

化学療法後の後腹膜リンパ節郭清で壊死組織が hCG 陽性であった胚細胞腫瘍の 1 例

櫻井 浩成, 河合 弘二, 小野澤瑞樹

井上 高光, 宮崎 淳

国際医療福祉大学成田病院腎泌尿器外科

A CASE OF GERM CELL TUMOR IN WHICH NECROTIC TISSUE REVEALED hCG-POSITIVE IN SURGICAL SPECIMEN OF POST- CHEMOTHERAPY RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION

Hiromichi SAKURAI, Koji KAWAI, Mizuki ONOZAWA,

Takamitsu INOUE and Jun MIYAZAKI

The Department of Urology, International University of Health and Welfare Narita Hospital

The patient was a 27-year-old male. In December 2020, he was diagnosed with a primary extragonadal germ cell tumor of the retroperitoneum with inferior vena caval (IVC) involvement. After 3 courses of bleomycin, etoposide and cisplatin and 3 courses of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin, the serum human chorionic gonadotropin (hCG) level remained abnormally low. He was referred to our department after follow-up for 2 months. Since the hCG level continued to decrease during follow-up, we decided to perform marker-positive surgery. He underwent retroperitoneal lymph node dissection. We also resected a part of the IVC wall and tumor in the IVC. The serum hCG level was normalized at 5 days after surgery. Pathological examination revealed only necrotic tissue. Immunohistochemistry showed hCG positive in the necrotic tissue.

(Hinyokika Kiyo 69 : 157-162, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_6_157)

Key words : Testicular cancer, Extragonadal germ cell tumor, Retroperitoneal lymph node dissection, Marker-positive surgery

緒 言

進行期胚細胞腫瘍における、化学療法後の残存腫瘍摘除術としては後腹膜リンパ節郭清術が最もよく行われ、通常は腫瘍マーカーが正常化した後に施行される。これに対して腫瘍マーカーが陰性化しない症例に残存腫瘍の摘除を行った場合、予後が不良であることから、一般的にマーカー陽性手術 (desperation surgery) は不適とされてきた。しかし、近年ではマーカー陽性手術が必要な症例が存在することも認知されつつある¹⁻⁵⁾。マーカー陽性手術の切除標本の病理所見では生存がん細胞が多いものの、奇形腫や壊死組織のみの症例も存在する⁵⁾。一方で、奇形腫や壊死組織からなぜ alpha-fetoprotein (AFP) や human chorionic gonadotrophin (hCG) が血中に放出されるかについては十分に明らかになっていない。今回、われわれは救済化学療法後に hCG 陽性手術を行ったところ、病理が壊死組織のみで、かつ免疫染色で hCG 陽性であった胚細胞腫瘍の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 27歳, 男性。

主 訴 : 左腰背部痛。

現病歴 : 2020年12月に前医での腰痛精査で後腹膜腫瘍が指摘された。腹腔鏡下後腹膜リンパ節生検を施行した結果、胎児性癌およびセミノーマと診断された。CT 検査では 83×76 mm の後腹膜腫瘍および多発肺転移を認めた (Fig. 1a, b)。また下大静脈内に腫瘍を認めたが、これは後腹膜腫瘍が下大静脈壁および静脈内に直接浸潤したものと考えられた (Fig. 1c, d)。腫瘍マーカー値は LDH 499 IU/l, AFP 1,024 ng/ml, intact hCG (以下 hCG) 892,000 IU/l であった。両側精巣に腫瘍を認めず後腹膜原発胚細胞腫瘍と診断された。以上より International Germ Cell Cancer Collaborative Group 分類予後不良群として前医にて2021年2月から BEP 療法 (Bleomycin 30 mg/body day 1, 8, 15, Etoposide 100 mg/m² day 1~5, Cisplatin 20 mg/m² day 1~5) が3週ごとに計3コース施行されたが、Fig. 2に示すように hCG が 473 IU/l, AFP が 26 ng/ml と正常化しないため救済化学療法として TIP 療法 (Paclitaxel 200 mg/m² day 1, Ifosfamide 1,200 mg/m² day 2~6, Cisplatin 20 mg/m² day 2~6) が3週ごとに計2コース施行された。この時点で TIP 後に大量化学療法が必要になる可能性があるかと判断し、他院に依



Fig. 1. First CT image. Multiple lung metastases (a), retroperitoneal tumor (b), retroperitoneal tumor and tumor in inferior vena cava (coronal plane) (c), and PET-CT image (d).

