

## 大腸癌の肝転移に対する切除例の検討

金沢大学第2外科

山口 明夫 熊木 健雄 関野 秀継 桐山 正人  
富田富士夫 小坂 健夫 泉 良平 宮崎 逸夫  
金沢医科大学一般消化器外科  
高 島 茂 樹

### A ANALYSIS OF RESECTED HEPATIC METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

Akio YAMAGUCHI, Tateo KUMAKI, Hidetsugu SEKINO,  
Masato KIRIYAMA, Fujio FAJITA, Takeo KOSAKA,  
Ryohei IZUMI and Itsuo MIYAZAKI

Department of Surgery II, Kanazawa University School of Medicine

Shigeki TAKASHIMA

Department of gastroenterological surgery, Kanazawa Medical University

大腸癌初回手術時肝転移合併切除9例, 再発肝転移切除9例の計18例について検討を加えた。初回手術時肝転移9例中8例がH<sub>2</sub>で, その個数はすべて単発であったのに対し, 再発例ではH<sub>1</sub>6例中4例が多発性であり, かつ腫瘍径も大きい傾向がうかがわれた。切除術式としては, 初回手術時肝転移で部分切除が再発例で系統的肝切除が選択される傾向にあり, その予後は前者の平均生存期間37.3カ月以上, 5年生存率50%, 後者の平均生存期間21.3カ月以上, 3年生存率50%とかなり良好であった。また2例に5年以上の長期生存例が得られ, 肝転移切除は大腸癌肝転移に対して, 極めて有効であると考えられた。

索引用語: 大腸癌肝転移, 大腸癌肝転移巣診断, 肝切除, 再発肝転移切除, 大腸癌肝合併切除

#### I. はじめに

大腸癌は比較的発育の遅い腫瘍であるとはいふものの, 門脈系を介した肝転移の頻度がかかなり高率に認められる。したがって肝転移に対する対策が, 大腸癌治療成績向上に欠かせないことは異論がない。近年肝切除の手技が安定し, また肝合併切除による長期生存例の報告がみられるに至り, 大腸癌肝転移に対する外科的切除が根治術として積極的に取り入れられている。しかし肝転移巣の診断, 肝切除の適応および切除術式に関してはまだ問題が多く, 議論の別れるところである。

今回私どもは当教室において経験した大腸癌肝転移

切除例を臨床, 病理学的に検索し, 肝合併切除の意義, 手術適応, 肝切除術式などについて文献的考察を加え報告する。

#### II. 対象と頻度

昭49年1月より昭和60年12月までの12年間に当教室で経験した大腸癌手術症例は348例のうち55例(15.8%)に肝転移がみられた。部位別頻度は表1のごとくで, 結腸癌191例中41例(21.5%), 直腸癌157例中14例(8.9%)と結腸癌での肝転移頻度が高率にみられた。これら肝転移55例中, 肝合併切除は16例に行われ, うち9例は他に非治癒因子を有さず相対非治癒切除となった。また治癒切除後の肝転移再発は17例(7.5%)にみられた。初回手術時相対非治癒切除9例および再発肝転移切除9例の計18例を対象として検討を加えた。

表1 大腸癌肝転移症例の部位別頻度

部位	手術症例	肝転移
結腸	C	26 (38.4%)
	A	9 (20.9%)
	T	3 (11.5%)
	D	3 (17.6%)
	S	17 (20.3%)
計	191	41 (21.5%)
直腸	Rs	3 (4.3%)
	Ra	2 (4.8%)
	Rb	9 (11.1%)
	P	0 (0%)
	計	157

表2 大腸癌肝転移程度

程度	結腸	直腸	計
H <sub>1</sub>	17	6	23 (41.8%)
H <sub>2</sub>	12	2	14 (25.5%)
H <sub>3</sub>	12	6	18 (32.7%)
計	41	14	55

表3 H<sub>1</sub>肝転移部および個数(初回肝転移症例)

