

進行性胚細胞腫瘍に対する後腹膜リンパ節郭清術の検討

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 大島伸一教授)

岡村 菊夫, 弓場 宏, 西村 達弥, 水谷 一夫

高士 宗久, 後藤 百万, 小野 佳成, 大島 伸一

CLINICAL STUDY OF RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION FOR PATIENTS WITH ADVANCED GERM CELL TUMORS

Kikuo OKAMURA, Hiroshi YUBA, Tatsuya NISHIMURA, Kazuo MIZUTANI, Munechisa TAKASHI, Momokazu GOTOH, Yoshinari ONO and Shinichi OHSHIMA

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

We performed retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) on 14 patients (IIA : 1, IIB : 4, IIIA : 3, IIIB2 : 2, IIIC : 4) with testicular and one with retroperitoneal germ cell tumor at the Nagoya University Hospital between 1986 and 1997. According to the international germ cell consensus classification, 4 patients were classified as "good-prognosis", three as "intermediate-prognosis" and eight as "poor-prognosis". RPLND was performed on 12 patients with the tumor marker levels normalized preoperatively and on three without the marker normalization. The mean surgical time was 510 (195-1,125) minutes and the mean bleeding volume was 3,806 (100-12,598) g. The surgical time and bleeding volume were correlated with the size of the tumor in the body axis. Intraoperative complications occurred in 5 (33%) out of 15 patients : injury of renal artery (2), renal vein (1), ureter (1) and common iliac artery (2). Postoperative complications occurred in 2 patients : ileus (2) and lower extremity edema resulting from resection of the inferior vena cava (1) and wound dehiscence (1). Of the 8 patients whose completely resected retroperitoneal tumors were necrosis/fibrosis or teratoma (psCR), 6 achieved survival with no evidence of disease (NED). Among 4 patients, whose tumor was not completely resected but pathologically diagnosed as necrosis/fibrosis or teratoma (pCR), NED without recurrence was achieved in 2 and also in one with resection of relapsed teratoma 2.5 years after RPLND. All three patients with cancer tissues pathologically retained in the resected tumors (sCR or psIR), consequently died of the disease. In six patients with relapse, the initial sign was elevation of the tumor marker levels, which was noted more than 30 days postoperatively in 2 patients with psCR and 7 to 15 days in 4 patients without psCR. We believe that RPLND is needed to examine the pathology and to predict the prognosis of the poor-risk patients with NSGCT. Careful dissection of vessels is needed to reduce vascular complications.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 95-101, 1999)

Key words : Advanced germ cell tumor, Retroperitoneal lymph node dissection

緒 言

シスプラチンを含む多剤併用化学療法の進歩により, 転移を有する胚細胞腫瘍患者の多くを救命できるようになった¹⁻³⁾. 導入化学療法, 救済化学療法によりほとんどの症例においてマーカーは正常化するが, 後腹膜リンパ節に代表される転移性腫瘍が完全に消失することは比較的稀である. 摘出転移巣の病理学的検索では癌組織が10~20%に認められ, 壊死・線維組織および奇形腫がそれぞれ40~50%程度に認められるとされている. 奇形腫は組織学的には良性と考えられるものの, 1) 次第に増大し周囲組織に浸潤する傾向があること (growing teratoma syndrome), 2) 肉腫様あるいは癌腫様悪性化 (malignant transformation),

3) 胚細胞腫瘍成分への脱分化による再発があるため, 早期の摘出手術が必要であると考えられている. 癌や奇形腫が残存するおよそ60%の患者に対して後腹膜リンパ節郭清術の意義があるが, 術前にこのような患者を同定することは不可能であるため, 現時点では残存腫瘍の摘出は必須であると考えられている³⁻⁶⁾.

また, 特に転移巣が大きな場合では後腹膜リンパ節郭清術 (RPLND) は手技的に困難な場合が多い⁷⁻¹⁰⁾. 今回, われわれは名古屋大学病院泌尿器科におけるRPLNDの成績をまとめ, 病理像, 予後との関係, 技術的な問題点などを探ったので報告する.

