

大腸癌肝転移症例に対する治療 (とくに、脾固定術による、経脾経門脈的 抗癌剤投与方法を中心にして)

東京女子医科大学消化器病センター

由里 樹生 浜野 恭一 秋本 伸
大森 尚文 亀岡 信悟 戸田 一寿
武藤 晴臣 高崎 健 小林誠一郎

A NEW METHOD OF CHEMOTHERAPY TO LIVER METASTASIS OF COLORECTAL CARCINOMA —VIA THE PORTAL VEIN THROUGH SPLENOPEXY—

Tatsuo YURI, Kyoichi HAMANO, Shin AKIMOTO, Naofumi OHMORI,
Shingo KAMEOKA, Kazutoshi TODA, Haruomi MUTO,
Takeshi TAKASAKI and Seiichiro KOBAYASHI
The Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical School

大腸癌肝転移に対する治療の1つとして、われわれは、経脾経門脈的、経肝動脈的同時抗癌剤投与方法を考案、施行している。すなわち、経門脈的には、脾固定術を行い、直接脾に抗癌剤を投与方法、経肝動脈的には、肝動脈内カニューレーションを行い投与方法である。本法、とくに脾固定術は、長期間抗癌剤の投与を安全かつ容易に行い得、造影によっては、治療効果の判定にも利用できる。現在までに、脾固定術を13例に施行しているが、全例合併症をみていない。その治療効果は、13例中、死亡例7例、平均生存期間5.7カ月で、従来の経静脈的抗癌剤投与方法(平均生存期間5.9カ月)と変りないが、6例は生存中であり、その平均期間は10.3カ月と、良い結果を得ている。

索引用語：大腸癌肝転移，脾固定術，経門脈的抗癌剤投与，経肝動脈的抗癌剤投与

1. はじめに

大腸癌において、局所的には根治手術が可能にもかかわらず、肝転移をみる例が、かなり高率に存在し、これら肝転移に対する治療は、大腸癌の予後を左右する重要な問題といえる。

昭和42年12月から昭和53年12月までに、東京女子医大消化器病センターにおいて経験した大腸癌の手術例は、結腸癌345例、直腸癌249例の計594例である。その肝転移率をみると、手術時に肝転移を認めたものは、58例(9.8%)であり、さらに術後、肝転移をきたして入

表1 大腸癌肝転移症例
東京女子医大消化器病センター
(昭42.12—昭53.12)

	手術例	手術時 肝転移例	肝転移率	手術後肝転移 再発入院例
結腸癌	345	40	11.6% (40/345)	20
直腸癌	249	18	7.2% (18/249)	10
計	594	58	9.8% (58/594)	30

院した例は30例であった(表1)。

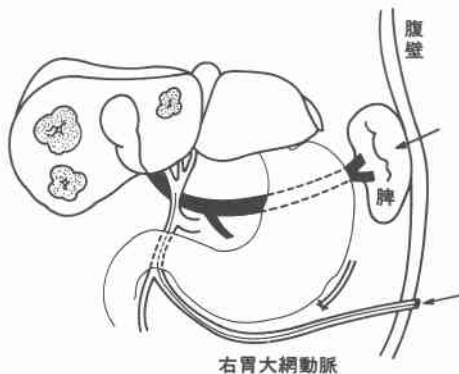
これら肝転移例に対して、最近実施している脾固定術による経脾経門脈の抗癌剤投与方法を中心にして、われわれの行っている治療法について述べたいと思う。

2. 肝転移症例に対する手術

肝転移のうち、肝切除可能なものには、積極的に肝切除を施行しているが、肝切除不能例に対しては、経肝動脈、経脾経門脈同時抗癌剤投与方法を考案し試みている。すなわち、経肝動脈的には、右胃大網動脈を遊離し、これより固有肝動脈まで、チューブを挿入留置し、抗癌剤を間歇的または持続的に投与する。一方、経脾経門脈的には、脾臓を体壁に固定し、直接脾臓に抗癌剤を反復注入する方法である(図1)。

昭和53年12月までに施行した、大腸癌肝転移例に対する手術術式についてみると、初回手術時に、3例には原発の腫瘍切除と肝合併切除を同時に行いえた。腫瘍切除のみを行ったものは28例、姑息手術に終わったものは27例である。これらのうち、脾固定術を行ったものは、7例、脾固定術と肝動脈カニューレーションを同時に行ったもの4例である。

