原　著

膀胱尿路上皮癌に対し膀胱全摘除術を施行した症例の検討

富山県立中央病院　泌尿器科
武澤　雄太，島　　崇，瀬戸　　親

要　旨

【目的】膀胱尿路上皮癌に対する開腹膀胱全摘除術後症例の治療成績を検討した．

【対象と方法】2007年4月から2021年5月までに膀胱尿路上皮癌に対し，膀胱全摘除術を施行された87症例を後ろ向きに解析した．

【結果】男性71例，女性16例．年齢層は41～85歳（中央値69歳）．尿路変更に関しては，回腸導管50例，新膀胱35例，尿管皮膚瘻1例，尿路変更なしが1例であった．5年生存率に関しては，T1以下では100％，T2で84.6％，T3で63.3％，T4では3年以内に全例が死亡していた．合併症に関して，Clavian-Dindo分類Ⅲ以上のイレウスが4例（4.6％）にみられ，また術後3か月以内の有熱性尿路感染症が12例（13.8％）にみられた．

【結語】当院における治療成績は，諸家によるものと比較して同等以上であった．重篤な合併症の頻度が少なく，入院期間が短かった．

key words：膀胱尿路上皮癌，膀胱全摘

富山県立中央病院医学雑誌 2022；45（3・4）62－66

はじめに

本年より当院においてもロボット支援下根治的膀胱全摘除術（Robot-Assisted Radical Cystectomy, RARC）が導入された．これにあたり，開腹手術の成績を検討した．

対象と方法

当院において，電子カルテが導入された2007年4月から2021年4月までの間に，膀胱尿路上皮癌に対して膀胱全摘除術を施行された症例を後ろ向きに検討した．病理結果が尿路上皮癌ではなかった症例は省き，総数は87例であった．基本的には経尿道的手術にて組織診断を行い，膀胱筋層浸潤を認め、遠隔転移のない場合，膀胱全摘除術の適応としている．患者の全身状態や，年齢を考慮し，可能であれば術前化学療法を3～4コース施行し，その後に手術を予定している．

＜基本術式＞

臍左から恥骨上に至る下腹部正中切開をおき，可及的に腹膜を温存し，膀胱にアプローチする．尿管剥離の際，総腸骨動脈からの栄養血管を温存することに注意し，愛護的に操作している．リンパ節郭清は外腸骨節、閉鎖節を郭清している．回腸導管，新膀胱は後腹膜化している．（図1）尿管導管吻合および尿管輸入脚吻合はnesbit法で，新膀胱（パウチ）作成はstuder変法にて行っている．

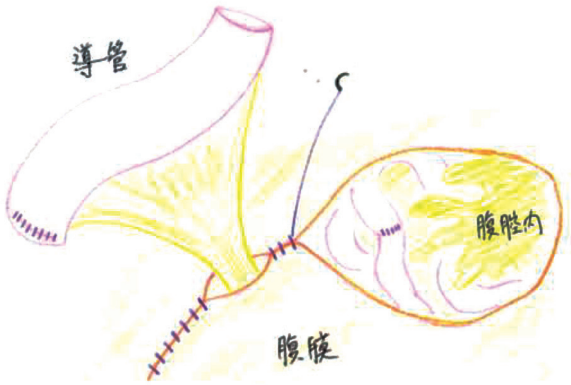

図1　後腹膜化の模式図

結　　果

男性71例，女性16例であった．年齢層は41～85歳（中央値69歳）だった．尿路変更に関しては，回腸導管50例，新膀胱35例，尿管皮膚瘻1例，尿路変更なしが1例であった．（表1）手術時間は310～857分（中央

値479.5分），出血量は580～5480ml（中央値1006.5ml）であった．術前化学療法を施行した症例は33例であり，その内訳はGC（ゲムシタビン＋シスプラチン）療法が21例，GCarbo（ゲムシタビン＋カルボプラチン）療法が9例，MVAC（メソトレキセート＋ビンブラスチン＋アドリアマイシン＋シスプラチン）療法が3例であった．TNM分類に関して，pT1（上皮下結合組織浸潤，以下，病理学的T分類をpTで記載）以下が18例，pT2（固有筋層浸潤）が35例，pT3（膀胱周囲脂肪組織浸潤）が27例，pT4（前立腺間質，精嚢，子宮，腟，骨盤壁，腹壁に浸潤）が7例であった．経尿道的手術や，術前化学療法によるpT0症例は10例確認できた．術前の画像評価にて有意なリンパ節腫脹がないにもかかわらず，リンパ節郭清にて転移陽性であった症例が9例確認できた．また術前に遠隔転移が指摘されていたが，膀胱タンポナーデなどQOL改善を目的として膀胱全摘除術を施行した症例が2例あった．術後の合併症に関してだが，Clavian-Dindo分類Ⅲ以上のイレウス（イレウス管留置，またはイレウス解除術が必要）を起こした症例は4例（4.6％）だった．また，術後3か月以内の発熱性尿路感染症（尿路閉塞の有無は問わない）の頻度は12例（13.8％）で確認された．尿管吻合部狭窄は1例のみに確認された．

