

<特集「高齢者癌患者に対する外科治療—私たちはこうしている—」>

## 高齢者泌尿器癌に対する外科治療

本郷 文弥\*, 松原 弘樹, 白石 匠, 浮村 理

京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学

### Surgical Treatment of Elderly Patients with Genitourinary Cancer

Fumiya Hongo, Hiroki Matsubara, Takumi Shiraishi and Osamu Ukimura

*Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine*

*Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

高齢者は高血圧, 糖尿病, 心血管系の病変など複数の合併症を有していることが多い。そこで, 高齢癌患者に対する外科治療においては術中および術後の注意深いケアが必要である。また, 手術侵襲に耐えうるかどうか, 合併症の有無も治療法の選択の重要な要素となる。高齢者に対する外科治療が行われる主な泌尿器科癌として腎癌, 尿路上皮癌, および前立腺癌がある。最近では低侵襲治療である局所療法も特に高齢者においては選択肢として挙げられ, 適切な治療法の選択が重要である。

キーワード: 泌尿器癌, 高齢者, 手術。

#### Abstract

Elderly people often have multiple complications such as hypertension, diabetes, and cardiovascular disease, etc. Therefore, careful care during surgery and postoperative are necessary for surgical treatment of elderly cancer patients. Tolerability of surgery and the presence or absence of complications is also an important factor in the choice of treatment. Surgical treatment performed for elderly patient of urological cancer such as renal cell cancer, urothelial cancer, and prostate cancer, but recently focal therapy with minimally invasiveness, is an option in elderly patients of urological cancer. The indication of therapy is important.

**Key Words:** Genitourinary cancer, Elderly patient, Surgery.

#### はじめに

泌尿器癌のうち高齢者に対する外科治療が行われる代表的疾患として, 腎癌, 尿路上皮癌,

および前立腺癌が挙げられる。そこで, 各疾患に対する外科治療の現状と展望について, 概説する。一方, 高齢者の定義は様々であるが, 本稿においては75歳から80歳以上を高齢者として

平成30年10月3日受付 平成30年10月4日受理

\*連絡先 本郷文弥 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地  
fhongo@koto.kpu-m.ac.jp

いる。

## 腎 癌

腎癌に対する治療の基本方針は外科治療であり、切除不能である場合には薬物療法（分子標的治療、免疫療法等）が選択される。高齢者においても同様である。腎癌が小径である場合には外科的切除以外に局所療法である凍結療法あるいはラジオ波焼灼術（RFA）、また無治療経過観察が選択されることがある。

### 1. Stage I/II

腫瘍径が小さく切除可能な限局性腎癌に対する標準治療は手術療法であり、高齢者においても同様である。特にT1a（4cm以下）の腎癌に対する腎部分切除術は、根治的腎摘除術と比較して制癌性は同等であり、腎機能温存の面では優れた成績を示しているため、標準術式として推奨されている<sup>1)</sup>。この背景には、小さな腎腫瘍では10%前後が良性腫瘍である可能性があること、単腎になった場合に過剰濾過（hyperfiltration）により腎機能が低下するリスクがあることなどの理由が挙げられる。このように近年では腎機能温存の意義が重視されるようになってきた。当科においても2014年にロボット支援腎部

全切除（RAPN）が導入され、2018年8月までに95例に対して行われた。

腫瘍径が7cmを超えるT2においては開放あるいは腹腔鏡下根治的腎摘が選択されるが、腹腔鏡手術は開放根治的腎摘にくらべて手術時間は長くなる傾向はあるものの出血量は少ない<sup>2)</sup>。

また、高齢者や合併症を有する小径腎癌に対しては、凍結療法やラジオ波焼灼術（RFA）といった局所療法が推奨されている<sup>1)</sup>。対象はT1a（4cm以下）である。80歳以上の腎癌患者に対する経皮的局所療法の検討によれば、凍結療法後の再発例はなく、RFAの5年の非再発進展率は95%であった<sup>3)</sup>。当科ではこれまでに高齢者や合併症を有する腎癌に対する凍結療法やRFAといった局所療法の治療効果の有用性について検討し、RFAについては腫瘍の局在により治療効果に差があること<sup>4)</sup>、凍結療法についてはリピードールマーキングを併用することによる治療効果の向上があることがあきらかになった<sup>5)</sup>。局所麻酔で施行でき、腎機能を温存しうる凍結療法は、特に高齢者において、有用であると考えられる。