対 象 と 方 法

1986年1月から1997年4月までに名古屋大学医学部

Table 1. Patients' characteristics

No.	Age	Jpn Urol stage	IGCCC	Pathology of primary tumor	AFP (ng/ml)	bHCG (ng/ml)	LDH**	Metastatic other sites than RPLN	Pre-RPLND chemotherapy	Post-chemotherapy marker-normalization	Post-chemotherapy retroperitoneal mass (cm)
1	32	IIA	good	S	3	0.11	1.4	—	PVB (3)	yes	3.6×2.6×2.0
2	17	IIIC	poor	E, YS	20,000	0.5	6.2	bone, lung	PVB (3), VIP (2)	yes	7× 5× 6
3	20	IIIB2	poor	YS, imT	65,000	2.3	4	med, lung, cerv	VAB6 (4), VIP (2)	yes	4× 5×12
4	36	IIB	poor	YS, S	11,622	0.2	1.1	—	VAB6 (4), VIP (2)	yes	3.2×2.2×9.5
5	31	IIIB2	good	E, mT, C	3	646	1	lung	VAB6/EP (4), EP (3)	yes	3× 2×1.6
6	45	IIIA	poor	S, YS	14,877	21.5*	1.5	med	VIP (4)	yes	3× 5×16
7	35	IIIC	poor	YS, C	48,008	300	18.8	lung, liver	VIP (6), POMB (2)	yes	3× 4×19
8	36	IIB	intermed	S, YS	1,278	1.8	2.6	—	BEP (3)	yes	2× 2× 3
9	33	IIB	good	S, mT	4	5.2	0.8	—	BEP (3), VIP (3)	yes	3× 3× 3
10	31	—	intermed	—	3	950	8.7	lung	BEP (3), VIP (3)	no	4.5×5.5×7.0
11	36	IIIA	intermed	imT, E	724	13	3.2	med, cerv	BEP (3), VIP (3)	no	9× 7×16
12	38	IIIA	poor	S, E, imT	16.8	6.1	10.3	med	BEP (3)	yes	7× 3×17
13	25	IIIC	poor	S	43	2,250	2.2	med, lung, liver, spleen	BEP (2), VIP (1), HD-CEC (1)	no	5×3.2×16
14	21	IIIC	poor	E, mT, C	4,300	450	2.9	liver, adrenal, cerv	BEP (1), VIP (3), HD-VP16	yes	5× 3×19
15	32	IIB	good	E, S, mT	21	0.5>*	1	—	BEP (2)	yes	13×10×16

IGCCC: International germ cell consensus criteria, intermed: intermediate, S: seminoma, E: embryonal carcinoma, YS: yolk sac tumor, im or mT: immature or mature teratoma, C: choriocarcinoma, *: IU/l, **: devided by upper limit, cerv: cervical nodes, med: mediastinum, PVB: CDDP, VP-16, BLM, VIP: VP-16, IFX, CDDP, VAB6: VLB, ActD, BLM, CDDP, CTX, EP: VP-16, CDDP, POMB: CDDP, VCR, MTX, BLM, BEP: BLM, VP-16, CDDP, HD-CEC: high dose CBDCA, VP-16, CDDP.

附属病院において後腹膜リンパ節郭清術 (RPLND) を施行した進行性胚細胞腫瘍患者15例を対象とした (Table 1). 初診時の年齢は17歳から45歳まで平均31±8歳であった. 14例が精巣腫瘍であり, 1例が後腹膜原発胚細胞腫瘍であった. 精巣腫瘍の病理学的検査では, セミノーマが2例, 非セミノーマが12例に認められた. セミノーマのうち1例は AFP と β -HCG が上昇していたため, この症例は非セミノーマと分類した. 日本泌尿器科学会精巣腫瘍病期分類では, II A が1例, II B が4例, III A が3例, III B2 が2例, III C が4例であった. 後腹膜原発胚細胞腫瘍症例は, 初診時多発性肺転移を有していた. 最近提唱された国際胚細胞腫瘍コンセンサス分類 (IGCCC) では, good-prognosis 症例4例, intermediate-prognosis 症例3例, poor-prognosis 症例8例であった¹¹⁾.

全例, 化学療法後に後腹膜リンパ節郭清術が施行された. 導入化学療法後, 後腹膜リンパ節郭清術を施行した5例 (PVB³⁾: 1例, BEP³⁾: 3例, VIP¹²⁾: 1例) では, すべての症例で術前にマーカーが正常化していた. 救済化学療法後, 後腹膜リンパ節郭清術を施行した7例 (VIP: 4例, EP¹³⁾: 1例, POMB²⁾: 1

例, 大量 VP-16¹⁴⁾: 1例) 中, 2例は導入化学療法中にマーカーが正常化した (No. 5: 多発性肺転移残存のため救済化学療法へ移行, No. 9: 患者拒否のため経過観察, その後再発し救済化学療法施行). 他の5例では救済化学療法により初めてマーカーが正常化した. なお, No. 9 の症例は救済化学療法後, マーカーは再正常化した. 救済化学療法 (VIP: 2例, 大量 CEC¹⁵⁾: 1例) 後もマーカーが正常化せずやむなく後腹膜リンパ節郭清術の施行に踏み切ったものが3例であった.

