており，表在性膀胱癌に対する治療法については，年齢の違いによる差は認めないが，浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術は55-59歳では55%に施行されていたのに対し，85歳以上では膀胱全摘除術は9%に施行されていたに過ぎなかったと報告している．また，本邦でも西山[4]が，京都大学・名古屋大学・奈良県立医科大学およびその関連施設で施行された膀胱全摘除術1,131例を集計しており，81歳以上の症例は全体の5%しかなかったと報告している．

今回，われわれは，高齢者に対する膀胱全摘除術に関して retrospective に検討を行った．

術中の出血量・輸血量は，ともに有意差は認めず，手術時間のみ有意に高齢者群が短いという結果であった．この要因として，尿路変更法の違いが考えられる．回腸代用新膀胱形成術は，手術時間の延長につながると思われるが，Ⅰ群内で回腸代用新膀胱形成術と，それ以外の尿路変更法が施行された症例の手術時間を比べても，有意差がなかった．また，Ⅰ群内で腸管の処理を必要としない尿管皮膚瘻術と，それ以外の尿路変更法の手術時間を比較しても有意差は認めなかった．しかし，Ⅰ群の26.5%に尿管皮膚瘻術が行われているのに対し，Ⅱ群は60%が尿管皮膚瘻術を受けており，尿路変更法の違いは，手術時間が高齢者で有意に短かった1つの要因と考えられた．手術時間に関しては，諸家[5-7]も高齢者群が短い傾向であることを報告しており，体脂肪の少なさ，高齢者のため術者が迅速な手術操作を心掛ける，などの精神的要因も原因として挙げている．また，高齢者における尿路変更法の選択について，Clark ら[8]は，尿路変更法の違いで合併症，術中死亡率に有意差はみられず，患者の選択を注意深く行えば，新膀胱形成術も安全に施行可能と報告しており，今後，積極的に新膀胱形成術も考慮していくべきかもしれない．

術中・術後早期合併症は，Ⅱ群では致死的合併症は認めなかったが，術後肺炎を2例に認めた．高齢者に対する合併症・死亡率は，諸家の報告と比較して遜色のないものであった[9-16]（Table 6）．Ⅰ群では，術後，心筋梗塞のため2日後に死亡した症例が1例，術後，下肢の急性動脈閉塞症(ASO)により，術翌日に下肢切断を余儀なく行われた1例を認めた．前者は，心筋梗塞の既往のある

Table 6. reports on radical cystectomy in elderly patients

参考文献	年齢	患者数	死亡率(%)	合併症発生率(%)	平均生存期間(月)
Zincke [9]	>80	19	5.3	48	28
Tachibana [10]ら	>80	9	0	67	22
Ogawa [11]ら	>80	9	0	44	36
Wood [12]ら	>70	38	5	34	–
Stroumbakis [13]ら	>80	42	4.5	51	24
Leibovitch [14]ら	>70	38	14.2	–	–
Figueroa [15]ら	>70	404	3	32	60
Clark [16]ら	>80	50	0	22	–
当院	>75	10	0	50	40

患者で,後者も術前からASOを合併していた患者であった．Clark ら[8]は，膀胱全摘除術に関し，年齢を60歳未満，60-69歳，70-79歳，80歳以上の4つのグループに分けて検討しており，術後早期合併症，術後晩期合併症，術中死亡率に差はなく，暦年齢は膀胱全摘除術の禁忌ではないと報告している．われわれの術中・術後早期合併症をみても，暦年齢よりは術前の評価が重要と思われた．高齢者に対し膀胱全摘除術を行った場合の予後に関して，われわれの検討では，全生存率，癌特異的生存率とも有意に高齢者が悪いものであった．しかし，癌特異的生存率に関する予後に因子について解析を行うと，単変量解析，多変量解析でも術前化学療法の有無のみが有意な因子であり，年齢は有意な因子ではなかった．われわれの検討は症例数が10例と少ないが，Hollenbeck ら[17]は，13，796例の膀胱癌患者を解析し，80歳以上では膀胱全摘除術，または膀胱部分切除術は全体の11.5%しか行われていないが，これらの手術は他の治療群に比べて有意に死亡率・癌死率が低く，高齢者に対する積極的治療は生存率を改善すると報告している．

今後，膀胱全摘除術は，暦年齢にとらわれる必要はなく，術前のASA(American Society of Anesthesiologists) grading・PS(Performance Status)の有用性の報告[3, 18]を参考に考慮するべき治療法であると考えられた．また，予後因子の解析から術前化学療法の有無のみが有意な因子であった．膀胱癌に対する標準的治療としてM-VAC療法があげられるが，副作用のため高齢者に対して施行を避けられることが多い．本邦では未承認であるが，gemcitabineを中心とした化学療法が海外ではM-VAC療法に代わる化学療法[19]として使用されてきている．本邦でもgemcitabineを中心とした新規抗癌剤の使用も散見[20-21]される．高齢者への使用も比較的安全に使用可能となれば，予後の改善にもつながる可能性があり，今後の検討が期待される．

