

大腸癌肝転移に対する肝切除の評価

久留米大学第1外科

白水 和雄 磯本 浩晴 山下 裕一
諸富 立寿 荒木 靖三 掛川 暉夫

大腸癌肝転移に対する肝切除の評価を臨床病理学的立場から検討し、以下の結果を得た。①肝切除例では化学療法例に比べ長期生存例が存在した。②肝切除例における肝切除後の生存期間は、リンパ節転移や組織所見(分化度、リンパ管侵襲)などの原発巣側の因子によって有意差が認められた。③肝切除の術式、肝転移の時期、程度、個数などの転移巣側の因子については、生存期間に有意差は認められなかった。④肝切除後の再発は残肝、肺が高頻度であった。以上のことより①肝切除は化学療法よりも有効性があるが、原発巣の組織学的特徴を考慮した合理的肝切除を施行すべきである。②肝切除後の再発をいかに予防するかが今後の課題であると考えている。

Key words: colorectal cancer, liver metastasis, hepatic resection

I. はじめに

近年、大腸癌肝転移に対する治療として肝切除術が積極的に行われるようになり、良好な成績が報告されている¹⁾²⁾。肝切除の有効性を厳密に論ずるためには種々の背景因子を統一することが重要であるが、実際の臨床例ではそれは不可能に近い。そこで今回、可能なかぎり背景因子を揃えて自験例を検討し、肝切除の有効性や問題点を述べ、今後の治療方針の一助とすることを目的とした。

II. 対象および方法

1975年~1990年2月までに久留米大学第1外科にて経験した大腸癌は1,318例で、内訳は直腸癌783例、結腸癌513例、ポリポース22例であった。同時性肝転移はそれぞれ97例(12%)、76例(15%)、2例(9%)であり、異時性肝転移はそれぞれ38例(6%)、29例(8%)、3例(15%)であった。肝転移の程度やその他の臨床病理学的事項については大腸癌取り扱い規約³⁾に従って判定し、このうちH₃を除く同時性肝転移56例(肝以外に非治癒因子の遺残のないもの)、および異時性肝転移44例(肝転移発見時に肝以外の再発巣がないもの)を対象とした。生存率の計算は、Kaplan-Meier法で行い、有意差検定はLogrank法および χ^2 検定を用いた。

III. 結果

1. 治療の内訳

肝切除施行群(以下肝切群)は37例、動注療法を除いた全身的な抗癌剤(5-Fluorouracil, 5-Fu), Mifurool (HCFU), Tegafur-Uracil 配合剤(UFT), Mitomycin (MMC), Methotrexate (MTX)) 投与群(以下化療群)は63例であった。

2. 治療と肝転移の程度

肝切群ではH₁、H₂がそれぞれ24例、13例、化療群ではそれぞれ40例、23例であり、両群に有意な差は認められなかった。

3. 治療と肝転移の時期

肝切群では同時性肝転移が17例、異時性肝転移が20例、化療群ではそれぞれ39例、24例であり、両群に有意な差は認められなかった。

4. 肝切群における術式の内訳

同時性肝転移では楔状~部分切除が13例、亜区域切除が1例、外側区域切除が2例、右葉切除が1例であった。異時性肝転移では楔状~部分切除が6例、亜区域切除が3例、外側区域切除が4例、右葉切除が7例であった。したがって、同時性肝転移例では非解剖学的肝切除が多用され、異時性肝転移例では解剖学的肝切除が高率に選択された($p < 0.01$, $\chi^2 = 6.192$)。

5. 肝切群と化療群の生存率

a) 同時性肝転移の場合

初回手術時からの全生存期間について検討すると、

*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:白水 和雄
〒830 久留米市旭町67 久留米大学医学部第1外科

Fig. 1a Survival curves based on data in patients receiving hepatic resection or systemic chemotherapy (Cases with synchronous liver metastasis)