化学療法後, 後腹膜腔あるいは骨盤内に残存した腫瘤の大きさでは, CT 横断像で長径が5 cm 未満のものが6例, 5 cm 以上 10 cm 未満のものが8例, 10 cm 以上のものが1例であった. 体軸上では病変の及ぶ範囲が5 cm 未満のもの4例, 5 cm 以上 10 cm 未満のもの3例, 10 cm 以上のもの8例であった. 後腹膜リンパ節転移巣の上縁が腎血管より頭側にあるもの4例, 腎血管起始部あたりにあるもの5例, 腎血管より尾側にあるもの6例であった. 傍下大静脈領域単独, あるいは傍下大静脈と下大静脈・腹部大動脈間領域にまたがって腫瘤が認められた症例はなかった. 下

大静脈・腹部大動脈間のみに認められるものが4例, 傍腹部大動脈領域のみに認められたものが3例, 傍腹部大動脈領域と下大静脈・腹部大動脈間に認められたものが1例, 傍下大静脈, 下大静脈・腹部大動脈間, 傍腹部大動脈領域すべてにわたって腫瘍を認めたものが6例, 大血管領域には腫瘍を認めず骨盤リンパ節のみに腫瘍を認めた症例が1例であった. 腫瘍の下端の位置では, 下腸間膜動脈が4例, 大血管分岐部が1例, 総腸骨動脈が7例, 外腸骨動脈が3例であった.

1. 後腹膜リンパ節郭清術の方法

われわれは, 後腹膜に大きく遺残する腫瘍が周囲臓器への浸潤あるいは転移がある場合でも腫瘍の完全摘出を常に目指している.

胸骨下端より恥骨上端までの腹部正中切開により腹腔内に入り, Treitz 靱帯から回盲部, 上向結腸, 十二指腸, 臍頭部を授動脱転した. 腎門より上方の腫瘍切除が必要な場合では, 左側では下行結腸, 脾臓を授動した. さらに必要に応じて腎も後腹膜から授動脱転した. 小腸および上行結腸を体外 intestinal back にバックした. “split and roll” により下大静脈および腹部大動脈周囲のリンパ組織を一塊として摘出した¹⁶⁾. 骨盤内の血管周囲の転移巣切除が必要な場合は, 総・外腸骨動静脈に沿って腹膜を切開した. 腹部臓器に転移を認めた場合には同時に摘出した. 下大静脈など大血管への浸潤が認められた場合には血管壁の合併切除を行い, 血行再建が必要な場合には状況に応じた再建法を行った.

2. 解析方法

手術所見と摘出標本の病理学的検査所見をもとに, 以下のように効果判定を行った. 完全な切除はできなかったが病理検査において壊死/線維性組織 (necrosis/fibrosis) あるいは奇形腫であった場合を pCR (pathological CR), 完全な切除ができたものの病理学的に癌細胞を認めた場合を sCR (surgical CR), 完全切除ができ病理学的にも壊死または線維性組織あるいは奇形腫であった場合を psCR, 完全切除もできず癌細胞が証明された場合を psIR (incomplete response) とした.

手術時間, 出血量, 術中合併症, 術後合併症, CR 率, 再発パターン, 予後を調査した. 観察開始時点は化学療法を開始した時点とし, 最終観察日における状況を, 癌なし生存 (NED), 癌あり生存 (AWD), 癌死 (DOD) として生存期間を求めた.

結 果

手術時間は, 195分から1,125分まで平均510±259分, 出血量は100gから12,598gまで平均3.806±3.845gであった (Table 2). 合併切除では, 肝右葉切除と下大静脈および左腎静脈内腫瘍栓切除が1例 (No. 7) に, 腎静脈より下部の下大静脈切除が1例 (No. 10) に, 右腎摘出と左腎静脈下部の下大静脈から総腸骨静脈までの静脈切除が1例 (No. 12) に, 肝多発転移巣および脾臓摘除, 尿管部分切除が1例 (No. 13) に, 左副腎摘除が1例 (No. 14) に同時施行