図1 肝転移に対する化学療法



再発例に対しては、1例に肝切除を行いえたが、他の5例は切除不能であった。これら6例全例に脾固定術を行い、2例には、肝動脈カニューレーションをも併せ行った(表2)。

3. 脾固定術および肝動脈内カテーテル挿入法

1) 手術手技

i) 肝動脈内カテーテル挿入法

右胃大網動脈を胃壁より、約10cmの長さに遊離し、その末梢側より固有肝動脈まで、テフロンチューブまたは、ポリビニールチューブを挿入し、右胃大網動脈の断端と共に、正中創に引き出し固定する(図1)。

ii) 脾固定術

主切開創より脾臓の自然な位置を確認後、その部に相当する体壁左側部に約10cmの皮膚切開を加え、肋骨を露出し、それを部分切除する(通常第9~11肋骨に当る)。腹膜を切開したのち、脾臓に無理のかからない位置で、第一助手が左手でしっかり固定し、脾と腹壁と結節縫合する。この時、左開胸になることがあるが、脾の固定時に胸膜と一緒に縫合すれば術後問題はない。

固定には、atraumatic 針付絹糸(3-0)を用い、腹壁の筋、腹膜と脾被膜、脾実質とを8~10針円形に結節縫合する。その際の出血は圧迫により容易に止血する(図2)。

結節縫合した周囲の皮下に金属クリップ(止血クリップを用いている)を用いて、マーキングを加えたのち、皮膚を縫合する。このマーキングは、術後レントゲン透視下で、脾臓の穿刺部位を決めるために行うものである。

肝転移再発例に脾固定術を行う場合には、正中または、左肋骨弓下に約15cmの切開を加えて、脾の位置を確認したのち、本法を行っている。

2) 経脾経門脈造影および抗癌剤投与方法について

表2 大腸癌肝転移症例に対する手術々式(昭42.12-昭53.12)

	術式	例	脾固定術	脾固定術 肝動脈カニューレーション
初回手術例	原発巣切除 (S状結腸切除 前方切除 左半結腸切除) + 肝切除	3		1
	原発巣切除のみ	28	1	3
	姑息手術 (人工肛門 by-pass手術)	27	2	
再手術例	肝切除	1	1	
	肝切除不能	5	3	2

図2 脾固定術術中写真.中央部は脾臓.黒い糸は,atraumatic 針付絹糸



術後約2週間目以後,レントゲン透視下に行う.前述した円形のマーキングの中央部の皮膚を麻酔し,同部より注射針を刺して試験穿刺を行い,深さ方向を確認する.血液の逆流をみて,少量の造影剤を注入すると容易に脾静脈の走行がわかる.そこに,テフロン製静脈留置針を

表3 経脾経門脈的,経肝動脈の同時抗癌剤投与方法

- § 経肝動脈の抗癌剤投与
1. 動注ポンプによる持続的投与(5-Fu 250mg/日または,FT 207 400mg/日)
 2. 間歇的投与(MMC 0.08mg/Kg~0.16mg/Kg/週,MMC 0.2mg/Kg~0.4mg/Kg/月)
- § 経脾経門脈的抗癌剤投与
- 術後約2週間目以後に,第1回投与(MMC 0.2mg/Kg~0.4mg/Kg).
- 1~3カ月毎に反復投与

挿入し,30~40mlの造影剤を,10ml/秒の速度で自動注入器より注入し,肝の連続撮影を行う.

抗癌剤は,造影後,前述の静脈留置針より注入するが,造影を行わない場合には,先の試験穿刺針より注入する.その投与は安全かつ容易で,外来でも十分行い得る.

注入後は圧迫のみで止血する.