表1　患者背景

		症例数	全87例
年齢	-59	13	
	60-74	56	
	75-	18	中央値 69
性別	男性	71	
	女性	16	
尿路変更	なし	1	
	尿管皮膚瘻	1	
	回腸導管	50	57.4%
	新膀胱	35	40.2%
Neoadjuvant	GC	21	
	Gcarbo	9	
	MVAC	3	

		症例数	
pT	T1以下	18	
	T2	35	
	T3	27	
	T4	7	
pN	0	78	
	1,2,3	9	
cM	0	85	
	1	2	
合併症	イレウス	4	4.6%
	腎盂腎炎	12	13.8%
	尿管吻合部狭窄	1	1.1%

※合併症
イレウス：Clavian-Dindo分類Ⅲ以上（イレウス管留置，イレウス解除術）
腎盂腎炎：術後3か月以内に確認されたもの（尿路閉塞の有無は問わない）

解析結果であるが，全症例の5年生存率は72.6％，10年生存率は59.7％であった．また，5年無増悪生存率は68.4％，10年無増悪生存率は59.8％であった．（図2）pT分類ごとで比較すると，5年生存率ではpT1以下で100％，pT2で84.6％，pT3で63.3％，pT4では0％で，術後3年以内に全例死亡していた．（図3）5年無増悪生存率ではpT1以下で94.4％，pT2で70.2％，pT3で66.3％，pT4では0％で，術後1年以内に全例が再発していた．（図4）pT0症例の予後は良好で，5年生存率88.8％，無増悪生存率90.0％であった．（図5）1例のみが肺転移にて再発し，死亡するのみであった．術後病理にてリンパ節転移陽性症例の予後は不良で，1年以内にほぼ再発し，死亡していた．（図6）術後補助化学療法は10例中6例に施行されていたが，生存期間の延長は認められなかった．（図7）

