

転移性肝癌に対する集学的治療

—とくに胃癌, 大腸癌肝転移例について—

千葉大学医学部第2外科

奥山 和明 小野田昌一 唐司 則之 竜 崇正
山本 義一 木村 正幸 栗野 友太 塚本 総一郎
小出 義雄 小高 通夫 磯野 可一

MULTIDISCIPLINARY THERAPY FOR METASTATIC LIVER CANCER —WITH SPECIAL REFERENCE TO GASTRIC AND COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH HEPATIC METASTASIS

Kazuaki OKUYAMA, Shoichi ONODA, Noriyuki THONOS,
Munemasa RYU, Yoshikazu YAMAMOTO, Masauki KIMURA,
Tomotaka AWANO, Shoichiro TYUKAMOTO, Yoshio KOIDE,
Michio ODAKA and Kaichi ISONO

2nd Surg. Depart. School of Med. Chiba University

索引用語：胃癌, 大腸癌肝転移, 持続動注療法, 肝動脈塞栓療法

はじめに

これまで消化器癌の肝転移は存在診断すら不可能な症例が多かった。

したがって手術時に初めて肝転移と診断される場合が多いため切除不能とされ単開腹術か姑息手術に終わる症例が大部分であった。

しかし最近では echo, CT scan の診断部門への導入によって肝転移の質的診断が術前から容易となり, これらに対する積極的治療計画がたてられるようになってきた。

すなわちこれら消化器癌肝転移例に対する術前, 術中, 術後にわたる集学的治療を行うことが出来るようになり予後も徐々にではあるが向上してきている^{1)~3)}。

そこでわれわれは消化器癌肝転移例の中でも特に胃癌, 大腸癌肝転移例に対する積極的な集学的治療についてその治療法と成績を検討したので報告する。

1. 検索対象および検索方法

千葉大第2外科で1959年から1984年までの26年間に開腹手術を行った胃癌, 大腸癌の内 P₀ の同時性肝転移例210例 (胃癌144例, 大腸癌66例) と術前肝動脈内動注または肝動脈塞栓療法施行後肝切除を行った異時性肝転移例7例 (胃癌1例, 大腸癌6例) を検索対象として術前, 術中, 術後の集学的治療の治療法とその成績について検討した。

2. 術前療法

1) 術前療法別の肝転移巣に対する組織学的効果

教室で施行している胃癌, 大腸癌肝転移例に対する術前療法を治療法別に I 法: MMC を10~20mg 肝動脈内に one shot 動注する方法, II 法: MMC 10~20mg を one shot 動注後 gelfoam で肝動脈を塞栓する方法, III 法: Lipiodol 10ml と ADM 30mg で懸濁液を作製し, これを肝動脈内に one shot 動注する方法, IV 法: Lipiodol 10ml と ADM 30mg 懸濁液を one shot 動注後 gelfoam で肝動脈塞栓する方法の4つに分けて肝転移巣に対する組織学的効果を検討した (表1)。

なお肝切除は全例術前療法施行後3週間前後で施行した。

I 法は5例5転移結節すべてが20%以下の壊死率で

※第25回日消外会総会シンポジウム: 消化器癌の集学的治療

<1985年6月19日受理> 別刷請求先: 奥山 和明
〒280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第2外科

表1 術前肝動脈内動注またはTAE療法の肝転移巣壊死率—胃癌, 大腸癌肝転移例—
千葉大2外1975~1984.

肝動脈内動注 又は TAE療法	症 例 数	転移 結節 個数	肝転移巣の壊死率							
			●胃癌	○大腸癌	*大きさ2.0cm以下					
			10	20	30	60	70	80	90	100%
(I) MMC動注	5	5	●	○						
(II) MMC→ Gelfoam	1	2	●	○						
(III) Lipiodol+ ADM動注	5	9	●	○	○	○	○	○	○	○
(IV) Lipiodol+ADM →Gelfoam	4	7	●	○	○	○	○	○	○	○

あった。壊死の部位は転移巣の中心部が主体であり、隔壁直下には壊死はみられずMMCの薬剤効果による壊死か転移巣中心部の虚血による壊死か判別は困難である。

II法は1例、2転移結節のみの検索にすぎないが隔壁直下から壊死を示す部位もあるが2.0cm以下の小さな転移巣のため十分な塞栓効果が得られず20%以下の壊死率である。

