

大腸癌血行性転移に対する外科療法の進歩

都立駒込病院外科

森 武生 高橋 孝 岡部 聡 高橋 慶一

大腸癌血行性転移に対する外科的治療法の進歩について、1980年以後を、前期と後期に分けて検討した。肝転移については、後期の5年間で、切除率の上昇が著しく、さらに、切除後の残肝に持続動注療法を加えることにより、特に異時性肝転移症例に生存曲線の有意の上昇を認めた。持続動注は非切除例でも有効であった。肺転移では、後期において、TDTの観点から、適応の決定を厳格にし、術中の小転移巣の検索を励行することにより、有意の生存率の向上を観察した。部分切除を主として、残存肺の機能温存に努め、再々切除も後期に増加した。

Key words: resection for hepatic and pulmonary metastasis from colorectal cancer, continuous arterial infusion, tumor doubling time

はじめに

大腸癌の血行性転移は、他の部位の癌とは異なり、早期発見が可能であれば、切除により、かなりの治癒が期待できる。Fortner ら¹⁾が、肝転移巣の積極的な切除を提唱して以来、既に30年経つが、切除の手技としては幾多の進歩があったものの、適応決定の方法や後治療については定説がない²⁾。また肝転移に対する動注療法は以前より有効であると考えられてきたが、持続か、one shot か、またTAEを加えるかなどについては現在なお検討されているところである³⁾。

肺転移についても、以前より、切除可能であれば、その予後は比較的良好であることは言われてきたが³⁾⁴⁾、いまだに葉切除とリンパ節郭清を加えるべきであるという意見も強い。しかし、一方では、われわれの施設のように部分切除により根治性に大差はなく、むしろ残存肺機能を温存すべきであるとの考えもあり一定していない。そこでわれわれは、当院における、過去10年間の症例について、前期後期に分けて、その差と結果について検討した。

1. 対象と方法

1975年から1990年までに当科において扱った大腸癌血行性転移例は、Table 1のごとくで、同時性は122例で、同期間の全症例の14.5%である。肝転移のみは、104例

Table 1 Cases

Total	841
Hematogenous Metastasis	191 (22.7%)
Simultaneous	122 (14.5%)
liver	104 (12.4% 85%)
liver + lung	7
lung	9 } (2.0% 13.2%)
bone	2
brain	1
Metachronous	69 (8.2%)
liver	52 (6.1% 75%)
lung	34 (5.0% 50%)
brain	4
bone + bone marrow	5

1990.7.5 T.M.K.H.

で、全症例の12.4%、同時性血行性転移の85%にあたる。同時性肺転移は、肝転移と合併したものも含めて、16例で、全体の2%、血行性転移の13.2%であった。そのほか、骨転移2例、脳転移1例があった。異時性血行性転移では、同時性と異なり、69例中肝転移は52例(異時性血行性転移の75%)、肺転移は34例(異時性血行性転移の50%)、肺転移と肝と肺の両方の転移症例が多かった。また脳転移も4例、骨転移も5例と多かった。総合すると、この期間の全症例の、22.7%、191例に血行性転移を生じており、肝転移は163例に、肺転移は50例に、骨転移は7例、脳転移は5例に認められた。今回の検討は、症例の多い、肝転移と肺転移について行った。

生存曲線はKaplan-Mayer法を用い、有意差検定は

*第36回日消外会総会シンポジウム・大腸癌の血行性転移
 <1991年1月8日受理>別刷請求先:森 武生
 〒113 文京区本駒込3-18-22 東京都立駒込病院
 外科

Table 2 Cases with hepatic metastasis

simultaneous :	1980~1984	9
resection	1985~1990	25
metachronous :	1980~1984	5
resection	1985~1990	14
simultaneous :	1980~1984	18 (67%)
no resection	1985~1990	16 (39%)
metachronous :	1980~1984	17 (77%)
no resection	1985~1990	8 (36%)

1990.7.5 T.M.K.H.

Table 3 Mode of the therapy (resection cases)

Method	1980~84	lobectomy	5 / 14 (36%)
	1985~	lobectomy	6 / 39 (15%)
Therapy after operation	1980~84	arterial infusion	2 / 14
	1985~	arterial infusion	26 / 39
Recurrence in liver	1980~84	6 / 14	(ratio in all recurrent cases 6/8)
	1985~	9 / 39	(ratio in all recurrent cases 9/18 among two cases received re-resection)