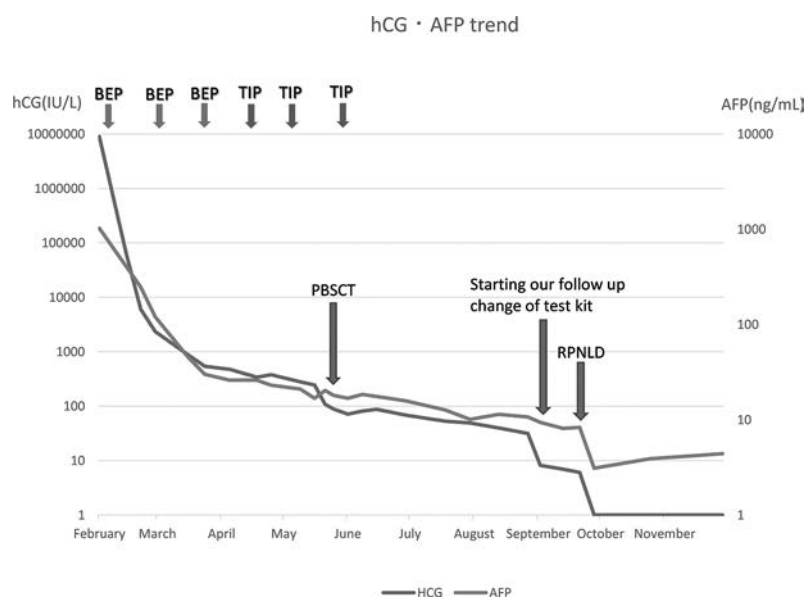


Fig. 2. hCG and AFP levels (PBSCT: Peripheral Blood Stem Cell Transplantation).

頼し末梢血幹細胞採取を行った。その後1週間遅れでTIP 3コース目を開始した。施行中にhCGが72 IU/lから87 IU/lと上昇傾向を示したが、再び低下傾向となった。この間AFPは18 ng/ml前後であった。そのため、化学療法を追加せずに経過観察した。Fig. 2に示すように約2カ月の経過観察の後にhCGが31.5 IU/l, AFPが10 ng/mlまで低下した時点で、残存病巣の摘除術目的で当科に紹介受診となった。当科初診時のhCGは測定法の違いもあり8.2 IU/lであった。

hCGが約2カ月の経過観察で低下傾向が持続していることから、マーカー陽性手術の適応と判断し、2021年9月に手術目的に入院となった。

入院時現症: 身長 166.3 cm, 体重 62.8 kg

入院時血液検査: WBC 4,010/ μ l, Hb 14.0 g/dl, Plt 24万/ μ l, TP 8.2 g/dl, Alb 4.9 g/dl, BUN 12.9 mg/dl, Cre 1.11 mg/dl, AST 29 IU/l, ALT 40 IU/l, LDH 181 IU/l (基準値 222 U/l 以下), Na 140 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 103 mEq/l, AFP 8.3 ng/ml (基準値 7.0 ng/ml 以下), hCG 6.07 IU/l (基準値 2.70 IU/l 以下)。

紹介時画像評価: Fig. 3に示すように肺転移は著明に縮小し、ほぼ瘢痕化していた。後腹膜腫瘍は径74×65 mmまで縮小し、内部はう胞状であったがCT値は12~45 HUとこのう胞にしてはやや高かった。下大静脈内の腫瘍も縮小したものの残存していた。

入院後経過: 2021年10月に後腹膜腫瘍摘除術および

下大静脈内腫瘍摘除術を施行した。手術は仰臥位全身麻酔、腹部正中切開で行った。腸管を授動し大動脈の左縁に沿って剥離を行い後腹膜腫瘍に到達した。左腎臓の内側縁および大動脈の後面の剥離を追加し、左腎動脈の下縁で摘出した。続いて両側の腎動静脈・下大静脈を確保し、大動静脈間と下大静脈右縁の腫瘍を可及的に一塊として摘出した。下大静脈内腫瘍は左腎静脈の下大静脈流入部より頭側に位置していたため、腫瘍と左腎静脈の間を斜め掛けに、加えて右腎動静脈をクランプして下大静脈壁の一部および下大静脈内腫瘍をメッツェンバウムで切離し摘出し、5-0 プロリン糸で縫合した。手術時間は4時間34分、出血量は662 mlであった。

