日消外会誌　13巻（5）：420～425，1980年

肝転移を伴う大腸癌症例に対する治療上の問題点

千葉大学医学部第1外科
藤本　茂　赤尾　建夫　橋川　征夫
伊藤　文二　高橋　誠　南　智仁
石神　博昭　宮崎　勝　伊藤健次郎

A PRACTICAL PROBLEM IN TREATMENT FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH SYNCHRONOUS LIVER METASTASES

Shigeru FUJIMOTO, Tateo AKAO, Yukio KITSUKAWA, Bunji ITOH, Makoto TAKAHASHI, Tomohito MINAMI, Hiroaki ISHIGAMI, Masaru MIYAZAKI and Kenjiro ITOH
The First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

主腫瘤切除可能の同時性肝転移を伴う大腸癌31例の生存期間と肝転移の進行程度，治療との関係を検討した．術後無治療の肝転移例の平均生存期間は6.9±4.0月であり，生存期間はH因子の進行に伴い有意に短縮した．一方，壁深達度と生存期間の間には明らかな相関を見出し得なかった．肝動脈内化学療法症例は19.0±11.8月の平均生存期間を示し，術後経口補助化学療法を行った12症例中死亡した6症例は21.7±11.3月間生存し，現在生存中の6症例は術後23.7±21.6月経過している．以上，適応の選択により肝転移を有する症例においても延命が期待し得る．

さらに，術後肝動脈内と経口化学療法の適応に触れた．

索引用語：大腸癌，肝転移，肝動脈内化学療法，術後補助化学療法

緒　言

大腸癌は上部消化器癌に比べて予後は良好であることが多く，その理由として槇ら[1]は大腸癌は他の上部消化器癌に比して組織学的に分化の進んだものが多いとしている．しかしながら肝転移を有する大腸癌症例の予後はかならずしも良好とはいえず，Jaffe ら[2]は177例の肝転移を有する大腸癌の術後生存期間は平均146日と報告している．一方，著者ら[3]は比較的長期間生存している肝転移を有する大腸癌の治療と，その予後を左右するであろう因子を考察して先に報告した．さらに，Jaffe らは AlP と BSP 値よりその生存期間の比較をしている．一方，Wanebo ら[4]は217例の肝転移を有する大腸癌の内肝転移巣を切除し得た症例は25例（11.5%）に過ぎず，肝切除後5年生存したのは7例，全体の3.2%と報告している．昭和47年より昭和54年の8年間に当教室において大腸癌の手術を行い，肝転移を確認した大腸癌症例は31例であるが，肝転移巣の切除は1例も行っていない．また，その間制癌治療やその指針については少なからず変遷を見ている．今回は主にこれら症例の予後と肝転移の程度，治療内容などの関係について検討を加えた．

対象ならびに研究方法

昭和47年より昭和54年の8年間に当教室にて手術をした大腸癌175例中，手術時に肝転移を確認し得た31例（男性15例，女性16例）を対象とし，その平均年齢は57.2±10.3歳（平均値±標準偏差）であり，31例中直腸癌17例，結腸癌14例である（**表1**）．肝転移の程度は H_1：12例，H_2：13例，H_3：6例であり，31例中6例が現在生存中である．統計的観察ならびに有意差検定は Student t-value を用いた．