Table 2. Results of the retroperitoneal lymph nodes dissection

No.	Operative time (min)	Bleeding volume (g)	Combined resection	Intraoperative complication (injury)	Postoperative complication	Response	Pathology	Outcome (sites of recurrence)	Follow-up time (year)
1	310	690	none	none	none	psCR	Neulilemmoma	NED	11.4
2	420	2,820	none	none	none	pCR	N/F	DOD (bone)	1.1
3	375	2,426	none	none	none	psCR	imT	NED	10.4
4	315	3,495	none	l-CIA	none	psCR	N/F	DOD (liver, lung)	1.2
5	415	100	lung*	none	none	psCR	N/F	NED	7.9
6	680	8,975	none	l-RV, ureter	none	pCR	imT	NED	6.0
7	1,125	10,483	liver, tumor thrombi	r-RA	none	sCR	cancer	DOD (liver, RPLN)	2.8
8	195	594	none	none	none	psCR	N/F	NED	2.0
9	240	800	none	none	none	psCR	N/F	AWD (lung, RPLN)	2.0
10	475	1,854	IVC	r-CIA	edema, ileus	psCR	N/F	NED	2.6
11	965	12,598	none	l-RA	none	psIR	cancer, imT	DOD (lung, RPLN)	1.0
12	613	5,146	IVC, r-kidney	none	none	pCR	N/F	NED	1.8
13	535	1,636	liver, spleen, ureter	none	none	psIR	cancer	DOD (liver, lung)	0.9
14	617	2,817	l-adrenal	none	none	pCR	N/F	NED	1.5
15	375	2,654	none	none	wound, dehiscence	psCR	mT	NED	1.3

*some of multiple metastases removed after RPLND, IVC: inferior vena cava, RV: renal vein, RA: renal artery, CIA: common iliac artery, p/s: pathological/surgical, CR: complete response, IR: incomplete response, m/im T: mature/immature teratoma, N/F: necrosis/fibrosis, NED: no evidence of disease, DOD: dead of disease, AWD: alive with disease.

された。なお、No. 9 の症例では L3, L4 の神経温存後腹膜リンパ節郭清を施行した。術後の射精機能は温存された。

腫瘍の体軸上での大きさを 5 cm 未満の群 (4 例) と 5 cm 以上 10 cm 未満の群 (3 例), 10 cm 以上の群 (8 例) に分けると, それぞれの群の手術時間は 290 ± 96 分, 403 ± 81 分, 660 ± 265 分であり, 出血量はそれぞれ 546 ± 309 g, $2,723 \pm 825$ g, $5,841 \pm 4,245$ g であった。体軸上に存在する腫瘍が大きくなるにしたがって, 手術時間の延長, 出血量の増加が認められた。

術中合併症は 15 症例中 5 例に 6 件発生した。腎動脈損傷が 2 件生じ, 1 例で自家腎移植 (No. 7), 1 例で腎動脈腹部大動脈吻合 (No. 11) を行った。腎静脈損傷は 1 件, 腎静脈端端吻合 (No. 6) を行った。尿管損傷は 1 件に生じ, double J stent を留置した (No. 7)。総腸骨動脈損傷は 2 件に生じ, 1 例では外腸骨動脈—内腸骨動脈端端吻合 (No. 4) を, 他の 1 例では外腸骨動脈—外腸骨動脈人工血管バイパス術 (No. 10) を施行した。

術後合併症では, イレウスが 2 例 (No. 10, 15) に, 下大静脈切除による著明な下肢の浮腫が 1 例 (No. 10) に, 創離開が 1 例 (No. 15) に見られた。イレウスは保存的に治療しえた。No. 10 の症例での浮腫の軽快には約 1 カ月要した。No. 15 の症例では創の再縫合を行った。

術前にマーカーが正常化していた 12 例では, 7 例で psCR (神経鞘腫: 1, 壊死/線維組織: 4, 奇形腫: 2), 4 例で pCR (壊死/線維組織: 3, 奇形腫: 1), 1 例で sCR (癌) が得られた。マーカー正常化以前にやむなく後腹膜リンパ節郭清術を行った 3 例のうち, 1 例が psCR (壊死/線維組織), 2 例が psIR であった。最終的に, psCR 8 例中 6 例, pCR 4 例中 3 例で NED を得た。psCR 1 例と pCR 1 例, sCR 1 例, psIR 2 例が再発癌死した。psCR の 1 例が再発し現在治療中である。生存例の経過観察期間の中央値は 2.3 (1.3~11.4) 年であり, 癌死例の生存期間の中央値は 1.1 (0.9~2.8) 年であった。

