

**Table 3** Univariate and multivariate analyses of prognostic factors using the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards model

Factors	n	Events		DFS				OS			
				Kaplan-Meier		Cox <sup>a</sup>		Kaplan-Meier		Cox <sup>a</sup>	
				5-year		HR	95% CI	5-year		HR	95% CI
				Recurrence	Death			DFS (%)	P <sup>b</sup>		
pT1 substage											
pT1a	20	1	1	100	0.41	1		100	0.58	1	
pT1c	67	8	6	85.9		0.73	0.068–17	87.6		0.34	0.012–9.4
Retroperitoneal lymphadenectomy											
Performed	69	7	5	89.2	0.78	1		91.3	0.48	1	
Not performed	18	2	2	88.5		0.37	0.015–3.1	87.2		0.72	0.018–9.6
First-line chemotherapy regimen											
Taxane and carboplatin	67	4	2	93.4	0.14	1		95.6	0.051	1	
Conventional cisplatin-based regimen	12	3	3	83.3		1.8	0.31–9.6	83.3		4.1	0.47–59
IGNC grouping											
Negative	68	2	1	98.3	<0.001	1		100	<0.001	1	
Positive	19	7	6	59.7		14	2.7–124	62.0		25	2.9–768

<sup>a</sup> Multivariate analysis using the Cox proportional hazards model adjusted for patient age and other factors

<sup>b</sup> Calculated using the univariate log-rank test

DFS, disease-free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

Cox proportional hazards model revealed no significant differences in this regard. The overall results of univariate and multivariate analyses adjusted for patient age and other factors indicated that only the IGNC grouping was significantly related to the prognosis.

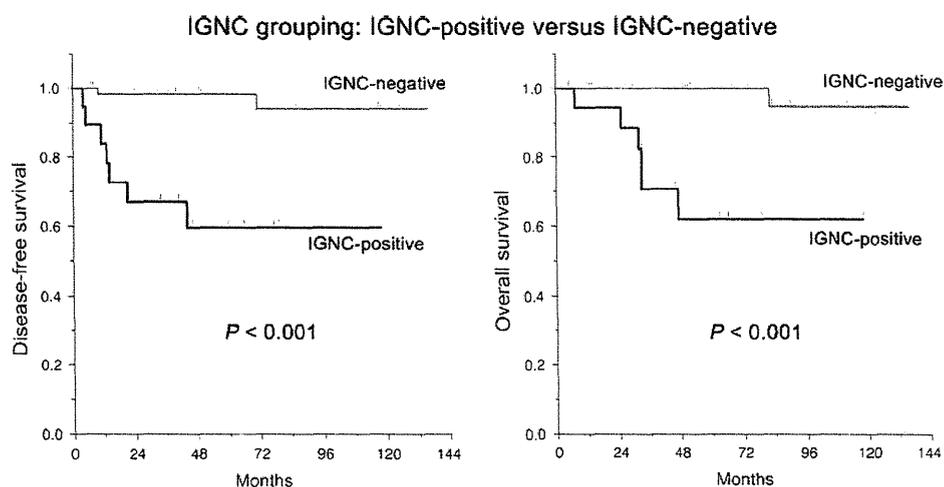
The screening values of IGNC identification were calculated. With respect to predicting lymph node involvement, the sensitivity was 66.7%, specificity was 84.8% and likelihood ratio was 4.4 (Fig. 3a). However, these results were not statistically significant. TICSs were available in 28 cases (32.2%). Among these cases, three (10.7%) were

identified to be IGNC-positive on TICSs, and all of them were identified to be IGNC-positive on PTSs. With respect to predicting IGNC identification on PTSs, the sensitivity of IGNC identification on TICSs was 50.0%, but the specificity was 100% (Fig. 3b).

**Discussion**

In the early stages of EOC, it is essential to accurately predict each patient’s prognosis and select appropriate

**Fig. 2** Prognostic analysis performed using the Kaplan-Meier method and log-rank test. IGNC, irregular giant nuclear cell



**Fig. 3 a** Screening value of IGNC identification for lymph node involvement. **b** Screening value of touch imprint cytology for histopathological IGNC identification. *P* values were calculated using Fisher’s exact test. IGNC, irregular giant nuclear cell

		Lymph node involvement		
		N1	N0	Total
IGNC	Positive	2	10	12
	Negative	1	56	57
Total		3	66	69

<b>Sensitivity</b>	66.7%
<b>Specificity</b>	84.8%
<b>Positive predictive value</b>	16.7%
<b>Negative predictive value</b>	98.2%
<b>Likelihood ratio</b>	4.4

**P = 0.076**

		IGNC on paraffin tissue sections		
		Positive	Negative	Total
IGNC on touch smears	Positive	3	0	3
	Negative	3	22	25
Total		6	22	28

<b>Sensitivity</b>	50.0%
<b>Specificity</b>	100%
<b>Positive predictive value</b>	100%
<b>Negative predictive value</b>	78.6%
<b>Likelihood ratio</b>	Not available

**P = 0.007**

treatment to avoid unnecessary invasive therapy and ensure a good outcome. Young et al. [6] suggested that women with low-risk cancers, defined as stage IA or IB, grade 1 or 2, or non-clear-cell histology, do not need further adjuvant therapy, and the currently used clinical therapeutic strategies are based on this approach [7, 8]. Moreover, the clinical implications of EOC grades are widely accepted with respect to non-clear-cell histology [9–11]. However, the grading of OCCC remains controversial. It is more difficult to grade OCCCs than other histological subtypes of EOCs because a single specimen contains various structures, and nuclear abnormalities tend to be moderate or severe. In the present study, we revealed the prognostic value of the presence of IGNCs in pT1 OCCC by employing a method that is easy to use in clinical practice.

The paclitaxel and carboplatin regimen is generally administered concomitantly to EOC patients as a first-line adjuvant chemotherapy [12]. The regimen is also prescribed to patients with OCCC [13, 14]. However, the efficacy of this therapy has not always been satisfactory in cases of OCCC [15]. In the present study, the 5-year recurrence rate was 1.7% in the IGNC-negative group, suggesting a very good prognosis for this group. Therefore, it seems doubtful that every tumor with a clear-cell histology belongs to a high-risk group and needs to be uniformly treated by adjuvant chemotherapy even in stage I cases. Omission of adjuvant chemotherapy should be considered for IGNC-negative tumors at stage I because they pose a low risk. In contrast, this therapeutic strategy was inappropriate for the IGNC-positive group, which was ascertained to be a very high-risk group.

Total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy are considered to be standard initial procedures. In addition, retroperitoneal lymphadenectomy is generally performed and is considered to have diagnostic value. However, its therapeutic value is controversial and there is no consensus on whether lymphadenectomy improves outcomes. Maggioni et al. [16] conducted a randomized study on the value of lymphadenectomy for treating patients with stage I and II EOC (*n*=268). Although the systemic lymphadenectomy group in their

study tended to have a better prognosis than the lymph node biopsy group, the difference was not significant. On the basis of the results of a large-scale non-randomized epidemiological survey (*n*=6,686), Chan et al. [17] suggested that lymphadenectomy for stage I disease improved survival in non-clear-cell EOC patients but not in OCCC patients. In a retrospective study (*n*=205), Suzuki et al. [18] concluded that patients with early-stage OCCC who underwent lymphadenectomy did not show a significant improvement in survival. Therefore, the therapeutic value of retroperitoneal lymphadenectomy in patients with early-stage OCCC remains unclear. Lymph node involvement is observed in approximately 5–8% of patients with pT1 OCCC [19, 20], which is lower than the rate of 13.7% observed for pT1 EOCs in general [21]. In the present study, lymph node involvement was detected in three of 87 (3.4%) pT1 cases and three of the 69 (4.3%) lymphadenectomy cases, but just one of the 57 (1.8%) IGNC-negative cases in which a lymphadenectomy was performed. Therefore, we questioned whether lymphadenectomy needs to be performed uniformly in patients with pT1 OCCC. The results of the present study suggest that lymph node involvement may be predicted by IGNC identification in patients with pT1 OCCC.