1990.7.5 T.M.K.H.

Generalized Wilcoxon Test を用いた。また平均値の検定は、Student-T test を、その他はカイ自乗検定を用いた。

2. 肝転移

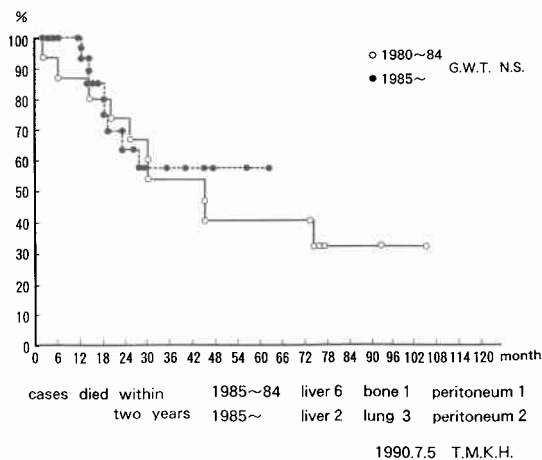
1) 症例

1979年以前の症例は治療法が確立されていないために除き、1980年から1984年までを前期、1985年から1989年までを後期として分けると、Table 2のごとくである。すなわち、前期には同時性27例異時性22例の計49例があり、後期には同時性41例異時性22例の63例があった。前期と後期における大きな差は切除率にあり、前期のそれが、49例中14例で、28.6%であるのに対し、後期は63例中39例62%に切除が施行されていた。しかし、これらの症例の背景因子を調べると年齢、性別、肝転移の程度、原発巣の組織型において、有意の差を認めなかった(カイ自乗検定)。後期においては、積極的にH2症例も切除して適応の拡大を図っていることが示唆されている。

2) 手術法

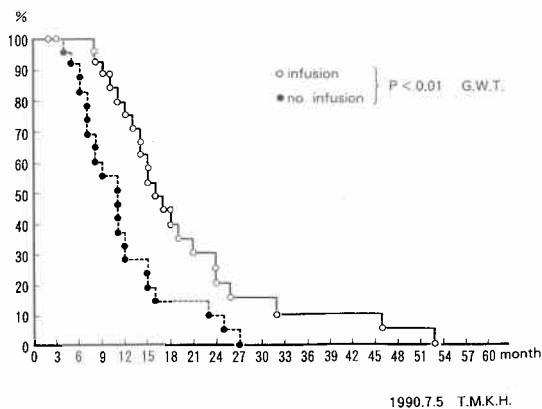
前後期の間の手術内容を見ると、Table 3に示すように、葉切除は減少しており、部分切除と区域切除が主体となってきている。前期と後期の大きな差は、後治療にあり、前期では、残肝への持続動注療法は、14例中2例にのみ行われたが、後期では39例中26例に施行された。この結果、残肝再発は減少しつつあり、前期の再発8例中6例が残肝再発であったのに対し、後

Fig. 1 Survival curve in cases received hepatic resection



1990.7.5 T.M.K.H.

Fig. 2 Survival curve in cases received continuous infusion



1990.7.5 T.M.K.H.

期では、18例中9例となっている。現在さらに残肝への動注期間を延長して残肝再発の減少に努力している。Fig. 1に切除例の前期後期の生存曲線を示した。有意差はないが、死亡例の死因を見ると、残肝再発の減少が原因となって、後期が良好であり、今後時間の推移とともに有意の差を生じるものと思われる。他の報告と同様に、同時性転移では、予後は前期後期に余り差はなく、5年生存率も30%程度であった。一方、異時性転移では、残肝に対する後療法は効果があり、 $p < 0.01$ で後期が良好で、5年生存率も50%近くに達するものと思われる (generalized Wilcoxon test)。

3) 非切除例

非切除に対する治療法の変遷では、持続動注療法に

Fig. 3 Survival curve in cases with no resection of metastasis

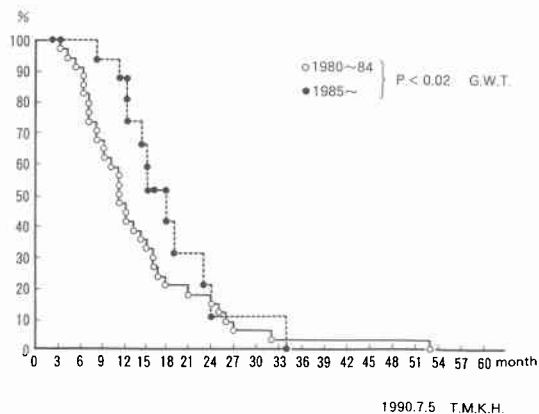


Table 4 Comparison between two periods

		n = 15 1980~1985	n = 27 1986~
localization	uni-lateral resection	10	16
	bilateral (simultaneous) resection	5 (2)	10 (8)
number of metastasis	1	6	8
	2	6	2
	3~5	1 (7%)	14 (52%)
	6	2	3
method	pneumonectomy		1
	lobectomy	5	4
	segmental	3	2
	partial	8 (53%)	21 (74%)
hepatectomy + pulmonary resection		0	7
repeated resection case		1	6
mortality		2 (13%)	3 (11%)

