

同時性大腸癌血行性転移の特徴と肝転移巣に対する治療

京都大学第1外科

山添 善博 前谷 俊三 西川 俊邦
菅 典道 佐藤 剛平 戸部 隆吉

大腸癌同時性血行性転移136例を検討しその特徴を探るとともに、異時性を含めた当科の根治的肝切除49例と自己腫瘍抗原感作培養キラー細胞の肝動注(AIT)15例を検討し、治療法の問題点を探った。肝転移症例の予後は肝転移の程度や遠隔転移の有無に大きく左右され、治療は肝転移度別に分けて検討した場合にのみ有意な因子となった。その際肝転移の高度な症例での動注療法はむしろ予後に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。肝切除例では径が4cm以下で多発している症例の予後が悪かった。当科のAITの有効例は小転移巣多発例であり、肝切除後に施行した場合に残肝再発をみた症例はなかった。cost benefit や quality of life を考慮した動注療法の適応の見直しとともに、肝切除後の補助療法としてのAITを含めた動注療法の有効性や、肝転移度別の動注療法の効果の違いなどを今後prospectiveに検討する必要があると考えられた。

Key words: synchronous colorectal hematogenous metastasis, liver resection, adoptive immunotherapy

I. はじめに

大腸癌血行性転移の予後は、転移巣の広がりや、病理組織学的特性、carcinoembryonic antigen (CEA)の倍加時間などいわゆる予後因子によって強い影響を受ける。このためある治療法が、ある症例に対しては有効でも、別の症例には無効か有害であることもある。われわれは当科の臨床データを基に、同時性血行性転移の特徴を探るとともに現在行われている代表的な治療である肝切除と動注療法の問題点を検討した。なお当科では動注療法の一部にOK-432併用自己腫瘍抗原感作interleukin-2 (IL-2)培養キラー細胞の動注(adoptive immunotherapy:以後AIT)を施行しており¹⁾、この現状と問題点についても述べた。

II. 対象と方法

1965年1月から1989年12月までに当科で初回手術を施行した原発性大腸癌846例中136例に同時性血行転移がみられ、その原発巣の大腸癌取扱い規約²⁾による深達度はss(a₁)以上であった。このため対照群は深達度ss(a₁)以上で血行性転移を認めない478例とした。血行性転移症例に対して最近では原発巣の根治的な切除

とともに、肝切除やリーバーを用いた間欠的動注療法(動注化学療法およびAIT,以後動注療法)を積極的に行っており、その中で特に有効例の認められた肝切除とAITについては、異時性肝転移に対する肝切除例29例と、AIT6例も含めて検討した。大腸癌の臨床病理学的所見は大腸癌取扱い規約²⁾に準じて判定したが、組織学的分類に関しては原発巣の間質増殖反応、粘液産生、リンパ球浸潤度も検討した。統計学的解析には χ^2 検定、線型trend test³⁾、Coxの比例ハザードモデルなどを用いた。Coxの比例ハザードモデルの選択には赤池の情報量基準⁴⁾を用いた。

III. 結果

1) 同時性血行性転移の検討

同時性血行転移の内訳はH₁38例、H₂45例、H₃37例、肺転移25例、骨転移2例であった。これらに対して原発巣の切除を77.2%に行い、そのうち根治的切除は36.0%、非根治的切除は41.2%であった。また根治的肝切除は20例に、リザーバーなどを用いた間欠的肝動注療法は19例に施行した。動注療法内の9例はAIT群であり、他の10例は5-fluorouracil (5FU)、mitomycin (MMC)などの動注化学療法群であった。なお以後は単に動注療法という場合は動注化学療法とAIT両者を指すものとする。なお肝切除はH₁・H₂症例を、動注療法はH₂・H₃症例を対象としていた。

*第36回日消外会総会シンポジウム・大腸癌の血行性転移
<1990年11月19日受理>別刷請求先:山添 善博
〒606 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部第1外科

Fig. 1 Survival rate after operation for colorectal cancer by grade of hematogenous metastasis



Table 1 Significant predictors according to the grade of liver metastasis (linear trend test)

	therapeutic factors	pathological factors
H1	Colon resection**	depth*, P*, n*, v*, differentiation*, ly*
H2	Colon resection*, Liver resection*, Transarterial infusion*	differentiation*, P*
H3	Colon resection*	diameter*, depth*