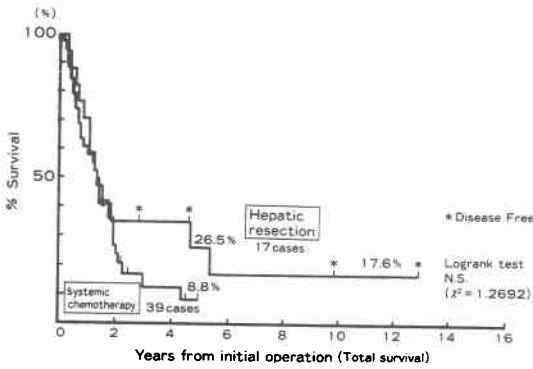


Fig. 2a Survival curves based on time of liver metastasis

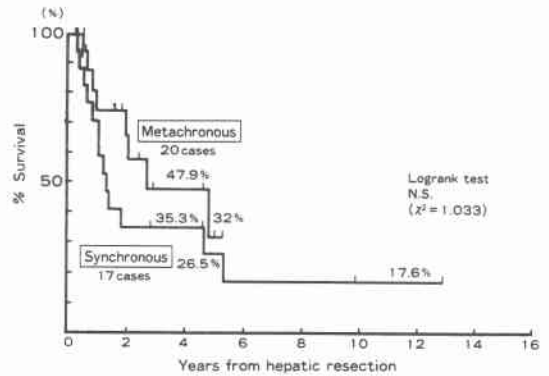


Fig. 1b Survival curves based on data in patients receiving hepatic resection or systemic chemotherapy (Cases with metachronous liver metastasis)

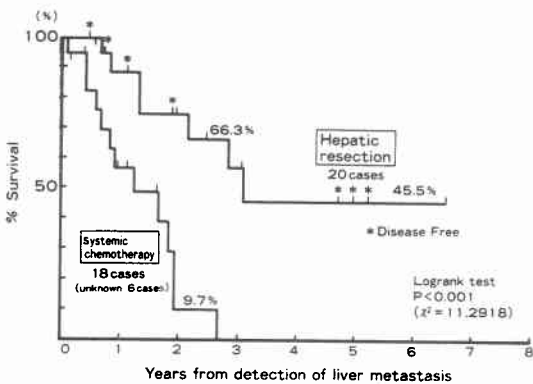
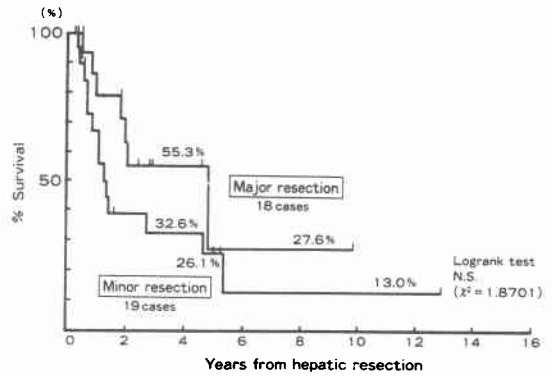


Fig. 2b Survival curves based on method of hepatic resection



肝切除群の5生率は26.5%、10生率は17.6%であるのに対し、化療群の5生率は8.8%と低率であったが、統計学的には両群に有意な差は認められなかった (N.S. $\chi^2=1.2692$)。しかし、肝切除群では*印に示すように disease free の長期生存例が存在した (Fig. 1a)。

b) 異時性肝転移の場合

肝転移発見時からの生存期間について検討すると、肝切除群の5生率は45.5%と高率であるのに対し、化療群では5年生存例はなく、2生率は9.7%と低率であり、統計学的に両群に有意な差が認められた ($p < 0.001$, $\chi^2=11.2918$)。また、肝切除では7例の disease free の症例が存在した (Fig. 1b)。

6. 肝転移の時期による肝切除群の生存率

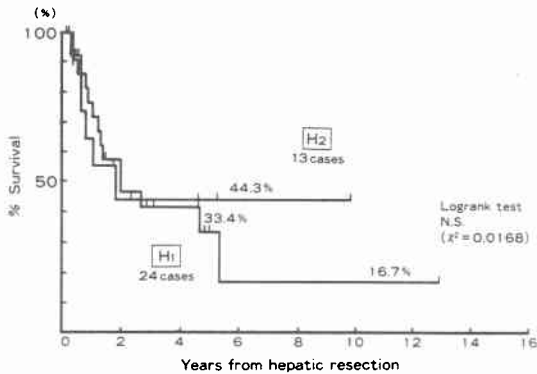
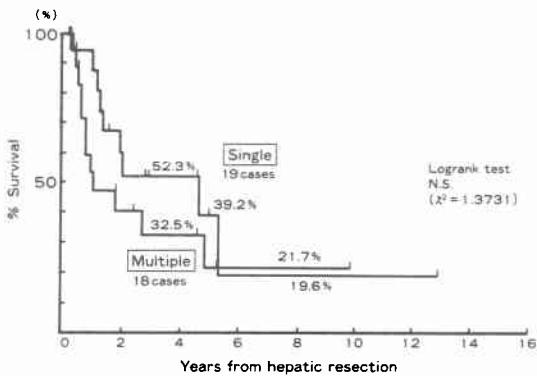
肝切除後からの生存期間について検討すると、異時性転移例では5生率が32%であるのに対し、同時性転移例では5生率、10生率がそれぞれ26.5%、17.6%と低率であったが、統計学的には両群に有意な差は認められなかった (N.S. $\chi^2=1.033$) (Fig. 2a)。