術後化学療法は 5-FU，FT-207などの弗化ピリミジン

表1 Summary of Colorectal Cancer Patients with Synchronous Liver Metastases

Patient No.	Age & Sex	Primary site	Clinical stage in H & S	Postoperative duration (months)	Postoperative treatment
1	52 m	R *	H_2 A_i	2 d **	—
2	62 m	C #	H_2 S_2	6 d	—
3	63 f	R	H_2 S ?	? d	—
4	61 m	R	H_2 A_2	12 d	—
5	43 f	R	H_1 A_0	12 d	—
6	69 f	R	H_2 A_1	6 d	—
7	70 f	R	H_1 A_i	11 d	—
8	76 f	R	H_2 A_1	9 d	—
9	70 f	C	H_1 S_2	11 d	—
10	34 m	R	H_3 A_i	1 d	—
11	66 f	C	H_2 S_3	9 d	—
12	61 f	C	H_2 S_3	1.5 d	—
13	58 m	C	H_3 S_2	3 d	—
14	64 f	C	H_2 S_2	? d	—
15	59 f	R	H_1 A_i	18 l ##	FT-207 (oral & rectal)
16	72 f	R	H_2 A_i	36 l	FT-207 + 5-FU (oral), Levamisole
17	65 m	C	H_1 S_2	34 l	FT-207 (oral & rectal)
18	49 f	R	H_1 A_i	15 d	5-FU (oral)
19	58 m	R	H_1 A_2	23 d	FT-207 (oral)
20	56 m	R	H_1 A_2	46 d	FT-207 (oral)
21	66 f	C	H_1 S_2	47 l	FT-207 (oral)
22	52 m	R	H_3 A_i	19 d	5-FU + MMC + MTX (ia), OK-432
23	53 m	C	H_3 S_2	13 d	5-FU + MMC + VCR + ADR (ia)
24	56 m	C	H_2 S_2	17 d	FT-207 (oral)
25	48 f	C	H_2 S_2	31 d	5-FU + MMC (ia)
26	53 m	R	H_1 A_2	14 d	5-FU (oral)
27	54 f	C	H_1 S_2	10 d	^{60}Co
28	53 f	C	H_2 S_3	15 d	5-FU (oral), PS-K
29	49 m	C	H_1 S_2	6 l	FT-207 (oral) + MMC (iv)
30	50 m	R	H_3 A_2	13 d	5-FU + MMC (ia)
31	30 m	R	H_3 S_i	3 l	FT-207 + MMC (iv)

* R : Rectum, ** d : dead, #C : Colon, ##l : live

の経口投与が11例の症例に対して行われており，さらに入院中に5-FU，MMCなどの肝動脈内持続投与を4例に施行した．S状結腸癌の1例は局所に対して^{60}Co 6,200radの照射を受けている．これ以外の14例は昭和47～49年の症例がほとんどであり，術後化学療法は行っていない症例が多い．しかし，術後化学療法は投与総量がMMC 16mg，5-FU 4gあるいはFT-207 12g以下などの場合，今回は非投与症例と見なした．

術後補助化学療法は表1のようであり，経口投与症例の平均投与総量は5-FU 71.0±7.5g，FT-207 374.8±311.9g（ともにいずれかの薬剤のみを使用した症例の平均）であり，1例（Case No. 29）にはMMC 30mgを静脈内に投与した．なお，薬剤投与15例中4例に対してPS-K, OK-432, levamisoleなどの免疫賦活剤を併用した．

肝動脈内への制癌剤投与（infusion）の4例は全て術中に胃十二指腸動脈経由で総肝動脈内にpolyethylene tubeを挿入留置[5]し，A. supraduodenalis, A. cystica, A. gastrica dextraを結紮しこれらの動脈支配下の組織への薬剤の到達を阻止するとともに，4例ともにAberrant left hepatic arteryのないことを確認している．肝動脈内への薬剤のinfusionは表1のような薬剤を使用しているが，5-FUを主として用いており1日22～23時間持続的に200～250mgを注入し，adriamycin（ADR），MMCは1回量それぞれ10～40mg，1～6mgを0.5～2時間かけて注入した．また，vincristine（VCR）は0.3～1.0mgを3～8時間かけて注入し，methotrexate（MTX）は5～20mgを12～24時間に亘ってleucovorinを併用して注入した．これら両剤は肝転移巣内癌細胞のsynchronizationを目的としているので，これら薬剤infusionの一定期間後にADR，MMCなどを注入した．