**P<0.01, *P<0.05

ss以上の症例の転移度別の生存曲線をみると、H₁症例で5年以上の長期生存例があるが、H₂、H₃、M(+)では長期生存がなかった (Fig. 1)。

ss以上の症例を同時性血行性転移陽性群と陰性群に分けた検討では、転移陽性群では陰性群に比べCEA値が高く、n・深達度・ly・v・S・Pは、より高度であった。また粘液産生は逆に乏しい傾向があった。一方男女比・年齢・占拠部位・最大径・環周度・肉眼形態・分化度・リンパ球浸潤度・間質増殖反応では両群間に差がなかった。

次に同時性血行性転移症例の予後因子を検討した。まずHとMで層別化し、H、Mとも陽性の症例を除外して解析を行った。有意となった因子はH₁症例では7因子、H₂症例では5因子、H₃症例では3因子であった (Table 1)。遠隔転移症例では有意な因子はなかった。Hの程度が進行すると他の因子はあまり予後を左右しなくなった。

次に血行性転移全症例で、Coxの比例ハザードモデルにより、治療方法も含めて多変量解析を行うと、予

Table 2 Best combination of prognostic factors (Cox proportional hazard regression model)

variables	β	S.E.	χ^2
M	1.75	0.48	13.19
H	0.59	0.17	11.46
Form	0.38	0.25	2.44
differ.	0.35	0.19	3.30
P	0.30	0.15	3.99
n	0.24	0.12	4.10
ly	-0.29	0.16	3.23
v	0.29	0.13	5.14

differ.: differentiation
(analysis of 17 covariates including treatment)

Table 3 Best combination of prognostic factors for H₁, H₂ and H₃ patients (Cox proportional hazard regression model)

H ₁	β	χ^2	H ₂	β	χ^2	H ₃	β	χ^2
Colon R.	-0.93	2.71	Colon R.	-1.77	7.68	TAI	2.17	6.84
			Liver R.	-1.21	3.03			
			TAI	-1.58	4.28			
v	0.67	6.40	form	1.75	9.79	diameter	0.06	5.50
differ.	0.57	2.45	P	0.92	9.49	ly	-0.70	4.41
			ly	-0.70	4.58	v	0.62	3.15
			n	-0.55	3.30			
			diameter	0.01	2.19			

R.: resection TAI: transarterial infusion differ.: differentiation

後の判定には Table 2 に示す 8 因子のモデルが最も良く、H と M の χ^2 値が特に高かった。これに対して治療法は有意な因子とはならなかった。

次に遠隔転移を除外して H₁、H₂、H₃ 別に他因子を Cox の比例ハザードモデルにより解析すると、H₁ では 3 因子、H₂ では 8 因子、H₃ では 4 因子によるモデルが最良であった (Table 3)。ここで動注療法は H₂ では β 値がマイナスとなって予後の改善に寄与していると考えられるのに対し、H₃ ではプラスとなり予後に悪影響さえ与えている可能性が示唆された。

Fig. 2 は、遠隔転移例や肝切除例を除いた症例の、原発巣の切除度別生存曲線である。原発巣非切除例の予後は、根治的切除群に比べ有意差をもって劣っていた。

Fig. 3 は遠隔転移例、原発巣非切除例、動注療法施行例を除き、かつ H₁・H₂ 症例だけを対象とした場合の、肝切除の有無による生存曲線で、肝切除群の方が良好であるが、有意差はなかった。根治的肝切除を施行しなかった症例には 5 年生存例はなかった。

Fig. 4 は遠隔転移例、原発巣非切除例、肝切除例を除いた症例の、動注療法別の生存曲線である。動注療

Fig. 2 Survival rate after operation for colorectal cancer with synchronous liver metastasis by extent of colon resection