術後ドレーンから乳びの流出を認めたが低脂肪食により改善した。術後5日の時点でhCGは測定感度以下となり、AFPも3.1 ng/mlまでさらに低下した。摘除標本の病理所見は後腹膜腫瘍および下大静脈内の腫瘍ともに壊死組織のみで生存がん細胞や奇形腫は認めなかった。Fig. 4に後腹膜腫瘍摘出標本の断面(a)および病理像(b~e)を示す。HE染色(4b, d)では壊死組織のみであり、hCG染色(4c, e)では壊死に陥った部分が陽性となっており、周囲はhCG陰性の線維化組織で被覆されていた。術後5カ月の経過で再発を認めていない。

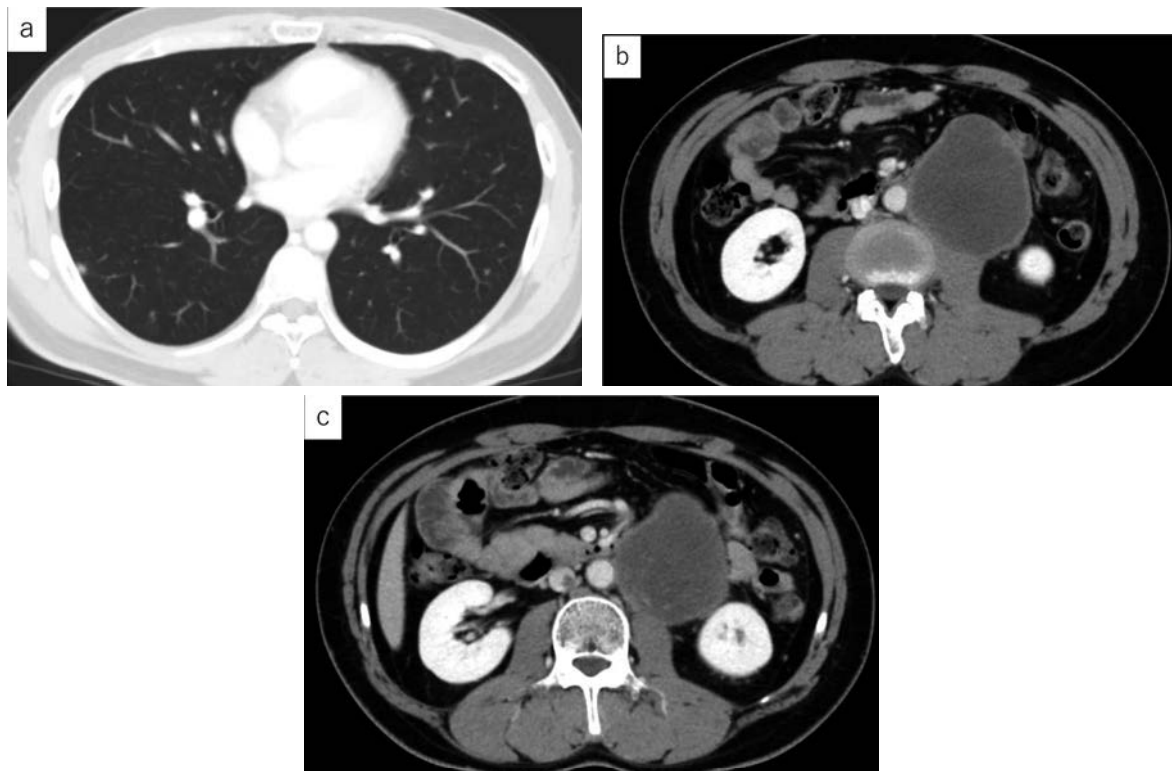


Fig. 3. Preoperative CT image. Multiple lung metastases (a), retroperitoneal tumor (b), and tumor in inferior vena cava (c).

