日消外会誌　23（11）：2564～2569，1990年

大腸癌肝転移切除例における残肝再発の検討

北海道大学医学部第１外科
西田　修　近藤　正男　大森　一吉　白戸　博志
澤口　裕二　近藤　征文　佐野　文男　内野　純一

大腸癌肝転移切除26例の残肝再発に関与する因子につき検討した．
性別による差はみられなかったが，年齢的には61歳以上の高齢者は60歳以下のものより残肝再発率が低かった．直腸癌の方が結腸癌より残肝再発率が高い傾向がみられたが，肝転移巣の長径，個数，分化度では残肝再発率に差はみられなかった．同時性転移と異時性転移でも差はみられず，また，一期的切除と二期的切除の間にも差はみられなかった．
しかし，術式において，部分切除例の残肝再発率は4/7（57.1%）であったのに対し，広範囲切除例のそれは4/19（21.1%）と低く，術式の差が残肝再発率に関与することが示唆された．

Key word: liver matastasis from colorectal cancer

はじめに

大腸癌の同時性肝転移の頻度は10～30%[1)2)]とされるが，異時性肝転移の多くも潜在性の同時性肝転移であると考えられることから，鏡検レベルのものを含めると原発巣診断時の肝転移の頻度はさらに高率であると考えられる．

現状において，肝転移にたいする唯一根治的な治療法は外科的切除であり，その５生率は20～30%[1)2)]とされるが，切除例の初期再発形式をみると，30～60%[2)5)~8)]が残肝のみにみられており，残肝再発をいかに少なくするかは大腸癌肝転移の外科治療上，重要な課題である．

本稿では，当科において1968年以来行ってきた大腸癌肝転移切除例のうち，追跡期間が11か月以上を経た26例（１例の直腸平滑筋肉腫の肝転移を含む）を対象にし，肝切除後の残肝再発に関与する因子を検討した．

I. 対象症例

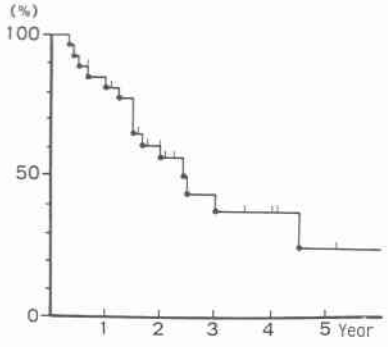
26例の性別は男性15例，女性11例で，男女比は1.4：１であった．

年齢は39歳から76歳にわたり，平均57±11.2歳であった．

肝転移の発見時期を原発巣との関係からみると，同時性転移は18例(69.2%)，異時性転移は８例(30.8%)であるが，同時性転移では18例中13例（72.2%）で肝転移巣を原発巣と同時に一期的に切除し，残る５例(27.8%)では，原発巣を切除後に肝転移巣を二期的に切除した．

＜1990年７月10日受理＞別刷請求先：西田　修
〒060　札幌市北区北15条西７丁目　北海道大学医学部第１外科

Fig. 1　Cumulative survival rate (Kaplan-Meier)
2 years survival rate : 56%, 3, 4 years survival rate : 37.4%, 5 years survival rate : 24.9%



切除術式は部分切除７例，１区域切除５例，２区域切除８例，２区を超える切除６例で，全体として73%に１区域以上の広範囲切除が行われた．なお，術死例は１例もなかった．

術後の追跡期間は最長６年２か月から最短11か月であるが，Kaplan-Meierによる累積生存率は２生率56%，３生率，４生率37.4%，５生率，24.9%であった（**Fig. 1**）．

再発例の初期再発形式をみると，26例中残肝再発は８例（30.8%），局所再発４例（15.4%），肺転移再発

Table 1 Relationship between sex and recurrent modes

	Case	Residual liver Recurrence (%)	Local recurrence	Lung metastasis
Male	15	5 (33.3)	1	2
Female	11	3 (27.2)	3	2