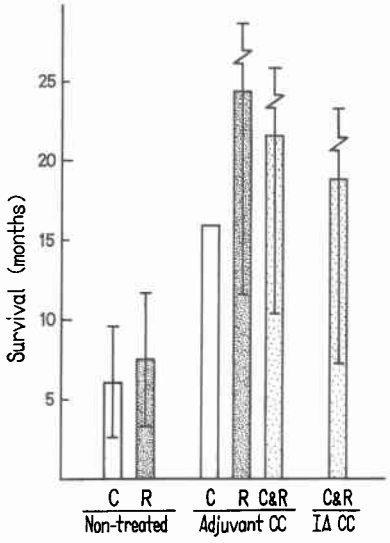
成　績

1. 肝転移を伴う大腸癌の生存期間

31症例をその治療内容により術後無治療，術後補助化学療法，術後肝動脈内infusionの3群に分け，それぞれの生存期間を求めたものが図1である．術後無治療群14例は全員死亡しており，その内訳は結腸癌6例，直腸癌8例である．両群の生存期間はそれぞれ6.1±3.5月，7.6±4.3月であるので，その有意差検定では$p<0.6$をもって両群間に生存期間の差は認められない．術後補助化学療法群12例中現在生存しているのは6例である．死亡した6例中結腸癌2例と直腸癌4例の生存期間は，図1のようにそれぞれ16月と24.5±12.9月であり，大腸癌としてのこれら6例の平均は21.7±11.3月である．無治療と術後化学療法を施行した直腸癌症例の生存期間を比較すると，Student $t=4.726$, $p<0.01$をもって後者の方が有意に延長しており，また，無治療群と術後化学療法群全体の比較でも$t=3.806$, $p<0.01$であるので後者が有意に長く生存している（図1）．

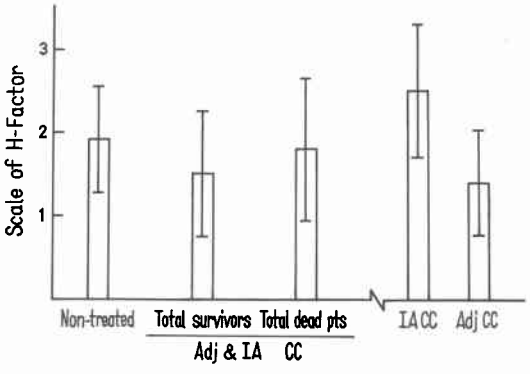
動脈内infusion 4例は全員死亡しているが，その生存期間は19.0±11.8月であり，これと術後補助化療群を

図1　肝転移を有する大腸癌症例の生存期間



C：結腸癌症例，R：直腸癌症例，IACC：Intra-arterial cancer chemotherapy，各コラムの垂直線は標準偏差を示す．Non-treated群（No. 1～14）：12例（No. 3, 14の生存期間不明），Adjuvant CC群：12例，IACC群：4例．

図2　大腸癌症例のH因子の比較



Adj CC：Adjuvant cancer chemotherapy, Non-treated群：14例，Total survivors：6例，Total dead pts：10例，IACC群：4例，Adj CC群：12例．

較べると$t=0.326$, $p<0.8$であるので，両群間の生存期間に差は認められない．次に，動脈内infution群と無治療群の有意差検査では$t=2.844$であるので，$p>0.02$をもってinfusion群の生存期間の延長を認めた．

2. 治療群間のH因子の比較

図2は無治療群，術後補助化療群とinfusion群中現在生存中の6例とすでに死亡した10例，infusion群，術

後補助化療群（全症例）に分類し，それらのH因子を比較したものである．各群のH因子を統計的に比較するために H_1, H_2, H_3 の数字の合計を症例数で除した平均値と標準偏差を算出し，各群のH因子の軽重の程度を比較した．無治療群14例のH因子の平均値と標準偏差は1.9±0.58，制癌剤投与中現在生存6例のそれは1.5±0.76，術後化療・infusion 群中死亡10例は1.8±0.87である．さらに，術後化療の全症例12例と infusion 4例のH因子は，それぞれ1.4±0.64，2.5±0.87である．