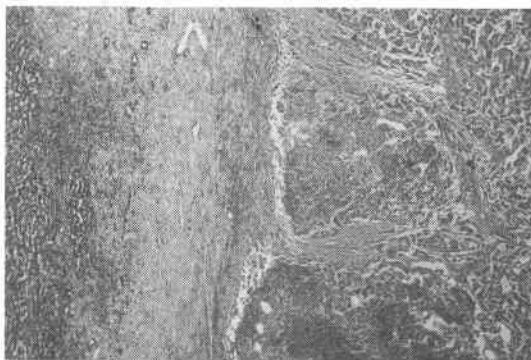
それに対してIII法とIV法では70%以上の壊死率を示す転移結節が多いが、IV法では100%完全壊死に陥った結節もあり今のところ術前療法としてはIV法が最も有効な効果を示している。

しかしながらIII, IV法でも主転移巣から離れた表1の星印で示す2.0cm以下の転移結節はI, II法と同様20%以下の壊死率であり小さい転移巣には有効性を認めなかった。

なお黒丸で示した胃癌、白丸で示した大腸癌の疾患別の壊死率には差は認めなかった。

ここで著効を示した肝転移巣の組織像を供覧する(写真1)。

写真1 Lipiodol+ADM+gelfoam塞栓例。左に正常肝細胞、中央に被膜を有し、転移巣は被膜直下より完全壊死に陥っている。



この症例はIV法のLipiodol+ADM→gelfoam塞栓を行った大腸癌肝転移再発例の肝転移巣の組織像であるが、被膜の隔壁直下から転移巣はすべて壊死に陥っており100%の壊死率であった。

3. 手術療法

1) リンパ節郭清の程度(R)別からみた生存率

教室では1975年から同時性肝転移例の場合P₀であればR₂以上のリンパ節郭清を伴う原発巣切除(以下原切と略す)を行い、肝転移巣もH₂までなら出来る限り積極的に肝切除を行い術後に持続動注療法主体の化学療法(以下化療と略す)を施行している。

そこでR₂以上のリンパ節郭清は胃癌、大腸癌肝転移例の予後向上に意義あるかを検討した。

背景因子を出来る限り同じにするために検索例は同時性P₀H(+)
胃癌、大腸癌の内肝切除合併例を除いた原切+化療例としてリンパ節郭清の程度別にR₀R₁群とR₂R₃群に分け生存率を比較検討した(図1)。

図1左のP₀H(+)
胃癌では実線のR₂R₃リンパ節郭清群はKalan Meier生存率で6ヵ月82% 1年40%、2年20%に対してR₀R₁群は6ヵ月でわずか25%の生存率であり、1年以内にすべて死亡しており両群の生存率曲線間にCox Mantel Testで有意差(p<0.01)を認めた。

P₀H(+)
大腸癌も胃癌と同様にR₂R₃群はR₀R₁群にくらべ有意(p<0.01)に予後良好である。

すなわちP₀H(+)
胃癌、大腸癌ではR₂以上のリンパ節郭清を伴う原切が予後向上に有意義であるといえる。

4. 術後療法

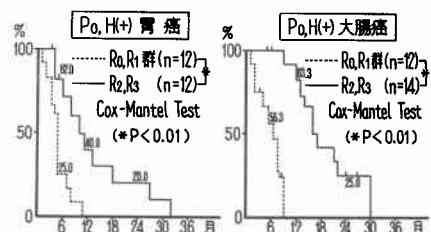
1) 術後持続動注療法

a. 持続動注用チューブ

従来のpolyethylene tubeではtube内血栓形成と挿入後早期の肝動脈からの自然抜去などの合併症が多く⁴⁾、長時間持続動注出来る症例が比較的少なかった。

図1 リンパ節郭清の程度(R)別生存率—原発巣切除(肝切除を除く)+術後治療例—

千葉大2外1959~1984.



1984年からこれらの合併症をなくすために東レ製外径16Gで Heparin coating された Authron tube を用い検討している。

b. 持続動注用チューブ挿入方法

選択的肝動脈内持続動注の場合には胃十二指腸動脈を介して総肝動脈内に tube の先端を置く, tube の末梢側は皮下を通して乳腺上部の皮下に出し動注ポンプに接続する。

大動脈内挿管の場合には深部大腿動脈外側回施枝を介して腹腔動脈上方の大動脈内に tube の先端を置く。

c. 持続動注療法のプロトコール

投与薬剤は Lentinan, 5Fu, MMC であり図2のごとく投与する。

Lentinan は連日1週間で10mg となるように投与する。5Fu は2週目より隔週ごとに1週間で1,000mg 投与する。MMC は5Fu 投与週間の最後の7日目に0.2 mg/kg を one shot 動注する方法で出来る限り長期間施行する。われわれは FML 持続動注療法と呼んでいる。

d. 持続動注療法の肝転移巣に対する直接効果

echo, CT scan で客観的に固形がん化学療法直接効果判定基準にしたがって直接効果を判定出来た P₀H (+)胃癌, 大腸癌の肝転移巣に対する持続動注療法の直接効果を見ると胃癌では9例中CR 3例, PR 1例であり CR と PR を合わせた奏効率は44.4%である。

図2 持続動注療法のプロトコール

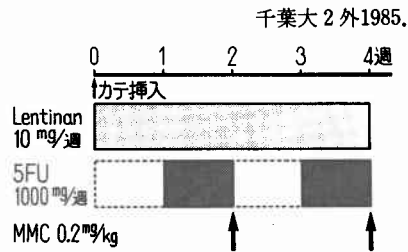


表2 持続動注療法の直接効果—P₀H(+)-胃癌・大腸癌—

千葉大2外1975~1984.

疾患名	症例数	固形がん化学療法直接効果判定基準 ○大動脈内カニューレーション例				
		CR	PR	MR	NC	PD
胃癌	9例	3 (33.3%)	1	0	5	0
大腸癌	7	0	3 (42.9)	0	3	1
計	16	3 (18.8)	4 (25.0)	0	8 (50.0)	1 (6.2)

大腸癌ではCRがなくPRが7例中3例でありその奏効率は42.9%である。

また持続動注用チューブ挿入部位別の直接効果を見るとCR, PR 症例は胃癌, 大腸癌ともに全例肝動脈内チューブ挿入例であるのに対してNC, PD 症例はすべて大動脈内チューブ挿入例であった(表2)。

5. 治療別遠隔成績

1) P₀H(+)-胃癌の治療別遠隔成績

P₀H(+)-胃癌を治療法別にI群:原切+肝切+化療群9例, II群:原切+化療群24例, III群:原切単独群30例, IV群:原非切単独群81例の4群に分け遠隔成績を比較した(図3)。

なお術前療法はI群の9例中4例(MMC 10mg one shot 肝動脈内注入3例とMMC 10mg one shot 動注後 gelfoam 塞栓1例)のみに施行している。肝切除は全例区域切除以下の切除である。術後化療は主体が持続動注療法であり, Systemic にはMFC (MMC+5Fu+Ara-C) 10回投与後 FT 経口投与を長期間施行する化療である。

太い実線のI群と細い実線のII群はIII群, IV群にくらべ生存率曲線間に有意差(p<0.01)を認めた。

I群は1年生存率55.5%, 2年29.8%, 5年14.9%と最も良好な遠隔成績であるが肝切だけの効果ではI群とII群間に有意な予後の差を認めるまでには今のと

図3 同時性P₀H(+)-胃癌の治療別生存率
千葉大2外1959~1984.

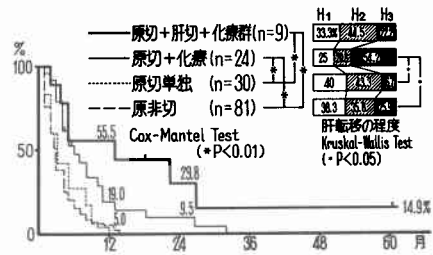
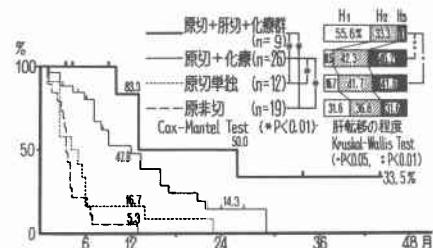


図4 同時性P₀H(+)-大腸癌の治療別生存率
千葉大2外1959~1984.