7. 肝切除術式による肝切除群の生存率

楔状~部分切除などの非解剖学的肝切除を Minor resection とし、亜区域、区域、葉切除の解剖学的肝切除を Major resection として検討すると、前者の9生率は13.0%であるのに対し、後者の9生率は27.6%であったが、統計学的には両群に有意な差は認められなかった (N.S. $\chi^2=1.8701$) (Fig. 2b)。

8. 肝転移の程度による肝切除群の生存率

H₁症例の5生率、9生率はそれぞれ33.4%、16.7%であるのに対し、H₂症例の5生率、9生率はともに44.3%と高率であったが、統計学的には両群に有意差

Fig. 3a Survival curves based on degree of liver metastasis**Fig. 3b** Survival curves based on number of liver metastasis

はなかった (N.S. $\chi^2 = 0.0168$) (Fig. 3a).

9. 肝転移の個数による肝切群の生存率

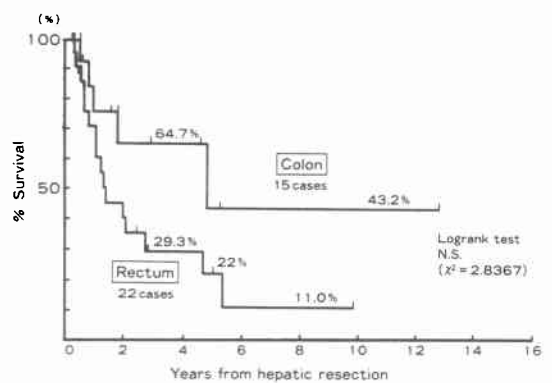
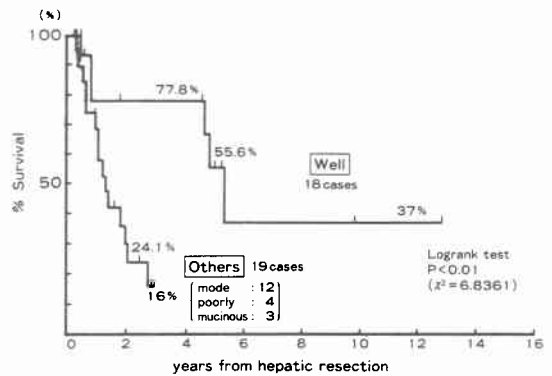
単発例の5生率, 9生率はそれぞれ39.2%, 19.6%あるのに対し, 多発例ではともに21.7%であり, 両群に有意差はなかった (N.S. $\chi^2 = 1.3731$) (Fig. 3b).

10. 占居部位による肝切群の生存率

原発巣の占居部位について検討すると, 結腸癌では5生率, 10生率ともに43.2%と高率であったのに対し, 直腸癌では5生率, 9生率はそれぞれ22%, 11%と低率であったが, 統計学的には両群に有意な差は認められなかった ($0.05 < p < 0.1$, $\chi^2 = 2.8367$) (Fig. 4a).

11. 原発巣の組織型による肝切群の生存率

高分化腺癌 (well) 以外の組織型は, 中分化 (mode) が12例, 低分化 (poorly) が4例, 粘液癌 (mucinous) が3例であり, これらを一括して検討した. Fig. 4bに示すように, 高分化腺癌の5生率, 10生率はそれぞれ

Fig. 4a Survival curves based on location of primary lesion**Fig. 4b** Survival curves based on histologic type of primary lesion

55.6%, 37%と高率であるのに対し, それ以外の組織型では5年生存率はなく, 3生率が16%と低率であり, 統計学的に両群に有意な差が認められた ($p < 0.01$, $\chi^2 = 6.8361$) (Fig. 4b).

