日消外会誌　24（4）：1147～1151，1991年

特集 12

大腸癌肝転移の外科治療

国立がんセンター病院外科
杉原　健一　　北條　慶一　　森谷　宜皓　　長谷川　博
山崎　　晋　　小菅　智男　　高山　忠利

1978年から1989年までの12年間に大腸癌肝転移147症例に肝切除が行われ，そのうち106例に治癒的切除が行われた．病院死した2例を除いた104例の3年生存率は59.9%，5年生存率は38.8%の結果を得た．異時性肝転移，原発巣のリンパ節転移陰性，肝左葉に転移が相対する群より良好な生存率が得られた．その他の因子つまり，原発巣の部位，分化度，転移巣の数，大きさ，術前のcarcinoembryonic antigen値，肝切除術式は生存率に影響を与える因子ではなかった．再発は52例に認め，残肝再発は30例（28.8%），次いで肺転移が14例（13.5%）であった．十分な残肝量が保ててしかも技術的に病巣の完全切除が可能であれば肝切除の適応がある．肝外転移を有する症例でもその転移がコントロール可能であれば肝切除の対象となる．

Key words: hepatic metastases from colorectal cancer, hepatic resection, recurrence after hepatic resection

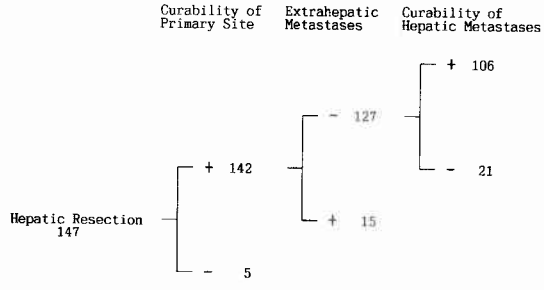
はじめに

大腸癌は消化器癌のなかでは手術成績の良好な癌であり，国立がんセンターで1975年から1987年までの13年間の大腸癌治癒切除例878例の5年生存率は結腸癌で81.0%，直腸癌では73.3%であった．しかし，大腸癌と診断された時点ですでに12.6%に肝転移が存在し，大腸癌の治癒切除が施行された症例の9.1%に肝転移再発が認められた[1)2)]．したがって，大腸癌患者の予後を改善させるにはこの肝転移の治療が重要となる．われわれは大腸癌肝転移に対し以前より積極的に肝切除を施行してきた．本研究では大腸癌肝転移切除症例の遠隔成績を原発巣，肝転移巣，治療の面から検討し，大腸癌肝転移の手術適応について考察した．

対象と方法

大腸癌切除症例が肝転移再発の検索のため腹部超音波検査や血清carcinoembryonic antigen（CEA）検査にてfollow-upされるようになった1978年1月から1989年12月の12年間に肝切除が施行された大腸癌肝転移症例147例を対象とした．そのうち原発巣に根治的切除が行われ，肝以外に転移巣がなく，組織学的に切離面に癌巣の露出が認められなかった症例106例を治癒的肝切除症例とし（**Fig. 1**），病院死の2例を除いた104例に関し，原発巣，肝転移巣および治療の立場から肝切除後の予後に影響を与える可能性のある因子を幾つかのsubgroupに分け（**Table 1, 2, 3**），各subgroupの生存率の比較検討を行った．生存率はKaplan-Meier法にて算出し，5%以下を有意差ありと判定した．また，これらの因子のsubgroup間の残肝再発はカイ二乗検定を用いて検討し，5%以下を有意差ありと判定した．

Fig. 1　Of 147 patients undergoing hepatic resection for colorectal cancer metastases, 106 had curative surgery.