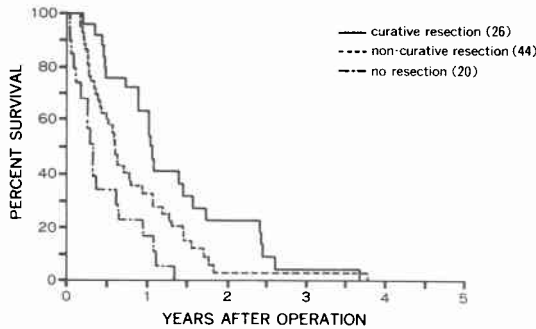


Fig. 3 Survival rate after operation for colorectal cancer with synchronous liver metastasis by liver resection

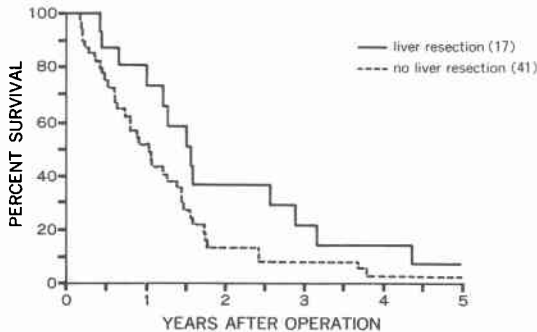


Fig. 4 Survival rate after operation for colorectal cancer with synchronous liver metastasis by regional chemotherapy

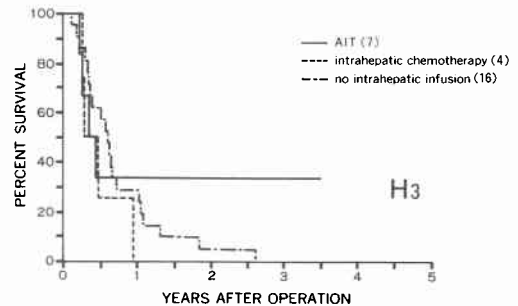
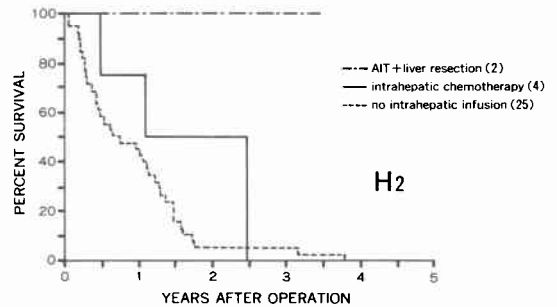
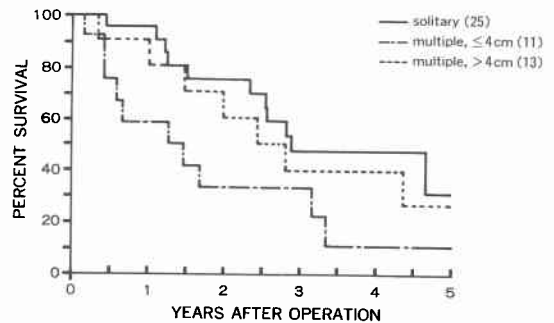


Fig. 5 Survival rate after liver resection for metastatic colorectal cancer according to the number and diameter



法群には化学療法群と AIT 群があるが、両群とも現在のところ非動注群との間に有意差を認めていない。なお肝切除後に AIT を施行した 2 例は、ともに H₂ でありながら 3 年 7 か月および 10 か月無再発生存中である。

2) 異時性を含めた肝切除術の検討

同時性および異時性肝転移症例の 5 年生存率はそれぞれ 7.7%、38.6%であった。肝転移度別でみると H₁ 33 例、H₂ 13 例、H₃ 3 例であり、5 年生存率はそれぞれ 31.9%、17.3%、0.0%であった。H₁ と H₂ の生存曲線の間に有意差はなかったが、H₃ では 3 例とも 8 か月以内に再発死亡した。

Fig. 5 は異時性を含めた根治的な肝切除例の、大きさおよび数別の生存曲線である。切除できた症例では 4cm 以下で多発している症例の生存曲線は、単発群と比べると有意に悪く、4cm 以上で多発している症例よりむしろ劣る傾向であった。

3) 異時性を含めた AIT の検討

Table 4 は当科で施行した大腸肝転移に対する動注 AIT 症例の内訳と効果である。同時性と異時性に 1 例ずつ CR を、異時性に 1 例 PR を認めている。なお肝切除後の補助療法として施行した症例では、効果判定は不能であるが、いずれも H₂ でありながら、全例残肝無再発で生存中である。なお AIT で効果のあった症例を検討すると、多発例であっても転移巣が小さく、占拠