当院における小径腎腫瘍に対する診断および治療のアルゴリズムを示す（図1）。年齢も一つ

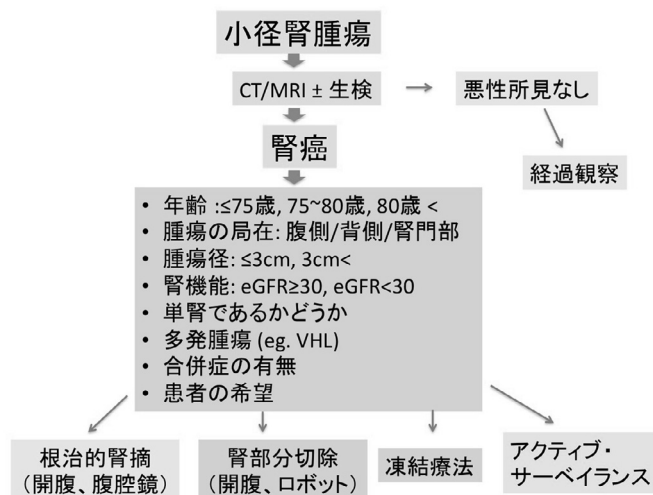


図1 小径腎腫瘍の診断および治療アルゴリズム 腫瘍の部位、腫瘍径、腎機能、単腎であるかどうか、またフォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病等による遺伝性腎癌であるかも考慮すべき要素である。さらには合併症の有無、患者の希望等を踏まえた上で、治療方針を決定している。

の要素であるが、高齢者というだけで治療方針が決まるわけではなく、様々な要素を考慮した上で、腎摘、腎部分切除、凍結療法あるいはアクティブサーベイランスなどの治療方針を決定している。なお、本邦では腎癌に対する局所療法として、現在凍結療法のみが保険適応がある。

## 2. Stage III

T3a腎癌については腹腔鏡あるいは開腹での腎摘除術が標準的であると考えられる。現状では、腫瘍塞栓が腎静脈内に止まっている腎癌患者において腎摘除術および腫瘍塞栓摘除術は生存率の延長が期待される。下大静脈腫瘍塞栓を有するT3b～T3c腎癌においては、リンパ節転移や遠隔転移を認めない患者では腫瘍塞栓摘除術が生存率の向上に寄与すると考えられる。腫瘍塞栓摘除術には一定の治療関連死が存在するため、手術適応については患者毎に慎重に決定することが重要である。腫瘍塞栓摘除術の術式は、腫瘍塞栓のレベルと下大静脈閉塞の度合によって決定される<sup>6)</sup>。T3bからT3cの腎癌に対する根治的腎摘および下大静脈腫瘍塞栓術については手術侵襲も高いため、特に高齢者においては慎重な手術適応の考慮が必要であると考えられる。

## 3. Stage IV

転移を有する場合は治療の原則は全身療法となるため、高齢者においても同様である。ただし、80歳以上の高齢腎癌患者に対する薬物療法は非高齢者に比べて、強い毒性が考えられるため、注意が必要である。

## 尿路上皮癌

尿路上皮癌には、腎盂癌、尿管癌、膀胱癌が挙げられるが、上部尿路癌である腎盂尿管癌と膀胱癌にわけて解説する。

### 1. 腎盂尿管癌

腎盂尿管癌は同じ尿路上皮から発生する膀胱癌に比べて稀であり、全尿路上皮腫瘍の5%を占めるとされている。尿管腫瘍の発生頻度は腎盂腫瘍の約1/4とされている<sup>7)</sup>。

外科的治療として一般的には年齢に関わらず尿管全摘除術+膀胱部分切除術が選択される。

しかし開放手術の場合、創部が2カ所に及ぶことが多く、患側腎摘除により腎機能低下による術後慢性腎不全発症の危険性など、その侵襲は決して小さくない。近年の腹腔鏡手術の発展に伴い、腹腔鏡下尿管全摘除術が安全に施行できるようになったが、進行症例に対する適応は未だ確立していない。

腹腔鏡手術は開放手術に比べ、出血量、術後疼痛、入院期間の短縮がみられるという報告が多い。Engらは開放手術と腹腔鏡手術の制癌効果についての総説において、腹腔鏡手術が限局性腎盂・尿管癌に対する標準手術であると述べている<sup>8)</sup>。開放手術は依然として腎盂・尿管癌の標準術式であり、特に進行癌、リンパ節転移が疑われる症例では、開放手術が推奨されるものの、早期の症例において腹腔鏡手術は長期予後に遜色なく、低侵襲手術に共通した利点があり有用な術式である。