われわれは肝切除の術式に関しては系統的切除にはこだわらず，術中超音波検査を頻回に用いて腫瘍から

＊第36回日消外会総会シンポIII・大腸癌の血行性転移
＜1990年11月19日受理＞
別刷請求先：杉原　健一
〒104　中央区築地5－1－1　国立がんセンター外科

Table 1　Characteristics of primary tumors

Site	Rt. colon	15
	Lt. colon	42
	Rectum	47
Pathologic Grade	Well diff.	47
	Mod. diff.	45
	Mucinous	5
	Unknown	7
Node Metastases	Negative	32
	Positive	63
	Unknown	9

Table 2　Characteristics of hepatic metastases and preoperative CEA concentration.

Time of Diagnosis	Synchronous	65
	Metachronous	39
Site	Unilobar Rt	36
	Unilobar Lt	27
	Bilobar	41
Number of Metastases	1	47
	2.1～5.0	38
	5.1～	19
Size (cm)	～5.0	38
	2.1～5.0	44
	5.1～	22
CEA (ng/ml)	～5.0	22
	5.1～30.0	33
	30.1～	47
	Unknown	2

Table 3　Type of hepatic resection

Wedge	73
Anatomic	
Segmentectomy	13
Lobectomy	18

切離面までを1cm 以上保つようにしている．ただし，系統的切除の方が容易かつ安全であると判断された症例には系統的切除を選んだ．

結　果

1．肝転移巣の治癒的切除例とその他の症例の比較

Fig. 1 に示されるように，肝切除された147例のうち原発巣の治癒切除は142例に施行されており，そのうち肝以外に転移巣のない症例は127例，肝外にも転移巣を有する症例は15例であった．肝外転移巣のない症例で肉眼的に肝転移巣がすべて切除された120例のうち

Fig. 2　Survival rate of 104 patients received curative resection was better than that of 14 with positive surgical margin and 15 with extrahepatic metastases.

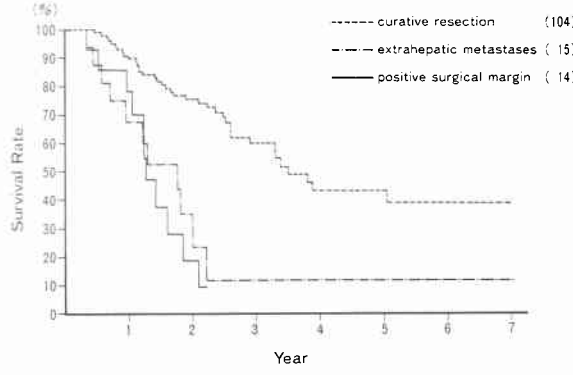


Table 4　Location of recurrence after hepatic resection.

Liver	26	30 (28.8%)
Liver＋Local	1	
Liver＋Lung	2	
Liver＋Lung＋Local	1	14 (13.5%)
Lung	11	
Local	6	
Others	5	

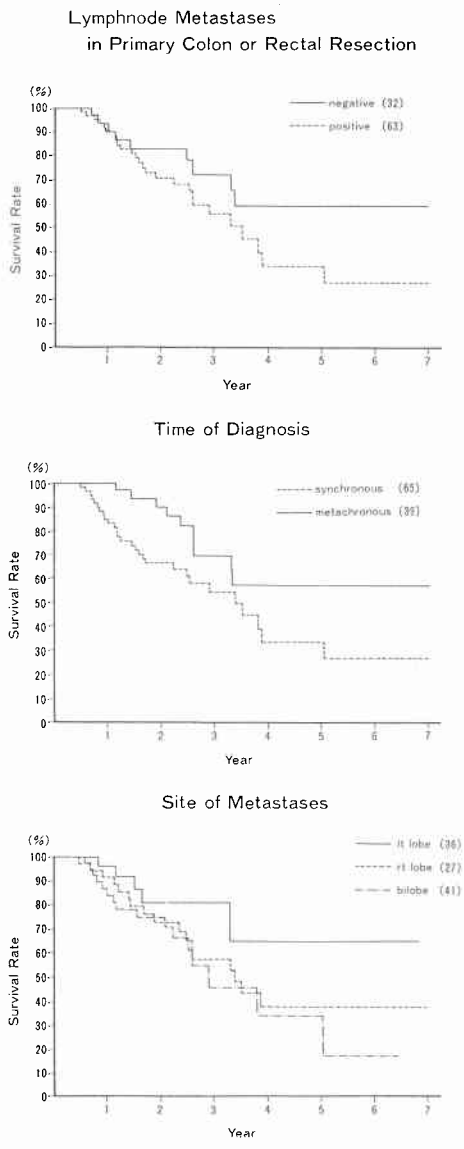
14例では切除標本の切離面に組織学的に癌巣が露出していた．したがって，肝転移巣が治癒的に切除された症例は106例（72.1%）であった．