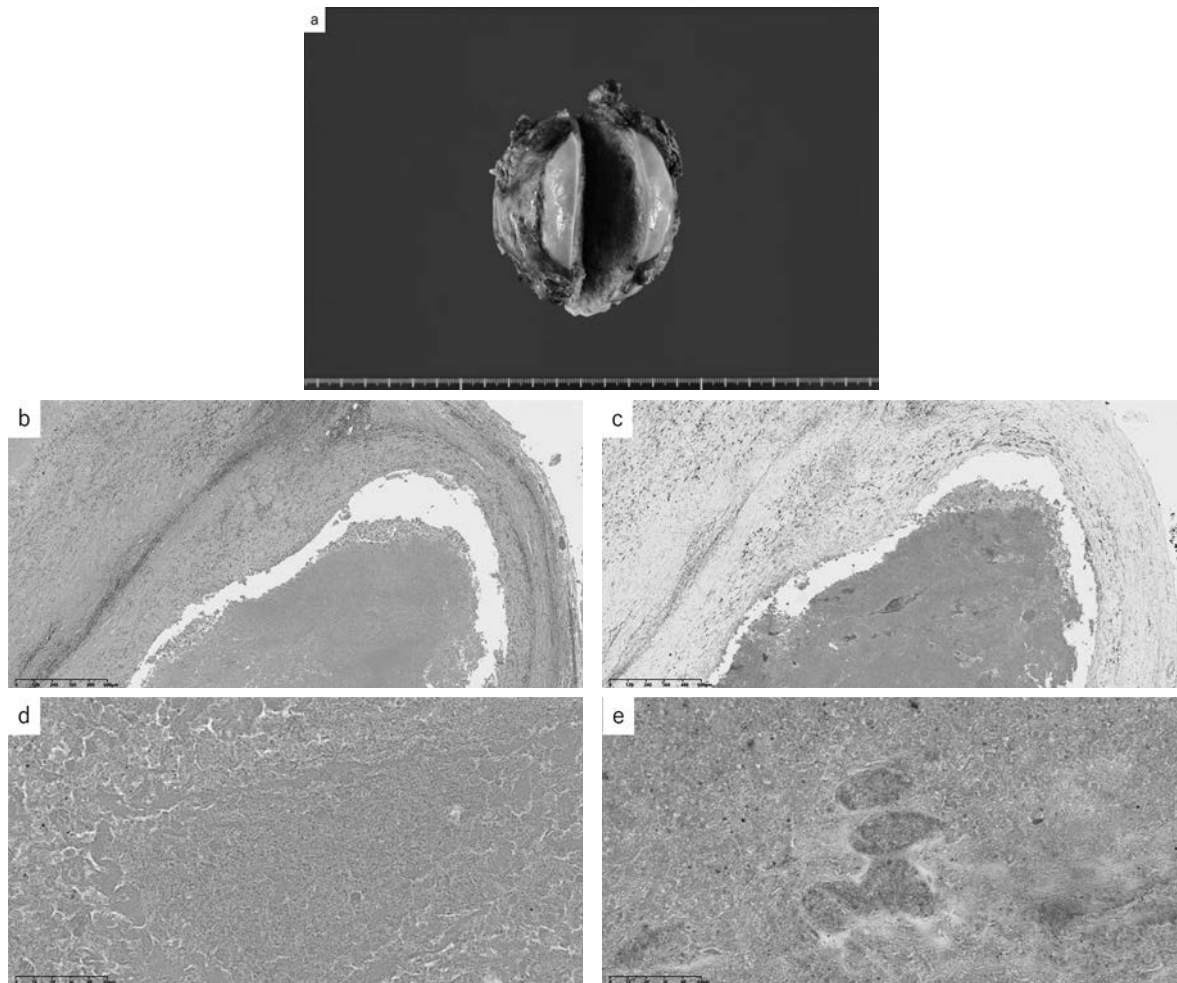


Fig. 4. Pathological images of resected retroperitoneal tumor. a. Tumor split image. b, c. Necrotic tissue inside fibrous tissue. HE stain (b) and hCG stain (c), original magnification $\times 40$. d, e. Center of necrotic tissue. HE stain (d) and hCG stain (e), original magnification $\times 400$.