導入化学療法のみでマーカーが正常化した 7 例 (No. 1, 5, 6, 8, 9, 12, 15) 中, 5 例に直ちに後腹膜リンパ節郭清術を施行した。後腹膜リンパ節の病理所見は, psCR 3 例, pCR 2 例であった。pCR の 1 例 (No. 6) は RPLND 後 2.5 年に増大した腸腰筋と椎体の間に遺残した腫瘍切除 (病理検査は未熟奇形腫であった) を行ったが, これらの 5 症例はすべて NED を続けている。残りの 2 症例は救済化学療法へ移行した後に後腹膜リンパ節郭清術を施行した。No. 5 の症例では, 肺転移巣の切除も施行し, 両病巣の病理像は共に壊死組織であり, 現在も NED を続けて

いる。No. 9 の症例では患者の手術拒否のため経過観察を行っていたところ, マーカーの再上昇 (90 日目) と転移巣の再増大を認めたため, 救済化学療法を施行した。マーカーの再正常化後, 後腹膜リンパ節郭清術を行い壊死組織との病理診断を得たが, 郭清術後 3 カ月目に再再発し現在大量化学療法により治療中である。

救済化学療法後初めてマーカーが正常化し後腹膜リンパ節郭清術を施行した 5 症例 (No. 2, 3, 4, 7, 14) では psCR と pCR の各 1 例の計 2 例でしか最終的に NED が得られず, 3 例は癌死した。

化学療法後, 後腹膜リンパ節転移巣が体軸上で長径 5 cm 以下の 4 例はすべて psCR, そのうちの 3 例で NED が達成でき, 1 例が AWD であった。5 cm 以上 10 cm 未満の 3 例では psCR 2 例, pCR が 1 例であり, psCR の 1 例のみで NED を達成した。10 cm 以上の 8 例では psCR 2 例, pCR 3 例, sCR 1 例, psIR 2 例であった。psCR, pCR の計 5 例で NED が達成できたが, sCR, psIR の 3 例は全例, 再発癌死した。

癌再発の最初の兆候は腫瘍マーカーの上昇であった。psIR 2 症例では共にマーカー上昇は術後 7 日目であり, pCR の 1 症例では 15 日目, sCR の 1 症例では 12 日目, psCR の 2 例では 32 日目と 90 日目であった。画像診断上明らかとなった再発部位は, 骨 1 例 (No. 2), 肝と後腹膜 1 例 (No. 7), 肝と肺 2 例 (No. 4, 13), 肺と後腹膜 2 例 (No. 9, 11) であった。

考 察

導入化学療法により腫瘍マーカーが正常化しても, 後腹膜リンパ節転移巣切除標本の病理検査では, 壊死・線維組織が 40~50% の症例に, 残りの 40~50% に奇形腫, 10~20% に癌組織が認められるとされている^{3-6, 17)}。また, 導入化学療法ではマーカー正常化が得られず救済化学療法が必要となった場合では, 癌組織が後腹膜に遺残する確率は 55% にものぼるとも報告されており¹⁸⁾, 現時点では, 転移性非セミノーマ胚細胞腫瘍の治療指針において後腹膜リンパ節郭清術を省略することは不可能であると考えられる。

今回の検討の特徴は, 国際胚細胞腫瘍コンセンサス分類上 poor risk 症例が 8 例と過半数を占めていること, また, 15 例中 10 例に救済化学療法が必要となるなどきわめて予後不良と考えられる症例の比率が高い点である。にもかかわらず, 後腹膜リンパ節郭清術では, 壊死・線維組織が 8 例 (53%) に, 奇形腫が 3 例 (20%) に, 癌は 3 例 (20%) にしか認められなかった。摘出標本の病理診断が壊死・線維組織であった 8 例中 3 例はそれぞれ骨, 肝と肺, 肺と後腹膜に再発した。後腹膜に再発したのは 1 例にすぎなかったが, 微

小さな癌組織を見逃していた可能性は否定できず注意深い病理学的検索が必要であると考えられた。

また全体では、後腹膜の再発は3例にみられた。うち2例は完全摘出ができていたと判断された。No. 7の症例では下腸間膜動脈周囲に再発した。下腸間膜動脈温存可能と考えられたが、下腸間膜動脈周囲のリンパ組織の郭清は腸間膜の一部切除を含めてルチーンに行った方が良いのかもしれない。No. 9の症例では、郭清上端であった腎門部より頭側に再発した。患者の拒否により、導入化学療法後に後腹膜リンパ節郭清術を行えなかったことが悔やまれる症例である。

ところで、今回の検討中の原発巣がセミノーマであった1例では、後腹膜リンパ節郭清術により神経鞘腫が証明された。奇形腫成分が悪性化せず神経系腫瘍へと分化したものとも考えることもできるが、単なる合併であった可能性が高い¹⁹⁾。