基本的に当手術における年齢の制限はなく、手術時間4-6時間程度に耐えうる心肺機能や既往歴に問題なければ、標準治療として当院でも行っている。

### 2. 膀胱癌

膀胱癌は、膀胱の尿路上皮（移行上皮）粘膜より発生する悪性腫瘍であり、病理組織学的には、その約90%以上は尿路上皮癌である。その他、扁平上皮癌や腺癌、小細胞癌が数%に認められる<sup>9)</sup>。膀胱癌の臨床的特徴として、空間的、時間的多発性があげられる。すなわち、診断時すでに膀胱内に異所性に多発する場合や内視鏡下による可視病変の完全切除後に膀胱内再発を認める場合の頻度も高い<sup>10)</sup>。

膀胱癌の治療方針に多大な影響を与える病理診断、筋層浸潤の診断のためには経尿道的内視鏡切除術（TURBT）が必須であることは現在も変わりなく、正確な診断のためには筋層成分を含めた切除や、適応に応じた2nd TURが必要である。これは高齢者であっても手術に耐えうる患者であれば、例外なく行うことができる。CIS（上皮内癌）を含めた筋層非浸潤性膀胱癌（Stage I）に対しては膀胱温存を治療コンセプトとするのが標準的である。

その一方で温存にこだわり膀胱全摘のタイミングを逸しないことも重要である。転移を認めない膀胱に局限した筋層浸潤性膀胱癌 (Stage II, III) に対しては制癌性を最優先とした根治的膀胱全摘+骨盤内リンパ節郭清術+尿路変向術が標準的な選択であり、一般に行われている。尿路変向に関しては、大きく分けると尿管皮膚瘻、回腸導管、回腸利用新膀胱造設術がある。それぞれ、手術時間が尿管皮膚瘻であれば1-2時間程度、回腸導管であれば3-4時間、回腸利用新膀胱造設術であれば5-6時間と手術時間が長くなり、その分、体に対する負担も増加するため、高齢者の場合は、尿路変向術の選択が大きな問題となる。術前のrisk checkとその後のストーマ管理、家族のサポートなどを視野に入れ、尿路変向術を決めていく。

その一方で患者の高齢化やニーズの多様性に伴い、1つの選択肢としてQOLの維持を考慮し化学療法と放射線療法を併用した膀胱温存の試みも注目されている。

いずれにしても、尿路上皮癌に対する手術は年齢制限なく行うことができ、高齢者に対しても積極的に治療を行うことができる。

## 前立腺癌

### 1. 限局性前立腺癌に対する治療

限局性前立腺癌に対する治療モダリティは、前立腺全摘除術 (radical prostatectomy: RP)、放射線外照射、小線源療法、内分泌療法、focal therapy (高密度焦点式超音波療法、凍結療法)、そして積極的PSA監視療法と多岐に渡る。その中で、外科治療の一つであるRPは無作為化比較試験にて全生存率と癌特異的生存率の改善が証明された唯一の根治的治療法である。一方、RPは侵襲的な治療法であり、治療選択にあたっては利益と不利益に関する十分な情報提供が求められる。RPの適応年齢の上限についてのコンセンサスはなく、期待余命と腫瘍の特徴によってその利益が異なることが示され、一般にRPは期待余命が10年以上の、低～中間リスクの限局性前立腺癌症例に推奨されている<sup>11,13)</sup>。

### 2. 高齢者前立腺癌の特徴と治療方針

高齢者前立腺癌の特徴として、RPを受けた症例の検討では、年齢が高くなるほど病理所見の悪化を認め<sup>14)</sup>、70歳以上では勃起障害や尿失禁などの合併症が多くなることが明らかにされている<sup>15)</sup>。高齢者前立腺癌に対する治療方針に対する国際老年腫瘍学会の作業部会からの声明では、基本的な治療指針として、暦年齢ではなく、患者の健康状態で決めるべきであるとし、高齢であっても健康であるものは標準治療を受けるべきであるとしている<sup>16)</sup>。このように、高齢者前立腺癌の治療は、患者が前立腺癌死する可能性と、他因死する可能性を比較検討し、さらに生活の質 (quality of life: QOL) を考慮して決める必要がある。そのため、高齢者においては併存症を含む健康状態の評価が重要となっており、Charlson Comorbidity Index, Geriatric 8等の種々の評価ツールが提唱されている。今後、さらなる高齢者の客観的な健康評価法の確立が望まれている。