Our results for IGNC identification on TICSs suggest that if IGNCs are identified on TICSs, they will also be identified on PTSs. For example, in cases where a tumor is diagnosed as OCCC on the basis of intraoperative frozen-section pathological analysis [22, 23] or tumor cytology [24], we consider that IGNC identification by intraoperative touch imprint cytology can provide us with valuable clinical information that would aid the decision on whether excessively invasive operations can be avoided.

In renal cell carcinoma, Fuhrman et al. [25] found that the existence of large or irregular nuclei was associated with a poor prognosis. Subsequently, the prognostic value of the Fuhrman nuclear grading system has well been recognized. However, the interobserver reproducibility is not considered to be satisfactory because of the complexity of the four-tiered grading system [26–28]. In the present

study, we have proposed an easy and simplified stratification using identification of IGNCs for OCCC. We hope to carry out a prospective and larger-scale study to assess the interobserver reproducibility as well as consolidate the prognostic value of IGNCs in the future.

**Acknowledgments** The authors thank Prof. Zenya Naito (Department of Integrative Oncological Pathology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan) and Prof. Shin-ichi Tsuchiya (Division of Diagnostic Pathology, Nippon Medical School Hospital, Tokyo, Japan) for their pathological diagnostic review.

## References

1. Serov SF, Scully RE, Sobin LH (1973) Histological typing of ovarian tumors. In: International histological classification of tumors, no.9. Geneva: World Health Organization, p37–42
2. Chan JK, Teoh D, Hu JM et al (2008) Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 109:370–376
3. Konishi I (2008) Gynecologic oncology committee report [written in Japanese]. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 60:1001–1085
4. Lee KR, Tavassoli FA, Prat J et al (2003) Surface epithelial-stromal tumors. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds) WHO classification of tumours. IARC, Lyon, pp 117–145
5. Liu CQ, Sasaki H, Fahey MT et al (1999) Prognostic value of nuclear morphometry in patients with TNM stage T1 ovarian clear cell adenocarcinoma. *Br J Cancer* 79:1736–1741
6. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS et al (1990) Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 322:1021–1027
7. Trimbos JB, Schueler JA, van der Burg M et al (1991) Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early ovarian cancer. *Cancer* 67:597–602
8. Monga M, Carmichael JA, Shelley WE et al (1991) Surgery without adjuvant chemotherapy for early epithelial ovarian carcinoma after comprehensive surgical staging. *Gynecol Oncol* 43:195–197
9. Acta Obstet Gynecol Scand (1971) Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 50:1–7
10. Silverberg SG (2000) Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 19:7–15
11. Malpica A (2008) Grading of ovarian cancer: a histotype-specific approach. *Int J Gynecol Pathol* 27:175–181
12. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF (2003) Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 13:735–740
13. Utsunomiya H, Akahira J, Tanno S et al (2006) Paclitaxel-platinum combination chemotherapy for advanced or recurrent ovarian clear cell adenocarcinoma: a multicenter trial. *Int J Gynecol Cancer* 16:52–56
14. Sirichaisuthikorn D, Suprasert P, Khunamornpong S (2009) Clinical outcome of the ovarian clear cell carcinoma compared to other epithelial ovarian cancers when treated with paclitaxel and carboplatin. *Asian Pac J Cancer Prev* 10:1041–1045
15. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J et al (2000) Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 88:2584–2589
16. Maggioni A, Benedetti PP, Dell'Anna T et al (2006) Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 95:699–704
17. Chan JK, Munro EG, Cheung MK et al (2007) Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 109:12–19
18. Suzuki S, Kajiyama H, Shibata K et al (2008) Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in ovarian clear cell carcinoma patients? *Ann Oncol* 19:1284–1287
19. Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M et al (2000) Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol* 79:251–255
20. Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N et al (2006) Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. *Br J Cancer* 94:1369–1374
21. Ushijima K (2007) Management of retroperitoneal lymph nodes in the treatment of ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 12:181–186
22. Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R et al (2005) Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 96:1–9
23. Stewart CJ, Brennan BA, Hammond IG et al (2008) Intraoperative assessment of clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 27:475–482
24. Vrdoljak-Mozetic D, Stanković T, Krasević M et al (2006) Intraoperative cytology of clear cell carcinoma of the ovary. *Cytopathology* 17:390–395
25. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6:655–663
26. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N et al (2005) Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system. *Cancer* 103:68–75
27. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD et al (2007) Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 109:868–874
28. Novara G, Martignoni G, Artibani W et al (2007) Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 177:430–436

## 婦人科がん術後下肢リンパ浮腫を予防する鍵は 後腹膜開放と大腿ソケイ上リンパ節温存

東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科

佐々木 寛

婦人科悪性腫瘍においては、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌の頻度が多くこれらの疾患では根治術の一幹としてリンパ節郭清が通常行われている。子宮頸癌では骨盤内リンパ節郭清、子宮体癌では骨盤内or/and傍大動脈リンパ節郭清、さらに卵巣癌では傍大動脈骨盤内リンパ節郭清が施行されている。このため術後の下肢リンパ浮腫の発生はある頻度で起こり、それは、患者さんのQuality of lifeを損なう重大な術後合併症の一つである。

下肢リンパ浮腫の発生率は5.7～39.1%の報告がある<sup>1)4)</sup>。我が国でのまとまった報告は27.2%である<sup>4)</sup>が、欧米の平均発生率と大きな差はない。下肢リンパ浮腫予防の術式については古くはリンパ節郭清部分に大網をのせる報告がされていたが、大網の血管走行の関係からあまり有効な成果は報告されていない。その後、後腹膜の開放が提唱された。Historical controlを用いたphase II studyの報告がいくつかある。それらの結果では後腹膜の開放がリンパ嚢胞の出現頻度を下げ、その効果に基づいて下肢リンパ浮腫の発生頻度を低下させる<sup>3)</sup>。しかし、その効果は放射線照射により消失することが報告された<sup>3)</sup>。放射線治療は子宮頸癌で主に行われている。子宮体癌、卵巣癌に比し子宮頸癌における下肢リンパ浮腫の頻度が高いのは、放射線治療に伴うものである<sup>4)</sup>。後腹膜開放法は腸閉塞を引き起こすことがあったが、セプラフィルムの出現でその発生が予防できるようになり、我が国でも多くの施設で行うようになってきている。その効果は、下肢リンパ浮腫の発生頻度の約半分を減ずるようである。未だ無作為化試験がなされていないため、現在我々のグループが行ったランダム化臨床試験（後腹膜開放vs閉鎖、200症例エントリー終了）が2年半後に結果が出るのを待たなければならぬ。

リンパの流れから考案された下肢リンパ浮腫予防術式として、Abu-Rustumらの提唱した大腿ソケイ上リ

ンパ節温存法がある<sup>1)</sup>。下肢のリンパの1流路は、下肢リンパ流→ソケイリンパ節→大腿ソケイ上リンパ節→内、外腸骨リンパ節→総腸骨リンパ節→傍大動脈リンパ節→乳糜槽→胸管→鎖骨下静脈と流れていく。

大腿ソケイ上リンパ節は、もっとも末梢の外腸骨リンパ節であり、その特徴は

- ①下肢のリンパ液が集まり、下腹壁静脈の血管網や皮下組織内の細いリンパ管との連絡がある。
- ②リンパ管の分岐や脂肪組織が豊富なリンパ節群である。
- ③子宮頸癌のセンチネルリンパ節ではない。
- ④子宮頸癌では大腿ソケイリンパ節転移率は非常に低くかつ孤立転移がほとんどない。

以上の特色のあるリンパ節である。最近、晴山らの報告では子宮頸癌（98例）、体癌（116例）、卵巣癌（168例）で大腿ソケイリンパ節温存を行ったリンパ節郭清術は下肢リンパ浮腫を従来の郭清法に比し1/6に発生率を減ずることができた<sup>3)</sup>。晴山らの行った症例のリンパ管造影図を示す（図1）<sup>3)</sup>。大腿ソケイ上節が残り、リンパの流れがみられる。しかし、大腿ソケイリンパ節を温存することでリンパ節転移を取り残すことにならないかについての懸念がある術式である。多くの報告は子宮頸癌では孤立転移はなくまたセンチネルリンパ節でないことが確認されているため、適応が可能であると考えられる。一方子宮体癌や卵巣癌では、大腿ソケイ上リンパ節は転移が報告されているため、全例温存手術を行うことは熟慮が必要である。術中に迅速組織診で大腿ソケイ上リンパ節の他のリンパ節に転移がない時に温存することは可能と考えられる。たとえリンパ節転移があったとしても大腿ソケイ上リンパ節の転移頻度は1%程度である。さらに、大腿ソケイ上リンパ節温存により下肢リンパ浮腫の頻度は非温存37%、温存6.4%と低下することから（ $P < 0.0001$ ）、その効果と転移率の比較は利益が大いに優っており倫