救済化学療法後も、1) 腫瘍マーカーが正常化しない場合、2) 転移巣が多発性に遺残した場合に、果たして残存腫瘍の摘出を施行すべきか否かが議論となる。今回の検討では、マーカーが完全に正常化しないうちに後腹膜リンパ節郭清術を施行した3例のうち1例でpsCRが得られ、現在もNEDを続けている。本症例では救済化学療法により β -HCGは16 IU/lまで下降したものの正常化をみず、多発性の肺転移巣も完全には消失しなかった。そのため、われわれは後腹膜リンパ節郭清術を施行したが、摘出標本の病理検査では壊死組織のみであった。Mohlerらは壊死組織から β -HCGが持続的に放出された症例を報告し²⁰⁾、Gaastらは遺残した奇形腫中の嚢胞がマーカーのリザーバーとなったため化学療法後もマーカー高値を示した興味深い症例を呈示している²¹⁾。癌の遺残がなくともマーカー異常値を示すことがあると考えられる。また、本症例では、術後 β -HCGは1.6 IU/l以上(正常値<0.5 IU/l)であったため、テストステロンを数回投与したところ正常化した。HCGはLHとの交差反応性を持つため、化学療法により精巣機能障害が引き起こされると、HCGは正常化しないことがある。 β -HCGはLHとの交差反応はきわめて少ないとされるが、軽度上昇はみられるようである。

救済化学療法中(1例は大量化学療法)もマーカー上昇を認めた他の2症例は、両者とも手術後早期にマーカーの再上昇を認め癌死した。Foxらは、マーカーが正常化していない状況下で、術前に切除可能と考えられた症例において施行される後腹膜リンパ節郭清術を“やけっぱち後腹膜リンパ節郭清術(desperation RPLND)”と分類し、一定の頻度で救済可能と述べている¹⁸⁾。Cassidyらは、腫瘍の完全切除が可能な症例においてマーカー正常化以前の後腹膜リンパ節郭清術は、腫瘍量を減少させることにより薬剤抵抗性を減

じる可能性があることを説いている²²⁾。しかし、このような症例は一般的には手術の適応にはならず、末梢血幹細胞移植+大量化学療法やタキソールなどの実験的治療の対象とすべきであると考えられる^{14,15,23)}。

摘出標本に癌がみられた場合の予後は芳しくないと考えられ、補助的に化学療法を2コース追加した方がよいといわれている²⁴⁾。しかし、Foxらは、癌が遺残した症例において導入化学療法によりマーカー正常化が得られた場合は術後2コースの補助化学療法は再発防止に有効であるが、救済化学療法後の場合には術後補助化学療法の効果は見出しえなかったと報告した¹⁸⁾。今回の検討でも、救済化学療法後の手術標本において癌が遺残した3例に対して3次の化学療法を施行したが、結局全例が癌死した。

多発性に転移が遺残した場合も、一般的にはすべての残存腫瘍を摘出すべきと考えられている^{4,5,25)}。腹腔内と後腹膜腔内臓器転移の場合には、後腹膜リンパ節郭清術と同時に転移巣摘出を施行すればよい。今回の検討では、5例において腹腔内と後腹膜転移巣合併切除が施行された。手術後も化学療法を施行せねばならない状況も十分に考えられるので、腎はできるかぎり温存すべきであるが、1例において右腎と下大静脈の合併切除が必要であった。

後腹膜腔のみならず肺と縦隔など胸腔内にも転移を認める場合には、いずれの残存腫瘍も摘除すべきであるとする研究者が多い。Brennerらは、同時摘除は手術死亡例もなく安全な方法であり、また、単回の手術のため患者の侵襲もコストも減らすことができると報告した²⁵⁾。その一方で、まず後腹膜リンパ節郭清術を行った後に胸腔内腫瘍摘出を行う方がよいとする意見もある。狙いは、手術侵襲をなるべく小さくしようとするものである。Steyerbergらは、後腹膜転移巣が壊死組織であれば肺に残存した腫瘍が壊死組織である可能性は86%と高く、奇形腫、癌であれば、肺残存病変が壊死組織である可能性はそれぞれ38%、30%にしか期待できないと述べている。また、彼らは腫瘍マーカー値や、原発巣・後腹膜リンパ節転移巣の病理像などの既存の因子を多変量ロジスティック分析することにより、残存腫瘍の摘除が安全に省略可能であるかどうかを判定できると報告している²⁶⁾。

