

大腸癌肝転移に対する肝切除症例の検討

—特に根治的肝切除後の再発と肝所属リンパ節転移について—

東京慈恵会医科大学第1外科

畠村 泰樹 小林 進 宮本 栄 蜂谷 公敏
稲田 省三 尹 太明 片山 隆市 石田 秀世
穴沢 貞夫 桜井 健司

HEPATIC RESECTION OF COLORECTAL CARCINOMA METASTASES: RECURRENT PATTERNS AFTER CURATIVE HEPATIC RESECTION AND HEPATIC LYMPHNODE INVOLVEMENT

Yasuki UNEMURA, Susumu KOBAYASHI, Sakae MIYAMOTO,
Kimitoshi HACHIYA, Shozo INADA, Ryuichi KATAYAMA,
Taimei YUN, Shusei ISHIDA, Sadao ANAZAWA
and Kenji SAKURAI

1st. Dept. of Surgery, The Jikei University School of Medicine

大腸癌肝転移切除症例18例の再発様式について検討した。根治的肝切除後の再発様式は残存肝再発57%、肺転移29%、原発巣局所再発14%であった。原発巣が左側結腸症例、および肝転移の進展度がH₂症例では残存肝における再発が多かった。肝転移巣の発見時期が同時性と異時性の症例とでは、同時性に対する肝切除後の再発率が高かった。肝切除後残存肝再発は半年以内に出現するものが多かった。18症例中術中に肝所属リンパ節転移を16.7%と高頻度に認め、肝切除時にリンパ節郭清（特に肝門部および肝十二指腸間膜リンパ節）を施行する必要性が示唆された。肝所属リンパ節転移をきたした症例の原発巣はn, v, lyの各因子の進行したものが多かった。

索引用語：転移性肝癌，大腸癌肝転移，肝切除，残存肝再発，転移性肝癌リンパ節転移率

1. はじめに

大腸癌の死亡原因として肝転移の占める比率は高い。最近では積極的に肝転移巣の切除が施行され良好な成績が得られている¹⁾²⁾。しかし肝切除術の適応となる症例は大腸癌肝転移症例の一部であり、また肝切除術後の再発が多いのも事実である³⁾。われわれは大腸癌肝転移切除症例の予後改善を目的としてその再発様式および肝所属リンパ節転移につき検討し、若干の知見を得たので報告する。

2. 症 例

1982年から1986年までの5年間に当科で大腸癌肝転移症例に対し肝切除を施行した症例は18例であった。

<1987年11月18日受理> 別刷請求先：畠村 泰樹
〒105 港区西新橋3-25-8 東京慈恵会医科大学
第1外科

1. 原発巣の部位

原発巣の部位は横行結腸3例(16.7%)、S状結腸7例(38.9%)、上部直腸(Ra)3例(16.7%)、下部直腸(Rb)5例(27.8%)であり、RaとRbで全体の44.4%を占めている。

2. 肝切除様式とその定義

a) 根治切除

同時性肝転移症例（以下同時性）における根治切除とは、大腸原発巣の治癒切除を妨げる因子がH因子のみであり、肝転移巣を切除することにより相対非治癒切除となったものである。異時性肝転移症例（以下異時性）における根治切除とは原発巣が治癒切除であり、しかも肝切除により肉眼的にすべての病巣を切除できたと思われたものである。

b) 姑息切除

表1 肝転移の時期

	根治切除	姑息切除	計
同時性肝転移	6	2	8
異時性肝転移	7	3	10
計	13	5	18

表2 肝転移の進展度と肝切除様式

	H ₁	H ₂	計
部分切除	1	1	2
左葉切除	1		1
右葉切除	6		6
拡大右葉切除	2		2
右3区域切除		1	1
計	10	2	12

同時性・異時性ともに絶対非治癒切除に終わったものを姑息切除とした。

根治切除症例は13例、姑息切除症例は5例であった。

3. 肝切除の時期

同時性に対する肝切除は8例、異時性は10例であった。それぞれにおいて姑息切除の比率はほぼ変らなかった(表1)。異時性症例中、原発巣切除から肝切除までの最長期間は38カ月であった。この症例は肝切除後3年9カ月を経過しており、現在再発の兆候は認められない。