P=0.85

Table 2 Relationship between age and recurrent modes

	Case	Residual liver recurrence (%)	Local recurrence	Lung metastasis
Under 60 years of age	14	7 (50)	3	
Above 61 years of age	12	1 (8.3)	1	2

P=0.03

Table 3 Relationship between location of primary focus and recurrent modes

	Case	Residual liver recurrence (%)	Local recurrence	Lung metastasis
Colon cancer	16	4 (25)	1	2
Rectal cancer	10	4 (40)	3	

P=0.32

2例（7.7%）で，再発14例中8例（57.1%）が残肝再発である．

II．性別・年齢

残肝再発率を性別で検討すると，男性は15例中5例（33.3%），女性は11例中3例（27.2%）で両者に大きな差はみられなかった（p=0.85）．なお，以下推計学的処理を χ^2検定で行った．

一方，年齢別に検討すると，60歳以下の14例で残肝再発を来たしたものは7例（50%）であったのに対し，61歳以上の12例では1例（8.3%）にすぎず，この差は推計学的に有意であった（p=0.03）（**Table 1, 2**）．

III．原発巣の占居部位

肝転移切除例の大腸原発巣は，結腸癌が16例，直腸癌が10例である．これらの肝転移切除後の再発形式をみると，結腸癌では16例中1例（6.7%）が局所再発，2例（13.3%）が肺転移で，残肝再発は4例（25%）となっている．

一方，直腸癌は10例中3例が局所再発で，残肝再発は4例（40%）にみられた．すなわち残肝再発率は結腸癌が25%，直腸癌が40%で直腸癌に高い傾向がみられた（p=0.32）．（**Table 3**）．

Table 4 Relationship between size of metastatic focus and recurrent modes

cm	Case	Residual liver recurrence (%)	Local recurrence	Lung metastasis
−2	10	4 (40.0)	3	1
2−5	9	2 (22.2)	1	1
5−10	4	1 (25.0)		
10−	3	1 (33.3)		

P：n.s

Table 5 Relationship between number of metastatic focus and recurrent modes

	Case	Residual liver recurrence (%)	Local recurrence	Lung metastasis
n=1	17	7 (41.2)	2	1
2≦n≦3	6	1 (16.7)	2	1
4≦n≦6	3			

P：n.s

IV．転移巣の長径

肝転移巣の長径と残肝再発率の関係を検討したが，複数転移巣の場合にはその中の最大のものをとった．

長径が2cm以下のものは10例あったが，6例に部分切除が行われたこともあり，4例（40%）に残肝再発をみている．長径が2cmをこえ5cm以下の9例では2例（22.2%），5cmをこえ10cm以下の4例では1例（25%），10cmをこえた3例では1例（33.3%）の残肝再発率であった（**Table 4**）．

V．転移の個数

肝転移の個数を1個のもの，2個から3個までのもの，4個から6個までのものに区別して，それぞれの残肝再発率を検討した．

1個のものは17例あったが，残肝再発を来たしたものは7例（41.2%）であったのに対し，2個から3個までの6例では1例(16.7%)，また4個から6個までの3例では現在のところ残肝再発をみていない（**Table 5**）．

VI．組織型

26例の肝転移切除例のうち，1例は直腸の平滑筋肉腫であったため，これは除外して25例を腺癌の分化度の上から検討した．

高分化腺癌は15例にみられたが，残肝再発をみたものは5例(33.3%)であった．中分化腺癌は9例であったが，残肝再発は1例(11.1%)，また低分化腺癌の肝転移切除例は1例のみで，左葉切除後5か月して残肝

Table 6　Relationship between histology and recurrent modes

	Case	Residual liver recurrence (%)	Local recurrence	Lung metastasis
Well differentiated adenocarcinoma	15	5 (33.3)	3	2
Moderately differentiatid adenocarcinoma	9	1 (11.1)	1	
Poorly differentiated adenocarcinoma	1	1 (100)		