### 3. 当科における高齢者前立腺癌に対する取り組み

#### 1) MRI/US fusion生検

当科では、針生検施行前に核磁気共鳴画像 (MRI) を導入し、患者の予後に影響する危険性のある癌病巣を事前に画像化することで、その病巣を標的化して癌組織の採取効率を向上できることを、世界の先頭にとって報告してきた<sup>17,18)</sup>。その結果、診断のプロセスにおいても、より低侵襲な、からだに優しい診断が可能となっている<sup>19) 20)</sup>。そのため、MRI/US fusion生検は、高齢者に対する過剰診断と、それに伴う過剰治療を減少させ得る有効な手段となっている。

#### 2) ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術

RPにおけるロボット支援手術 (robot assisted laparoscopic prostatectomy: RALP) は、当科においても現在 (2018年6月) までに384例に施行し、その年齢中央値は67歳 (範囲: 50-81歳) であった。RALPと従来の開放手術 (RP) の比較では、出血コントロールは極めて良好で、尿禁制と勃起機能に関しても有意に優れており、断端陽性率、oncological outcomeは、ほぼ同じか、わずかな改善を認めると報告されている<sup>21,23)</sup>。し

かしながら、RALPの急速な普及により、臨床的に治療する意義のない前立腺癌を有する患者が過剰にRALPを受けてしまうことが危惧されており、当科ではMRI画像やMRI/US fusion生検の結果をもとに、年齢を含めたその適応について慎重に検討している。

### 3) 局所療法

MRI/US fusion生検による前立腺癌の正確な性状と局在診断により、治療対象の癌のみをターゲットとする局所療法が可能となった<sup>24)</sup>。局所療法は、有害事象を最小限にし、癌制御を達成しつつ、QOLを維持することが可能な有望な治療モダリティの一つである。当科ではすでにMR/US fusion生検にて発見された臨床的に意義のある前立腺癌を有する患者5例に対して、先進医療として凍結療法を施行し、良好な結果を得ている。今後、当科では凍結療法を主体とした前立腺癌に対する局所療法を積極的にすす

めていく予定であり、低侵襲で癌制御と臓器機能温存の両立が可能な局所療法は、高齢者の限局性前立腺癌に対する外科治療の選択肢の一つとして有望であると考えている。

## おわりに

超高齢化社会を迎えて、腎癌、尿路上皮癌および前立腺癌は増加しており、癌制御と臓器機能温存は以前にもまして重要な課題となってきた。また、泌尿器外科領域では腹腔鏡手術やロボット支援手術といった低侵襲手術に加えて、局所療法も普及してきた。今後も、正確な診断および患者の健康状態の正確な把握により、個々の患者にとっての最適な治療選択肢を提示していく必要があると考えられる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) 腎癌診療ガイドライン2017年版 日本泌尿器科学会編：メディカルレビュー社、東京、2017。
- 2) Jeon SH, Kwon TG, Rha KH, Sung GT, Lee W, Lim JS, Jeong YB, Hong SH, Kim HH, Byun SS. Comparison of laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a retrospective analysis of multi-center results. *BJU Int* 2011; 107: 817-821.
- 3) Miller AJ, Kurup AN, Schmit GD, Weisbrod AJ, Boorjian SA, Thompson RH, Lohse CM, Kor DJ, Callstrom MR, Atwell TD. Percutaneous Clinical T1a Renal Mass Ablation in the Octogenarian and Nonagenarian: Oncologic Outcomes and Morbidity. *J Endourol* 2015; 29: 671-676.
- 4) Hiraoka K, Kawauchi A, Nakamura T, Soh J, Mikami K, Miki T. Radiofrequency ablation for renal tumors: our experience. *Int J Urol* 2009; 16: 869-873.
- 5) Hongo F, Yamada Y, Ueda T, Nakamura T, Naya Y, Kamoi K, Okihara K, Ichijo Y, Miki T, Yamada K, Ukimura O. Preoperative lipiodol marking and its role on survival and complication rates of CT-guided cryoablation for small renal masses. *BMC Urol* 2017; 18: 17: 10.
- 6) Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol* 2016; 70: 265-280.
- 7) Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer* 1988; 62: 2016-2020.
- 8) Eng MK, Shalhav AL. Laparoscopic nephroureterectomy: long-term outcomes. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 157-162.
- 9) Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995; 75(1 suppl): 316-329.
- 10) Hoglund M. On the origin of syn-and metachronous urothelial carcinomas. *Eur Urol* 2007; 51: 1185-1193.
- 11) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932-942.
- 12) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203-213.
- 13) 前立腺癌診療ガイドライン2016年版, 日本泌尿器科学会編。メディカルレビュー社。
- 14) Sun L, Caire AA, Robertson CN, George DJ, Polascik