12. 原発巣のリンパ節転移による肝切群の生存率

リンパ節転移が陰性 (n_0 , N_0) あるいは1群リンパ節 (n_1 , N_1) のみに転移を認める症例を $n\alpha$ 群とし, n_2 (N_2) 以上のリンパ節に転移を認める症例を $n\beta$ 群として検討した. $n\alpha$ 群の5生率, 9生率はそれぞれ43.5%, 21.8%であるのに対し, $n\beta$ 群ではともに8.3%と低率であり, 統計学的に両群に有意な差が認められた ($p < 0.05$, $\chi^2 = 5.8115$) (Fig. 5a).

13. 原発巣のリンパ管侵襲による肝切群の生存率

リンパ管侵襲が軽度以下 (ly_{0-1}) の症例では5生率, 10生率はそれぞれ52.9%, 35.3%と高率であるのに対し, リンパ管侵襲が中等度以上 (ly_{2-3}) の症例では5

Fig. 5a Survival curves based on lymph node metastasis of primary lesion

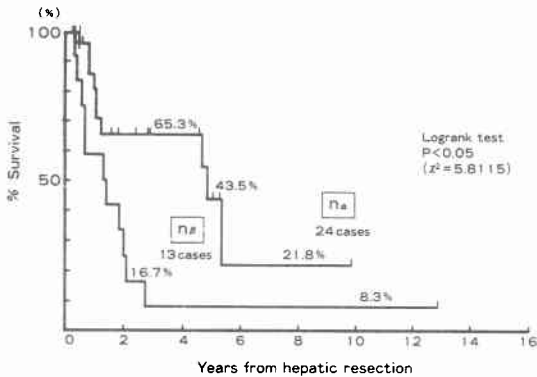
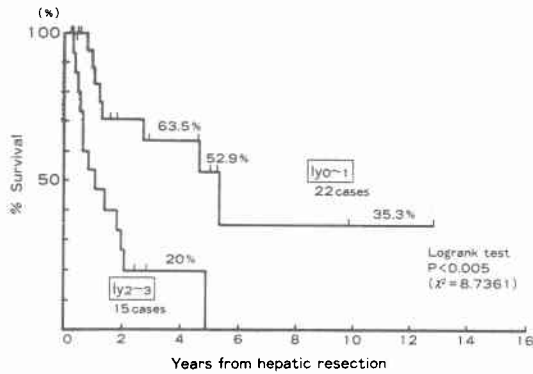


Fig. 5b Survival curves based on lymphatic permeation of primary lesion



年生存例はなく、4生率が20%と低率であり、統計学的に両群に有意な差が認められた ($p < 0.005$, $\chi^2 = 8.7361$) (Fig. 5b).