Table 4 Results of regional AIT with OK-432 for liver metastasis from colon cancer

	therapeutic response	number of cases	Outcome : survival (months)
synchronous (9 cases)	CR	1	33*
	NC	5	16†, 5†, 4†
	PD	1	3†
	post hepatectomy	2	40, 8
metachronous (6 cases)	CR	1	5*
	PR	1	9†
	NC	1	5*
	post hepatectomy	3	40, 23, 18

CR: complete response. NC: no change. PD: progressive disease
†: died of disease * : alive with disease

率が低い症例であり、占拠率が大きな症例ではほとんど無効であった。

IV. 考 察

1) 同時性血行性転移

同時性血行性転移症例を検討することは、異時性肝転移の high risk group を検討することになる。以前われわれは肝転移が原発巣の v と線維化で予測できる可能性を指摘した⁹⁾が、今回の検討では、静脈侵襲が ss 以上にみられかつ粘液産生がほとんどない症例は高頻度で血行性転移をきたし、細胞外にも粘液を分泌するような症例では比較的血行性転移が少なかった。

同時性血行性転移全症例で多変量解析を行うと、H と M の程度が大きく影響し、治療法は有意な因子とはならなかった。しかし H の程度別に分けて検討すると治療法が予後を左右する因子となった。

治療では原発巣の根治的切除や肝転移巣の切除は長期生存には不可欠であった。肝切除は対照群を H₁ と H₂ に限ったため有意差はなかったが、生存曲線では肝切除群の予後が良好であった。しかし動注療法は生存曲線を見ると H₂ では対照群に比べ予後が優っているが、H₃ 群では逆に予後不良の傾向がみられ、また H₂・H₃ 別に Cox の比例ハザードモデルでも、H₂ では β 値がマイナスであったのに対し H₃ ではプラスであり、H₃ では少なくとも予後の改善にはつながらなかったことを示している。このように H₂ と H₃ で対照的な結果が得られたことは注目すべきことであると思われる。

2) 肝切除

大腸癌の肝転移に対する治療の中では、肝切除術の 5 生率は 20~40% であり、手術死も 0% に近づきつつある現在では第 1 選択の治療法である⁶⁾⁷⁾。しかし切除後に多発性に残肝再発をみる急速増殖例もしばしば経

験するのも事実である。われわれは根治的な肝切除例の予後因子を Cox の比例ハザードモデルで解析すると、肝転移度・深達度・分化度・n・CEA 倍加時間・原発巣切除から肝切除までの期間・輸血量の 7 因子によるモデルが最良であったことを、第 90 回外科学会総会で報告した。輸血自体が全大腸癌手術症例でも予後増悪因子であること⁸⁾を考え合わせると、輸血を行わずにすむ切除法（これは手術手技の習熟度や個々の症例により当然変わる）または自己血輸血が望ましいと考えられる。また切除例では、径が 4cm 以下で多発している症例は他群に比べ予後不良であった。このような症例はもちろんのこと他の症例でも残肝再発が多いことを考慮すると、肝切除だけでは十分な治療とはいえず、動注療法を含めたなんらかの有効な補助療法を行う必要があると考えられた。

3) 動注療法

動注化学療法は使用薬剤や投与方法など方法論的にも種々の可能性を秘めており、手術療法の行えない症例にとっては、これからの進歩が最も期待される治療法と考えられる。しかし現状では転移巣に対する有効率の高い報告が多くみられる反面、生存期間に対する効果は結論が出ていない。例えば Chang⁹⁾による 5-fluoro-2-deoxyuridine (FUdR) を用いた prospective randomized trial の結果では、動注群の奏成功率は 62% で、静注群の 17% に比べて明らかに高かったが、生存曲線では差を認めなかった。これは副作用などのため、奏成功率が必ずしも延命に結びつかないことを示している。