4. 姑息切除症例について

姑息切除に終わった症例中、同時性2例はともにH₂であり、肝転移巣の全切除が不可能であった。このため両者ともに肝動脈カニューレージョンを施行し、ADR 30mg+MMC 10mgを月1回動注し、Tegafur, OK-432による免疫化学療法も追加した。1例は術後11カ月、他の1例は術後15カ月で死亡した。異時性3例中2例はRb直腸癌の局所またはリンパ節再発が術中確認され、1例は術死、他の1例は多臓器転移により肝切除後4カ月で死亡した。異時性の他の1例は術中に肝門部および肝十二指腸間膜リンパ節転移を認め郭清不能であり、Tチューブドレナージを施行したが、肝切除後4カ月で黄疸死した。術後1例を除く4例の平均生存期間は8.5±4.7カ月であった。

5. 根治切除症例について

根治切除症例13例中、予後追跡可能であった12例につき検討を加えた。

a) 肝転移の進展度と肝切除術式

肝転移の進展度はH₁ 10例、H₂ 2例であった。肝切除術式は部分切除2例、左葉切除1例、右葉切除6例、拡大右葉切除2例、右3区域切除1例であった。転移性肝癌では肝硬変のない症例が多く、肝予備力が十分に保たれているため解剖学的に切除可能な症例は右葉切除以上の侵襲の大きな手術も積極的に施行した(表2)。

b) 根治切除症例の成績

根治切除症例は3年以上の長期生存例が2例あり、

図1 根治切除症例と姑息切除症例の生存曲線

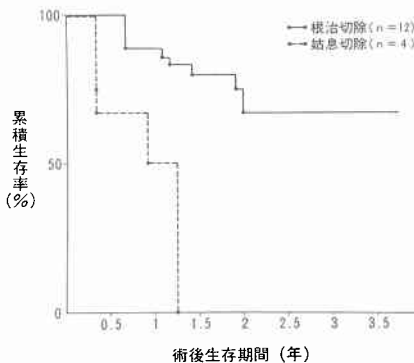
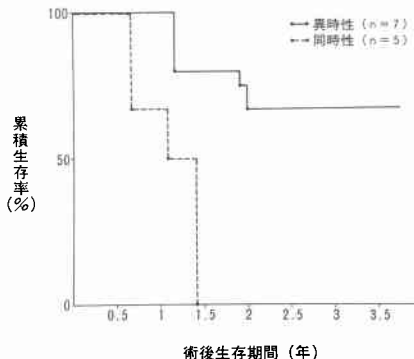


図2 根治切除症例における同時性、異時性別の生存曲線



この2例は現在も再発の兆候は見られない。またKaplan-Meier法による1年生存率は89%、2年生存率は67%と良好であった(図1)。同時性と異時性の根治切除症例を比較すると現時点では異時性のもの予後が良いようだが、統計学的有意差は認められなかった(図2)。

c) 根治切除後の再発部位

根治切除12例のうち現在までに再発を認めたものは7例(58%)であり、その主な再発部位は残存肝再発4(57%)、肺転移2(29%)、原発巣局所再発1(14%)

であった。転移および再発の診断は各種画像診断に加えて血中CEA (carcinoembryonic antigen) 値を参考にした。残存肝では超音波、CT (computed tomography)、血管撮影を、肺では胸部X線撮影を、局所ではCTを重視した。残存肝再発4例中3例までが肝切除後6カ月以内に再発しており、再発までの平均期間は4.9±1.7カ月であった。肺転移の2例の肝切除から再発確認までの期間は2カ月および14カ月であった。局所再発した症例はRa直腸癌治癒切除より31カ月後、肝切除より3カ月後であった。

d) 再発と各因子との関係

再発と各因子との関係を検討した。まず原発部位別には表3に示したような結果であり、S状結腸癌肝転移切除後の残存肝再発3例が目立つ。3例中1例はH₂であり、他の2例はH₁に対して肝右葉切除を施行した後に左葉で再発した症例であった。これに対し、横行結腸癌肝転移切除後の残存肝再発は現在のところ認めていない。H因子別ではH₁10例中5例が再発し再発率は50%であったが、H₂2例はともに残存肝に再発し、再発率は100%であった(表4)。肝切除の時期