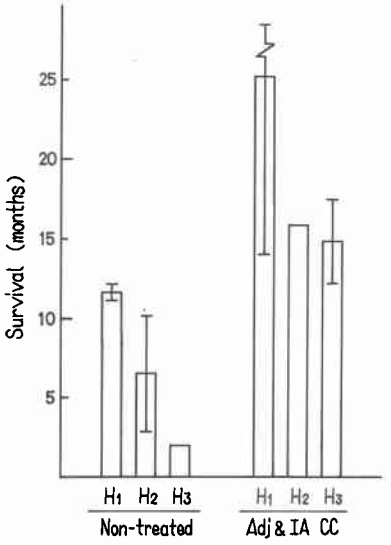
無治療群と infusion 群間のH因子の差検定では $t=1.451$, $p<0.2$であり，両群間の肝転移の重症度は変らないのに対し，無治療群と術後補助化療群との間には $t=1.843$, $p<0.1$をもって前者がより進行した肝転移を有していた．一方，infusion 群と術後化療群の間では $t=2.533$, $p<0.05$と計算されるので，infusion 群の方がより重症肝転移例といえる．制癌剤による治療を施行した16例中現在生存中の6例と死亡10例間の差検定は，$t=0.652$, $p<0.6$をもって両群間に有意差を認めなかった．また無治療群と治療群中死亡した10例のH因子の差検定では，$t=0.368$, $p<0.8$をもって有意差はなかった．

以上，肝転移の進行度は infusion 群≧無治療群＞術後化療群の順に軽度となり，化学療法により治療した症例中生存例と死亡例の間には重症度の差異はなかった．

3.　H因子より見た生存期間の検討

図3は現在生存中の6例を除いた25例を無治療群と治療群に分け，各群中での H_1, H_2, H_3 症例の平均生存期間と標準偏差を示した．無治療群中 H_1 と H_2 はそれぞれ11.7±0.46月，6.6±3.8月の生存期間を示しており，両群は $t=2.038$, $p<0.1$をもって生存期間に有意差を認め，また，H_1 と H_2+H_3 の比較では $t=2.466$, $p<0.05$であるので，H_1 は H_2+H_3 より明らかに長い生存を示した．一方，治療群の H_1, H_2, H_3 のそれは**図3**のようであり，それぞれ25.8±11.8月，16月（17月，15月），15.0±2.8月である．

図3　H因子より見た生存期間



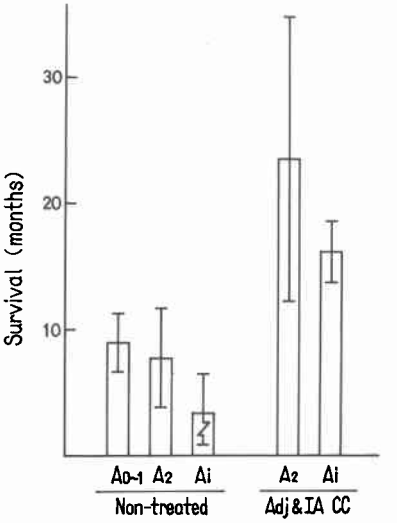
Non-treated 群：12例，Adj & IACC 群：10例．

無治療群と治療群の H_1 の生存期間の差検定では $t=1.791$であるが症例数が少ないため $p<0.2$であり，両群の間に有意差を見ないが，H_2+H_3 の場合の生存期間は無治療群5.5±3.67月，治療群18.0±6.19月であるので $t=4.566$, $p<0.001$で治療群が有意に延命した．

4.　壁深達度と生存期間の関係

図4は壁深達度と生存期間の関係を示したものであり，壁深達度（結腸癌：S，直腸癌：A）は全てAをもって「AあるいはS」を表わした．無治療群の $A_{0\sim1}$, A_2, Ai の生存期間はそれぞれ9.0±2.4月，7.8±4.0月，3.4±3.2月であり，治療群（6例の生存は含まず）の A_2 は22.4±11.4月，Ai 16.3±2.0月である．

図4　壁深達度より見た生存期間．



Non-treated 群：12例，Adj & IACC 群：10例．

無治療群の $A_{0\sim1}$, A_2 間の Student $t=0.386$であるので，$p<0.8$をもって両群間に有意差は認められなかった．また，A_2, Ai 間も $t=1.481$, $p<0.2$であり有意差