文　　献

1) **Schoenberg, M.P.** and **Gonzalgo M.L.** : Management of invasive and metastatic bladder cancer. In:Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, pp2468-2478,2007.
2) **垣添忠生**：図説　膀胱癌の臨床メジカルビュー社，東京，p10-p27, 1995.
3) **Prout, Jr. G.R., Wesley, M.N., Yancik, Rosemary., Ries, LA.G., Havlik, R.J.** and **Edwards, B.K.** : Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients. Cancer **104** : 1638-1647, 2005.
4) **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.
5) **平山貴博，田岡佳憲，須藤利雄，青　輝昭**：根治的膀胱全摘除術が施行された高齢患者についての臨床的検討．臨床泌尿器科 **61**：243-247, 2007.
6) **雑賀隆史，真鍋大輔，陶山文三**：高齢膀胱癌患者に対する膀胱全摘除術および尿路再建法の臨床的検討—代用膀胱造設に関して．泌尿紀要 **45**:19-23, 1999.
7) **鐘ヶ江重宏**：高齢者の膀胱全摘，回腸導管についての検討．西日泌尿．**60**：310-313,1998.
8) **Clark, P.E., Stein, J.P., Groshen, S.G., Cai, J., Miranda, G., Lieskovsky, G.** and **Skinner, D.G.**: Radical cystectomy in the elderly. Comparison of survival between younger and older patients. Cancer **103** : 546-552,2005.
9) **Zincke, H.** : Cystectomy and urinary diversion in patients eighty years old or older. Urol. **19** : 139-142, 1982.
10) **Tachibana, M., Deguchi, N., Jitsukawa, S., Murai, M., Nakazono, M.** and **Tazaki, H.**: One-stage total cystectomy and ileal loop diversion in patients over eighty years old with bladder carcinoma pre- and postoperative functional reserve of various organs. Urol. **22** : 512-516, 1983.
11) **Ogawa, A., Yanagisawa, Y., Nakamoto, T., Wajiki, M., Hirabayashi, N.** and **Nakama M.**: Treatment of bladder carcinoma in patients more than 80 years old. J. Urol. **134** : 889-891, 1985.
12) **Wood, D.P., Montie, JE., Maatman, T.J.,** and **Beck, G.J.** : Radical cystectomy for carcinoma of the bladder in the elderly patient. J. Urol. **138** : 46-48, 1987.
13) **Stroumbakis, N., Herr HW., Cookson.** and **Fair., WR.**: Radical cystectomy in the octogenarian. J. Urol. **158** : 2113-2117, 1995.
14) **Leibovitch, I., Avigad, I., Ben-Chaim, Nativ, O.** and **Goldwasser, B.** : Is it justified to avoid radical cystectomy in elderly patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder? Cancer **71** : 3098-3101, 1993.
15) **Figueroa, A.J., Stein, J.P., Dickinson, M., Skinner, E.C., Thangathurai, D., Mikhali, M.S.,**

Boyd, S.D., Lieskovsky, G. and **Skinner, D.G.**: Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma; An updated experience with 404 patients. Cancer **83** : 141–147, 1998.

16) **Clark, P.E., Stein, J.P., Groshen, S.G., Cai, J., Miranda, G., Lieskovsky, G.** and **Skinner, D.G.** : Radical cystectomy in the elderly. Comparison of clinical outcomes between younger and older patients. Cancer **104** : 36–43, 2005.

17) **Hollenbeck, B.K., Miller, D.C., Taub, D., Dunn, R.L., Underwood Ⅲ, W., Montie, J.E.** and **Wei J.T.**: Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. Urol. **64** : 292–297, 2004.

18) **Weizer, A.Z., Joshi, D., Daignault, S., Kinnaman, M., Hussain, M., Montie, J.E., Yingzi, Z.** and **Lee, C.T.** : Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer. J. Urol. **177** : 1287–1293, 2007.

19) **Masse, H., Sengelov, L., Roberts J.T., Ricci, S., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M.J., Zimmermann, A.** and **Arning, M.** : Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J. Clin. Oncol. **23** : 4602–4608, 2005.

20) **Matsumoto, K., Irie, A., Satoh, T., Okazaki,M., Iwamura, M.** and **Baba, S.** : Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy as a second-line treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma. Int. J. Urol. **14** : 1000–1004, 2007.

21) **小野隆征，福井真二，松下千枝，細川幸成，藤本健，大山信雄，百瀬 均**：M-VAC および TIN 療法抵抗性の進行性尿路上皮癌に対する GD (Gemcitabin, Docetaxel) 療法の検討．泌尿紀要 **53** : 338, 2007.