1990.7.5 T.M.K.H.

よる治療の割合が、徐々に増加して後期では、75%の症例に施行された。前期には手術療法の適応が甘く、H1や程度の軽いH2症例が含まれているものの、生存曲線ではFig. 2のごとく有意差を持って、後期が良好であった。これを前後期を通じて、持続動注療法を施行した群とそうでない群に分けて比較すると、Fig. 3に示したごとくその差はさらに顕著であった。使用薬剤は、持続動注療法では、基本的に5FU 250mg~500mg/日を24時間注入し、これに加えて前期ではMMCやADMを、後期ではMTXとCDDPをone shotとして併用している。

3. 肺転移

1) 症例

肺転移に関しては、切除例のみを対象とし、切除の適応が変化した、1986年を境に、80年以前の症例を除いた、42例を対象とした。原発巣切除を当院で行った症例が26例、他院で行われた症例が16例である。1980年から85年までの前期症例が15例、それ以後の後期症例が27例である。背景因子は、他院例での詳細不明例があるため、正確ではないが、概ね2群間には差は認められなかった。

2) 前期と後期の差

Table 4に主な項目についての2群間の差を示した。局在では両葉にわたる症例の数には変化はないが、その総個数は、3~5個が前期では1例のみで、6個以上をあわせても全体の20%にすぎなかったが、後期では14例と過半数を占めている。これは、術中に十分な触診を行い、小転移巣の発見に努めた結果と思われる。また、後期では機能に問題のない症例では、可及

的に同側同時開胸により手術を行い、入院期間の短縮に努めている。

切除術式では、前期は葉切除が多い割合をしめているが、後期では前期の結果から考えて、転移巣切除については、部分切除で十分として腫瘍が中枢に近い症例を除いて、74%が部分切除を施行されている。これにより、再発の場合にも残存肺の機能を温存することが可能で、前期1例のみであった再再切除が、後期では6例に施行されている。

さらに、積極性を示すものとして肝転移が並存した症例でも、同時肝肺切除が後期には7例初めて施行されており、良好な成績を示した。

3) 適応決定

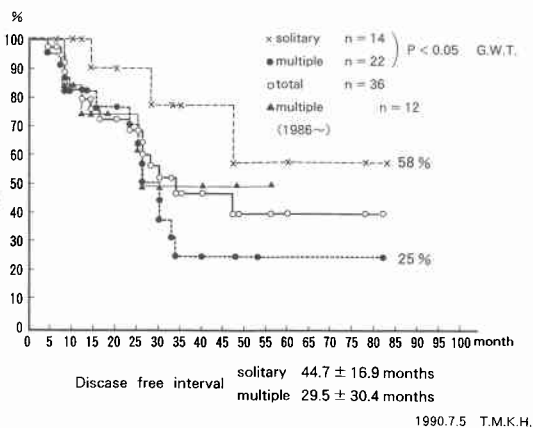
以上の前期後期の差を生じた一番大きな原因は、適応決定の方法である。単発例と思われた症例の中にも、術後ごく早期に、多数の転移巣が出現し、予後のまったく不良な症例が存在した反省から、当院胸部外科では、転移巣切除の適応決定のために、tumor doubling time(TDT)を測定した。対象は、大腸癌のみならず、骨肉腫、絨毛上皮腫、腎癌などが含まれているが、Table 5はその結果で、24か月以上生存群と、24か月以内死亡群の間には、有意差を持って、TDTに差があることが判明した。このため、1986年からは、肺転移が出現しても、以後約2~3か月を経過観察の期間とし、その間に局所や肝転移を検索する一方、肺内に他の転移巣が出現しないか確認し、TDTを計測して適応を決定している。

Table 5 T.D.T.

		survived over 24 months	died within 24 months
TDT	day	156.2±162.7	76.6±53.9
	log _e value	4.74±0.75	4.02±0.93
	n	17	13
Disease Free Interval	month	37.9±35.4	19.1±16.2
	log _e value	3.10±1.29	2.41±1.29
	n	34	21