図1

理的にも温存は妥当な術式と思われる。晴山らの報告では温存例で下肢蜂窩織炎は0% (0/140) で非温存例の12.7% (24/189) に比し蜂窩織炎も全く起きない利点もある<sup>5)</sup>。さらに、後腹膜開放と大腿ソケイ上リ

ンパ節の温存を同時に行うとリンパ節温存のみに比し約50%下肢リンパ浮腫が減ることから、両者は独立的效果がありかつ相加的であるものと考えられる<sup>5)</sup>。後腹膜開放法と大腿ソケイ上リンパ節の温存法は手術手技の点で極めて容易で誰にでもでき汎用性が高く、かつ経済的で侵襲性の少ない点から非常に有用な下肢リンパ浮腫予防術式と考えられる。現在、無作為化試験を企画しており数年後にはその効果がはっきりするものと考えられる。

## 文 献

- 1) Abu-Rustum NR et al: Gynecol Oncol, 103 (2), 2006.
- 2) Bergmark K et al: Gynecol Cancer, 16 (3), 2006.
- 3) Tanaka T et al: Int J Gynecol Cancer, 17 (2), 2007.
- 4) Tada H, Sasaki H et al: BMC Cancer, 9 (47), 2009.
- 5) 晴山 仁志, 臨床婦人科産科, in press, 2010.

## 婦人科がんに関する最近の話題

12. リンパ浮腫に関する  
新たな検討と試みい い だ や す し      さ さ き      ひろし  
飯田泰志\*・佐々木 寛\*

東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科\*

婦人科がん術後下肢リンパ浮腫が発現する高危険群の一つである子宮体癌で、傍大動脈および骨盤内リンパ郭清を同時に行った症例を対象とし、新術式の大腿鼠径部リンパ管・細静脈吻合術を8例に対して実施した。8例のうち3例(2例は術後より一過性に発現, 1例は術後50カ月より発現)にリンパ浮腫を認め、いずれも軽度であった。後腹膜腔でのリンパ管細静脈吻合は、術後下肢リンパ浮腫の出現を予防または発現までの期間を延長できる可能性が示唆された。

Key Words リンパ浮腫, リンパ管静脈吻合

リンパ浮腫とは、リンパ管やリンパ節の先天的の発育不全、または二次的な圧迫、狭窄、閉塞などによってリンパ流の阻害と減少のために生じた浮腫である。主として四肢にみられ、原因不明の原発性と原因が明らかな続発性に分けられる。リンパ浮腫の80%以上は続発性であり、続発性下肢リンパ浮腫のおもな原因は婦人科手術におけるリンパ節郭清である。婦人科がんにおけるリンパ郭清の範囲は、子宮頸癌では骨盤内、子宮体癌および卵巣癌では骨盤内から傍大動脈に及ぶ。婦人科がんにおけるリンパ節郭清の基本概念は血管を剥き出しながらリンパ節をすべて切除することである。リンパ浮腫は重症化すれば発赤、疼痛や蜂窩織炎などにより歩行障害を引き起こして日常生活を著しく妨げる。患者はQOLが低下し、またボディイメージを損ねることにより、精神的な苦痛を受ける。

がん治療の成績が向上する一方、このような術後の合併症を回避しQOLを向上させることは急務といえる。従来、下肢リンパ浮腫について術後治療は行われてきたが、効果の期待できる予防的な術式は確立されていないのが現状である。今回われわれは厚生労働省助成第3次がん克服10カ年戦略事業(QOL改善を目指した外科療法の開発)、下肢リンパ浮腫の予防手術(子宮体癌における大腿リンパ管・細静脈吻合による術後リンパ浮腫予防手術)について報告する。

## 方法

まず子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌にてリンパ郭清を受けた患者の下肢リンパ浮腫の発現状況および日常生活への影響を調査し、関与する高危険因子を分析し、改善策を後方視的に検討し

表1 患者背景 (694 症例・全例女性)

Clinical characteristics	Ovarian cancer	Cervical cancer	Endometrial cancer
Total no. patients	135	258	301
Age (years)			
Median	51	49	57
Range	15-79	23-80	19-80
FIGO stage (N ; %)			
I	64 (47.4)	171 (66.3)	196 (65.1)
II	11 (8.2)	76 (29.5)	27 (9.0)
III-IV	60 (44.4)	11 (4.3)	75 (24.9)
Unknown	—	—	3 (1.0)
Surgical procedure (N ; %)			
Retroperitoneal			
Closing	80 (59.3)	184 (71.3)	205 (68.1)
Opening	32 (23.7)	16 (6.2)	33 (11.0)
—	23 (17.0)	58 (22.5)	63 (20.9)
Omentectomy			
+	87 (64.4)	0 (0.0)	25 (8.3)
—	48 (35.6)	258 (100.0)	276 (91.7)
Enterectomy			
+	9 (6.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
—	126 (93.3)	257 (99.6)	301 (100.0)
Salpingo-oophorectomy			
Unilateral	18 (13.3)	34 (13.2)	38 (12.6)
Bilateral	108 (80.0)	133 (51.6)	203 (67.4)
—	9 (6.7)	91 (35.3)	60 (19.9)
Pelvic lymph node dissection			
+	133 (98.5)	252 (97.7)	295 (98.0)
—	2 (1.5)	6 (2.3)	6 (2.0)
Para-aortic lymph node dissection			
+	71 (52.6)	28 (10.9)	66 (21.9)
—	64 (47.4)	230 (89.1)	235 (78.1)
Hysterectomy			
Total	93 (68.9)	6 (2.3)	112 (37.2)
Modified radical	31 (23.0)	18 (7.0)	150 (49.8)
Radical	3 (2.2)	230 (89.1)	39 (13.0)
—	8 (5.9)	4 (1.6)	0 (0.0)
Chemotherapy (N ; %)			
Neo-adjuvant chemotherapy			
+	9 (6.7)	20 (7.8)	6 (2.0)
—	126 (93.3)	238 (92.2)	295 (98.0)
Adjuvant chemotherapy			
+	111 (82.2)	62 (24.0)	119 (39.5)
—	24 (17.8)	196 (76.0)	182 (60.5)
Radiotherapy (N ; %)			
Pre-operative radiation			
+	0 (0.0)	6 (2.3)	0 (0.0)
—	135 (100.0)	252 (97.7)	301 (100.0)
Post-operative radiation			
+	1 (0.7)	107 (41.5)	29 (9.6)
—	134 (99.3)	151 (58.5)	272 (90.4)

た。対象は1997年1月1日～1998年12月31日の2年間で、組織学的に証明された子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌例で、後腹膜リンパ節郭清施行例かつ手術時にほかの活動性悪性腫瘍がない例とした。10施設で登録症例は717例、除外症例は23例（除外症例の内訳は対象癌腫以外7例、重複癌9例、リンパ郭清なし7例）、解析症例は694例（子宮頸癌258例、子宮体癌301例、卵巣癌135例）であった。調査項目は年齢、FIGO臨床進行期、転移の有無、妊娠回数、分娩回数、術後病理組織診断、骨盤内残存病変の有無、手術式（傍大動脈リンパ郭清と骨盤内リンパ節郭清の有無、大網切除の有無、子宮の切除法すなわち単純、準広汎、広汎子宮全摘、後腹膜の開放または閉鎖）、術前後の化学療法または放射線療法の有無である（表1）。リンパ浮腫の発現頻度は27.2%（189/694例）であった。リンパ浮腫の発現時期は、一時的なリンパ浮腫の発現が平均2.6カ月であったのに対し、永続的なリンパ浮腫の発現は平均9.7カ月で両者間に統計学的有意差を認めた。また両側性リンパ浮腫は片側性リンパ浮腫に比較し、有意に早期に発現した（表2）。リンパ浮腫発現に関与する危険因子は、卵巣癌では傍大動脈リンパ節郭清、子宮頸癌および子宮体癌では術後の放射線治療であった（表3）。高危険群は子宮頸癌および子宮体癌で傍大動脈リンパ節郭清あるいは/および術後放射線療法を受けた例であった（表4）。傍大動脈リンパ節郭清と術後放射線治療との比較では、後者のほうがリンパ浮腫の