今回の検討において、肺、縦隔、頸部に転移巣が化学療法後も残存した症例では転移巣はすべて多発性であったため、全病変の摘除は不可能であると考えられた。一部の腫瘍を摘出したのは1例のみで、壊死組織との回答を得たため他の肺転移巣はそのままとしたところ、その後自然に消失した。われわれは現在、多発性の肺転移といった全転移巣を摘出できない場合や、例えば関節領域の骨などの摘出など術後ひどくQOLが損なわれるような場合には、後腹膜リンパ節以外の

腫瘍を無理に摘出する必要はないと考えている。特に多発性の肺転移巣が遺残した場合には、Steyerbergらが述べたごとく、後腹膜リンパ節の病理組織検査の意義はきわめて大きいといえる。

化学療法後も後腹膜に巨大な腫瘍あるいは大血管に沿って長大な腫瘍が残存した場合の後腹膜リンパ節郭清術は、合併切除と大血管との剝離操作の面で技術的な困難を伴う⁷⁻¹⁰⁾。治療前の腫瘍が大きければ大きいほど、また後腹膜における存在部位が広がれば広がるほど、手術の難度は上昇する。われわれの検討では、腫瘍の体軸上の径の方が横断面での径よりも手術時間、出血量と良く相関した。残存腫瘍と腹部大血管や腎動静脈、骨盤内血管との高度癒着の剝離、それに伴う血管損傷によるものと考えられる。動脈と腫瘍の剝離に際して注意すべき点は、腫瘍が血管外膜に浸潤している場合や高度に癒着している場合に往々にして剝離面を内膜と外膜の間に求めてしまうことである。腎門部における血管系との剝離操作時の腎動脈損傷が2例、総腸骨動脈損傷2例あった。前者に対しては自家腎移植と腎動脈腹部大動脈吻合術で対応し、後者に対しては1例は内外腸骨動脈吻合術と他の1例では人工血管によるバイパス手術により対応した。

術前のCTにおいて血管との癒着、血管への浸潤の程度を正確に診断することは難しい。多くの場合腫瘍と血管との剝離は可能であるが、下大静脈や腹部大動脈との癒着が高度であったり、浸潤があった場合には、大血管の合併切除を行わなければならない⁷⁻¹⁰⁾。また、精巣静脈を介して腎静脈内や下大静脈内に腫瘍塞栓が存在することがあり、これも摘除の対象となる⁷⁾。今回の検討では、下大静脈切除は2例（うち1例は右腎合併切除）に、下大静脈、左腎静脈内に腫瘍塞栓のあった症例では塞栓部位の壁切除を行った。Donohueらは、下大静脈切除が7.5%（40/530）に、腹部大動脈切除が1.4%（10/710）に必要であったと述べている^{8,10)}。

一方、後腹膜リンパ節郭清術中の迅速病理検査によって壊死・線維組織が確認されれば、完全郭清は不要する報告もある^{5,6,26)}。原発巣に奇形腫の成分を認めず、90%以上の腫瘍容積の縮小を認めた場合には後腹膜リンパ節郭清術は省略可能とする報告¹⁷⁾もあるが、癌組織を残してしまう一定の危険性はある。

導入化学療法のみでマーカー正常化が得られた症例では残存腫瘍が壊死組織ないし奇形腫である確率は高く、治療期間短縮のためにも早期手術が勧められる。しかし、救済化学療法が必要となるような poor-risk 症例では後腹膜リンパ節郭清術後早期にマーカーが上昇してしまう症例も多い¹⁸⁾。これまでわれわれは、化学療法終了後、可能なかぎり早期に後腹膜リンパ節郭清術を施行してきた。今回の検討では、psIR、

pCR、sCR 症例のうち再発を認めた症例では手術後7日から15日目にマーカーの上昇が認められた。手術の侵襲度を考慮すると、この時期の再発に3次化学療法を開始することは高度の副作用発現の可能性が高く困難である。psCRを得た後再発を認めた2症例の再発時期は術後1カ月以降であったことから、後腹膜リンパ節郭清術は化学療法完了後ある一定期間おいて行うのも良いと思われた。

結 論

1986年から1997年までに名古屋大学医学部附属病院において、15人の進行性胚細胞腫瘍患者に後腹膜リンパ節郭清術を施行した。国際胚細胞腫瘍コンセンサス分類上、poor-risk 症例8例と過半数を占めた。12例でマーカー正常化後に手術が施行されたが、3例では正常化しなかった。平均手術時間は510分、平均出血量は3,806gであった。手術時間、出血量は化学療法後も残存する体軸上の腫瘍の大きさに比例した。術中合併症は15症例中5症例に生じた。腎動脈損傷2件、腎静脈損傷1件、尿管損傷1件、総腸骨動脈損傷2件であった。術後合併症では、イレウスが2件、下大静脈切除による下肢浮腫が1件、創離開が1件に生じた。手術により完全に腫瘍が切除でき、病理学的にも壊死または奇形腫であった8例中6例に癌なし生存が得られた。手術的にはすべての腫瘍は取り除けなかったが病理学的には壊死または奇形腫であった4例のうち、2例で癌なし生存が得られ、1例で奇形腫が後腹膜に再発したが摘出後癌なし生存が続いている。病理学的に癌組織が遺残した3症例はすべて癌死した。癌再発の最初の兆候は腫瘍マーカーの上昇であり、pCR、sCRの症例では7～15日目、psCR症例では32日と90日であった。