はない．薬剤による治療群の A_2, Ai 間でも $p<0.4$ であり両者間に有意の生存期間の差は認められなかった．

考　察

肝転移を伴う大腸癌症例の治療としては主腫瘤とともに肝転移巣をも完全に切除することが理想的であるが，冒頭で述べたように Wanebo ら[4] は217例の同時性に肝転移を有する大腸癌症例中転移巣を切除し得たのは25例のみであり，3年以上の生存はその半数の12例（5.5%）とその困難性に言及している．肝転移のほとんどが主腫瘤より門脈経由で直接肝に到達することを考える時，単発性の肝転移巣はむしろ少ないのが当然であり，Wanebo らは単発性の肝転移の頻度は13%と報告している．しかし，切除不能の肝転移が存在しこれを放置した場合，本稿の成績では5.5±3.67月（H_2 と H_3 症例の平均）の生存期間であり，これは Jaffe ら[2]の146日とほぼ一致している．

以上のように肝転移を伴う大腸癌症例の予後は明らかに不良である．しかしながら，肝へ流入する動脈は肝動脈のみであり，これは四肢の場合と同じく薬剤をそれへ流入する動脈内に投与すれば，その動脈の支配下の組織に選択的に高濃度の制癌剤を投与できるという利点を持っている．さらに，肝の場合は門脈を介しての循環は経口投与された薬剤の代謝経路となっており，経口投与された薬剤は全て肝に到達するという第2の利点も無視し得ない．本稿での薬剤投与の16症例中現在入院中の1例を除く生存中の5例は全て経口化学療法を施行中のものであり，その術後経過期間の平均は28.2月である．肝転移巣切除後3年以上の生存が5.5%とする Wanebo らの報告と比べるために，Case No. 16：36月，No. 17：34月，No. 21：47月の3症例を挙げた場合3/31（9.7%）の頻度となり，Wanebo らに決して劣らない成績といえる．

肝転移を伴う症例に対して主腫瘤の切除を行った後に著者らは，肝動脈内あるいは経口による制癌剤投与を施行している．肝動脈内投与のためには術中に主に胃十二指腸動脈経由により総肝動脈内に polyethylene tube を挿入留置しておき，A. supraduodenalis, A. cystica, A. gastrica dextra を結紮する．術後 infusion pump により可及的に長期間（Case No. 23は10月間）制癌剤を投与する．動脈内投与か経口投与かは術中に適応を決めるわけであるが，著者らは肝動脈内投与の適応としては，主腫瘤に根治的あるいはそれに準ずる切除がなされていることと，肝以外に転移巣が存在しないことを必須としている．その理由としては肝動脈は終末動脈であるため，肝内転移巣に有効と考えられる1回（1日）の投与量は全身投与の場合より少ないこと，さらに持続的に少量ずつの注入が可能のため，いわゆる time-dependent といわれる 5-FU, vincristine などを長時間持続的に，しかも肝転移巣のみに有効と考えられる濃度だけを注入する．以上より，これらの持続注入された薬剤をもって肝以外の部分にある病巣に対しても制癌効果を期待することは望めず，これが前記必須条件の理由である．

これに反して経口的に制癌剤を投与した場合は，投与された薬剤はかならず一回は肝を通過しなければならない．FT-207, cyclophosphamide などの masked compound は，門脈経由で肝に入り肝 microsome にある drug-metabolizing enzyme によりそれぞれ 5-FU, nitrogen mustard 類似物質へと分解され，その過程においてその場にある悪性腫瘍に対して制癌作用を発揮する[6] と考えられている．一方，肝で活性化された物質は全身に release されて肝以外にある転移巣に対しても効果を発揮する[7]．すなわち，主腫瘤を根治的に切除し得なかった肝転移を伴う症例に対して，著者らは以上の理由より術後補助療法として制癌剤の経口による長期投与を行っている[7]．さらに，最近は time-dependent の薬剤を消化管での delayed absorption を目的とした剤型[8]，肛門内投与[9] などにより，効果の増強と副作用の軽減について検討している．