	単発	多発	計
右葉	13	4	17 (73.9%)
左葉	6	0	6 (26.1%)
計	19 (82.6%)	4 (17.4%)	23

### III. 成績

#### 1. 初回手術時肝転移程度および個数

肝転移程度は H<sub>1</sub> 23例(41.8%), H<sub>2</sub> 14例(25.5%), H<sub>3</sub> 18例(32.7%)と肝転移のみからみると肝切除の適応となる H<sub>1</sub>症例は約半数を占めた(表2)。H<sub>1</sub>肝転移の部位は右葉17例, 左葉6例で, その個数は単発19例(82.6%), 多発4例(17.4%)と単発症例が多い傾向がうかがわれた(表3)。

#### 2. 肝合併切除例原発巣所見

初回手術時肝転移合併切除9例の占拠部位は盲腸1例, 上行結腸3例, S状結腸3例, 直腸2例であり, その肉眼型は, 腫瘤型1例, 限局潰瘍型5例, 浸潤潰瘍型3例であった。組織学的には高分化腺癌5例, 中分化腺癌4例で, その深達度は pm 1例, ss, a<sub>1</sub> 3例, s, a<sub>2</sub> 5例となっている(表4)。脈管侵襲をみるとリンパ管侵襲陽性率が77.8% (7/9)と高率で, 静脈侵襲陽性率は44.4% (4/9)であり, 脈管侵襲陰性例は1例と少なかった。一方リンパ節転移は4例(44.4%)にみられ, その程度は n<sub>1</sub> 2例, n<sub>2</sub> 1例, n<sub>3</sub> 1例であった(表5)。

肝転移再発切除例の原発巣をみると, 盲腸1例, S状結腸4例, 直腸4例で下部大腸に多くみられ, 肉眼径では限局潰瘍型が7例と最も多く, 次いで腫瘤型が2例にみられた。組織型は高分化腺癌7例, 中分化腺癌2例であり, 組織学的深達度は s, a<sub>2</sub>が5例と最も多く次いで pm, ss, a<sub>1</sub>がおのおの2例であった。リンパ管侵襲は ly<sub>0</sub> 2例, ly<sub>1</sub> 5例, ly<sub>2</sub> 2例と陽性率77.8%であり, 静脈侵襲 v<sub>0</sub> 5例, v<sub>1</sub> 4例であった。なお脈管侵襲陰性の2例はともに深達度 pm の癌であった(表4, 5)。

#### 3. 肝転移の診断

初回手術時肝転移切除9例中7例は, 術前の超音波

表4 肝転移切除例の原発巣病理組織所見(1)

#### 肉眼型

	同時性	再発	計
Borr 1	1	2	3
Borr 2	5	7	12
Borr 3	3	0	3
Borr 4	0	0	0
計	9	9	18

#### 深達度

	同時性	再発	計
Pm	1	2	3
ss, a <sub>1</sub>	3	2	5
s, a <sub>1</sub>	5	5	10
si, a <sub>1</sub>	0	0	0
計	9	9	18

表5 肝転移切除例の原発巣病理組織所見(2)

#### 原発巣リンパ節転移程度

	同時性	再発	計
n <sub>0</sub>	5	6	11
n <sub>1</sub>	2	2	4
n <sub>2</sub>	1	1	2
n <sub>3</sub>	1	0	1
計	9	9	18

#### 脈管侵襲

	同時性	再発	計
ly(-)v(-)	1	2	3
ly(+)v(-)	3	3	6
ly(-)v(+)	1	0	1
ly(+)v(+)	4	4	8
計	9	9	18

および computed tomography (以下 CT とする)にて肝転移の診断が得られた。一方肝転移再発診断のきっかけは9例中8例が血清 carcinoembryonic antigen (以下 CEA とする)の異常高値であった。また初回手術時より肝転移再発までの期間は最短6カ月, 最長45カ月で平均21.3カ月と2年前後に肝再発が多くみられる傾向にあった。なお最近当科では肝転移巣局在診断