表3 根治的肝切除後の再発と原発巣の部位

	症例数	再発部位			観察期間(月)
		残存肝	肺	原発巣局所	
横行結腸	3		1		9~45
S状結腸	5	3			3~36
上部直腸(Ra)	2	1		1	8~23
下部直腸(Rb)	2		1		3~13
計	12	4	2	1	

表4 根治的肝切除後の再発と肝転移の進展度

	症例数	再発部位			観察期間(月)
		残存肝	肺	原発巣局所	
H ₁	10	2	2	1	3~45
H ₂	2	2			3~8
計	12	4	2	1	

表5 根治的肝切除後の再発と肝転移の時期

	症例数	再発部位			観察期間(月)
		残存肝	肺	原発巣局所	
同時性	5	2	2		3~17
異時性	7	2		1	3~45
計	12	4	2	1	

との検討では同時性5例中4例に再発を見たが(80%)、異時性7例では3例(43%)であった(表5)。肝切除術式と再発との関係は、症例数および観察期間の違いにより検討できなかった。

6. 肝所属リンパ節転移の頻度

肝切除18症例中3例に、肝所属リンパ節である肝門部リンパ節(第1群)または肝十二指腸間膜リンパ節(第2群)転移を手術中に認めた(16.7%)。また死亡例中剖検を施行した2例のうち1例に肝門部リンパ節転移を認めた。他の14例の中にはリンパ節郭清を施行していない症例もあるが、肝切除時肉眼的には転移を認めなかった。

7. 肝所属リンパ節転移と各因子との関係

肝所属リンパ節転移陽性例4例と肉眼的陰性例14例における原発巣の各因子との関係について検討した。組織型は陽性例では高分化型腺癌4例に対し、陰性例では高分化型腺癌8例、中分化型腺癌5例であった。

表6 肝所属リンパ節転移と原発巣n因子との関係

肝所属リンパ節	原 発 巣			
	n(-)	n ₁ (+)	n ₂ (+)	不明
N(-)	6	4	2	2
N(+)	0	2	2	

表7 肝所属リンパ節転移と原発巣v因子との関係

肝所属リンパ節	原 発 巣			
	v ₀	v ₁	v ₂	不明
N(-)	5	2	3	4
N(+)	1	1	2	

表8 肝所属リンパ節転移と原発巣ly因子との関係

肝所属リンパ節	原 発 巣				
	ly ₀	ly ₁	ly ₂	ly ₃	不明
N(-)	3	5	3	1	2
N(+)	0	1	1	2	

表9 肝所属リンパ節転移陽性例における原発巣の脈管侵襲

	ly(+)	ly(-)	
v(+)	3	0	3
v(-)	1	0	1
	4	0	4

n 因子は陽性例では n_1 2 例, n_2 2 例であったが, 陰性例では n_0 6 例, n_1 4 例, n_2 2 例であった(表6). v 因子は陽性例では v_0 1 例, v_1 1 例, v_2 2 例であったが, 陰性例では v_0 5 例, v_1 2 例, v_2 3 例であった(表7). ly 因子は陽性例では ly_1 1 例, ly_2 1 例, ly_3 2 例であったが, 陰性例では ly_0 3 例, ly_1 5 例, ly_2 3 例, ly_3 1 例であった(表8). リンパ節転移陽性例において ly (+) かつ v (+) 症例は75%を占め, ly (-) かつ v (-) 症例は認められなかった(表9).

3. 考 察

切除可能な大腸癌肝転移症例に対して肝切除術が有効なことは, 現在広く認められるところであり, その5年累積生存率は20%~30%と報告されている⁴⁾. われわれの今回の検討でも根治切除症例の成績は1生率89%, 2生率67%と比較的良好であった. しかし根治切除後にも完全に治癒する症例は少なく, 75%もの症例が肝切除後5年以内に再発を見ている⁴⁾.