図1の術後化療群の平均21.7月の平均生存期間，あるいは infusion 群の19月間の生存は，以上の基礎的考察を支持している．しかも，動脈内投与群は背景因子としての肝転移巣については，対照といえる無治療群よりやや重症の傾向を示しているため，より軽症のみを選んだが故の生存期間の延長ということはあり得ない．しかし，無治療群と術後補助化療群のH因子は前者の方がより重症であるため，両群間の生存期間の差である21.7−6.9＝14.8月は差引いて評価されるべきであるが，これら12例以外に現在生存している症例の生存期間は21.7月という数値には表われていないことを考慮に入れるべきであろう．

背景因子として肝転移巣を問題とした場合，**図1**のように経口投与群と infusion 群では後者の方がより重篤であるにもかかわらず，**図2**より両群の生存期間に有意差のないことは，H_2 あるいは H_3 に対しては主腫瘤が完全に切除できれば infusion が望ましいことの証左であろう．さらに，**図2**より薬剤使用症例中の死亡例と生

存例の間にH因子に差のないことは統計学的に矛盾しているが，これは癌細胞の薬剤に対する感受性，すなわち投与薬剤の適応決定に未解決の部分があることの他，宿主の免疫学的状態など種々の因子が介在しており，さらに症例を増して検討すべきものと考えられる．

図3より明らかなことは，無治療・治療のいずれにおいてもH因子の進むにつれて生存期間の短縮を見せているとともに，無治療群と治療群の間の差が非常に大きいことであり，これらより肝転移が大腸癌の予後を大きく左右するものと結論して差支えないであろう．一方，**図4**より壁深達度の程度と生存期間は，H因子と異なり無治療群の $A_{0\sim1}$ と A_2, A_2 と Ai の間で，また，治療群の A_2 と Ai の間で有意の増減を見ていないので，肝転移を伴う大腸癌の予後に関して壁深達度は影響がより少いといい得る．

つぎに，これら31症例のN因子については無治療群の平均値1.63（H因子と同様に N_1, N_2, N_3 の数字の合計を症例数で除した数値）に対し，治療群のそれは1.54でありN因子に関しては両群間に差を認めていない．さらにP因子は無治療群では Po 12例，P_1 2例に対し，治療群 P_0 8例，P_1 3例，P_2 1例であり，後者のP因子が稍進行しているといえる．無治療群の P_1 2例はそれぞれ1，1.5月の生存期間であり他の P_0 12例と較べて予後不良といえるが，H因子も高度であるので，この2例のみでの結論は差し控えたい．治療群の P_1 3例中2例が生存中であるが，P_2 症例（No. 26）は術後14カ月で死亡している．

以上，肝転移大腸癌症例に対する術後肝動脈内あるいは補助化学療法は，肝切除に比べて適応範囲が広く，今後より適切な薬剤の適応決定，さらには腫瘍抗原そのものを指標とした免疫療法などの併用により治療成績の向上が期待される．

本研究の一部は厚生省がん助成金（52—7）によって行われた．

文　献

1) 槇　哲夫ほか：結腸癌は胃癌と比べて何故予後がよいか．臨床外科，**19**：299—307，1964．
2) Jaffe, B.M., et al.: Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. Surg. Gyne. & Obst., **127**: 1—11, 1968.
3) 藤本　茂ほか：肝転移を伴う大腸癌の治療と予後を左右する因子に関する検討．癌の臨床，**25**: 1131—1136，1979．
4) Wanebo, H.J., et al.: Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. Amer. J. Surg., **135**: 81—85, 1978.
5) Fujimoto, S., et al.: Intra-arterial cancer chemotherapy with combined anticancer agents. Jpn. J. Surg., **3**: 32—39, 1973.
6) Fujimoto, S., et al.: Metabolism of 1,3-bis (tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil in mice. J. Natl. Cancer Inst., **63**: 465—468, 1979.
7) Fujimoto, S., et al.: Protracted oral chemotherapy with fluorinated pyrimidines as an adjuvant to surgical treatment for stomach cancer. Ann. Surg., **185**: 462—466, 1977.
8) 藤本　茂ほか：5-FU capsule の臨床応用．癌の臨床，**24**：754—758，1978．
9) 大山欣昭：5-FU 坐薬の基礎的・臨床的検討．癌の臨床，**23**：1404—1408，1977．