に経動脈性門脈造影下連続(以下DSCTI-AP)を用いている。DSCTI-AP 施行6例, 14病変中, 超音波, CT スキャンにて発見した肝転移巣はそれぞれ6病変, 7病変にすぎなかったのに対し, DSCTI-AP では13病変(92.9%)の診断が可能であった。DSCTI-APにて描出されなかった1個の転移巣は肝表面に存在するφ0.5cm大の腫瘤であった(表6)。

4. 肝切除術式

初回手術時肝転移例に対し, R<sub>2</sub>以上リンパ節郭清を伴う原発巣切除とともに施行された肝切除術式は, 部分切除5例, 区域または亜区域切除3例, 葉切除1例であり, 原発巣切除と相まって過大侵襲となる恐れがあるため, 部分切除が選択される傾向にあった。これに対して, 再発例での肝切除術式は部分切除1例, 亜区域もしくは区域切除4例, 葉切除4例と系統的肝切除が多かった。なお肝十二指腸リンパ節転移を考慮した上での, リンパ節郭清は行っていない(表7)。

5. 切除肝転移巣所見

表6 大腸癌肝転移巣に対する各検査法の診断能

Case	転移個数	Echo	CT	DSCTI-AP
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	3	1	1	3
5	3	1	1	2
6	5	1	1	5
計	14	6	7	13

表7 大腸癌肝転移例に対する肝切除術式

	初回手術時	再発	計
部分切除	5	1	6
亜区域切除	3	4	7
葉切除	1	4	5
計	9	9	18

表8 初回手術時肝転移合併切除例

症例	肝転移巣所見	肝切除術式	予 後
1	H <sub>1</sub> , 右葉, 1個, 2cm	部分切除	9年3ヵ月生
2	H <sub>1</sub> , 右葉, 1個, 1.5cm	部分切除	8年7ヵ月生
3	H <sub>1</sub> , 左葉, 1個, 0.3cm	部分切除	3年6ヵ月生
4	H <sub>1</sub> , 右葉, 1個, 2.2cm	部分切除	1年3ヵ月生
5	H <sub>2</sub> , 両葉, 5個, φ0.9cm, φ0.7cm, φ0.7cm, φ0.4cm, φ0.4cm	左外側区域切除 右後下区域切除 部分切除	1年6ヵ月生 (肝・肺転移再発)
6	H <sub>1</sub> , 右葉, 1個, 3.5cm	右葉切除	6ヵ月生
7	H <sub>1</sub> , 右葉, 1個, 5.5cm	亜区域切除	5ヵ月生
8	H <sub>1</sub> , 左葉, 1個, 3cm	左外側区域切除	1年死 (腹膜播種)
9	H <sub>1</sub> , 左葉, 1個, 2cm	部分切除	3年死 (肝・肺転移)

初回手術時肝合併切除例の肝転移程度は H<sub>1</sub> 8例, H<sub>2</sub> 1例であり, 転移個数は H<sub>2</sub> 1例に5個の転移巣を認めた以外, H<sub>1</sub> 8例はすべて単発であり, 門脈, リンパ管を介する肝内転移を思わせる daughter nodule はみられなかった。腫瘍径は最小0.3cm, 最大5.5cmで, 9例中5例は2cm以下であった(表8)。一方再発症例は H<sub>1</sub> 6例, H<sub>2</sub> 3例で, H<sub>2</sub> 3例の転移個数はすべて2個であった。H<sub>1</sub> 6例は単発2例, 多発が4例にみられ, 初回手術時肝転移 H<sub>1</sub> 症例に比べ, 多発例が多い傾向にあったが, その個数は2個3例, 3個3例と全例3個以内の転移であった。腫瘍径をみると, 最小3.5cm, 最大6cmであった(表9)。