肝転移治癒切除例のうち病院死の2例を除いた104例と切離面に癌の露出した14例，肝以外に転移巣を有した15例の生存曲率を比較検討すると，当然のことながら，癌の露出した例とは1年以降において，肝外転移を有する例とは2年以降で有意差を以て治癒切除例の成績は良好で，3年生存率は59.9%，5年生存率は38.8%であった（**Fig. 2**）．

2．肝転移巣治癒切除例の検討

治癒切除104例の原発巣および肝転移巣の所見，肝切除前 CEA 値，肝切除術式を **Table 1～4** に示す．手術術式の肝葉切除18例のうち左葉切除が6例に，右葉切除が8例に，右葉切除＋左肝部分切除が4例に施行された．これら9個の因子の各 subgroup 間の生存率を比較検討した結果，原発巣のリンパ節転移のない群がリンパ節転移のある群より5年目以降で，異時性肝転移群が同時性肝転移群より1年～3年と6年目以降で，左葉に転移した群が両葉に転移した群より5年目

Fig. 3 Survival curves according to lymphnode matastases of primary tumors, time of hepatic resection and site of metastases. Negative node metastases, synchronous metastases and metastases of the left lobe were the faverable factors for long survival after hepatic resection.



以降で，統計的有意差を以て良好な生存率を示した(**Fig. 3**)．その他の因子では各群間の生存率の間には有意差はみられなかった．

治癒切除された104例のうち52例に再発が確認された．肝切除後の残肝に再発した症例は30例（28.8%）あり，肺転移は14例(13.5%)に認められた(**Table 4**)．残肝再発30例のうち23例が12か月以内に，29例が18か月以内に再発が確認されている．残肝での再発部位は初回肝切除近傍の再発が12例で，散在性多発は7例，他葉再発は5例，同一葉内他区域再発は4例であった．前述の各subgroupの間での残肝再発率を比較検討したが，H_3がH_1およびH_2より[3]有意に高い値を示した以外は各subgroup間の残肝再発率には差を認めなかった．

肝のみに再発を認めた26例のうち12例に肝の再切除が行われ，6例には再再発を認めていない（平均追跡期15か月，8～30か月）．残り6例には肝に再再発を認め，再切除から再再発まではすべて4か月以内であった．

3．肝転移巣が5個以上であった症例の検討

転移巣が5個以上を有した19例を**Table 5**に示す．術前の超音波検査およびcomputed tomography（CT）検査にてこれらの症例の転移巣の多くが確認されていた．転移巣数と切除箇所数には相関関係はなく，また，転移巣数7個以上の6例のうち4例には右葉切除＋左肝部分切除が行われた．これら19例のうち7例(36.8%)に残肝再発が確認されたが，転移巣数の多い症例に残肝再発が多いとは限らなかった．むしろ，転移巣が散在しているため切除箇所が4箇所以上となった8例のうち5例（62.5%）に高率に残肝再発を認めた．

考　察

本邦や欧米において大腸癌の肝転移に対する肝切除例の数が年ごとに増えてきている．この要因の1つには血清CEA値の測定や肝の超音波検査が大腸癌切除後の定期的検査に組込まれ，肝転移再発巣が小さなうちに発見される症例が増えてきていることがあげられる．もう1つは術中超音波検査の導入を含めた肝切除手技の改善であり，出血量も少なく安全に行えるようになったことである．また，術中超音波検査により十分なsurgical marginを保ちながら肝部分切除が行えるため，根治性を損わずに残肝量を多く残せられるようになり，在院日数や術後合併症も減少した．このため大腸癌肝転移の外科治療に対する考え方も変化し，手術適応も広がってきている．