One case was leiomyosarcoma and excluded　P=0.21

Table 7　Relationship between timing of liver metastasis and recurrent modes

	Case	Residual liver recurrence (%)	Local recurrence	Lung metastasis
Synchronous	18	5 (27.8)	3	1
Metachronous	8	3 (37.5)	1	1

P=0.55

Table 8　Relationship between timing of operation and recurrent modes

	Case	Residual liver recurrence (%)	Local recurrence	Lung metastasis
Simultaneous	13	4 (30.8)	3	
Metachronous	5	5		1

P=0.60

再発を来たした．従って，中分化腺癌と低分化腺癌を合わせた10例の残肝再発率は20%であり，高分化腺癌との間に有意の差はみられなかった(p=0.21)（**Table 6**）．

VII．肝転移の発見時期

原発巣切除時に肝転移の明らかであったものを同時性肝転移，原発巣切除後に肝転移の明らかになったものを異時性肝転移とし，それぞれの残肝再発率を比較検討した．

同時性肝転移は18例であったが，このうち残肝再発をみたものは5例（27.8%）であったのに対し，異時性肝転移の8例では3例（37.5%）で，若干，異時性転移切除例の方が残肝再発率が高かったが，両者に推計学的有意差はみられなかった（p=0.55）（**Table 7**）．

VIII．切除の時期

同時性肝転移の18例に対して，原発巣と同時に肝転移巣を一期的に切除した13例と原発巣の切除後に一定期間をおいて肝転移巣を切除した5例の残肝再発率を比較検討した．この結果，一期的切除を施行した13例では残肝再発のみられたものは4例（30.8%）であったのに対し，二期的切除の5例では1例（20%）の残肝再発率であった（p=0.60）（**Table 8**）．

IX．切除術式

切除26例のうち部分切除の行われた7例と1区域以上の広範囲切除の行われた19例の残肝再発率を比較検討した．なお，部分切除の行われた7例の最大径は1cm 2例，2cm 4例，3.5cm 1例であり，転移の個数は1個のもの4例，2個1例，3個1例，4個1例となっている．また，広範囲切除を行ったものの最大径は2cm以下4例，2cmをこえ4cm以下のもの4例，10cm以上のもの4例となっている．転移の個数は1個のもの13例，2個から3個のもの4例，4個から6個のもの2例となっている．

Table 9　Relationship between type of resection and recurrent modes

	Case	Residual liver recurrence (%)	Local recurrence	Lung metastasis
Partial	7	4 (57.1)	2	
One segment	5	1 (20.0)		
Two segments	8	2 (25.0)	1	
Over two segments	6	1 (16.7)	1	2

Between partial and over two segments ; P=0.077

結果は部分切除の7例で残肝再発が4例（57.1%）であったのに対し，広範囲切除の19例では4例（21.1%）にしか残肝再発をみなかった（p=0.077）（**Table 9**）．

X．考察

大腸癌肝転移切除例の性別による成績についてHughes[7]の集計ではactual 5 year survivalで男性が44/194（23%），女性が43/170（25%）で両者に差は無かったとしている．

しかし，Holm[6]は2生率で比較すると，女性が80%，男性27%で女性の方が有意に良好であったとし，Adson[9]も同様に女性の方で良好な成績を報告してい

る．一方，Butler[2]はmedian survival timeで男性(33例）が42か月，女性（29例）が20か月と逆に男性の方が良好な結果を示しており，自験例の結果ともあわせて基本的に性別と予後との間には関係がなさそうである．

肝転移切除時の年齢と予後との関係にふれた論文は多くはないが，Hughes[7]は大腸癌肝転移切除例の5生率をみると40歳未満が37%，40歳から70歳までが33%，70歳をこえるものでは31%としており，予後と年齢とは関係しないとしている．しかし，自験例では症例を60歳以下の14例と61歳以上の12例で残肝再発率を比較検討した結果，前者が50%であったのに対し後者は8.3%で高齢者の残肝再発率が低くなっている．