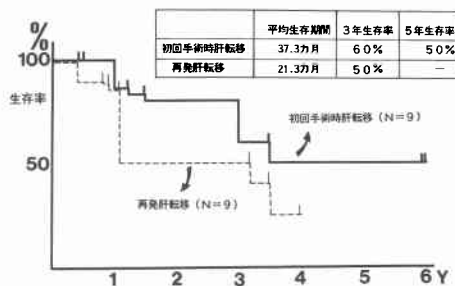
6. 初回手術時肝合併切除例の予後

肝合併切除16例中7例は大動脈周囲リンパ節転移, 他臓器浸潤, 肺転移による癌遺残があり絶対非治癒切除となった。その予後は, 最短生存期間1ヵ月, 最長生存期間13ヵ月, 平均生存期間8.1ヵ月と極めて不良であった。相対非治癒切除となった9例では, 再発にて1年および3年で2例を失った以外, 他の7例は生存中である。再発形式は, 腹膜播種1例, 肝・肺転移1

表9 再発肝転移切除例

症例	再発までの期間	肝転移巣所見	肝切除術式	予 後
1	6ヵ月	H <sub>1</sub> , 左葉, 2個 5.5cm, 1.5cm	左外側区域切除	3年11ヵ月生
2	2年2ヵ月	H <sub>1</sub> , 左葉, 1個 4cm	部分切除	3年6ヵ月生
3	2年4ヵ月	H <sub>2</sub> , 両葉, 2個 4.5cm, 1.0cm	左外側区域切除 右葉部分切除	3年2ヵ月生
4	1年7ヵ月	H <sub>1</sub> , 右葉, 1個 6cm	亜区域切除	1年1ヵ月生
5	1年10ヵ月	H <sub>1</sub> , 右葉, 3個 1.1cm, 2.0cm, 3.5cm	右葉切除	11ヵ月生
6	1年5ヵ月	H <sub>1</sub> , 左葉, 3個 4.5cm, 0.5cm, 0.5cm	左葉切除	10ヵ月生
7	1年4ヵ月	H <sub>2</sub> , 両葉, 2個 4.5cm, 4.0cm	左葉切除 右葉部分切除	5ヵ月死 (他病死)
8	1年1ヵ月	H <sub>2</sub> , 両葉, 2個 1.0cm, 4.0cm	左外側区域切除 部分切除	1年1ヵ月死 (肝・肺転移)
9	3年9ヵ月	H <sub>1</sub> , 右葉, 3個 5.5cm, 2.5cm, 4.5cm	右葉切除	1年1ヵ月死 (肝転移)

図1 大腸癌肝転移切除例の予後



例で、肝、肺転移再発をみた1例は初回手術時左葉に2cm大の転移がみられ部分切除が施行されている。現在生存中の7例のうち2例に5年以上の長期生存が得られ、平均生存期間37.3か月以上、Kaplan Meier法での3年生存率は60%、5年生存率は50%と良好であった(図1)。

#### 7. 再発肝転移切除例の予後

9例中1例を肺炎にて5か月で、2例を肝転移再発にてともに13か月で失った以外、6例は現在生存中で3例に3年生存をみている。肺炎で死亡した症例は剖検にて、局所はもとより残存肝に癌遺残がないことが確認された。平均生存期間は21.3か月以上で、3年生存率は50%であった。また原発巣切除から肝転移再発までの期間とその予後には相関は認められなかった(図1)。

### III. 考 察

大腸癌は大部分が高、中分化腺癌であるという組織学的特性を有し、肝転移に遭遇する機会は多い。その頻度は10~25%とされ<sup>11-13)</sup>、自験例でも初回手術時肝転移は15.8%に、治療手術後の肝転移再発は7.5%にみられた。部位別では、直腸にくらべ結腸での肝転移が多いとされ Bengtsson<sup>9)</sup>は、上行結腸およびS状結腸の癌に肝転移率が高いと報告している。私共の症例でも肝転移率は直腸癌9.5%、結腸癌21.1%と結腸癌に高く、特に盲腸、上行結腸、S状結腸に高率であった。したがって大腸癌症例の約20%は肝転移によって予後を左右されることになり、その対策が治療成績向上に重要であることはいうまでもないところである。