抗癌剤投与方法は,症例によつて,用いる量,期間,方

表4 大腸癌肝転移症例における脾固定術施行症例

手術時肝転移症例

症例	診断	術式	転帰
1. S.K. ♀ 47歳	回盲部癌	回腸横行結腸吻合,脾固定術	3カ月 死
2. F.I. ♂ 52歳	直腸癌	人工肛門造設,脾固定術	5カ月 死
3. N.T. ♀ 68歳	回盲部癌	右半結腸切除,脾固定術	6カ月 死
4. I.K. ♂ 34歳	下行結腸癌	脾固定術,肝動脈カニューレージョン 左半結腸切除,肝右葉切除	1年10カ月 生
5. S.O. ♂ 60歳	S状結腸癌	前方切除 脾固定術,肝動脈カニューレージョン	4カ月 死
6. R.A. ♂ 64歳	S状結腸癌	S状結腸切除 脾固定術 肝動脈カニューレージョン	9カ月 生
7. N.S. ♀ 46歳	S状結腸癌	S状結腸切除 脾固定術 肝動脈カニューレージョン	7カ月 生

肝転移再発例

症例	診断および術式	再発診断時期	再発時術式	転帰 (再発診断時より)
8. T.F. ♀ 43歳	S状結腸癌 S状結腸切除	3年	脾固定術	9カ月 死
9. S.K. ♀ 45歳	直腸癌 前方切除	10カ月	脾固定術 肝右葉切除	1年3カ月 生
10. Z.K. ♂ 58歳	S状結腸癌 S状結腸切除	8カ月	脾固定術 肝動脈カニューレージョン	7カ月 死
11. H.I. ♂ 43歳	直腸癌 直腸切断術	11カ月	脾固定術	6カ月 死
12. H.A. ♂ 74歳	上行結腸癌 右半結腸切除	5カ月	脾固定術 肝動脈カニューレージョン	4カ月 生
13. T.S. ♂ 43歳	S状結腸癌 前方切除	4カ月	脾固定術	5カ月 生

法は異なるが、原則的には、術後約14日目以後に、第1回造影と同時に、Mitomycin-C (以下 MMC) 0.2mg/kg~0.4mg/kg を投与、以後1~3カ月毎に同量を反復投与する。

経肝動脈的には、手術後早期より、動注ポンプにより、5-Fluorouracil (以下5-Fu または FT-207) の持続的投与を行う。同時にまた、MMC を間歇的に投与している (MMC 0.08mg/kg~0.16mg/kg/週、或いは、MMC 0.2mg/kg~0.4mg/kg/月) (表3)。

3) 治療成績

現在までにおこなった脾固定術および肝動脈カニューレーションは、表4に示すごとく13例に施行している。全例、手術、術後造影、抗癌剤投与において何んらの合併症もみていない。

本法を施行した13例について、その転帰をみると、(i) 原発巣、肝転移巣ともに切除した2例は、おのおの22カ月、15カ月生存中である。(ii) 原発巣のみ切除した9例については、4例は生存中、5例は死亡し、その平均生存期間は6.4カ月であった。(iii) 姑息手術の2例は、平均生存期間4カ月で死亡した。

一方、本法を行わず、従来われわれが行ってきた、経静脈的、経動脈的抗癌剤投与方法による、大腸癌肝転移例

28例の転帰をみると、最短1カ月から最長39カ月、平均生存期間5.9カ月であった。

脾固定術、肝動脈カニューレーション同時施行例が少なく、かつ、肝転移の程度の差による予後の検索が不十分で、遠隔成績をまた、云々できないが、従来の治療法と比較して、延命効果の期待はできるものと考えている。

4. 症 例

1) 34歳, 男

下行結腸癌、肝右葉転移の診断のもとに、左半結腸切除、脾固定術、肝動脈カニューレーション、肝右葉切除を行った(図3, 4)。図5は、肝右葉切除後約2カ月経た時の経脾的門脈造影で、肝左葉の代償性肥大をみるが、腫瘍像は認められない。