原発巣の占居部位と肝転移の予後については無関係とするものもあるが[2)6)]，自験例では結腸癌の残肝再発率が25%であったのに対し，直腸癌では40%となっており直腸癌の残肝再発率が高い傾向がみられた．このことは直腸癌の肝転移に両葉転移の頻度が高い[10]ことに関係しているとも考えられる．

肝転移巣の長径と予後については，関係がないとするもの[2)6)11)]と長径が大きくなる程予後が不良であるとするもの[1)7)9)11)]がある．自験例では長径2cm以下の10例でも4例（40%）と残肝再発率が高かったのに対し，5cmをこえた7例では2例（28.6%）にしか残肝再発をみておらず，5cm以下のものが19例中6例(31.6%)であることを考え合わせても両者の間は関係がないと考えられる．

肝転移の個数と予後について，Fortner[3]，Butler[2]，Iwatsuki[13]，Petrelli[14]らは数個の範囲であれば無関係であるとしている．自験例でも1個のもの，2個から3個のもの，4個から6個のものに区分して検討したが，結果的に1個のものの残肝再発率は41.2%であったのに対し，2個以上のものは9例中1例（11.1%）で，肝転移の個数が増える程残肝再発率が高くなるという傾向はみられなかった．

しかし，文献的に肝転移の個数と予後との相関を指摘するものも少なくない．すなわち，Holm[6]は肝切除後のdisease free rateをみると，孤立性のものでは7/11（64%），多発性のものでは7/24（29%）で，孤立性のものの予後が良好であったとしている．Hughes[4]の集計でも孤立性のあったもののactual 5 year survivalは73/267(27%)，多発性のものでは14/90(16%)で，孤立性のものの予後が良好であったとしている．高橋[8]も異時性肝転移切除22例を検討した結果，孤立性の7例では再発2例，2個のものでは9例中5例，5個のものでは5例すべてが残肝再発を来たしたとしている．

Cody[11]は転移の個数が3個以内の18例では残肝再発を来たしたものは3例，4個以上の5例では4例が残肝再発を来たしたとし，個数が3個と4個の間で転移巣の生物学的性状が異なったとしている．

Bismuth[15]は同時性肝転移の切除32例中3個以上の肝転移を有するものに2年以上の生存例はなかったとしている．Adson[9]，Gennari[12]，August[16]，Foster[17]，Taylor[18]，奥山[19]らも同様に肝転移の個数と予後の間に関連性を認める報告を行っている．また，Cobourn[20]は多発性のものでも主転移巣の周辺に小かな娘転移を持つものと，真の多発性転移とは切除後の成績は異なり，同じ多発性にみえても前者の予後は良好であるとしている．いずれにしても転移の個数と予後を論ずる場合，術式の違いも影響すると考えられ，この点に関しては残肝再発の形式や切除術式についてのより詳細な検討が必要であろう．

肝転移の組織型と予後についても論じたものは少ないが，自験例の検討では高分化，中分化，低分化腺癌の間で，残肝再発率に差はみられなかった．しかし，Holm[6]の26例の検討では，原発巣の組織型が高分化あるいは中分化腺癌の19例では健存期間の平均が，17.89±2.07か月であったのに対し，低分化腺癌の7例では7.14±1.03か月で両者に有意の差があったと報告している．

同時性転移と異時性転移の肝転移切除後の成績については，両者に差はないとするものと，同時性転移の方が異時性転移より切除後の残肝再発率が高いとするもの[21)~23)]があるが，自験例では若干異時性転移の方が残肝再発率が高かったとはいえ両者の間に大きな差はみられなかった．しかし，先にも述べたように異時性転移の多くは鏡検レベルでは原発巣の切除時に肝転移は存在したと考えられる．したがって，ある一定時間を経てから肝転移巣が明らかになってくる異時性の肝転移は，一般に発育が遅い傾向にあると考えられる．