頻度が高いが、リンパ管と血管を吻合後、放射線治療を行うと吻合部が機能しない可能性がある。このため対象は上記の高危険群のうち子宮体癌の患者で子宮摘出術とともに骨盤内リンパ節郭清および傍大動脈リンパ節郭清を施行する必要がある患者で、かつ本人より文書による同意が得られた患者とした。

子宮体癌で単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、傍大動脈リンパ節および骨盤内リンパ郭清後、傍大動脈リンパ節領域の後腹膜を閉鎖する。骨盤内の後腹膜は開放とし、マイクロサージャリー用顕微鏡下で鼠径部腹壁の下腹壁静脈の分岐で直径1.5mm程度の細静脈を1cmの長さで遊離、鼠径上リンパ節のリンパ管で最も太くリンパ流の良好のリンパ管を選び、これと遊離した細静脈の吻合を1または2本行った。リンパ管と静脈の口径が近い場合は端々吻合を行い、リンパ管が細い場合は sleeve anastomosis を行った（図1, 2）。ほかのリンパ管は結紮

表2 発現頻度・様式・部位・発生時期

Form/Site	No. of pts.	Months from an operation to incidence (Median)	P
Fugitive	93	2.6 M	0.001
Continuous	87	9.7 M	
Bi-lateral legs	69	3.9 M	0.031
Hemi-lateral leg	111	6.7 M	

\*Wilcoxon test

頻度 189/694例 27.2%

表3 リンパ浮腫発現に関与する危険因子：多変量解析

Origins of cancer	Factor	Category	OR	95%CI	P
Ovary	Para-aortic lymph node dissection	-	1.00	1.11-6.78	0.029
		+	2.75		
Uterus	Post-operative radiotherapy	-	1.00	1.08-2.46	0.019
		+	1.63		

\*Logistic regression model

表4 リンパ浮腫発現に関する危険群分類

Origins of cancer	Post-operative radiotherapy	Para-aortic lymphnode dissection	No. of pts.	OR	95%CI	Risk
Ovary	-/+	-	64	1.00	-	Low
	-/+	+	71	2.75	1.11-6.77	Int.
Cervix	-	-	132	2.15	0.93-4.99	Int.
	-	+	19	4.08	1.24-13.43	High
	+	-	98	4.06	1.74-9.48	High
Endometrium	+	+	9	5.60	1.24-25.32	High
	-	-	212	2.39	1.07-5.34	Int.
	-	+	60	3.24	1.29-8.13	High
	+	-	23	3.73	1.20-11.60	High
	+	+	6	3.50	0.55-22.30	High

Int. : Intermediate

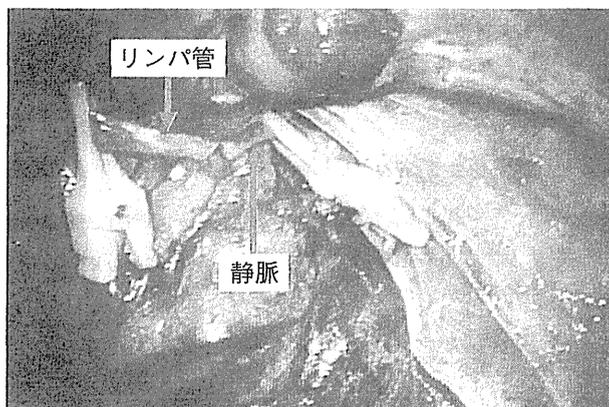


図1 リンパ管・静脈吻合

下腹壁静脈の分枝か周囲の腹壁の静脈でリンパ管と口径が近いものを選択し吻合

した<sup>1)</sup>。全症例の経過観察期間は52～66カ月(平均59.75カ月)であった。定期的に下肢周囲測定を行い、リンパ浮腫の重症度分類は国際リンパ学会の分類を用いた<sup>2)</sup>。

## 結果

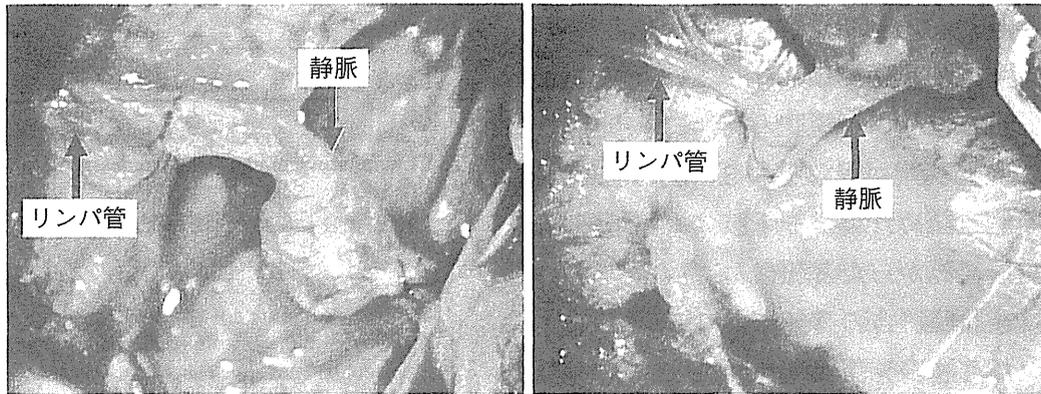
大腿鼠径部リンパ管・細静脈吻合術を8例に対して実施した。患者の年齢は35～61(中央値48)歳、performance statusはいずれも0であった。臨床病期はI期5例、III期3例、組織型は癌肉腫1例、類内膜腺癌7例であった。術後に

化学療法を施行した例は4例、ホルモン療法を施行した例は2例であった。8例中7例は上記術式を完遂できたが、ほかの1例は、左側は上記術式を行うことができたが、右側は骨盤内リンパ郭清時、鼠径部腹壁静脈の損傷が強く、右側リンパ管2本は外腸骨静脈に直接吻合した。吻合に要した時間は90～205分間であった。その術式に伴う出血はなく、血液がリンパ管に逆流することはなかった。リンパ管細静脈吻合ができた8例のうち3例(2例は術後より一過性に発現、1例は術後50カ月より発現)にリンパ浮腫を認め、いずれも軽度(Grade 1)であった(表4)。

## 考察

今回の後方視的解析で従来の報告<sup>3)4)</sup>にもあるように、放射線治療が術後下肢リンパ浮腫の危険因子であることが確認された。また新たにリンパ節郭清の範囲が広範囲に及ぶことが下肢リンパ浮腫の危険因子であることが示された。子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌のすべてでリンパ節郭清を骨盤内に加えて傍大動脈領域まで行うと、下肢リンパ浮腫の発現は増加傾向であった。

われわれは下肢リンパ浮腫の予防法の1つと



リンパ管と静脈端々吻合

リンパ管が細い場合は sleeve anastomosis

図2 リンパ管・静脈吻合

表5

Case	Age	PS	Stage	Histology	Medical therapy	Type of Anastomosis				Lymphedema		Survival
						Right Suprainguinal		Left Suprainguinal		Right	Left	
						External	Internal	External	Internal			
1	59	0	III a	CS	IAP	E to S	E to E	E to E	E to E	Grade I	(-)	Alive, NED at 66mo
2	49	0	I a	EAD G1	MPA	E to E	E to E	E to E	E to E	(-)	(-)	Alive, NED at 65mo
3	50	0	III c	EAD G2	AP	E to E	E to E	E to E	Sleeve	(-)	(-)	Alive, NED at 62mo
4	58	0	I a	EAD G1	MPA	E to E	E to E	E to E	E to E	(-)	(-)	Alive, NED at 60mo
5	61	0	I b	EAD G1	-	E to E	E to E	E to E	E to E	Grade I	(-)	Alive, NED at 59mo
6	35	0	III c	EAD G3	AP	E to E	E to E	E to E	E to E	(-)	Grade I	Alive, NED at 57mo
7	59	0	I a	EAD G3	AP	E to E	E to E	E to E	Sleeve	(-)	(-)	Alive, NED at 57mo
8	42	0	I a	EAG G1	-	E to E	Sleeve	E to E	E to E	(-)	(-)	Alive, NED at 52mo