考 察

本症例では救済化学療法施行後にhCGが正常化しなかったが、約2カ月の無治療経過観察でhCGが減衰し続けたため残存腫瘍の切除に踏み切った。術前のhCG値は8.2 IU/lであったが術後4日目に測定感度以下となった。切除検体は線維化組織に覆われた壊死組織であり、この壊死組織が免疫染色でhCG陽性であった。そのため壊死組織からの放出が血中hCG高値持続の原因と考えられた。

近年ではマーカー陽性手術が必要な症例が存在することが認知されつつある¹⁻⁵⁾が、負担の大きい治療であることから、その適応には慎重な判断が求められる。現在のところマーカー陽性手術の知見の大部分は精巣原発胚細胞腫に関するものである。初期の報告ではリンパ節転移、AFPのみ高値、完全切除可能例などが予後良好因子とされてきた¹⁻⁴⁾。ただ、症例数も少なく、切除対象となった転移巣も一定せず詳細な解析は不十分であった。

これに対してBeckらは後腹膜リンパ節郭清術に限定して112例の多数例を報告し、完全切除可能例に加えて、手術前のマーカー値の推移が重要であることを明らかにした⁵⁾。5年生存率で検討すると術前にAFPが上昇傾向であった症例が39%であったのに対して、プラトーであった症例が60%、下降中であった症例が86%であった。同様にhCGでは上昇中23%、プラトー60%、下降中93%とマーカーが下降傾向であった症例の予後が良好であった⁵⁾。

マーカー陽性手術に関して、本邦の精巣腫瘍診療ガイドライン（2015年版）では治療抵抗性腫瘍で救済化学療法後にマーカーが正常化しなくても、残存病変が限局し完全切除が可能な場合には検討しえるとされている⁶⁾。導入化学療法後のマーカー陽性手術については本邦のガイドラインでは記載はないが、欧州のガイドラインではマーカーが低値でプラトーあるいは緩徐に低下傾向を示す場合に適応可能としている⁷⁾。

自験例では約2カ月の経過観察でhCGが低下傾向を維持したことに加え、肺転移が消失し切除対象が後

腹膜原発巣のみであり, 完全切除可能と判断したことが手術適応の大きな判断根拠となった。

マーカー陽性手術では一定の割合で奇形腫のみ, 壊死組織のみの症例があることが報告されているが, 奇形腫や壊死組織からなぜ AFP や hCG が放出されるかについては十分明らかではない。一般的には切除標本に癌細胞が含まれない場合, 他部位に転移巣がある可能性やマーカーが偽陽性であった可能性を考慮する必要がある。しかし, これらの場合には術後にマーカーが陰性化しないと考えられる。これまでに報告されている機序としては奇形腫では嚢胞病変の内容液中の hCG や AFP が高値であった症例が報告され, このような症例では嚢胞内容液の血中の漏出が血中マーカー高値の原因と考えられている^{8,9)}。また奇形腫の腺管上皮からの AFP 産生も報告されている¹⁰⁾。理論的には嚢胞病変を伴う壊死組織であれば奇形腫と同じ機序が考えられる。これに対して, 壊死組織そのものから AFP や hCG が血中に放出される機序について検討した報告は検索したかぎり見当たらなかった。推測に留まるが, マーカーを産生する生残癌組織と同様に血中に放出されと考えられる。この場合, どの程度のマーカー減衰速度であれば壊死組織からの放出であるかが明らかになれば大変有用であるが, 現在のところそのような知見はない。自験例は, 壊死組織自体に hCG が残留する可能性を示した点で意義深いと考えられる。

以上, マーカー陽性手術について精巣原発胚細胞腫での知見を中心に述べた。性腺外胚細胞腫では De Latour らは縦隔原発の21例について報告している¹¹⁾。術前のマーカーは AFP 高値21例, hCG 高値3例であり, 摘出標本の病理は癌細胞62%, 奇形腫14%, 壊死のみ24%であった。癌細胞が残存した症例の5年生存率が19%なのに対して奇形腫または壊死であった症例は63%であり, 後者の予後が良好であった。