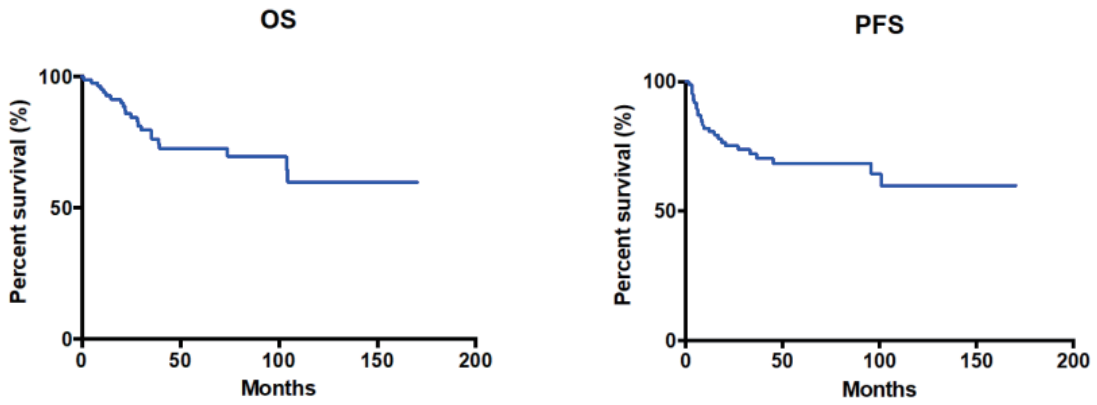

図2　全症例（n=87）の生存率（OS），無増悪生存率（PFS）

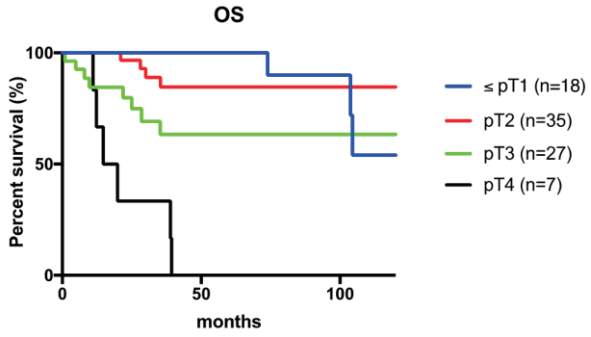

図 3　pT 分類ごとの OS

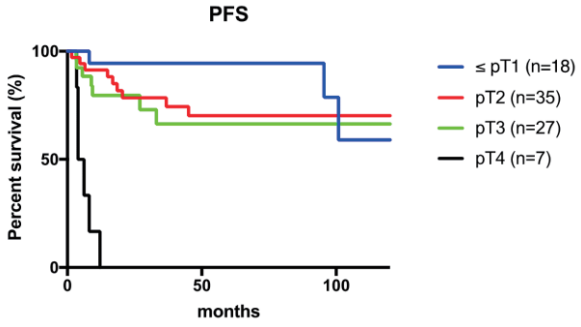

図 4　pT 分類ごとの PFS

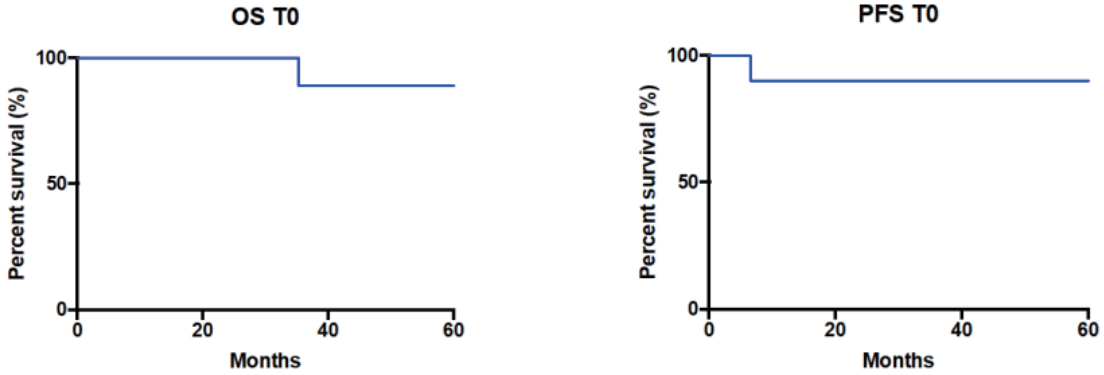

図 5　pT0 症例（n=10）の OS，PFS

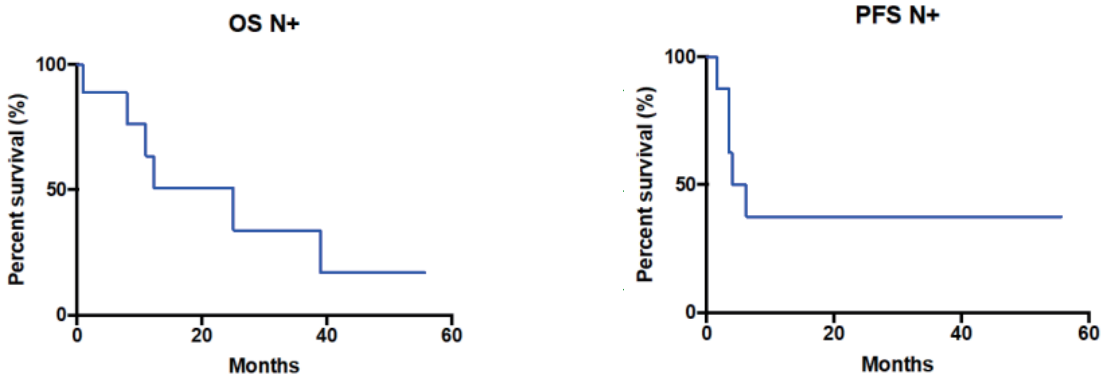

図 6　pN+ 症例（n=9）の OS，PFS

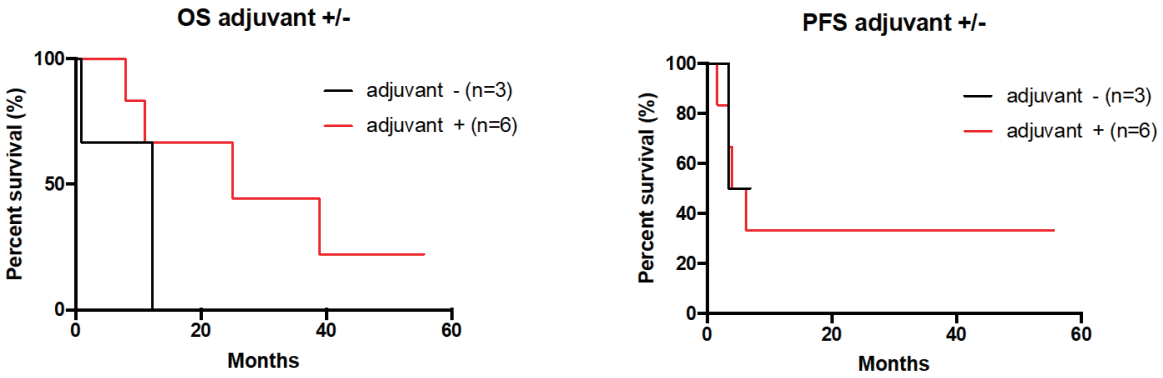

図 7　pN+ 症例（n=9）における，アジュバント療法の有無による OS，PFS の比較

考　察

膀胱癌は，病理学的に筋層浸潤癌と，筋層非浸潤癌に大別される．腫瘍の固有筋層浸潤の有無は経尿道的膀胱腫瘍切除術（TUR-Bt）により判定されるが，最近では，経尿道的手術で微小な腫瘍性病変を正確に診断する補助として光感受性物質である5-アミノレブリン酸を用いたPDD（光力学的診断）-TUR-Btが注目されており，[1]当科でも頻用されるようになってきた．転移を伴わない筋層浸潤癌の標準治療は膀胱全摘除術である．男性の場合，膀胱，前立腺，精嚢，遠位尿管を摘除し，女性の場合には，膀胱，子宮，膣壁，遠位尿管を摘除し，骨盤リンパ節を郭清するのが標準術式である．[2]主な尿路変更術は，尿管皮膚瘻造設術，回腸導管造設術，新膀胱造設術に分けられる．当院では患者のADLや理解度，尿道に腫瘍が存在するか否かに応じて回腸導管造設術を行うか，新膀胱造設術を行うか選択している．