PS : Performance status, CS : carcinosarcoma, EAD : endometrioid adenocarcinoma, IAP : ifosfamide, farmorubicin, cisplatin, MPA : medroxyprogesterone acetate, AP : adriamycin, cisplatin, NED : no evidence of disease, E to E : end to end Lymphaticovenous anastomosis, sleeve : sleeve anastomosis, E to S : end to side Lymphaticovenous anastomosis

して婦人科がんの術式を工夫することで、術後リンパ浮腫を減らすことができるのではないかと考えた。リンパ管・静脈吻合術の Phase II Study はまだ研究が進行中であるが、長期間経過観察できた8例中の3例(2例は術後より一過性に発現, 1例は術後50カ月より発現)でリンパ浮腫が認められた。後方視的解析を行った子宮体癌の傍大動脈から骨盤内リンパ節郭清例の下肢リンパ浮腫の発現頻度は約27%であるが、下肢リンパ浮腫の程度はみために明らかな Grade II 以上であったことが予想される。Phase

II Study では下肢を測定するなど、後方視的解析に比較し下肢リンパ浮腫の判定をより厳密に行っている。また、術後の経過観察期間も後方視的解析は3年間であるのに対し、Phase II Study ではより長期間であるため、単純に両者を比較することはできないが、後腹膜腔でのリンパ管・細静脈吻合は、術後下肢リンパ浮腫の出現を予防、または発現までの期間を延長できる可能性が示唆された。

また、リンパ節郭清後に後腹膜を開放することで下肢リンパ浮腫の発現を減少することがで

きるとの報告がある。術後リンパ嚢胞の有無が下肢リンパ浮腫の発現に關与している可能性があり、児玉らはリンパ嚢胞の有無により下肢リンパ浮腫の発現率がそれぞれ35.0%、12.3%とリンパ嚢胞を認めた場合、下肢リンパ浮腫の発現率が有意に高かったと報告している。さらに児玉らは後腹膜縫合の有無によりリンパ嚢胞、下肢リンパ浮腫の発現頻度を比較し、後腹膜縫合を行わなかった群でともに低かったと報告している<sup>5)</sup>。同様に田中らも腹膜閉鎖群、開放群でリンパ浮腫の発現頻度を比較し、それぞれ51.0%、25.0%と開放群で有意に低かったと報告している<sup>3)</sup>、このように後腹膜の開放はリンパ嚢胞の発現率を減じ、さらには下肢リンパ浮腫の発現率を減ずる可能性がある。しかし、これらの報告はいずれも historical control との比較であり、まだ十分な evidence はない。われわれはこれを検証するため現在、無作為試験を進

行中である。

## ● 文 献

- 1) Takeishi M, Kojima M, K Mori, et al : Primary Intrapelvic Lymphaticovenular Anastomosis Follow Lymph Node Dissection. *Annals of Plastic Surgery* 2006 ; 57 : 300-304.
- 2) 春田祥治 : 産婦人科術後の浮腫 *Vascular Lab* 2008 ; 5 : 537-544.
- 3) Tanaka T, Ohki N, Kojima A, et al : Radiotherapy negates the effect of retroperitoneal nonclosure for prevention of lymphedema of the legs following pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancies : an analysis from a question aire surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 460-464.
- 4) Tada H, Teramukai S, Sasaki H, et al : Risk factors lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer* 2009 ; 9 : 47-52.
- 5) 児玉省二, 萬歳千秋, 富田雅俊・他 : 婦人科悪性腫瘍手術における骨盤腹膜無縫合法の検討 *日本産科婦人科学会北陸連合地方部会誌* 2004 ; 32 : 23.

## 著者連絡先

〒105-8461

東京都港区西新橋3-25-8

東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科

飯田泰志



## いやされない傷 — 児童虐待と傷ついていく脳 —

熊本大学大学院医学薬学研究部小児発達社会学助教授 友田明美 著

● B5判・120頁・2色刷・定価3,990円(本体3,800円)税5% ISBN4-7878-1503-2

● “児童虐待”という強烈なストレスを受けることによって残る“こころの傷”が、脳に形態的变化・ダメージを及ぼし、大人になってからも様々な精神的トラブルを引き起こすという事実を豊富なデータと共にわかりやすく解説。虐待を知り、理解するための基礎知識も非常に充実。

診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

http://www.shindan.co.jp/ E-mail:eigyobu@shindan.co.jp

## 各 論

## 下肢リンパ浮腫予防手術

佐々木 寛\* 飯田 泰志\*

従来、リンパ浮腫の治療は術後に行われ、効果の期待できる予防手術は確立されていない。われわれは下肢リンパ浮腫予防手術としてリンパ管静脈吻合術を行った。子宮体癌で傍大動脈および骨盤内リンパ節郭清を同時に行った8症例を対象とした。8例のうち3例(2例は術後より一週性に発現, 1例は術後50カ月より発現)にリンパ浮腫を認め、いずれも軽度であった。後腹膜腔でのリンパ管細静脈吻合は、術後下肢リンパ浮腫の出現を予防または発現までの期間を延長できる可能性が示唆された。

## はじめに

リンパ浮腫はリンパ液が皮下組織に貯留した状態で主として四肢にみられる。リンパ管やリンパ節の先天的な発育不全による原発性(先天性)と二次的な圧迫, 狭窄, 閉塞などによる続発性(後天性)に大別される。リンパ浮腫の80%以上は続発性であり, 続発性下肢リンパ浮腫の主な原因は婦人科がん手術におけるリンパ節郭清である。婦人科がん手術におけるリンパ節郭清は子宮頸癌では骨盤内, 子宮体癌および卵巣癌では骨盤内から傍大動脈に及び, 血管を剥き出しながらリンパ節をすべて切除する。

リンパ浮腫は重症化すれば発赤, 疼痛や蜂窩織炎などにより歩行障害を引き起こし, 日常生活を著しく妨げる。またボディイメージを損ねることにより, 精神的な苦痛も伴う。われわれの調査において婦人科がん術後の下肢リンパ

浮腫の発生頻度は27.2%と高率であるにもかかわらず, 効果の期待できる予防的な術式は確立されていないのが現状である。がん治療の成績が向上する一方, このような術後の合併症を回避しQOLを向上させることは急務といえる。われわれはリンパ浮腫の外科的治療法の一つである「リンパ管・細静脈吻合術」を予防的な観点からリンパ節郭清と同時に実施することにより, リンパ浮腫の発生自体を抑制できるのではないかと考えた。

## I. 症 例

子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌にてリンパ節郭清を受けた患者の下肢リンパ浮腫の発現状況および日常生活への影響を調査, 分析しリンパ浮腫の高危険因子, および改善策を後方視的に検討した。対象は1997年1月1日~1998年12月31日の2年間で組織学的に証明された子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌で後腹膜リンパ節郭清施行例かつ手術時に他の活動性悪性腫瘍がない例とした。10施設で登録症例は717例, 除外症

\*Hiroshi SASAKI, Yasushi IIDA  
東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科  
〒277-8567 柏市柏下163-1

表 1 患者背景 (694 症例・全例女性)