肝転移に対する肝切除は1940年代より行われていたが、以前は肝転移を癌の全身散布の一部としてとらえ外科的治療の対象外とする考えが優位であった。しかし化学療法などの補助療法の効果には限界があり、また肝合併切除による長期生存例が報告されるに至り、近年大腸癌肝転移に対する肝切除が根治術として積極的に行われる傾向にある。Woodら<sup>5)</sup>は大腸癌H<sub>1</sub>肝転移非切除例の平均生存期間は単発例17か月、多発例11か月で不良であるとしている。また最近化学療法の向上がみられるとはいえ Adson<sup>6)</sup>は肝転移非切除の平均生存期間は単発で24か月、多発で18か月であったとし、化学療法などでの長期生存は期待できない。一方肝転移合併切除例の遠隔成績をみると Wilsonら<sup>7)</sup>は20%、Wanavoら<sup>8)</sup>は28%、Adsonら<sup>6)</sup>は25%の5年生存率であったとし、本邦でも第17回大腸癌研究会の全国集計にて、肝合併切除が行われたH<sub>1</sub>症例の5年生存率は

31%と比較的良好であると報告されている。森谷ら<sup>9)</sup>はH<sub>1</sub>50症例の検討より、非切除群の平均生存期間14か月、5年生存率7.5%に対し、合併切除群の平均生存期間21.8か月、5年生存率16.8%であり、肝転移巣の完全切除が根治手術となりうることを強調している。自験例をみても初回肝転移切除例の平均生存期間37.3か月、5年生存率50%、再発肝転移切除例の平均生存期間21.3か月、3年生存率50%と良好で、さらに2例に5年以上の長期生存が得られたことは、大腸癌肝転移治療の上で肝合併切除が果す役割が多大であることを示唆している。

肝転移巣切除の手術適応としては、(1)原発巣の完全切除が可能でほかに遠隔転移を伴わない、(2)肝転移の完全切除が可能である、(3)肝切除の侵襲に耐えることが一般に受け入れられている。他に非治療因子を有する症例に対する肝合併切除も延命効果を期待する上で有用であるとの考えもみられるが、私どもの症例では絶対非治療切除となった肝合併切除例の平均生存期間は8.1か月と極めて不良であり、cytoreductive surgeryとしての肝切の意義は見い出せなかった。よって手術侵襲を危くするあまり、リンパ節転移も含めた原発巣の完全切除をそこなうことのないように注意することが予後向上に重要である。また肝転移の完全切除を期待する上で、その程度および個数が重要な因子となる。H<sub>1</sub>症例に対して切除適応があることは論をまたないが、Blake Cadyら<sup>10)</sup>は転移個数に注目し、1~3個の転移切除例では18例中3例を肝転移再発にて失い、その平均生存期間は25か月であったのに対し、4個以上の転移切除例は5例中4例(80%)が肝転移にて死亡し、その平均生存期間は13か月と不良であったとしている。つまり3個以下の肝転移例では癌細胞の発育が緩徐であるが、4個以上の転移例になるとその増殖が速く、生物学的悪性度が高いと推論している。自験肝転移切除例は18例中17例が3個以下の転移巣を有していた。しかし長期生存が期待できる他の治療法はなく、解剖学的に切除可能であるならば、その個数にこだわることなく、H<sub>2</sub>症例にも肝切除の適応を広げ、積極的に肝合併切除を行う姿勢が必要であると考えられる。

また肝転移巣の完全切除に際し、その術前の正確な局在診断が不可欠となる。近年の画像診断の進歩に伴い、肝転移の診断能が向上しているとはいえるものの、1cm以下の小転移巣の局在診断はまだまだ不十分であるといわざるをえない。私どもは最近DSCTI-APに