大腸癌肝転移巣に対する肝切除後の再発やリンパ節転移陽性率などに関する検討は, 現在までのところ欧米で少数の報告を認めるのみである. 今回われわれはこれらの検討を試みた. われわれの症例で肝切除後の主要再発部位をみると残存肝再発(57%), 肺転移(29%), 原発巣局所再発(14%)と大別される. これらは米国の多施設の607症例の統計数値とはほぼ一致している⁴⁾. Petrelli らも再発部位について報告しており, 肝のみの再発は12%と少ないが, 肝を含む複数再発のものを合わせると76%を占めている⁵⁾.

Fortner らは根治的肝切除後2年以内に94%もの症例が何らかの部位に再発したとしているが¹⁾, 根治的肝切除後の再発は残存肝再発が最も多く, 重要な位置を占めると考えられる. 残存肝再発の大きな理由は術前・術中の小転移巣の見落とし, または手術による癌細胞の散布と思われる. 言いかえれば肝切除時に残存肝に癌細胞が存在することを意味している. われわれは肝切除時に術中超音波検査を施行し切除範囲の決定や肝内転移巣の発見に努めているが, 1cm以下の病巣の検出は困難であり, 同検査の限界を感じる. 今回の検討では残存肝再発をした4例中3例が肝切除後半年以内, 1例が肝切除後1年以内に再発を確認しており, 肝切除後1年間, それも特に半年以内の残存肝に対する監視は非常に重要と思われた.

さてどのような症例で再発をしやすいのであろうか. まず原発巣の部位との関係であるが, Desai らは門脈の“stream lining”に注目し, 大腸癌の肝転移では原

発巣の部位と肝内転移巣の分布が密接に関係していると報告している⁶⁾. もしこのようなことが実際に起っているとすれば左側結腸, 直腸癌は肝左葉に転移することが右側結腸癌より多いと考えられる. したがって左側結腸, 直腸癌が肝右葉に転移し, 右葉切除で一見根治切除となる症例もすでに肝左葉に微小転移巣を持っている可能性は大きい. われわれの症例で残存肝再発をきたしたのはすべて左側結腸, 直腸癌症例であった. 次に同時性, 異時性の別では表5のように同時性に対する肝切除術後の再発率が高かった. また H_1 と H_2 とを比較すると, H_1 の再発率50%に対し, H_2 は100%であった. すなわち, 1. 左側結腸・直腸, 2. 同時性, 3. H_2 は再発の high risk group と言えるかもしれない.

肝所属リンパ節転移の問題も肝切除時には考慮されるべきであろう. 従来原発性肝癌においてはリンパ節転移は予後を左右する因子ではないと言われてきた⁷⁾. 実際リンパ節転移の頻度は肝細胞癌肝切除例の6%, 胆管細胞癌, 混合型を合わせた原発性肝癌切除例の7%に過ぎない⁸⁾. しかし大腸癌肝転移切除例における今回の検討では16.7%とリンパ節転移を高頻度に認め, かつ剖検例でも2例中1例に認めた. 実際の臨床でも肝所属リンパ節転移のため手術不能となる症例を経験することが少なくない. August らはこのような症例を報告し, 肝転移巣からの“remetastases”であると考えている⁹⁾. このように大腸癌肝転移巣は生物学的にリンパ節転移をきたしやすいとも考えられる. また肝硬変の有無もリンパ節転移に影響している可能性がある. 肝硬変においてはリンパ管閉塞が生じると言われており¹⁰⁾¹¹⁾, これが肝硬変に併存することの多い肝細胞癌と, 肝硬変併存の少ない転移性肝癌とのリンパ節転移陽性率の差となっているとも考えられる.