Clinical characteristics	Ovarian cancer	Cervical cancer	Endometrial cancer
Total no. patients	135	258	301
Age (years)			
Median	51	49	57
Range	15~79	23~80	19~80
FIGO stage (N ; %)			
I	64 (47.4)	171 (66.3)	196 (65.1)
II	11 (8.2)	76 (29.5)	27 (9.0)
III~IV	60 (44.4)	11 (4.3)	75 (24.9)
Unknown	—	—	3 (1.0)
Surgical procedure (N ; %)			
Retroperitoneal			
Closing	80 (59.3)	184 (71.3)	205 (68.1)
Opening	32 (23.7)	16 (6.2)	33 (11.0)
—	23 (17.0)	58 (22.5)	63 (20.9)
Omentectomy			
+	87 (64.4)	0 (0.0)	25 (8.3)
—	48 (35.6)	258 (100.0)	276 (91.7)
Enterectomy			
+	9 (6.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
—	126 (93.3)	257 (99.6)	301 (100.0)
Salpingo-oophorectomy			
Unilateral	18 (13.3)	34 (13.2)	38 (12.6)
Bilateral	108 (80.0)	133 (51.6)	203 (67.4)
—	9 (6.7)	91 (35.3)	60 (19.9)
Pelvic lymph node dissection			
+	133 (98.5)	252 (97.7)	295 (98.0)
—	2 (1.5)	6 (2.3)	6 (2.0)
Para-aortic lymph node dissection			
+	71 (52.6)	28 (10.9)	66 (21.9)
—	64 (47.4)	230 (89.1)	235 (78.1)
Hysterectomy			
Total	93 (68.9)	6 (2.3)	112 (37.2)
Modified radical	31 (23.0)	18 (7.0)	150 (49.8)
Radical	3 (2.2)	230 (89.1)	39 (13.0)
—	8 (5.9)	4 (1.6)	0 (0.0)
Chemotherapy (N ; %)			
Neo-adjuvant chemotherapy			
+	9 (6.7)	20 (7.8)	6 (2.0)
—	126 (93.3)	238 (92.2)	295 (98.0)
Adjuvant chemotherapy			
+	111 (82.2)	62 (24.0)	119 (39.5)
—	24 (17.8)	196 (76.0)	182 (60.5)
Radiotherapy (N ; %)			
Pre-operative radiation			
+	0 (0.0)	6 (2.3)	0 (0.0)
—	135 (100.0)	252 (97.7)	301 (100.0)
Post-operative radiation			
+	1 (0.7)	107 (41.5)	29 (9.6)
—	134 (99.3)	151 (58.5)	272 (90.4)

(文献 4 より引用)

表2 発現頻度・様式・部位・発生時期

頻度 189/694例 27.2%

Form/Site	No. of pts.	Months from an operation to incidence (Median)	p*
Fugitive	93	2.6 M	0.001
Continuous	87	9.7 M	
Bi-lateral legs	69	3.9 M	0.031
Hemi-lateral leg	111	6.7 M	

\*: Wilcoxon test

表3 リンパ浮腫発現に関する危険群分類

Origins of cancer	Post-operative radiotherapy	Para-aortic lymphnode dissection	No. of pts.	OR	95% CI	Risk
■ Ovary	-/+	-	64	1.00	—	Low
	-/+	+	71	2.75	1.11~6.7	Int.
■ Cervix	-	-	132	2.15	0.93~4.99	Int.
	-	+	19	4.08	1.24~13.43	High
	+	-	98	4.06	1.74~9.48	High
	+	+	9	5.60	1.24~25.32	High
■ Endometrium	-	-	212	2.39	1.07~5.34	Int.
	-	+	60	3.24	1.29~8.13	High
	+	-	23	3.73	1.20~11.60	High
	+	+	6	3.50	0.55~22.30	High

Int.: Intermediate

例は23例（除外症例の内訳は対象癌腫以外7例，重複癌9例，リンパ節郭清なし7例），解析症例は694例（子宮頸癌258例，子宮体癌301例，卵巣癌135例）であった。調査項目は年齢，FIGO臨床進行期，転移の有無，妊娠回数，分娩回数，術後病理組織診断，骨盤内残存病変の有無，手術式（傍大動脈リンパ郭清と骨盤内リンパ節郭清の有無，大網切除の有無，子宮の切除法すなわち単純，準広汎，広汎子宮全摘，後腹膜の開放または閉鎖），術前後の化学療法または放射線療法の有無である（表1）。

リンパ浮腫の観察期間は3年間とした。リンパ浮腫の発現頻度は27.2%（189/694例）で，発現時期は一時的なリンパ浮腫の発現が平均2.6

カ月であったのに対し，永続的なリンパ浮腫の発現は平均9.7カ月で両者間に統計学的有意差を認めた。また両側性リンパ浮腫は片側性リンパ浮腫に比較し，有意に早期に発現した（表2）。リンパ浮腫発現の高危険群は，子宮頸癌および子宮体癌で傍大動脈リンパ節郭清あるいは/および術後放射線療法を行った群であった（表3）。傍大動脈リンパ節郭清群と術後放射線治療群との比較では，後者のほうがリンパ浮腫の頻度が高いが，リンパ管と静脈を吻合後，放射線治療を行うことで吻合部が機能しない可能性が予測された。このため，対象は上記の高危険群のうち子宮体癌の患者で子宮摘出術とともに骨盤内リンパ節郭清および傍大動脈リンパ節郭清

を施行する必要がある患者で、かつ本人の文書による同意が得られた患者とした。

## II. 方 法

子宮体癌で単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、傍大動脈リンパ節および骨盤内リンパ節郭清後、傍大動脈リンパ節領域の後腹膜を閉鎖する。骨盤内の後腹膜は縫合せずに開放とし、マイクロサージャリー用顕微鏡下で鼠径部腹壁の下腹壁静脈の分岐で直径 1.5 mm 程度の細静

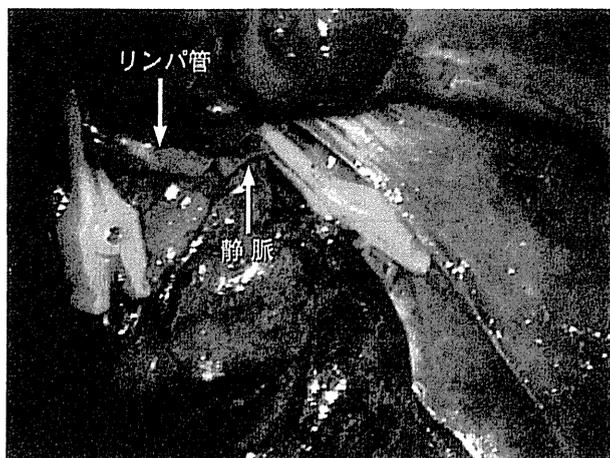


図 1

下腹壁静脈の分岐か周辺の腹壁の静脈でリンパ管と口径が近いものを選択し吻合。

(文献 1 より引用)

脈を 1 cm の長さで遊離する。鼠径上リンパ節のリンパ管で最も太くリンパ流の良好なリンパ管を選び、これと遊離した細静脈の吻合を 1 または 2 本行った。リンパ管と静脈の口径が近い場合は端々吻合を行い、リンパ管が細い場合は sleeve anastomosis を行った (図 1, 2)。他のリンパ管は結紮した<sup>1)</sup>。全症例の経過観察期間は 52~66 カ月 (平均 59.75 カ月) であった。定期的下肢周囲測定を行い、リンパ浮腫の重症度分類は国際リンパ学会の分類を用いた<sup>2)</sup>。

## III. 結 果

大腿鼠径部リンパ管・細静脈吻合術を 8 例に対して実施した。患者の年齢は 35~61 (中央値 48) 歳, performance status はいずれも 0 であった。臨床病期は I 期 5 例, III 期 3 例, 組織型は癌肉腫 1 例, 類内膜腺癌 7 例であった。術後に化学療法を施行した例は 4 例, ホルモン療法を施行した例は 2 例であった。8 例中 7 例は上記術式を完遂できたが, 他の 1 例は, 左側は上記術式を行うことができたが, 右側は骨盤内リンパ郭清時, 鼠径部腹壁静脈の損傷が強く, 右側リンパ管 2 本は外腸骨静脈に直接吻合した。吻合に要した時間は 90~205 分間であった。その術式に伴う出血はなく, 血液がリンパ管に逆流

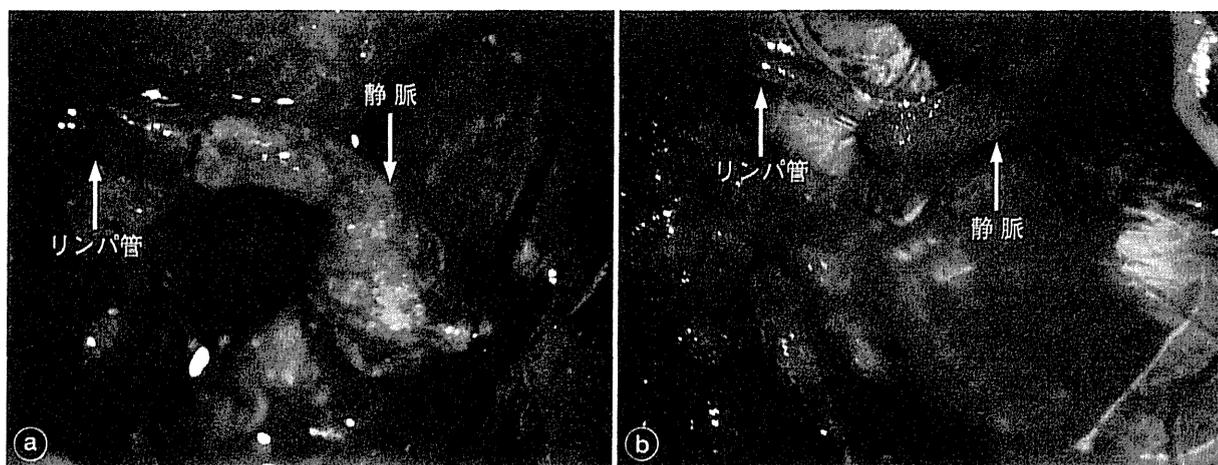


図 2

㊶リンパ管と静脈端々吻合, ㊷リンパ管が細い場合には sleeve anastomosis.