Giacomoらは，膀胱全摘除，尿路変更術後の合併症として，Clavian-Dindo分類Ⅲ以上のものが10-15％に起こると報告している．[3]また，日本では市原らが，イレウスが10％程度，急性腎盂腎炎は30％程度にみられたと報告している．[4]これらの報告と比べると，当科ではイレウスが4.6％，急性腎盂腎炎は13.8％であったため，周術期の合併症は少なかったと考えられる．理由としては，後腹膜化によりイレウスや尿路合併症を抑制できた可能性や，また尿管導管吻合および尿管輸入脚吻合をnesbit法で行うことにより，尿の逆流を防止できた可能性が考えられた．

膀胱尿路上皮癌に対する膀胱全摘除術の治療成績に関してであるが，膀胱全摘除術単独での5年生存率は約50％程度にとどまるとされ，pT2で72％，pT3では58％と報告されている．[2, 5]そのため、治療成績向上の目的でシスプラチンベースの術前化学療法（ネオアジュバント療法）を行うことで，生存期間が延長することが報告されており，生存率で5％程度の改善が見込めるとされる．[5, 6, 7]当科でも同様に，シスプラチンベースのネオアジュバント療法を33例に行い，膀胱全摘除術を施行した．全例に術前化学療法を施行したわけではなかったが，当科における治療成績はpT2で84.6％，pT3で63.3％と，腫瘍制御の観点で治療成績は良好と考えられた．

当科で膀胱全摘除術を施行した症例の中には，病理標本にてpT0の結果を得る症例も存在した．文献的にはpT0症例は全体の5％程度とされ，予後は良好である．しかし再発する症例も7％程度みられ，術後経過観察は重要である．[8]また，術前化学療法後にpT0となった症例の予後は良好とする報告は散見されるため，化学療法の効果判定として，重要な意義を示すと考えらえた．[9]