- TJ, Maloney KE, Walther PJ, Stackhouse DA, Lack BD, Albala DM, Moul JW. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009; 182: 2242-2248.
- 15) Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172 (6 Pt 1): 2227-2231.
- 16) Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, Kattan MW, Monfardini S, Moul JW, Naeim A, van Poppel H, Saad F, Sternberg CN. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010; 106: 462-469.
- 17) Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer JJ, Gill IS, Grubb Iii RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJ, Marks LS, Melamed J, Oto A, Palmer SL, Pinto P, Puech P, Punwani S, Rosenkrantz AB, Schoots IG, Simon R, Taneja SS, Turkbey B, Ukimura O, van der Meulen J, Villers A, Watanabe Y; START Consortium.. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol* 2013; 64: 544-552.
- 18) Baco E, Ukimura O, Rud E, Vlatkovic L, Svindland A, Aron M, Palmer S, Matsugasumi T, Marien A, Bernhard JC, Rewcastle JC, Eggesbø HB, Gill IS. Magnetic resonance imaging-transtectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur Urol* 2015; 67: 787-794.
- 19) Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, Giannarini G, Kibel AS, Montironi R, Ploussard G, Roobol MJ, Scattoni V, Jones JS. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* 2013; 63: 214-230.
- 20) Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdiaie B, Hadaschik BA, Marks LS, Mozer P, Rastinehad AR, Ahmed HU. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015; 68: 8-19.
- 21) Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Patel VR, Shariat SF, Tewari AK, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Mottrie A, Rosen RC, Wilson TG. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 382-404.
- 22) Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Mottrie A, Patel VR, Van der Poel H, Rosen RC, Tewari AK, Wilson TG, Zattoni F, Montorsi F. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 418-430.
- 23) Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H, Wilson TG, Zattoni F, Mottrie A. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 405-417.
- 24) Marien A, Gill I, Ukimura O, Betrouni N, Villers A. Target ablation-image-guided therapy in prostate cancer. *Urol Oncol* 2014; 32: 912-923.

## 著者プロフィール



本郷 文弥 Fumiya Hongo

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学・准教授

略 歴：1991年 3月 京都府立医科大学医学部卒業

1991年 5月 京都府立医科大学付属病院 研修医

1992年 4月 京都府立医科大学医学部大学院外科系専攻入学

1997年 5月 京都府立医科大学医学部大学院外科系専攻修了

1996年 4月 京都府立医科大学付属病院 修練医

1996年 10月 明治鍼灸大学泌尿器科学教室 助手

1999年 4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室 助手

2001年 4月 社会保険京都病院泌尿器科 部長

2005年 4月 京都第二赤十字病院泌尿器科 副部長

2008年 1月 京都第一赤十字病院泌尿器科 部長

2009年 4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室 学内講師

2016年 4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室 講師

2018年 4月 京都府立医科大学泌尿器科学教室 准教授

留 学 歴：2002年 6月～2004年 3月 米国カリフォルニア大学・免疫遺伝学教室  
博士研究員

2015年 8月～10月 南カリフォルニア大学・泌尿器科 客員研究員

専門分野：泌尿器腹腔鏡（ロボット支援）手術，腎癌に対する薬物療法，泌尿器超音波医学

- 主な業績：1. [Hongo F](#), et al. Preoperative lipiodol marking and its role on survival and complication rates of CT-guided cryoablation for small renal masses. *BMC Urol*, **17**: 10, 2017.
2. [Hongo F](#), et al. Laparoscopic off-clamp partial nephrectomy using soft coagulation. *Int J Urol*, **22**: 731-734, 2015.
3. [Hongo F](#), et al. Long-term outcome of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for T1 renal cell carcinoma. *Int J Urol*, **21**: 1093-1096, 2014.
4. [Hongo F](#), et al. CDK1 and CDK2 activity is a strong predictor of renal cell cancer recurrence. *Urol Oncol*, **32**: 1240-1246, 2014.
5. [Hongo F](#), et al. Experience of laparoscopic partial nephrectomy using a kidney grasper in selective cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, **24**: 795-798, 2014.
6. Walter S, [Hongo F](#), et al. Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med*, **18**: 1254-1261, 2012.
7. Seligson DB, [Hongo F](#), et al. Expression of X-linked inhibitor of apoptosis protein is a strong predictor of human prostate cancer recurrence. *Clin Cancer Res*, **13**: 6056-6063, 2007.
8. [Hongo F](#), et al. Inhibition of the transcription factor Yin Yang 1 activity by S-nitrosation. *Biochem and Biophys Res Commun*, **336**: 692-701, 2005.