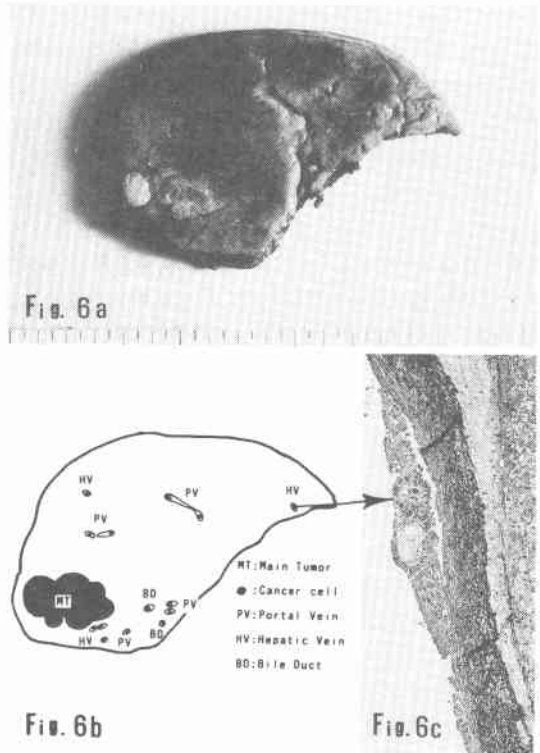
14. 術式別にみた肝切除後の再発部位

同時性肝転移に対する肝切除再発部位について検討すると、Minor resectionでは11例(85%)に再発がみられ、残肝に再発を認めたものは7例(64%)、肺転移きたしたものは5例(45%)、局所再発、骨転移はそれぞれ2例、3例であった。Major resectionでは1例(25%)に残肝再発がみられた。異時性肝転移の場合にはMinor resectionの再発は3例(50%)にみられ、残肝再発が3例(100%)、肺転移が1例(33%)、局所再発が1例であった。Major resectionの再発は9例(64%)にみられ、残肝再発が8例(89%)、肺転移が4例(44%)、骨転移が1例であった。同時性、異時性を問わず、術式による再発率、再発部位には差はなかつ

Fig. 6 (a) Resected specimen of the liver. Macroscopically, metastatic lesion was only one.

(b) Schema of the histological findings of Fig. 6a. Microscopically, widespread vessel invasion (hepatic vein or portal vein) and bile duct invasion were detected.

(c) Floating cancer cells were detected in the hepatic vein. (E.V.G. $\times 150$)



た。

15. 肝切除例の病理組織学的所見

直腸癌術後の異時性肝転移に対し、右葉切除を施行した症例の切除肝の病理組織像を示す。Fig. 6aはホルマリン固定後の摘出標本で、肝転移巣は肉眼的には単発であった。しかし、組織学的にはFig. 6bのシエマに示すように肝静脈、門脈、胆管などに広範囲に癌細胞が確認され、主腫瘍からの距離は最大5.5cmであった。Fig. 6cは肝静脈内に浮遊する癌細胞を示す。

IV. 考 察

近年、肝臓外科の発達により大腸癌肝転移に対する肝切除術が多くの施設で行われるようになってきた。大腸癌の場合には、肝転移が存在しても、これを切除すれば、これを放置した場合に比べて良好な遠隔成績

が得られるといわれている¹⁾²⁾。しかし、肝切除の有効性を評価するためには、臨床的、病理学的な種々の背景因子を統一することが必要であり、また、肝切除後の残肝再発や肺転移についても十分な検討が必要である。このような背景因子として肝転移の時期、程度、個数、切除術式等の転移巣側の因子や、原発巣の組織型、リンパ節転移、脈管侵襲などの原発巣側の因子が考えられるが、さらに、生存期間については全生存期間（手術時を基点とした場合）を用いる場合や肝転移発見からの生存期間を用いる場合、あるいは肝切除後の生存期間を用いる場合などがあり、それぞれに応じた生存期間を使用すべきである。今回、われわれは自験例を検討し、可及的に種々の背景因子を統一して評価を試みた。まず、肝切群と化療群を比較すると、肝切群の方が化療群よりも長期生存例が存在し、特に、異時性肝転移例の肝切群は、良好な遠隔成績が得られており、肝切除は有効な治療法であると評価してもよいであろう。次に、肝切群における肝切除後の生存期間を種々の背景因子について検討した。肝切除術式、肝転移の時期、程度、個数などの転移巣側の因子に関しては生存期間に有意差はないとする報告もあるが²⁾、術式や転移巣の個数に関して有意差があるとする報告もある⁴⁾⁵⁾。自験例においては、転移巣側の因子に関しては有意差は認められなかった。肝転移巣以外の因子、すなわち原発巣の占居部位²⁾、組織学的分化度²⁾、リンパ節転移⁴⁾などの因子については肝切除例の生存率に有意差がないとする報告も散見されるが、自験例では、原発巣が高分化腺癌である場合や、リンパ節転移が陰性～軽度例の場合では、たとえ肝転移が存在してもこれを切除すれば、有意に予後の向上が認められた。また、結腸癌では有意差は認められなかったものの予後が良い傾向を示した。以上の因子の中でも、特にリンパ節転移に関しては、陰性例の方が有意に生存率が高いとする報告が多く¹⁾²⁾、注目に値する。また、自験例においては原発巣のリンパ管侵襲についても検討したが、リンパ管侵襲が軽度以下の症例では有意に予後が良好であった。以上のような結果から肝転移の時期や肝転移巣の性質、肝切除術式などの転移巣側の因子からでは肝切除の有効性は評価できないが、原発巣のリンパ節転移の程度や組織学的特徴、特に組織型やリンパ管侵襲の程度によって生存期間に有意差がみられ、肝切除の有効性を評価できる。したがって、原発巣の状況を優先的に考慮した合理的な肝切除を施行すべきであろう。つまり、高分化腺癌、リンパ節転移