筋層浸潤膀胱癌においては，25％以上の症例で膀胱全摘除術の時点でリンパ節転移が認められるとされ，骨盤内リンパ節を郭清することが標準術式である．[10]当科でも全症例に骨盤内リンパ節郭清を施行しているが，本研究では9例で郭清リンパ節から癌細胞陽性を認めた．リンパ節転移陽性症例ではその後の予後不良で，1年以内にほぼ再発を認め，1年以内に死亡する症例も当科では多かった．そのためリンパ節転移陽性症例では術後補助化学療法（アジュバント療法）が症例によっては施行されてきた．本研究では症例数が少ないため明確ではないが，アジュバント療法の有無で生存期間に有意差を認めなかった．文献的にもデータとしては不透明であり，いまだ有用性は証明されていない．[11]リンパ節郭清で転移陽性の場合，アジュバント療法を行うかどうかは議論があるところではあるが，pT3，pT4症例において，ネオアジュバント療法を施行された症例にかぎり，アジュバント療法による生存期間延長の可能性が示唆されている．[11]このため，アジュバント療法のエビデンスは少ないが，ネオアジュバント療法を行ったうえでリンパ節転移陽性の症例に関しては，積極的にアジュバント療法を考慮することが制癌に重要ではないかと考えられる．本研究ではリンパ節転移陽性症例の半数以上がネオアジュバント療法を施行されていなかった．最近では筋層浸潤膀胱癌に対してはほぼネオアジュバント療法を施行しているため，今後はアジュバント療法の効果が期待される．また，アジュバント療法としての免疫チェックポイント阻害剤の適応に関しても研究がされており，その結果が待たれる．[12]

MIBCに対する標準治療として，従来から開腹膀胱全摘除術（Open Radical Cystectomy, ORC）が行われてきたが，低侵襲手術として腹腔鏡下膀胱全摘除術（Laparoscopic Radical Cystectomy, LRC）やロボット支援下膀胱全摘除術（RARC）が最近では急速に普及している．ORCとRARCを比較した検討では，RARCはORCに比べ手術時間が長くなるものの，出血量の減少，消化管の早期回復，在院日数の短縮が認められたと報告されている．[13]腫瘍制御に関しては，無増悪生存率がORC，RARCともに同等であるとされる．合併症に関しても，Clavian-Dindo分類Ⅲ以上のものが同程度起こるとされるが，さまざまな報告があるため，再発率や合併症に関しては今後のエビデンスの蓄積が待たれる．[14]当院でも2021年4月よりRARCが導入された．当科ではイレウスの予防や尿路合併症の重症化軽減を目的として膀胱摘除後に腹膜を縫合し，回腸導管，新膀胱を後腹膜化しているが，RARCではその術式から後腹膜化を行うことはできない．当院では開腹手術の成績は良好であったが，今後は再発率や再発形式，合併症の観点などについてRARCとの比較検討を予定している．

おわりに

当科における膀胱全摘除術の成績は，腫瘍制御の面で諸家と比較して成績は良好と思われた．周術期の合併症が少なく，入院期間を短くできた．今後はロボット支援下手術との比較検討を予定している．

文　献

1）Inoue K, Fukuhara H, Shimamoto T, et al: Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. Cancer 2012；118：1062-1074

2）Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001；19：666-675

3）Giacomo N, Vincenzo DM, Maurizio A, et al: Complications and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Transitional Cell Cancer. J Urol 2009；182：914-921

4）市原浩司，舛森直哉，武藤雅俊，他：根治的膀胱摘除術および尿路変向術の CTCAE を用いた術後早期合併症の検討．泌尿器科紀要 2010；56：605-611

5）N Lynn Henry, Gary MacVicar, Maha Hussain: Management of patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Oncology 2005；19：1333-1342

6）Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003；349：859-866

7）Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration :Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003；361：1927-34

8）Derya Tilki, Robert SS, Giacomo N, et al: Stage pT0 at radical cystectomy confers improved survival: an international study of 4,430 patient. J Urol 2010；184：888-894

9）Hugh JL, Kristian DS, Guenter N, et al: Pathological T0 following radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy: a useful surrogate. J Urol 2014；191：898-906

10）Harman M. Bruins, Erik Veskimae, Virginia Hernandez, et al: The Impact of the Extent of Lymphadenectomy on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol 2014；66：1065-1077

11）Wojciech K, Łukasz N, Marco M, et al: Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients with Advanced Residual Disease at Radical Cystectomy following Neoadjuvant Chemotherapy: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2021；10：651

12）Adi K, Wassim K, Francisco EV: Adjuvant Immune Checkpoint Inhibition in Muscle-invasive Bladder Cancer: Is It Ready for Prime Time? Eur Urol 2021；80：679-681

13）Nix J, Smith A, Kurpad R, et al: Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol 2010；57：196-201

14）Sathianathen NJ, Kalapara A, Frydenberg M, et al: Robotic Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol 2019；201：715-720