Radaideh らは縦隔原発35例 (内, AFP 高値32例, hCG 高値3例) について解析し, 病理は癌細胞68%, 奇形腫23%, 壊死のみ9%であった¹²⁾。一方で, 5年生存率は癌細胞が残存した症例で21%, 奇形腫または壊死のみの症例で18%と両者に差はなかった。著者らは奇形腫または壊死のみの症例の予後が悪い理由として, 他部位に転移巣が存在した可能性とともに摘出標本が大きいと病理学的に残存癌細胞を見落とした可能性を指摘している。したがって, マーカー陽性手術で大きな病変を摘出した場合には, 自験例のように免疫染色を行って腫瘍マーカーの産生組織に残存癌細胞がないか確認することが望ましいと考えられる。また他部位に転移巣が存在した可能性を念頭におき, 腫瘍マーカーの陰性化まで確認する必要がある。

結 語

化学療法後に hCG が正常化せずマーカー陽性手術を行ったところ, 病理が壊死組織のみで, かつ免疫染色で壊死組織が hCG 陽性であった胚細胞腫瘍の1例を報告した。

文 献

- 1) Wood DP, Herr HW, Motzer RJ, et al.: Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* **70**: 2354–2357, 1992
- 2) Murphy BR, Breedon ES, Donohue JP, et al.: Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* **11**: 324–329, 1993
- 3) Albers P, Ganz A, Hannig E, et al.: Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol* **164**: 381–384, 2000
- 4) Habuchi T, Kamoto T, Hara I, et al.: Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer* **98**: 1635–1642, 2003
- 5) Beck SD, Foster RS, Bihle R, et al.: Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol* **23**: 6149–6156, 2005
- 6) 精巣腫瘍診療ガイドライン2015年版, 日本泌尿器科学会, 金原出版
- 7) Krege S, Beyer J, Souchon R, et al.: European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European germ cell cancer consensus group (EGCCCG): part 2. *Eur Urol* **53**: 478–496, 2008
- 8) 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
- 9) Beck SD, Patel MI, Sheinfeld J, et al.: Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol* **171**: 168–171, 2004
- 10) Mostofi FK, Sesterhenn IA and Davis CJ: Anatomy and pathology of testis cancer. In *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Edited by Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU and Coffey DS. 2nd ed, pp 909–926, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000
- 11) De Latour B, Fadel E, Mercier O, et al.: Surgical outcomes in patients with primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumours and elevated post-chemotherapy serum tumour markers. *Eur J Cardiothorac Surg* **42**: 66–71, 2012
- 12) Radaideh SM, Cook VC, Kesler KA, et al.: Outcome

following resection for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ-cell tumors and rising serum tumor markers post-chemotherapy. *Ann Oncol* **21**: 804-807, 2010

(Received on August 29, 2022)
(Accepted on February 14, 2023)

Editorial Comment

腫瘍マーカー高値は全身に癌の残存があることを意味し、不完全切除と再発の危険が高いことが予測されるので、化学療法後手術の絶対的禁忌とされ、セカンドライン救済化学療法で治療されるべきであるとされてきました。一方で、腫瘍マーカーが高値でもプラトーが数週から数カ月にわたって続くのであれば壊死組織が吸収されている可能性があります。正常化せず低値安定の場合には、hCG なら正常化するか観察し、AFP なら残存腫瘍を摘除すべきであると言われていました。救済化学療法は腫瘍マーカーが上昇したときのみ施行するという原則に従えば、本症例も BEP の

4 コースで手術ができたと思われます。

この議論は古くから行われており、1998年のインディアナ大学の報告によれば、hCG が5万 IU/l を超える予後不良の41例において、4 コースの化学療法でhCG が正常化したのは1割しかないものの、半数で追加の治療なく NED を続けています¹⁾。こういった高リスクの症例は、ハイボリュームセンターで治療あるいは方針決定されることが重要です。本症例は大量化学療法も考慮されましたが、マーカーの動きをじっくり観察の上、hCG 高値でも手術を選択されて CR に持ちこまれていることに敬意を表します。

- 1) Zon RT, Nichols C and Einhorn LH: Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* **16**: 1294-1297, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1294. PMID: 9552028

神戸市立医療センター中央市民病院
川喜田睦司