て術前の肝転移局在診断を試み、14病変中92.9%に正診率が得られ、その有用性が示唆された。しかし本法にも0.5cm以下の肝表在性小病変の診断に限界がみられ術中の触診、超音波などの精査と併用することが必要である。肝再発の診断にはCEAによる経過観察が有用であり、自験切除9例中8例はCEA上昇が肝転移再発診断のきっかけとなった。切除可能な時期での肝再発診断が重要であることはいうまでもなく、pm 2例に肝転移再発がみられたことより、pm癌といえども術後の厳重な経過観察が必要であることを痛感した。

肝転移の切除術式についても議論が多く部分切除か系統的肝切除かの選択に苦慮することが多い。Fortnerら<sup>11)</sup>、Augustら<sup>12)</sup>はlobectomyかwedge resectionかの肝切除術式と予後には相関はみられなかったとしている。自験例は初回手術時H<sub>1</sub>肝転移が単発性であることが多くmain tumorより門脈あるいはリンパ管を介したと思われる転移巣をみるのが少なかった。また部分切除にて2例の長期生存例も得られており、術前の局在診断が正確でかつ解剖学的に肝転移切除が可能であれば、肝葉切除に固執することなく部分切除を選択すべきであると考えられる。しかしこの際被膜への浸潤をみるのが多く、正常肝組織を1cm以上含め、切除断端陽性とならないように心がける必要がある。一方肝転移再発例ではH<sub>1</sub>といえども多発例が多く、またその腫瘍径も大きい傾向にあり、肝硬変合併がなく肝予備能も充分であることを考えれば、系統的肝切除の選択が妥当であると思われる。いずれにしても、肝転移根治を目指す上では、全身状態、転移巣の局在部位、大きさ、個数などを考慮の上、切除範囲を決定すべきであると考えられる。

#### IV. まとめ

1. 大腸癌肝転移は初回手術時15.8%、再発7.5%に見られ、肝切除は18例に行った。
2. 初回手術時肝転移H<sub>1</sub>切除例の転移個数はすべて単発であったのに対し、再発例では多発例が多く、かつ腫瘍径も大きい傾向にあった。その局在診断にはDSCTI-APが有用であった。
3. 肝転移切除術式は、初回手術時には部分切除が、再発例には系統的肝切除が選択される傾向にあった。

4. 予後をみると、初回手術時肝合併切除例の平均生存期間37.3カ月、5年生存率50%、再発例の平均生存期間21.3カ月以上、3年生存率50%であり、2例に5年以上の長期生存が得られた。

#### 文 献

- 1) Oxley EM, Ellis H: Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases. *Br J Surg* 56: 149—152, 1969
- 2) Foster JH: Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 135: 389—494, 1978
- 3) 池田孝明, 堀 雅晴, 中川 遍ほか: 大腸癌肝転移・肺転移の頻度と切除の意義. *日本大腸肛門病会誌* 37: 685—690, 1984
- 4) Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L et al: Natural history of patients of unresected liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 141: 586—589, 1981
- 5) Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH: A retrospective study of the natural history of patient with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol* 2: 285—288, 1976
- 6) Adson MA, Heerden JA, Adson MH et al: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 119: 647—651, 1984
- 7) Wilson SM, Adson MA: Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg* 111: 330—334, 1976
- 8) Wanabo HJ, Semoglou C, Attiyeh F: Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am J Surg* 135: 81—84, 1978
- 9) 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
- 10) Cady B, Mcdermott WV: Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. *Ann Surg* 201: 204—209, 1985
- 11) Fortner JG, Silva JS, Golbey RB et al: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients liver metastases from colorectal Cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* 199: 306—316, 1984
- 12) August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT et al: Hepatic resection of colorectal metastases. *Ann Surg* 201: 210—217, 1985