1990.7.5 T.M.K.H.

Fig. 4 Survival curve in cases received pulmonary resection



4) 生存曲線

生存率は上記の適応を厳守し、術中の検索により、小転移巣の遺残を防止した結果、後期は前期に比べ有意差をもって成績の向上を認めた(5生率27% VS 65% generalized Wilcoxon test $p < 0.01$)。Fig. 4には単発例と、多発例の生存率の差を示した。単発例の生存率は、有意差を持って多発例より良好であるが、後期の多発例だけを見ると、単発例の前後期を通じた全例に近い結果を得ており、術中の精査が重要であることを示している。

4. 考 察

大腸癌の血行性転移には、化学療法、放射線療法では、根治は不能であり、外科切除は現在までのところ最も有効な治療法である。そこで、問題となるのは、どのような適応により手術を行い、さらに外科治療の及ばない点に対し、集学的な合併療法を行うかという点にある。今回のわれわれは、過去10年間の成績の差について、このような観点から検討を加えた。

肝転移巣切除についての前後期の差は、適応の拡大

と、切除後の残肝に対する予防的な持続動注療法の徹底にあった。後期には、最高7個までの肝転移を切除した症例や、下大静脈を合併切除しさらに肝管の再建を施行した症例など、積極的な切除を行った症例が多い。しかし、これらの症例は進行例であり、切除後に放置すればその予後は不良である。この意味で手術後の集学的な補助療法は、必須であり、有効であったと考えられ、生存期間の延長を観察した。この傾向は、特に異時性肝転移症例に顕著で、これは、癌の進行から考えると、異時性肝転移の方が、同時性に比べて、発育速度が遅いか、進行度が低いため、原発巣切除の際認められなかったため、肝転移の他には転移巣がない可能性が高いためであると考えられる。

非切除症例に対しても、持続動注療法は有効で、持続動注を行わず他の化学療法を施行した症例に対して、有意差を持って生存期間の延長を認めた。特に、後期には、皮下埋め込み式 reservoir を導入した結果、患者の quality of life (QOL) が向上し、長期の動注が可能となったのも成績向上の一因と思われる。

肺転移に関しては、前期と後期の間には、有意の生存期間の向上が認められるが、その原因は、厳格な適応決定と、術中の小転移巣発見の努力にあると考えられる。適応決定を、発見から2~3か月延ばすことは、主治医にとってかなりの我慢のいるところであるが、TDTの早い症例は分化度の低い症例に多く、このような症例に手術を行うことはいたずらに患者を苦しめることを銘記すべきである。同側肺の微小転移については、術前にCTなどで判断できた転移巣の個数に比べ、術中に必ずといっていいほど1~3個の転移が触診によって発見されており、成績向上に大きく寄与した。同時両側開胸や、肝肺転移同時切除、再々切除など、現在の胸部外科の技術を駆使して、積極的に患者のQOL向上に努めており、今後さらなる進歩が望まれる。

異時性血行性転移の発見には、follow up が重要である。現在われわれは、術後6か月間は2週間に1度の外来、2年までは1か月に1回、以後はriskにより頻度を決めている。CTやECHOを定期的に行うことは重要ではあるが、むしろCEAや生化学検査の頻度をあげ、疑わしいときに画像診断を行う方が、肝転移発見には費用効率からも有効と思われる。胸部単純X線写真は3~6か月に1回は必ず撮り、その際には必ず側方写真も撮る習慣が望ましい。

文 献

- 1) Fortner JG, Silva JS, Golbey RB: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients liver metastasis from colorectal cancer: Treatment hepatic resection. Ann Surg 199: 306-316, 1984
- 2) 荒井保明, 木戸長一郎: 転移性肝癌に対する動注化学療法の現況と展望: 田口鉄男, 中村仁信 編. 動注がん化学療法, 第2版, 癌と化学療法社, 東京, 1988
- 3) McCormack PM, Martini N: The changing role of surgery metastasis. Ann Thorac Surg 28: 139-148, 1979
- 4) 石原恒夫, 小林紘一, 鈴木 隆: 転移性肺癌の外科治療. 癌の臨 26: 699-707, 1980

The Advances in the Therapy for Patients with Hematogenous Metastasis from Colorectal Cancer

Takeo Mori, Takashi Takahashi, Satoshi Okabe and Keiichi Takahashi
Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Kamagome Hospital

The advances of therapeutic effect in late period (1985-1990) compared with early period (1980-1984) for hematogenous metastasis to liver and lung was evaluated. As for the liver metastasis, the survival curve revealed remarkable improvement in late period due to the increase of resection rate and the effect of cotinuous arterial infusion therapy. The survival curve in case received pulmonary resection in late period was similiary showed the significant difference according to the change of the indication for resection considering about the Tumor Doubling Time of the patient after the onset of metastasis.

Reprint requests: Takeo Mori Tokyo Metropolitan Kamagome Hospital
3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN