

大腸癌肝転移に対する肝切除例の検討

山口大学第2外科

根木 逸郎 内山 哲史 清水 良一
城野 憲史 古谷 卓三 沖村 英二
坂田晃一朗 西川 雅裕 廣瀬 喜明

AN EVALUATION OF HEPATIC RESECTION FOR METASTASIS FROM THE COLORECTAL CANCER

Itsuro NEKI, Tetsuji UCHIYAMA, Ryouichi SHIMIZU,
Norifumi JOHNO, Takumi FURUYA, Eiji OKIMURA,
Kouichiro SAKATA, Masahiro NISHIKAWA and Yoshiaki HIROSE
Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine

最近の教室における肝切除を行った大腸癌肝転移8例について臨床病理学的に検討を加えた。原発巣の組織はカルチノイドと粘液癌がそれぞれ1例ずつで、あとはすべて分化型腺癌でいずれも進行癌であった。同時性転移が2例で異時性転移が6例であった。血中CEAは測定例全例(5例中5例)が陽性で、ほとんどが20ng/ml以上の高値を示した。なおこの間の肝転移のない大腸癌症例の血中CEA陽性率は41.4%(58例中24例)であった。この血中CEAは肝切除後急速に低下し2カ月までに正常域に復した。まだ追跡期間は短い8例中3例が社会復帰しており、症例を選べば大腸癌肝転移に対する肝切除は有意義であると考えられる。

索引用語：大腸癌肝転移，血中CEA，肝切除

1. はじめに

最近の肝疾患に対する診断能力の向上から切除可能な段階で発見される原発性肝癌や転移性腫瘍の症例が増加している。

山口大学第2外科においても昭和57年以降超音波診断装置および超音波外科吸引装置の導入もあり内科的な診断能力の向上と相まって肝切除例が増加してきた。今回は初回手術から当教室で施行した8例の大腸癌肝転移例について、臨床病理学的に検討を加え若干の知見を得たので報告する。なお所見の記載は大腸癌取り扱い規約に従った¹⁾。

2. 対 象

昭和58年1月から昭和60年6月までの最近の2年6カ月の間に当教室において経験した8例の大腸癌肝転移の原発巣は、S状結腸癌3例、直腸癌4例、残りの

1例は直腸カルチノイドであった(表1)。

1) 年齢，性

肝切除時の年齢は、53歳から74歳で、平均66.9歳であった。性別は、男性6例、女性2例であった。

2) 病理学的検討

原発巣の病理は、1例はカルチノイドで、他は腺癌であった。7例中5例は中分化型腺癌であとは高分化型腺癌と、粘液癌がそれぞれ1例であった。癌はすべて進行癌で早期癌はなかった。

静脈侵襲は症例2を除いて陰性であった。リンパ管侵襲は3例に陽性、リンパ節転移は4例に陽性であった。

3) 初回手術後の血清 carcinoembryonic antigen (CEA) 値

最近の5例はカルチノイドの1例を含めて血清CEA値を測定したが、全例にCEA値の高度上昇をみた(表1)。図1は症例6、8の肝切除後の経時的な血清CEA値の変化であるが、肝切除にともないCEA値

表1 転移性肝腫瘍切除症例原発巣所見(昭和58年6月—60年5月)

症例 年齢 性	部位	深達度	組織型	ly	v	n	おもな 化学療法	肝再発時 CEA (ng/ml)
1 74 男	Rs	si	高分化	2	0	4	MMC, Tegaful	—
2 68 男	S	ss	中分化	0	1	0	—	—
3 56 男	Rb	a2	粘液癌	2	0	2	Tegaful	—
4 74 男	Ra	ss	中分化	2	0	0	Adriamycin	6.3
5 71 男	Rb	—	カルチノイド	—	—	0	—	13.5
6 72 男	Rb	a2	中分化	0	0	0	Tegaful	78.3
7 67 女	S	ss	中分化	1	0	1	Tegaful	20.0
8 53 女	S	ss	中分化	0	0	1	Adriamycin	72.3

図1 症例6, 8の血清CEA値の推移

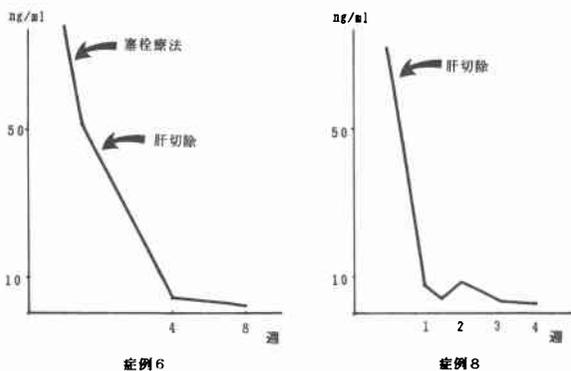
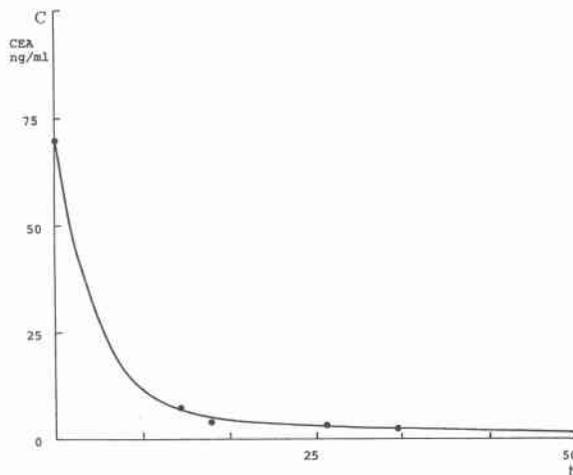


図2 症例8の非線型最小二乗法による血中CEA濃度の減少曲線。

$C = 65.888e^{-0.280t} + 6.411e^{-0.025t}$. C: CEA濃度, t: 日数.



は急激に低下し術後2カ月までに正常域に下降した。また症例6においては術前に塞栓療法を施行したが施行前78.3ng/mlであったものが施行後51.5ng/mlに低下、さらに肝切除後1カ月には4.4ng/mlと低下し臨床経過を良く反映した(図1)。症例8の血清CEA値の減少を非線型最小二乗法²⁾により処理すると、血清CEA濃度: Cは $C = 65.888e^{-0.280t} + 6.411e^{-0.025t}$ の関係で減少することが分かった。つまりCEAの血中からの消失は2つのコンパートメントからの消失の和で現わされることが分かった(図2)。

なお、昭和55年から59年までの肝転移のない大腸癌のCEA陽性率は、58例中24例、41.4%にすぎなかった(表2)。

4) 初回手術から、肝切除までの期間

原発巣の切除と同時に、肝切除を行ったのは症例3の1例だけで、この症例は原発性肝癌の術前診断で手術を施行し、術中所見よりS状結腸癌の肝転移であったことが判明した。カルチノイド症例(症例4)は、術中の迅速標本では、良性腫瘍の診断であり、肝左葉に腫瘍を触れたがこれを放置した。ところが永久標本

表2 肝転移のない大腸癌の血中CEA陽性率

	CEA (+)	CEA (-)	計
結腸癌	13例	15	28
直腸癌	11	19	30
計	24 (41.4%)	34 (58.6%)	58 (100%)

でカルチノイドの病理診断がつき、1カ月後に肝切除を行った同時性転移の症例であった。残りの6例は異時性肝転移で、大腸原発巣切除後8カ月から最長2年7カ月の間に肝転移が診断された(表3)。

5) 肝切除術式

症例1, 2は拡大肝右葉切除術を行い、さらに外側下区域に孤立性に別の腫瘍を認めたのでこの部の部分切除も行った。症例1は大動脈周囲のリンパ節転移もあ

表3 初回手術後肝再発までの期間と転帰

症例	再発までの期間	転帰
1	24月	2月 死
2	同時性	3週 死
3	25月	12月 死
4	8月	18月 死
5	同時性	9月 死
6	22月	7月 生
7	31月	6月 生
8	19月	3月 生

り減量手術の意味で行ったが2カ月後、癌性腹膜炎にて死亡した。

症例2はS状結腸癌の同時性肝転移で肝切除に先立って結腸左半切除を行い横行結腸直腸吻合術を施行した。本例は既往に胃潰瘍にて胃切除術を受けており、上腹部の癒着が激しく肝切除術にも長時間を要し、Pringle法を繰り返し行った。そのために手術終了時著しい腸管の鬱血を認め、結腸左半切除後の吻合部の色調が悪くなっていた。ところが術後10日目にやはり恐れていた縫合不全をきたした。本例は術直後は経過が良かったが縫合不全をきたした途端、急激に状態が悪化し結局多臓器機能不全をきたし死亡した。縫合不全の原因は、繰り返すPringle法による腸管の鬱血によるところが大きいと考えられた。

症例4以降は、術中超音波を駆使して肝内脈管の解剖に沿った右葉切除(症例6)、左葉切除(症例4)、外側区域切除(症例5)、後上区域切除(症例7)、症

例8には、左葉切除と後上区域切除を行った。術後の肝機能に関しては全く問題は無く、後出血も、胆汁瘻形成も経験していない(図3)。

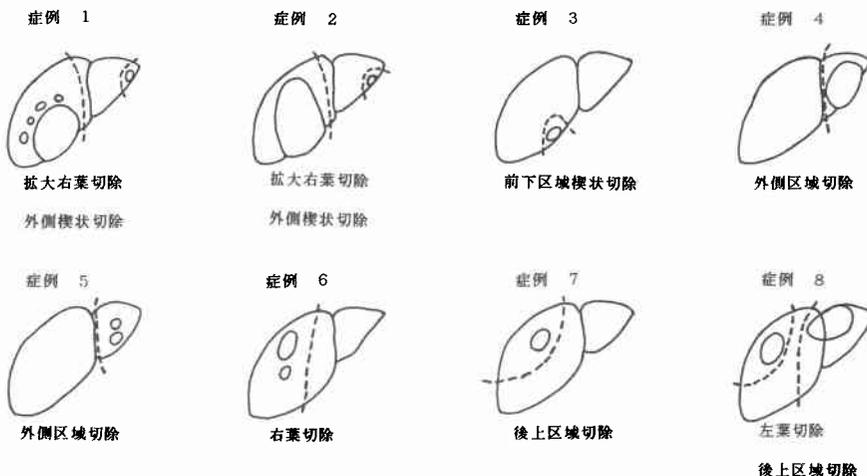
3. 症 例

本報告例のうち大腸癌根治術後 Adriamycin の単独静脈内投与後、白血球減少を合併しその後に肝転移をきたした症例を2例経験した。抗癌剤投与で免疫能を低下させ肝転移を招来させた可能性も考えられ少し詳述する。

1) 症例4:74歳男性、昭和57年4月12日直腸癌(Ra, Rs)にて、腹会陰式直腸切断術を行った。P₀, H₀, n₀, aw(-), ow(-), ew(-)で絶対治癒切除であった。術直後、補助化学療法として Adriamycin 30mg 投与を行ったところ術後3日目、白血球600/mm³と著しい白血球減少をきたした。術後2週間から白血球数は次第に回復したが、その後は抗癌剤の投与は行わなかった。術後8カ月してCEAの高値から肝の転移性腫瘍が診断された。腫瘍は肝外側区域の巨大な孤立性の転移で外側区域切除を行った。術後経過は良好であったが1年6カ月後に肺転移を来して死亡した。

2) 症例8:53歳女性、昭和58年11月7日S状結腸癌にて、結腸左半切除を施行S₀, P₀, H₀, n₁(+), R₃, 絶対治癒切除であった。術直後やはり Adriamycin 30mg, 1週後また30mg, 計60mgの投与を行ったところ軽度白血球減少(2,800/mm³)に三叉神経第一枝領域の帯状疱疹を合併し角膜潰瘍を引き起こした。その後結腸癌の術後経過は良好であったが、角膜潰瘍の治療には難渋した。術後1年7カ月してCEAの上昇をきたし

図3 肝切除術式



て肝転移が証明された。肝腫瘍は左葉全体を占める径7cmと、後上区域に径5cmの二つの腫瘍があり、左葉切除と、後上区域切除を行った。術後3週間でCEA値も下降し経過良好である。

4. 考 察

大腸癌の肝転移の頻度は高く Foster³⁾は自験例と、他の98施設の症例および報告例を収集し259例の大腸癌肝転移の手術例について検討を加えているが、同時性肝転移は10~30%と報告している。大内ら⁴⁾によると同時性肝転移は結腸で9.5%、直腸で12.7%、中村ら⁵⁾によると結腸14.7%、直腸9.8%、異時性肝転移は結腸18.6%、直腸14.2%、また森谷ら⁶⁾は大腸癌全体で同時性肝転移9.3%、異時性肝転移4.6%と報告している。

われわれの教室においてもほぼ同様な頻度で、昭和55年以降59年までの5年間に大腸癌手術例数は123例であり、そのうち同時性肝転移は11例(8.9%)であり(表4)、一方同期間の大腸癌治癒切除例数は、91例でこのうち、肝再発症例は5例(5.5%)であった(表5)。この初回手術時に治癒切除を施行できたにもかかわらず術後肝再発をきたした5症例を中心に検討を加えたが、病理学的には何ら特徴は無く組織学的には良く分化した癌が多かった。藤本ら⁷⁾は大腸癌が腹腔内臓器のうち最も肝転移の頻度が高い理由として大腸癌が未分化型癌よりも分化型癌の占める割合が高いことを上げている。

表4 同時性肝転移

部 位	手術例	転移	
結腸	盲腸, 上行	18	1
	横行	19	1
	下行, S状	36	5
	小計	63	7(11.1%)
直腸	Rs, Ra	36	2
	Rb, P	24	2
	小計	60	4(6.7%)
計	123	11(8.9%)	

表5 大腸癌治癒切除後の肝再発例数

	治癒切除	肝再発	%
結腸	40	2	5.0
直腸	51	3	5.9
計	91	5	5.5

CEAは1965年Goldら⁸⁾によって発見された人の内胚葉由来の消化管上皮に発生した癌組織から抽出された糖蛋白で、腫瘍マーカーとして使われているが、大腸癌を初め他の悪性腫瘍、膵癌、肺癌、胆管癌などで高値を呈することが知られている。大腸癌では特にCEA測定の意義は大きく、林ら⁹⁾によると大腸癌のCEA陽性率は51.5%、高橋ら¹⁰⁾によると57.7%と高くDukes分類の進行度と相関することを報告している。われわれの教室における肝転移のない大腸癌のCEA陽性率は41.4%であった。

肝転移例ではさらに高い陽性率を示しFortnerら¹¹⁾は84%、高橋ら¹⁰⁾は90.9%、Kortzら¹²⁾は89%、Waneboら¹³⁾は92%の陽性率を報告している。

またWaneboら¹³⁾は局所再発ではCEAの陽性率は50%に過ぎず、また肝転移例では77%がCEA値20ng/ml以上の高値を示したことを報告している。このように大腸癌肝転移例ではCEA高値の頻度が高く、原発巣切除後の経時的な測定は肝再発を知る上でも非常に有用である。われわれの症例では全例5ng/ml以上であり1例を除きすべて20ng/ml以上の高値を示した。

Waneboら¹³⁾は血中CEA値が放射線治療に反応して低下することを報告したが、われわれの症例6も塞栓療法に反応して低下した。

Kortzら¹²⁾は肝切除後の血清CEA濃度の低下はbiexponentialの関係で下降することを報告している。つまりCEAの減少は2つのコンパートメントからの減少を加えたものであり、急速に下がるものは約0.8日の半減期で血清中からの消失であり、遷延するのは半減期約25.9日で組織中からの消失であるとしている。報告例の症例8では肝切除後のCEA測定値を非線型最小二乗法によって処理したが、やはり同様にbiexponentialの関係で下降することが分かった。

いずれにしてもほとんどの大腸癌肝転移例においてCEAが上昇し、切除によってすみやかに下降するので大腸癌術後の追跡に、また肝切除後の取りきれたか否かの判定にも非常に有用である。

手術手技に言及すると、Thompsonら¹⁴⁾は皮膚切開は肋弓下切開で開胸の必要はないと述べているが、われわれの手術例においても左右の肋弓下切開に正中線で剣状突起を越える切開を加える方法ですべて対処できた。また幕内ら¹⁵⁾、Thompsonら¹⁴⁾はPringle法の有用性を強調しているが、われわれもほとんどの症例でこの方法を採用しているが、症例2は同時性転移で結腸左半切除後に繰り返すPringle法を施行したために

縫合部の鬱血をきたして縫合不全の原因となったと考えている。この様に腸切除を合併するような場合には Pringle 法施行には縫合不全に対する配慮が必要と考える。このほか術後出血、胆汁瘻などの合併症は経験していない。

結腸直腸癌の肝転移に対する手術予後であるが Fortner ら¹¹⁾は57%、Tompson ら¹⁴⁾は31%の3年生存率を、Wagner ら¹⁶⁾は25%の5年生存率を、また Fortner ら¹⁷⁾は治癒切除を行った場合には72%の3年生存率を報告している。山崎ら¹⁸⁾もやはり結腸直腸癌の肝転移については、その意義を認めている。教室例においても症例数は少ないが8例中3例は生存している。

まとめ

最近の初回手術から当教室で加療した8例の大腸癌肝転移、肝切除例について検討を加えた。

1. 原発巣の病理組織は、6例が分化型腺癌で、粘液癌が1例、カルチノイド1例であった。

2. 測定しえた全例に血中 CEA の高値を認めた、1例を除きすべて20ng/ml以上であった。また CEA 値は肝切除、塞栓療法にて低下し臨床経過を良く反映した。

3. 8例中3例は、退院して日常生活に復しており症例を選べば肝切除の意義は大きいと考える。

稿を終えるに当たり、石上浩一教授の御校閲に深謝します。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第3版，東京，金原出版，1983
- 2) 山岡 清，谷川原祐介：マイコンによる薬物速度論入門。東京，南江堂，1983，p33—51
- 3) Forster JH： Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 135：389—394，1978
- 4) 大内明夫，佐久間晃，高橋正倫ほか：大腸癌の血行転移例の検討。癌の臨 27：1739—1742，1981
- 5) 中村 清，江口英雄，大木繁男ほか：手術適応とその限界—転移性腫瘍。大腸癌肝転移の外科的治療の適応。日臨外医会誌 43：360—363，1982

- 6) 森谷亘皓，小山靖夫，北條慶一：大腸癌肝転移の検討—転移巣の切除とその遠隔成績を中心に—。日本大腸肛門病会誌 36：1—6，1983
- 7) 藤本 茂，宮崎 勝，橋川征夫ほか：肝転移。癌の臨 27：1014—1020，1981
- 8) Gold P, Freedman SO： Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *J Exp Med* 122：464—481，1965
- 9) 林 勝知，鬼束博義，矢野好弘ほか：大腸癌における CEA の臨床的意義。日消外会誌 17：919—923，1984
- 10) 高橋日出雄，石田秀世，小林 進ほか：大腸癌手術における血清 CEA の臨床的意義。日消外会誌 17：924—930，1984
- 11) Fortner JG, Silva JS, Golbey RB et al： Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 199：306—316，1983
- 12) Kortz WJ, Meyers WC, Hanks JB et al： Hepatic resection for metastatic cancer. *Ann Surg* 199：182—186，1983
- 13) Wanebo HJ, Stearns M, Schwartz MK： Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to a selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 188：481—493，1978
- 14) Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP： Major hepatic resection, A 25-year experience. *Ann Surg* 197：375—388，1983
- 15) 幕内雅敏，長谷川博，山崎 晋：術中超音波検査による肝外科の進歩。消外セミナー 13：151—173，1983
- 16) Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA： The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 199：502—508，1983
- 17) Fortner JG, Kim DK, Maclean BJ et al： Major hepatic resection for neoplasia. *Ann Surg* 188：363—371，1978
- 18) 山崎 晋，長谷川博，幕内雅敏：転移性肝腫瘍に対する肝切除の意義—限界。外科治療 52：241—247，1985