文 献

- 1) Bosl GJ, Gluckman R, Geller NL, et al.: VAB-6: An effective chemotherapy regimen for patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol* **4**: 1493-1499, 1986
- 2) Newlands ES, Begent RH, Rustin GJS, et al.: Further advances in the management of malignant teratomas of the testis and other sites. *Lancet* **1**, **8331**: 948-951, 1983
- 3) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine and etoposide. *N Engl J Med* **316**: 1435-1440, 1987
- 4) Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al.: Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* **8**: 1683-1694, 1990

- 5) Steyerberg EW, Donohue JP, Gerl A, et al.: Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. *J Urol* **158**: 474-478, 1997
- 6) Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, et al.: Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* **74**: 1329-1334, 1994
- 7) Kelly R, Skinner D, Yellin AE, et al.: En bloc aortic resection for bulky metastatic germ cell tumors. *J Urol* **153**: 1849-1951, 1995
- 8) Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al.: Resection of the inferior vena cava or intraluminal vena caval tumor thrombectomy during retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell cancer: indications and results. *J Urol* **146**: 346-349, 1991
- 9) Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al.: Complications of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* **153**: 976-980, 1995
- 10) Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al.: Vascular considerations in postchemotherapy retroperitoneal lymph-node dissection: part II. *World J Urol* **12**: 187-189, 1994
- 11) International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 594-603, 1997
- 12) Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, et al.: Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* **109**: 540-546, 1988
- 13) Bosl GJ, Geller NL, Vogelzang NJ, et al.: Alternating cycles of etoposide plus cisplatin and VAB-6 in the treatment of poor-risk patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol* **5**: 436-440, 1987
- 14) 中川修一, 杉本浩造, 三神一哉, ほか: 難治性精巣腫瘍に対する etoposide 大量療法を用いた効率的な自家末梢血幹細胞採取法の確立. *日泌尿会誌* **85**: 571-578, 1994
- 15) Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al.: High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* **15**: 2546-2552, 1997
- 16) Donohue JP: Retroperitoneal lymphadenectomy: the anterior approach including bilateral suprarenal-hilar dissection. *Urol Clin North Am* **4**: 509-521, 1977
- 17) Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, et al.: Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* **137**: 1176-1179, 1987
- 18) Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al.: Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* **11**: 1294-1299, 1993
- 19) Takashi M, Sakata T, Zhu Y, et al.: Retroperitoneal schwannoma mimicking lymph node metastasis of seminoma: *Acta Urol Jpn* **37**: 255-258, 1991
- 20) Mohler JL, Siami PF and Flanigan RC: False positive beta-human chorionic gonadotropin in testicular cancer. *Urology* **30**: 252-254, 1987
- 21) Van Der Gaast A, Hoekstra JW, Croles JJ, et al.: Elevated serum tumor markers in patients with testicular cancer after induction chemotherapy due to a reservoir of markers in cystic differentiated mature teratoma. *J Urol* **145**: 829-831, 1991
- 22) Cassidy J, Lewis CR, Kaye SB, et al.: The changing role of surgery in metastatic non-seminomatous germ cell tumour. *Br J Cancer* **65**: 127-129, 1992
- 23) Motzer RJ, Bajorin DF, Schwartz LH, et al.: Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumor. *J Clin Oncol* **12**: 2277-2283, 1994
- 24) Loehrer P, Hui S, Clark S, et al.: Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: a clinicopathologic correlation. *J Urol* **135**: 1183-1189, 1986
- 25) Brenner PC, Herr HW, Morse MJ, et al.: Simultaneous retroperitoneal, thoracic, and cervical resection of postchemotherapy residual masses in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Clin Oncol* **14**: 1765-1769, 1996
- 26) Steyerberg EW, Keizer HJ, Messemmer JE, et al.: Residual pulmonary masses after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor. *Cancer* **79**: 345-355, 1997

(Received on July 29, 1998)

(Accepted on November 16, 1998)