当科で施行している AIT は他の動注化学療法や IL-2 投与を併用した活性化キラー細胞の動注に比べ副作用が少なく、また大腸癌や他の癌での効果からみても、現在では最も延命効果の期待できる動注療法の 1 つであると考えられる¹¹⁾¹⁰⁾。しかしこの AIT でも大腸癌の肝転移では肝切除に比べると根治的な治療法でなく、人的物的負担が多いことも考えると満足すべき方法とは言いがたい。そして現状では有効例の検討から最も良い適応は肝切除後や肝切除不能な転移巣の小さな症例であると思われる。特に肝切除後の補助療法として行った場合、肝切除後の予後不良群であった小転移巣多発例であったにも関わらず、残肝再発を現在のところ認めていないことは micro metastases には効果のある可能性を示している。

リザーバーの出現により以前に比べ動注療法の負担や合併症はかなり軽減された。しかし当科の同時性肝

転移症例の入院期間でみると、肝動注療法（動注化学療法およびAIT）を施行した場合は約2週間入院期間が延長していた。これは動注療法による医師および患者の負担を物語る1例であり、仮に少しの延命が得られたとしても、いわゆる cost benefit や quality of life を考慮すると、より優れた方法の出現がなければ、適応の厳格化をすべきと思われる。すなわち肝切除を施行しない症例、特に転移巣の大きいH₃に対する動注療法は慎重にすべきと思われる。一方、肝切除後の補助療法としてのAITを含めた動注療法の有効性や、肝転移度別の動注療法の効果の違いなどは、今後 prospective に検討する価値があると思われる。

文 献

- 1) 佐藤剛平, 菅 典道, 沖野 孝ほか: 大腸癌肝転移に対するOK-432併用培善リンパ球移入療法. *Biotherapy* 4: 506-510, 1990
- 2) 大腸癌研究会編: 臨床・病理. 大腸癌取扱規約. 改訂第4版. 東京, 金原出版, 1986
- 3) Pete R, Pike MC, Armitage P et al: Design and analysis of randomized clinical trial requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis of examples. *Br J Cancer* 35: 1-39, 1977
- 4) 赤池弘次: 情報量基準AICとは何か. 数理科学

153: 5-11, 1976

- 5) 戸部隆吉, 前谷俊三, 西川俊邦ほか: 大腸癌再発の診断と治療. *日本大腸肛門病会誌* 40: 435-441, 1987
- 6) Steele G, Ravikumar TS: Resection of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Ann Surg* 210: 127-138, 1989
- 7) 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
- 8) 小野寺久, 前谷俊三, 戸部隆吉: 大腸癌の予後に与える輸血の影響の検討. *日外会誌* 90: 1890-1898, 1989
- 9) Chang AG, Schneider PD, Sugarbaker PH et al: A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastasis. *Ann Surg* 206: 685-693, 1987
- 10) 沖野 孝, 菅 典道, 中西正樹ほか: 乳癌肝転移に対するOK-432併用 adoptive immunotherapy (AIT) の治療効果. *癌と化療* 16: 1913-1919, 1989

Features of Synchronous Colorectal Hematogenous Metastasis and Treatment for Liver Metastasis

Yoshihiro Yamazoe, Shunzou Maetani, Toshikuni Nishikawa, Norimichi Kan,
Gouhei Satoh and Takayoshi Tobe

The First Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine

We analyzed the data on 171 colorectal cancers with liver metastasis which was confirmed during resection of the primary tumor (136 patients) or during surgery for metachronous metastasis (35). Curative liver resections were performed in 49 patients, and intraarterial adoptive immunotherapy (AIT) in 15. The prognosis was determined mainly by the grade of liver or lung metastasis. For H-3 cases, intraarterial therapy had an unfavorable effect on survival. Of patients receiving hepatectomy those with multiple and small (<4 cm) metastases showed poor survival. AIT appeared effective either for patients with multiple and small metastases or as adjuvant therapy after liver resection. We conclude that we should limit intraarterial therapy to selected cases, considering the cost-benefit balance and quality of life. A prospective study is needed to confirm the effectiveness of adjuvant intraarterial therapy and to evaluate its comparative effects for different grades of metastasis.

Reprint requests: Yoshihiro Yamazoe First Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine
54 Shogoin-Kawaracho, Sakyo, Kyoto, 606 JAPAN