(文献 1 より引用)

表 4

Case	Age	PS	Stage	Histology	Medical therapy	Type of Anastomosis				Lymphedema		Survival
						Right		Left		Right	Left	
						Suprainguinal External	Suprainguinal Internal	Suprainguinal External	Suprainguinal Internal			
1	59	0	III a	CS	IAP	E to S	E to E	E to E	E to E	Grade I	(-)	Alive, NED at 66mo
2	49	0	I a	EAD G1	MPA	E to E	E to E	E to E	E to E	(-)	(-)	Alive, NED at 65mo
3	50	0	III c	EAD G2	AP	E to E	E to E	E to E	Sleeve	(-)	(-)	Alive, NED at 62mo
4	58	0	I a	EAD G1	MPA	E to E	E to E	E to E	E to E	(-)	(-)	Alive, NED at 60mo
5	61	0	I b	EAD G1	—	E to E	E to E	E to E	E to E	Grade I	(-)	Alive, NED at 59mo
6	35	0	III c	EAD G3	AP	E to E	E to E	E to E	E to E	(-)	Grade I	Alive, NED at 57mo
7	59	0	I a	EAD G3	AP	E to E	E to E	E to E	Sleeve	(-)	(-)	Alive, NED at 57mo
8	42	0	I a	EAG G1	—	E to E	Sleeve	E to E	E to E	(-)	(-)	Alive, NED at 52mo

PS : Performance status. CS : carcinosarcoma. EAD : endometrioid adenocarcinoma. IAP : ifosfamide, farmorubicin, cisplatin. MPA : medroxyprogesterone acetate. AP : adriamycin, cisplatin. NED : no evidence of disease. E to E : end to end Lymphaticovenous anastomosis. sleeve : sleeve anastomosis. E to S : end to side Lymphaticovenous anastomosis.

することはなかった。リンパ管細静脈吻合ができた8例のうち3例(2例は術後より一過性に発現, 1例は術後50カ月より発現)にリンパ浮腫を認めたが、いずれも軽度(Grade I)であった(表4)。

#### IV. 考 察

今回の後方視的解析で、従来の報告<sup>3,4)</sup>もあるように放射線治療が術後下肢リンパ浮腫の危険因子であることが確認された。また、新たにリンパ節郭清の範囲が広範囲に及ぶことが下肢リンパ浮腫の危険因子となることが示された。子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌のすべてでリンパ節郭清を骨盤内に加えて傍大動脈領域まで行うと、下肢リンパ浮腫の発現は増加傾向であった。

リンパ管・静脈吻合術を行い長期間経過観察できた8例中の3例(2例は術後より一過性に発現, 1例は術後50カ月より発現)でリンパ浮腫が認められた。後方視的解析では子宮体癌で傍大動脈から骨盤内リンパ節郭清例の下肢リンパ浮腫の発現頻度は約34%であった。重症度は見た目には明らかなGrade II以上であったことが予想される。リンパ管・静脈吻合術後患者は下肢を測定するなど、後方視的解析に比較し

下肢リンパ浮腫の判定をより厳密に行っている。また術後の経過観察期間も後方視的解析の3年間に比較し、より長期間であるため単純に両者を比較することはできないが、後腹膜腔でのリンパ管・細静脈吻合は、術後下肢リンパ浮腫の出現を予防、または発現までの期間を延長できる可能性が示唆された。

また、従来リンパ節郭清後は後腹膜を縫合し閉鎖するのが一般的であったが、最近では多くの研究で感染/発熱の発現、鎮痛/麻酔の量、腸機能の回復、術後の入院期間、そして癒着形成を含む他の術後成績に差異がないことが報告され、後腹膜を無縫合にする症例が増えている。本術式でも骨盤内の後腹膜は無縫合である。後腹膜無縫合はリンパ嚢胞の発現率を減じ、さらには下肢リンパ浮腫の発現率を減ずる可能性がある。児玉らはリンパ嚢胞の有無により下肢リンパ浮腫の発現率がそれぞれ35.0%, 12.3%とリンパ嚢胞を認めた場合、下肢リンパ浮腫の発現率が有意に高かったと報告している。さらに児玉らは後腹膜縫合の有無によりリンパ嚢胞、下肢リンパ浮腫の発現頻度を比較し、後腹膜縫合を行わなかった群でともに低かったと報告している<sup>5)</sup>。同様にTanakaらも腹膜閉鎖群、開放群でリンパ浮腫の発現頻度を比較し、それぞ

れ 51.0%, 25.0% と開放群で有意に低かったと報告している<sup>3)</sup>。しかし、これらの報告はいずれも historical control との比較であり、いまだ十分な evidence はない。われわれはこれを検証するため現在、無作為試験を進行中である。

### おわりに

前述したようにリンパ節郭清後に後腹膜を無縫合にする症例が増えている。われわれの施設では現在、リンパ節郭清後の後腹膜は原則的に無縫合としている。これによりリンパ浮腫の発生率が減少する可能性がある。また、術後リンパ浮腫の外科的治療法として行われてきた顕微鏡下リンパ管細静脈吻合もリンパ管蛍光造影法を用い還流機能を有するリンパ管を皮膚上から識別することが可能となり、今後急速に広まる可能性が出てきている<sup>6)</sup>。われわれも本術式の症例をさらに重ね、有効性を確認する予定である。近い将来リンパ浮腫の発生率が激減する日が来ることを期待する。

### 文 献

- 1) Takeishi M, Kojima M, Mori K, et al : Primary intrapelvic lymphaticovenular anastomosis follow lymph node dissection. *Ann Plast Surg*, **57** : 300-304, 2006.
- 2) 春田祥治 : 産婦人科術後の浮腫. *Vascular Lab*, **5** : 537-544, 2008.
- 3) Tanaka T, Ohki N, Kojima A, et al : Radiotherapy negates the effect of retroperitoneal nonclosure for prevention of lymphedema of the legs following pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancies : an analysis from a questionnaire surgery. *Int J Gynecol Cancer*, **17** : 460-464, 2007.
- 4) Tada H, Teramukai S, Sasaki H, et al : Risk factors lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer*, **9** : 47-52, 2009.
- 5) 児玉省二, 萬歳千秋, 富田雅俊, 他 : 婦人科悪性腫瘍手術における骨盤腹膜無縫合法の検討. *日産婦北陸連会誌*, **32** : 23, 2004.
- 6) 光嶋 勲, 成島三長, 三原 誠, 他 : リンパ浮腫に対するリンパ管吻合術. *産と婦*, **47** : 183-189, 2008.