同時性肝転移がみつかった場合，肝転移巣を原発巣と同時に一期的に切除したものと，二期的に切除したものがあり，自験例では一期的切除例の残肝再発率は4/13（30.8%）であるのに対し，二期的切除例のそれは1/5（20%）で，両者に差はみられなかった．この点に関してBismuth[15]は興味ある報告を行っている．すなわち，同時性の肝転移が発見されても初回手術時に

は原発巣のみを切除し，肝転移巣は3～4か月間放置する．この間にmultiple occult metastasisのあるものは明らかになってくるので切除適応から除外されるとするものである．しかし，観察期間中に主転移巣から肝内外への二次転移の可能性も否定できないと考える．

最後に肝転移巣の切除術式と予後についてであるが，文献的には従来部分切除（楔状切除）と広範囲切除を比較した場合，基本的には差がないとするものが多かった．Holm[6]はwedge resectionの再発率は11/12（92%），major hepatic resectionのそれは15/23（65%）であったが，健存期間と生存期間には両者で差はみられなかったとし，部分切除でも腫瘍から切離縁を2cm以上離すという条件を満たせば肝切除量が予後に影響することはなく，予後の決定は腫瘍のもつ本来の生物学的性状に負うところが大きいとしている．また，Hughes[4]の集計でも5-year survivae 198例のうちdisease freeの比率はwedge resectionが32/45（71.1%），rt lobectomyは5/6（83.3%），et lateral segmentectomyは7/16（43.8%），trisegmentectomyは3/5（60%）で，部分切除と広範囲切除の間に差はないとしており，Foster[1]，Gennari[12]，August[16]，Alliyeh[21]らも基本的には同様の見解を示している．しかし，ここで注意しなければならないのは，一般に部分切除は孤立性で小さなものに行われているのに対し，広範囲切除は転移巣の大きなものや多発性のものに多く行われていることであり，対象症例の進行度が同一でないことである．

Hughes[4]の報告をみてもwedge resectionの45例中13例が再発を来たしており，多くが残肝再発であろうと考えられる．この点に関する当科の拡大切除方針についてはすでに論じてきたので[24][25]，ここでは多くを述べないが，近年，同様の立場を主張するものもみられるようになった．Bismuth[15]は小転移に対して，従来はmetastatectomyを行ってきたが，2，3生率の上で部分切除の成績は劣るので，最近は1区域あるいは2区域のsegmentectomyを施行していると述べている．また，奥山[19]らも肝小範囲切除群に残肝再発と複合再発が多かったとしている．自験例の残肝再発率は部分切除が4/7（57.1%）であったのに対し，1区域以上の広範囲切除では4/19（21.2%）で，部分切除の残肝再発率が高かった．

文　献

1) Foster JH: Survival after liver resection for secondary tumors. Am J Surg 135: 389—394, 1978
2) Butler J, Attiyeh FF, Daly JM: Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 162: 109—113, 1986
3) Fortner JG, Silva JS, Golvey RB, et al: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. Treatment by hepatic resection. Ann Surg 199: 306—316, 1984
4) Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases; a multi-institutional study of long-term survivors. Dis Colon Rectum 31: 1—4, 1988
5) Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R et al: Hepatic resection from colo-rectal liver metastases. Influence on survival of pre-operative factors and surgery for recurrences. 80 cases. Ann Surg 205: 256—263, 1987
6) Holm A, Edwin B, Aldrete JS: Hepatic resection of metastases from colorectal carcinoma. —Morbidity, mortality, and pattern of recurrence—. Ann Surg 209: 428—434, 1989
7) Hugnes KS, Sugarbaker PH: Surgical Treatment of Metastatic Cancer —Resection of the Liver for Metastatic Solid Tumors—, Lippincott, Philadelphia, p125—164, 1987
8) 高橋利通，大木繁男，大見良裕ほか：大腸癌肝転移切除例の成績．日本大腸肛門病会誌 41: 128—134, 1988
9) Adson MA, Van Heerden JA, Adsib MH et al: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 119: 647—651, 1984
10) 西田　修，大森一吉，白戸博志ほか：大腸癌原発巣占拠部位からみた同時性肝転移の検討—stream line phenomenaと肝転移様式を中心に—．日消外会誌 22: 109—114, 1989
11) Cady B, McDermott WV: Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. Ann Surg 201: 204—209, 1985
12) Gennari L, Doci R, Bignami P et al: Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. Ann Surg 203: 49—54, 1986
13) Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, et al: Liver resection for metastatic colorectal cancer. Surgery 100: 804—810, 1986
14) Petrelli NJ, Nambisan RN, Herrera L et al: Hepatic resction for isolated metastasis from colorectal carcinoma. Am J Surg 149: 205—209, 1985
15) Bismuth H, Castaing D, Traymer O et al:

Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. Scand J Gastroenterol (Suppl) 149 : 144—149, 1988
16) August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT et al : Hepatic resection of colorectal metastases. Ann Surg 201 : 210—217, 1985
17) Foster JH, Lundy J : Pathology of liver metastasis. Curr Probl Surg 18 : 157—202, 1981
18) Taylor B, Langer B, Falk RE et al : Role of resection in the management of metastases to the liver. Can J Med 26 : 215—217, 1983
19) 奥山和明, 小野田昌一, 唐司則之ほか：大腸癌肝転移再発例にたいする肝切除例の検討．日消外会誌 22 : 1819—1825, 1989
20) Cobourn CS, Makowka L, Langor B et al : Examination of patient selection and outcome for hepatic resection for metastatic disease. Surg Gynecol Obstet 165 : 239—246, 1987
21) Alliyeh FF, Wanebo HJ, Stearns MW : Hepatic resection for metastasis from colorectal cancer. Dis Colon Rectum 21 : 160—162, 1978
22) Logan SE, Meier SJ, Ramming KP et al : Hepatic resection of metastatic colorectal carcinoma. Arch Surg 117 : 25—28, 1982
23) 島津元秀, 青木春夫, 丸田守人ほか：大腸癌肝転移に対する肝切除の治療成績—その意義と問題点—．日消外会誌 22 : 1826—1833, 1989
24) 西田 修, 白戸博志, 權藤 寛ほか：大腸癌肝転移の拡大切除方針について．日消外会誌 21 : 1061—1067, 1988
25) 内野純一, 西田 修, 近藤征文ほか：大腸癌の肝転移．手術 43 : 1707—1714, 1989

Residual Liver Recurrence Following Hepatectomy for Metastasis from Colorectal Cancer

Osamu Nishida, Masao Kondoh, Kazuyoshi Ohmori, Hiroshi Shiroto, Yuji Sawaguchi, Yukifumi Kondoh, Fumio Sano and Junichi Uchino
First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

The factors related to residual liver recurrence following hepatectomy were investigated in 26 patients with hepatic metastsis from colorectal cancer. Although there is no significant difference between males and females, the frequency of residual liver recurrence was lower in patients over 61 years old than in younger patients. In rectal cancer, residual liver recurrence was higher than colon cancer recurrence but the size of the lesion, the number of foci and histological differentiation had no significant relationship with the recurrence. No marked difference was seen between synchronous and metachronous metastasis. The timing of the operation did not influence the prognosis and was the same for simultaneous and metachronous resection. Residual liver recurrence was seen in 4 of 7 patients (57.1%) who underwent partial resection but in 19 patients who underwent wide resection it was seen in only 4 (21.1%), which indicates that wide resection is important and should be the operation of choice in the case of metastatic liver cancer.

Reprint requests: Osamu Nishida First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine
N-15, W-7, Kita-ku Sapporo, 060 JAPAN