陰性～軽度、リンパ管侵襲軽度以下の症例に対しては、積極的に肝切除を施行すべきであり、術式については、転移巣の数や大きさ、占居部位によって2次的に決定されるものと考えている。

肝切除後の再発については術式による差はなく、残肝再発や肺転移が高頻度にみられるが、Hughesら⁶⁾も同様の結果を報告し、このような肝転移巣は術前検査や手術時の肝の触診でも発見できないと述べている。われわれは肝切除時に術中超音波検査をルーチンに施行しているが、それにもかかわらず残肝再発が多く発生した。このことは術中超音波によっても確認されない微小転移巣の存在が推測される。そこで今回検討した切除肝を組織学的に検討すると、肉眼的に確認できない微小転移巣は3例に認められたに過ぎなかったが、これらの癌細胞はすべて、肝静脈、門脈、胆管などの脈管内に、浮遊あるいは塞栓した癌侵襲として観察された。通常、切除肝の脈管侵襲は主腫瘍の近傍(ほとんど1cm以内)に存在していたが、前述の3例においては、Fig. 6に示すような遠隔部位の脈管内に癌細胞が認められ、微小転移巣を形成していた。したがって、肝切除のsafty marginを厳密に規定することは困難であるが、少なくとも主腫瘍から1cmの距離を保持したいと考えている。このような脈管内癌細胞の意義については、組織標本作製時の人工産物(artifact)や術中における肝の術中操作(manipulation)によるものとも考えられるが、決して真の意味での脈管侵襲の存在も否定できない。もし、残存肝にもこのような脈管内癌細胞が遺残しているならば、残肝再発や肺転移との関連性を否定できず、術中や術後に再発に対する予防的処置を講じなければならないであろう。大腸癌肝転移に対する肝切除は予後を向上させる有意義な治療法であると評価できるが、いまだ問題点も多い。種々の問題点の一つ一つ解決すれば肝切除の意義も次第に明らかになるものと期待している。

文 献

- 1) Butler J, Attiyeh FF, Daly JM: Hepatic resection for metastasis of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 162: 109-113, 1986
- 2) Adson MA: Resection of liver metastasis: When is it worthwhile? World J Surg 11: 511-520, 1987
- 3) 大腸癌取扱い規約: 大腸癌研究会編. 改訂第4版. 金原出版, 東京, 1985
- 4) Sesto ME, Vogt DP, Hermann RE: Hepatic resection in 128 patients: A 24-year experience.

- Surgery 102 : 846—851, 1987
- 5) Ekberg H, Tranberg K-G, Anderson R et al :
Determinants of Survival in liver resection for
colorectal secondaries. Br J Surg 73 : 727—731,
1986
- 6) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al :
Resection of the liver for colorectal carcinoma
metastasis : A multi-institutional study of pat-
terns of recurrence. Surgery 100 : 278—284,
1986

Evaluation of Hepatectomy for Hepatic Metastasis of Colorectal Cancer

Kazuo Shirouzu, Hiroharu Isomoto, Yuichi Yamashita, Tatsuhisa Morodomi,
Yasumi Araki and Teruo Kakegawa
First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

A clinicopathological evaluation of hepatectomy for hepatic metastases of colorectal cancer was performed, and the following results were obtained. (1) In the hepatic resection group, long-term survival was better than in the chemotherapy group. (2) The survival period after hepatic resection differed significantly depending on factors relating to the primary lesion such as lymph node metastasis and histological findings (differentiation, lymphatic permeation, etc). (3) Survival did not vary significantly with factors relating to the metastatic lesion such as methods of hepatic resection, or the time of occurrence, degree and number of hepatic metastases. (4) The incidence of recurrence after hepatic resection was high in the remnant liver and also in the lungs. The following points were suggested by these findings: (1) Although hepatic resection is more effective than chemotherapy, it is necessary to perform the hepatectomy rationally in consideration of the histological features of the primary lesion. (2) An important issue to be studied in the future is how to prevent recurrence after hepatic resection.

Reprint requests: Kazuo Shirouzu First Department of Surgeyr, Kurume University School of Medicine
67 Asahi-machi, Kurume, 830 JAPAN