### 3. 再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術

東京慈恵会医科大学附属病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 東京慈恵会医科大学附属青戸病院 産婦人科<sup>2)</sup>, 東京慈恵会医科大学附属第三病院 産婦人科<sup>3)</sup>, 東京慈恵会医科大学附属柏病院 産婦人科<sup>4)</sup>

山田 恭輔<sup>1)</sup> 岡本 愛光<sup>1)</sup> 矢内原 臨<sup>1)</sup>  
 田部 宏<sup>1)</sup> 高倉 聡<sup>1)</sup> 松本 隆万<sup>2)</sup>  
 上田 和<sup>3)</sup> 安西 範晃<sup>4)</sup> 高野 浩邦<sup>4)</sup>  
 落合 和彦<sup>2)</sup> 佐々木 寛<sup>4)</sup> 落合 和徳<sup>1)</sup>  
 田中 忠夫<sup>1)</sup>

#### はじめに

再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術 (cytoreductive surgery) の役割は明確ではなく、予後改善を証明したランダム化比較試験はない。腫瘍減量手術の適応を考える際、確立された基準がないために施設間や婦人科腫瘍医の中でも少なからず見解の相違が生じているのが現状である。近年、再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術に関する比較的大規模な後方視的研究が報告されており、AGO (the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie), The Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability in recurrent OVARian cancer (DESKTOP OVAR) trial もその一つである。完全摘出が成し得る条件として、PSが良い、500ml以上の腹水貯留を認めない、再発病巣が孤立性である、進行期 I/II 期であることを示している。本学会卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版によると secondary cytoreductive surgery (SCS) は、①初回化学療法終了後に認められる残存、あるいは②再発腫瘍に対して病巣の完全摘出または可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術と定義される。しかし、SCS の適応決定には treatment free interval (TFI) が重要とする報告が多

いことから、①については近年その意義が否定的な流れにある。SCS の意義を検討するにあたっては①、②を同列には論じられない。また、②における問題点としては、完全摘出が成し得ることを実際にどこまで予想できるか、可及的な腫瘍減量に治療的意義があるかなどが挙げられる。現時点では、再発卵巣癌に対して化学療法と腫瘍減量手術のどちらを選択すべきかのエビデンスはなく、手術のルーチン化は推奨されていない。どのような再発症例に腫瘍減量手術を適用すべきなのかを検討することが重要であり、その結果として実地臨床における役割が明確になっていくものと思われる。

#### 再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術の現状と問題点

再発卵巣癌に対しては化学療法が主たる治療法であり、初回化学療法終了後から再発までの期間と化学療法の奏効率が相関することが知られている。TFI が 6 カ月未満の再発はプラチナ製剤抵抗性として、6 カ月以上の再発はプラチナ製剤感受性として治療指針を決めるという考え方が示されている。しかし、化学療法の適応決定あるいは薬剤選択に際し 6 カ月という期間はコンセンサスが

表1 Secondary cytoreductive surgery (SCS) に関する報告

Author	No. of Pts	Variables influencing survival	Opt debul group *	Sub-opt debul group *	Difference
Gadducci 2000	30	DFI, sites involved, RT I	37	19	S
Eisenkop 2000	106	DFI, CT, RT II, Size	44.4	19.3	S
Zang 2004	117	RT, sites involved, PS, CT	27	15	S
Chi 2006	157	RT II, DFI, sites involved	56	27	S
Benedetti Panici 2006	47	RT, CA 125	61	19	S

DFI = disease free interval, S = significant, RT I = residual tumor at first surgery, RT II = residual tumor at SCS, \* median survival, CT = chemotherapy

表2 Chi らの提唱する再発卵巣癌の手術適応ガイドライン

DFI	SINGLE SITE	MULTIPLE SITE	CARCINOMATOSIS
6-12 Mo	Offer SC	Consider SC	No SC
12-30 Mo	Offer SC	Offer SC	Consider SC
> 30 Mo	Offer SC	Offer SC	Offer SC

得られているものの、SCSの適応決定に際してはその時期は明確ではない。SCSが予後を有意に改善することを証明したランダム化比較試験はなく、腫瘍減量手術の適応を考える際、確立された基準がないのが現状である。従って現在のところSCSの役割についても明確ではない。TFIを有する症例に限定し腫瘍減量手術を行うにしても、どのような再発症例に適用すべきなのかは明らかではない。

SCSに関する報告を表1に示す<sup>1)~5)</sup>。前治療からの無病期間、初回手術あるいは腫瘍減量時の残存腫瘍径、再発腫瘍が限局性であるかなどの因子が予後に影響するという報告が多いと理解できる。Chiら<sup>4)</sup>が提唱している再発卵巣癌のSCS適応ガイドラインを表2に示す。SCSの適応がないのはdisease free interval (DFI)が12カ月未満の癌性腹膜炎だけであると考えており、DFIが30カ月以上でSCSを施行した症例の予後は良好としている。しかし、化学療法単独に比べて予後が良好であることを証明するためには前方視的試験が必要になるであろう。Harterら<sup>6)</sup>は、文献報告されている再発癌に対する手術成績には大きな不均一性が見られることを指摘し、原因として設備の問題や種々の手術手技を加えることに対する外科

医の考え方の違いによる影響を考えている。また、手術のエンドポイントを明確にすることが重要であり、それには「完全摘出」があげられ、効果の予測因子を考えることが完全摘出可能な患者の選択につながることを述べている。

再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術に関する比較的大規模な後方視的研究としてAGOのDESKTOP OVAR trial(表3)がある。DESKTOP Iの目的は多施設の症例について多変量解析を行い適切なエンドポイントを設定すること、完全摘出が可能になる予測因子のモデルを抽出することにある。DESKTOP IIは抽出された予測因子について確認を行うこと、DESKTOP IIIは生存率に及ぼす影響を解析するため現在進行している前方視的ランダム化比較試験になっている。DESKTOP Iの患者背景を表4に示す。25施設からSCSを受けた再発卵巣癌患者267人についてperformance status (PS)、進行期、初回手術における残存腫瘍径、TFI、プラチナ製剤を含む術後化学療法の有無が示されている。さらに、PS:0、初回手術において残存腫瘍なし、腹水貯留500ml未満がSCSでの完全摘出に寄与した因子として抽出されている(表5)。多変量解析モデルにおいては完全摘出に対し有意な予測因子はなかったが、上記の術前因

表3 再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術に関する比較的大規模な後方視的研究  
AGO, The Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for  
OPerability in recurrent OVARian cancer (DESKTOP OVAR) trial

DESKTOP I : AGO-OVAR OP.1	- descriptive analysis in a multi-centre setting - identify an appropriate endpoint - creation of a model for a predictive score for resectability (allowing pts. selection for further studies)
DESKTOP II : AGO-OVAR OP.2	- Validation of the predictive score - descriptive analysis of the selection bias for offering surgery to ROC pts.
DESKTOP III : AGO-OVAR OP.4	- Prospectively randomized trial to evaluate the impact on OS

表4 DESKTOP I : Patients and methods

Pts with cytoreductive surgery for recurrent ov. ca.	267
25 Centers	
Age, median	60 (24-84 yrs.)
PS ECOG 0 :	44%
> 0 :	56%
FIGO at 1 <sup>st</sup> diagnosis I/II :	30%
III/IV :	70%
Residuals after 1 <sup>st</sup> OP 0mm :	58%
> 0mm :	42%
Treatment-free-interval (months) : < 6 :	13%
6-12 :	24%
> 12 :	63%
Platinum based chemo after surgery :	47%

表5 DESKTOP I : Predictors of successful surgery (= complete resection)

pre-OP variable	OR (95%CI)	p-value
PS (ECOG 0 vs. > 0)	2.65 (1.56-4.52)	< 0.001
Residual disease 1st. Surgery (0 vs. > 0)	2.46 (1.45-4.20)	< 0.001
or : initial FIGO-stage (I/II vs. III/IV)	1.87 (1.04-3.37)	0.036
Ascites (cut-off 500 ml)*	5.08 (1.97-13.16)	< 0.001

子が単変量解析においては有意であった。DESKTOP IIにおいては、PS : 0, 初回手術で残存腫瘍なし、腹水 500ml 未満の患者に限定し確認が行われた(図1)。DESKTOP II のフローチャートを図2に示すが、上記3つの因子をすべて満たしたものが predictive score positive として検討された。46施設より 516人の患者が対象となり、261人が score positive, 最終的に score positive で一回目

の再発に対し SCS を受けた患者が 129人であった。DESKTOP II の解析結果を図3に示す。一回目の再発に対する手術で完全摘出を成し得たものは 76%, 再々発に対しては 68%, 全体では 75% という結果であった。score positive であれば少なくとも 3人に2人は完全摘出が予測できるということになった。この結果を受けて DESKTOP III が現在行われている。DFI が 6 カ月以上ある再発