大腸癌肝転移の肝切除例の予後規定因子を検討する場合2つに分けて検討する必要がある．1つは手術適応とならない因子の検討であり，もう1つは手術適応とはなるが予後に差が生じる因子の検討である．

Table 5　Patients with more than five metastases.

No. of Metastases	Type of Hepatectomy (No. of Wedge Resection)	Status	Follow-up (months)	Recurrence in Residual Liver
15	Rt. Lobectomy＋Wedge (1)	Dead	16	−
15	Rt. Lobectomy＋Wedge (3)	Dead	19	＋
12	Wedge (4)	Alive	26	−
10	Rt. Lobectomy＋Wedge (1)	Alive	12	−
8	Rt. Lobectomy＋Wedge (5)	Dead	8	＋
7	Wedge (6)	Alive	10	−
6	Wedge (6)	Dead	6	＋
	Wedge (3)	Dead	10	＋
	Lt. Lobectomy	Alive	19	＋
	Lt. Lobectomy	Alive	22	−
	Rt. Lobectomy	Alive	25	−
5	Wedge (5)	Alive	10	＋
	Wedge (4)	Alive	18	＋
	Wedge (5)	Alive	18	−
	Lt. Lat. Seg.＋Wedge (2)	Alive	25	−
	Wedge (2)	Alive	33	−
	Wedge (1)	Alive	48	−
	Lt. Lobectomy	Alive	81	−
	Wedge (3)	Alive	87	−

Hughes ら[4]の900例以上の肝切除症例の分析でも述べているように，肝切除の適応とならない症例は手術にて肝転移巣が完全切除できない症例である．換言すれば，十分な残肝量が保ててしかも技術的に病巣の完全切除が可能な症例は肝切除の対象となる．しかしこの場合病巣の完全切除が可能か否かは外科医の経験と技術によるところがある．次に，相対的禁忌と考えられる因子は肝外転移である．今回の分析でも肝外転移を有する例の長期生存はほとんど得られなかったが，肝外転移がコントロール可能であれば肝切除は適応となると考える．

肝転移巣が完全切除された場合の予後規定因子は生存率や無病期間，再発部位に基づいて多くの施設から報告されているが，これらのデータをみる場合いくつかの点を考慮する必要がある．原発巣に根治的手術が行われていたか—肝切除後の再発が原発巣郭清不十分の為に生じている場合がある—，肝切除の対象症例—異時性で単発症例が多ければ生存率が良好となる—，再発検索の検査の精度，追跡観察期間，症例数などが各データの結論に影響を与える．われわれの研究では肝切離面での癌の露出，肝転移の時期(同時)，原発巣のリンパ節転移陽性，H-nummber 3が予後不良因子であった．Adson[5]はそれまでの論文に報告された予後不良因子をまとめているがそれによると，Dukes Stage，大きさ，転移数，surgical margin を予後規定因子として上げている論文が多い．Hughes ら[4]の多数症例の分析では原発巣のリンパ節転移陰性例，原発巣手術から肝切除までの期間の長い症例，転移個数が3個以下，surgical margin 1cm 以上で良好な生存率を得ている．しかし，予後不良因子を有していても手術適応であることには変りはない．それ以外の因子つまり，年齢，性，原発巣の部位，術前 CEA 値，転移巣の大きさ，肝切除術式などは予後規定因子ではない．

肝転移数を予後規定因子としている報告が多い．しかし，多発例ではそれが一葉に限局しているか，両葉に散在しているかで予後は異なり，また，大きさも関与してくるため転移数のみで予後は論じられない．本研究での転移数5個以上の症例の分析では，転移数よりむしろ転移巣が両葉に散在しているため切除箇所が4箇所以上となった症例に残肝再発率が高かった．