ころ至っていない。

2) P₀H(+) 大腸癌の治療法別遠隔成績

P₀H(+)大腸癌も治療法別に I 群：原切+肝切+化療群 9 例, II 群：原切+化療群 26 例, III 群：原切+原切単独群 12 例, IV 群：原非切単独群 19 例の 4 群に分け遠隔成績を比較した (図 4)。

なお術前療法は I 群の 9 例中 4 例 (MMC 10mg one shot 肝動脈内注入 1 例, Lipiodol 10ml と ADM 30mg 懸濁液動注 2 例, Lipiodol+ADM 動注後 gelfoam 塞栓 1 例) のみに施行している。

肝切除は右葉切除 4 例, 区域切除 1 例, 部分切除 3 例である。

術後治療は持続動注療法が主体であり, Systemic には FT 経口投与である。

I 群と II 群は III 群, IV 群にくらべて有意に予後良好である。肝転移の程度別分布をみると II 群, III 群が I 群より H₃ が有意に多かった。

P₀H(+) 大腸癌も P₀H(+) 胃癌と同様に肝切除だけの効果は今のところ認められなかった。

6. 考 察

P₀H(+) 胃癌, 大腸癌に対する集学的治療を術前・術中・術後の治療法それぞれについて検討した。

最近転移性肝癌に対しても術前療法として肝動脈塞栓療法 (TAE) が試みられ各施設で種々の工夫した方法が報告されている⁶⁾。

教室の成績では Lipiodol と ADM 懸濁液を肝動脈内に one shot 動注後 gelfoam で塞栓する TAE が切除肝転移巣の壊死率 90% 以上を示し有効であった。

同時性肝転移例に対する原発巣切除の際のリンパ節郭清の意義について触れた報告は今だないが, われわれの検討では R₂ 以上のリンパ節郭清を伴う原発巣切除が予後向上に有意義であることがわかった。

術後療法としては持続動注療法主体の免疫化学療法を行うが, 教室の持続動注療法は宮本ら⁶⁾の B-M 療法

を参考にした FML 肝動脈内持続動注法であるが, 肝転移巣の縮小効果は P₀H(+) 胃癌で 9 例中 3 例が, CR, P₀H(+) 大腸癌では 7 例中 3 例が PR の奏効度であり, かなり有効な結果であり今後も症例を増やして, さらに検討してゆきたいと思っている。

7. 結 語

1) Lipiodol+ADM+gelfoam の TAE は切除肝転移巣の壊死率が 90% 以上と高率であった。

2) 持続動注療法は肝動脈内持続動注療法で有効な縮小効果を認めた。

3) 同時性の P₀H(+) 胃癌, 大腸癌に対して原発巣切除を行う時は R₂ 以上のリンパ節郭清を同時に行うことが予後向上に有意義である。

4) 同時性肝転移例の予後は集学的治療群である原切+肝切+化療群と原切+化療群が P₀H(+) 胃癌, 大腸癌でともに原切単独群と原非切群に比較して有意に予後良好である。

文 献

- 1) 奥山和明, 磯野可一, 佐藤裕俊ほか：転移性腫瘍の基礎と臨床—特に胃癌, 大腸癌肝転移例に対する集学的治療。日外会誌 84: 796—799, 1983
- 2) 奥山和明, 磯野可一, 佐藤裕俊ほか：大腸癌肝転移例に対する集学的治療。日消外会誌 16: 1345—1351, 1983
- 3) 奥山和明, 磯野可一, 小野田昌一ほか：胃癌肝転移例に対する有効な治療法。日癌治療会誌 19: 1—7, 1984
- 4) 奥山和明, 磯野可一, 小野田昌一ほか：持続動注療法の合併症とその予防と治療について。第 6 回動注癌化学療法研究会抄録集, 1984, p35
- 5) 今野俊光, 岩井 颯, 牧野二郎ほか：悪性固形腫瘍に対する SMANCS/リビオドール動脈内投与に対する療法。日癌治療会誌 18: 1845—1851, 1983
- 6) 宮本忠昭, 高部吉庸, 渡辺道典ほか：プレオマイシンとマイトマイシンの連続的併用 (B-M) 療法による末期子宮頸癌の治療成績について。癌と化療 4: 273—291, 1977