以前, 転移性肝癌にはあまり有効ではないと言われていた TAE (transcatheter arterial embolization) も, 各種抗癌剤を併用したりすることによってある程度の治療効果が期待できるようになった. またエタノール局所注入, 温熱療法, 凍結療法などさまざまな治療法も開発・検討されている. 今後これらの集学的治療法によって残存肝再発巣のコントロールがある程度可能となれば, 転移性肝癌に対する肝切除術の成績の向上が期待できよう. しかしこれらの治療法は転移リンパ節に対しては無効ことが多い. 集学的治療によって生存期間が延長すれば, 肝門部周辺のリンパ節

転移による閉塞性黄疸を起こし、それによる病状悪化を招く症例が増加することも考えられるし、また実際に遭遇する。したがって肝切除時の肝門部および肝十二指腸間膜リンパ節郭清は、手術成績の向上を目指すためには必要条件であろう。

肝転移をきたした大腸癌の原発巣はv(+), ly(+)
であることが多いが⁴⁾、肝所属リンパ節転移をきたす症例もやはりこのような傾向が見られ、さらには表6から表9のようにn, v, lyといった因子の進行した症例が多かった。これは、その腫瘍の生物学的悪性度を反映しているものと思われた。原発巣のv因子, ly因子の高度な症例では肝所属リンパ節転移をきたしている可能性が高く、肝切除時にはとくに留意する必要がある。

転移性肝癌は切除不能例が多く、その治療成績はいまだ満足すべき状態ではない。しかし工夫を凝らした治療法が展開するにつれ、成績の向上が期待できる。一方成績が向上すれば経過中にリンパ節転移による新たな問題が生ずることも予測される。

本来“転移性”であるが故に、原発巣切除後の長期患者管理と同時に肝切除後の再発の早期発見もまた重要である。各種診断手技の発展を期待しつつ、患者管理の視点について再考し、再発の早期発見に努めることが肝要である。

4. 結 語

大腸癌肝転移切除症例18例の再発様式と肝所属リンパ節転移につき検討した。

(1) 根治切除症例12例の1生率は89%, 2生率は67%と良好であった。

(2) 根治切除後に58%の症例に再発を認め、その主要再発部位は残存肝57%, 肺転移29%, 原発巣局所14%であった。残存肝再発までの平均期間は4.9±7カ月で、肝切除後1年以内は特に残存肝再発に留意すべきと思われた。

(3) 1. 左側結腸, 直腸, 2. 同時性, 3. H₂は、肝切除後再発の危険群である可能性が示唆された。

(4) 肝所属リンパ節転移を16.7%に認めた。

(5) 肝所属リンパ節転移をきたした症例の原発巣は、n, v, lyの各因子の進行したものが多かった。また、v(+)^{かつ}ly(+)^の症例が75%であり、v(-)^{かつ}ly(-)^の症例は認められなかった。

文 献

- 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, 1984
- 多淵芳樹, 齊藤洋一: 遠隔転移を伴う大腸癌の治療方針. *外科治療* 53: 643-648, 1985
- 水本龍二, 東 俊策, 小坂 篤ほか: 転移性肝癌の診断, 治療ならびに問題点. *最新医* 41: 2339-2345, 1986
- Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 100: 278-284, 1986
- Petrelli NJ, Nambisan RN, Herrera L et al: Hepatic resection for isolated metastasis from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 149: 205-209, 1985
- Desai AG, Park CH, Schilling JF: "Streaming" in portal vein. its effect on the spread of metastases to the liver. *Clin Nucl Med* 10: 556-559, 1985
- 吉岡正和, 山本正之, 菅原克彦ほか: 肝細胞癌の分類と予後—取り扱い規約を含めて—. *消外セミナー* 17: 176-193, 1984
- 日本肝癌研究会編: 第7回全国原発性肝癌追跡調査報告(1982-1983). *肝臓* 27: 1161-1169, 1986
- August DA, Sugarbaker PH, Schneider PD: Lymphatic dissemination of hepatic metastases—Implications for the follow-up and treatment of patient with colorectal cancer. *Cancer* 55: 1490-1494, 1985
- 鈎スミ子: 肝とリンパ系. *脈管学* 18: 233-238, 1978
- 吉岡正和, 山本正之, 藤井秀樹ほか: 肝細胞癌のリンパ節転移とその特徴—胆管細胞癌を対照とした日本病理剖検輯報の集計—. *肝臓* 26: 1034-1039, 1985