肝切除後の再発形式は残肝再発が28.8%（肝のみに再発した症例は25%)に認められ，次いで肺転移が14%であった．局所再発は7.7%の低い値であった．欧米からの報告[4)~9)]では施設により残肝再発率が30%～80%とバラツキが多いがこれは手術適応や手術術式によるところが大きいと思われる．肝に次いで肺転移が多い．Ekberg ら[7]の肝切除68例の論文では腹腔内再発が50例に生じているが，これは原発巣に対する手術が適切

でなかったものであろう．

残肝再発例の再発部位を検討した報告はいまだない．今回われわれが行った残肝再発30例の再発部位の分析では12例に初回肝切除近傍に再発している．手術手技の点から初回手術がより拡大切除が可能であった症例は5例であった．そのうち4例に再切除が施行され，2例は再発なく長期生存し，他の2例は術後早期に肝に多発性再発が生じている．したがって，肝部分切除が施行された73例のうち初回手術でより拡大切除を施行すべきであった症例は2例のみであったと考える．肝切除に際しいかなる術式を選ぶかは議論の多い点である．Fortner[8]はmajor hepatic surgeryにて残肝再発率8.4%と良好な結果を報告しているが，Hughesら[4]やAdson[5]が述べているように術式の選択は転移巣の部位，数，大きさなどにより決められるため，術式だけの検討は意味がない．われわれは系統的肝切除にはこだわらず，術中超音波検査を頻回用いてsurgical marginを1cm以上保つようにし肝部分切除を行っている．ただし，系統的切除の方が容易かつ安全と判断された症例には系統的切除を選んでいる．

文　献

1) 北條慶一：大腸癌の化学療法．癌と化学療法社，東京，1988，p1—14
2) 森谷宜皓，小山靖夫，北條慶一：大腸癌肝転移の検討．日本大腸肛門病会誌 36：1—6，1983
3) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約．金原出版，東京，1985，p10
4) Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH: Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Surg Clin North Am 69：339—359，1989
5) Adson MA: Resection of liver metastases —When is it worthwhile? World J Surg 11：511—520，1987
6) Nordlinger B, Parc R, Delva E et al: Hepatic surgery for colorectal liver metastases. Ann Surg 205：256—263，1987
7) Ekberg H, Tranberg K, Anderson R et al: Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. World J Surg 11：541—547，1987
8) Fortner JG: Recurrence of colorectal cancer after hepatic resection. Am J Surg 155：378—382，1988
9) Holm A, Bradley E: Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. Ann Surg 209：428—434，1989

Hepatic Resection of Metastases from Colorectal Cancers

Kenichi Sugihara, Keiichi Hojo, Yoshihiro Moriya, Hiroshi Hasegawa, Susumu Yanazaki, Tomoo Kosuge and Tadatoshi Takayama
National Cancer Center Hospital

Between 1978 and 1989, a total of 147 patients with liver metastases from colorectal cancer received hepatic resection. Excluding 5 patients with noncurative resection of primary tumors, 15 with extrahepatic metastases, 7 with residual tumors in the liver and 14 with positive surgical margin, 106 underwent "curative" hepatic resection. The 3-year and 5-year survival rates (Kaplan-Meier) for 104, excluding two hospital deaths, were 59.9% and 38.8%, respectively. Metachronous metastases, negative lymphnode metastases of the primary tumors and metastases in the left lobe were favorable indicaters of prognosis. Recurrent diseases developed in 52; in the residual liver in 30 and in the lung in 14. The only contraindication to surgery was considered to be the impossibility of a radical removal of tumors. The presence of extrahepatic metastases could be a relative contraindication, but if the extrahepatic diseases can be controlled, hepatic resection might be indicated. We prefer limited resection with more than a 1 cm surgical margin.

Reprint requests: Kenichi Sugihara National Cancer Center Hospital
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104 JAPAN