2) 68歳, 女

図4 症例1の摘出肝標本(断面)、明瞭な転移巣をみる。

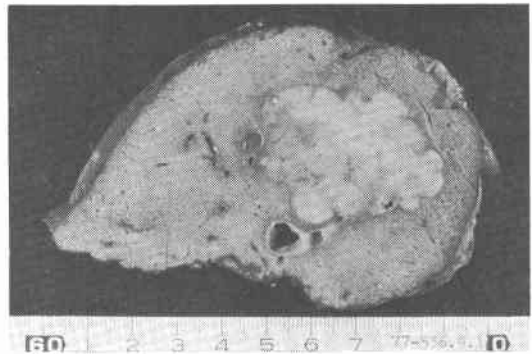


図5 肝右葉切除後の経脾的門脈造影(症例1)肝左葉の代償性肥大をみる

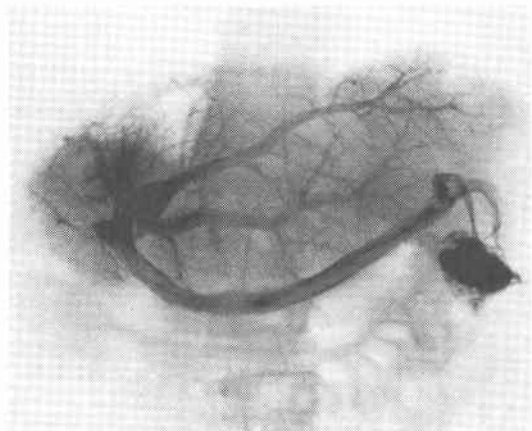
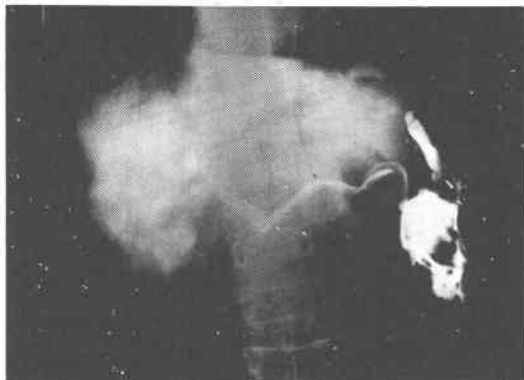


図3 症例1の注腸造影、下行結腸癌



図6 経脾的門脈造影(症例2)肝両葉に淡くぬけた多数の転移像をみる



上行結腸癌、肝両葉びまん性転移の診断で、右半結腸切除、脾固定術、肝動脈カニューレーションを行った。図6は、術後の経脾的門脈造影であるが、びまん性の肝転移がわかる。

5. 考 察

転移性肝癌に対する治療は、適確なものではなく、極めて困難であり、化学療法にのみ頼らなければならない場合が多い。とくに、大腸癌における肝転移は、局所の主腫瘍が根治切除可能なものが多いだけに、その肝転移に対する治療の発展研究が望まれる。

原発性肝癌、転移性肝癌の血管支配については、Breeds and Young¹⁾, Wright²⁾の肝癌の血管支配に関する研究以来、諸家の報告をみるが、従来肝動脈支配と考えられてきた腫瘍でも、腫瘍生育に門脈血の関与があることが指摘されている³⁾。

化学療法としての抗癌剤投与に関して、腫瘍領域の抗癌剤濃度を高めるために、肝動脈内注入、臍静脈など利用の門脈内注入が種々試みられ、その効果も報告されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

われわれも、動脈、門脈の両者より同時に抗癌剤を投与すべく、経肝動脈的には、肝動脈内カニューレーション法により、経門脈的には、脾固定術による、経脾経門脈的投与を考案し試みている。

教室の小松崎⁸⁾による動物実験では、経脾的抗癌剤投与によって、経静脈的投与に比べ、門脈内濃度に有意の差をみ、かつ、MMC, 5Fuなどの抗癌剤投与を行っても、脾にはなんらの変性もみられなかったことを証明している。

肝動脈内カテーテル留置や、門脈内カテーテル留置に

よる、抗癌剤投与法は、今まで多く試みられてきたが、血管内に長期間カテーテルを留置することは、血栓形成、感染、出血などの合併症を起し、危険性が高い。

その点、脾固定術による脾臓よりの門脈内投与は、長期間にわたって、安全かつ容易で、外来でも手軽に行い得る利点がある。

脾固定術の手術手技は、主手術創、または肝転移再発時には、左肋骨弓下創から、手動的に脾の位置を確認し、脾に無理のかからない最も自然の位置で、腹壁に固定する訳であるから位置的には問題ない。また肋骨を切除することにより脾固定時の視野は十分である。

しばしば左開胸になることがあるが、この場合は、胸膜、横隔膜の縫着を行うか、脾の固定時に、胸膜とも縫合すれば、術後気胸などの心配はない。

脾と腹壁結節縫合に用いる、atraumatic 針付網糸(3-0)は、脾の針による損傷をなくし、非常に容易に縫合することができる。

また縫合時、力強く結紮しないことが脾の損傷を少なくするコツでもある。

最も心配な脾よりの出血については、本法の手技上生じる出血には、ガーゼによる圧迫のみで充分止血出来、術後の再出血はみられなかった。

脾固定後、金属によるマーキングは、結節縫合糸の外側で、動きの少ない場所に行えば、皮膚縫合後、ずれる心配はなく、術後確実にレントゲン透視下で、その位置を知ることができる⁹⁾。

以上の点に留意すれば、脾固定術は誰でも、容易にできる手術だと考えられる。

本法は、肝切除し得た例においては、残存肝への予防的抗癌剤投与ができるし、造影によっては、残存肝転移の有無を知ることができる。肝切除し得なかった例では、治療としての抗癌剤投与、およびその効果判定にも利用できる。

肝動脈内注入に関しては、いまだよい方法がなく、従来の肝動脈内カニューレーション法を用いているが、退院時あるいは、その後早期にカテーテル抜去を余儀なくされることがあるので、抜去後は、Seldinger法による抗癌剤投与を併用している。

現在までに、脾固定術を7例、脾固定術、肝動脈カニューレーション同時施行6例を行っているが、全例、合併症はみえていない。

脾固定術施行後の経過期間が短いこと、脾固定術、肝動脈カニューレーション同時施行例の少ないこと、肝転移

の程度の差による、予後検索の不充分なこと等から、遠隔成績について云々できないが、現在までの治療成績についてみると、13例中7例は死亡、その平均生存期間は、5.7カ月で、従来の経静脈、経動脈的投与法の平均生存期間5.9カ月と変わらない。が、6例（うち4例は脾固定術、肝動脈カニューレーション同時施行）は生存中であり、その平均期間は、10.3カ月（4カ月～22カ月）と良好な結果を得ている。

臨床的に明らかとなった、切除不能な肝転移例は、一般に治療の効果が著明でなく、その予後は極めて不良なのが現状である。

したがって、肝転移の早期診断、早期治療が極めて重要な問題となってくる。この観点から、肝転移を認めない症例にも本法を、初回手術時に施行しておき、術後定期的に経脾的門脈造影による肝転移の診断、および抗癌剤の予防的投与を行うことは有用と考えられる。われわれは、現在までに大腸癌治療切除後数例に本法を施行して、定期的造影および抗癌剤投与を行い、経過を観察し検討を加えている。

6. おわりに

以上、大腸癌肝転移に対する治療として、われわれの行っている、脾固定術および肝動脈カニューレーション法について述べた。

本法は、門脈内および肝動脈内同時抗癌剤投与という利点のほかに、造影により治療効果の判定にも利用できる。

また、大腸癌肝転移の早期診断、早期治療の観点から、臨床的に肝転移のみない例においても、初回手術時に本法を施行し、術後、肝転移の診断および予防にも役立つと考えている。さらに経験を重ねて検討したい。

（本論文の要旨は、第11回日本消化器外科学会総会において発表した。）

参考文献

- 1) Breeds, C., et al.: The blood supply of neoplasms in the liver. *Amer. J. Path.*, **30**: 969—985, 1954.
- 2) Wright, R.D.: The blood supply of newly developed epithelial tissue in the liver. *Path.*, **45**: 405—414, 1937.
- 3) 佐野 博: 肝癌の治療に関する提案. 信州医誌, **18**: 502—538, 1969.
- 4) Kessler, R.E., et al.: Evaluation of anticancer drugs by umbilical vein hepatography. *Cancer*, **20**: 319—322, 1967.
- 5) Storer, E.H., et al.: Chemotherapy of hepatic neoplasms via the umbilical-portal vein. *Amer. J. Surg.*, **111**: 56—58, 1966.
- 6) 林 四郎ほか: 肝癌の化学療法. 外科治療, **23**: 634—644, 1970.
- 7) 石田正統ほか: 肝癌に対する選択的肝動脈内注入化学療法. 手術, **30**: 137—155, 1976.
- 8) 小松崎孜: 有窓性脾腹壁固定法による経脾的薬物投与方法の実験的研究. 東女医大誌, **45**: 573—584, 1975.
- 9) 小林誠一郎ほか: 脾腹壁固着術. 外科治療, **40**: 267—270, 1979.