

大腸癌肝転移巣切除後の残肝再発とその対策

金沢大学第2外科

山口 明夫 木村 寛伸 黒阪 慶幸 石田 哲也
西村 元一 神野 正博 小坂 健夫 米村 豊
泉 良平 三輪 晃一 宮崎 逸夫

大腸癌肝転移切除例40例を対象として、残肝再発について検討した。術後再発は62.5%にみられ、うち残肝再発は17例(42.5%)であった。肝転移個数では3個以上の症例に残肝再発がやや多い傾向がみられたが、肝転移の程度には差はみられなかった。腫瘍径では5cm以下では差がみられず、5cm以上になると残肝再発率66.7%と高率になった。術式では差がみられなかったが、肝切離面における癌浸潤の有無をみると、1cm未満の62.5%に比べて、1cm以上では29.2%と有意に低くなる傾向がみられた。またDNA ploidy patternではaneuploid症例において、残肝再発率が有意に高率であった。一方残肝再発予防として、succinate dehydrogenase inhibition testにて、薬剤感受性試験を行い、それをもとにして肝動注を行った症例では、残肝再発率が25%と、動注非施行例の46.9%に比べて低率であった。

Key words: colorectal cancer, resection of liver metastases, hepatic recurrence, DNA ploidy pattern, SDI test

はじめに

大腸癌は血行性転移をきたすことが多く、特に肝転移が予後を左右する大きな因子となり、その対策が重要である。一方大腸癌肝転移に対する肝切除は根治術式として定着されつつあるが、その5年生存率は25%~40%と満足のものではない^{1)~5)}。特にせつかく切除されても残肝への再発がみられることが多く、その対策が問題となる。切除の適応、局在診断、切除術式を選択および術後の補助療法などにより残肝再発の予防がある程度可能になると思われるが、それらについてははまだ一定した見解はみられていない。

そこで今回私どもは肝転移切除例における残肝再発を検討し、その原因を明らかにするとともにその対策について考察を加えたので報告する。

対象および方法

昭和50年より金沢大学第2外科において経験した大腸癌肝転移切除例40例を対象とした。なお肝転移巣の再切除例は除外した。40例はともに相対非治癒切除となった症例で、男28例、女12例で、転移時期をみると同時性肝転移22例、異時性肝転移18例であった。原発

巣の占居部位は盲腸2例、上行結腸7例、下行結腸1例、S字状結腸16例、直腸14例であった。切除肝を5mmの幅でスライスし転移状況を詳細に検索した後、残肝再発の因子と考えられる肝転移程度、転移個数、肝切除術式、腫瘍径、肝切離面における癌浸潤の有無(以下TWとする)、DNA ploidy pattern、術後補助療法などを検討した。なおTWは原発性肝癌取扱い規約⁶⁾により、新鮮切除標本で肝切離面から1cm以内に癌浸潤の認められないものを陰性、認められるものを陽性とした。また多発症例においては最も大きい転移巣の最大径を腫瘍最大径とした。

術後の補助療法としては、切除された腫瘍をもちいてsuccinate dehydrogenase inhibition test(以下SDI法とする)により制癌剤感受性試験を行った。感受性試験にもちいた薬剤はCisplatin(以下CDDP)、Mitomycin C(以下MMC)、Etoposide、Adriamycin(以下ADM)で、薬剤無添加のSD活性を100%とした時、50%以上の抑制をみたものを感受性陽性とした。そしてSDI感受性試験より2剤を選択し、リビオドール3mlとともに、肝動脈内に選択的に注入した。注入薬剤の量はCDDP 100mg、MMC 20mg、Etoposide 100mg、ADM 20mgであり、動注が行われた8例の薬剤の組合せはMMC+ADM 2例、MMC+CDDP 2例、

Table 1 Recurrence rates and sites of recurrence in 40 patients after hepatic resection

	Synchronous	Metachronous	Total
Recurrent rate	16/22 (72.7%)	9/18 (50.0%)	25/40 (62.5%)
Sites of recurrence			
Liver	8	5	13 (32.5%)
Liver plus others	3	1	4 (10.0%)
Lung	3	2	5 (12.5%)
Peritomal dissemination	2	0	2 (5.0%)
Local	0	1	1 (2.5%)

MMC+Etoposide 2例, Etoposide+CDDP 2例であった。なお非動注例における術後補助化学療法としては、5-Fluouracil系制癌剤の経口投与を1~2年行った。

DNA ploidy patternはHedley⁷⁾の方法に準じて、細胞を単離し、Propidium iodide染色後flow cytometer EPICS PROFILEにて測定した。single peakを有する症例をdiploidとし、明らかなG0/G1 peakが2つ以上あるものをaneuploidと分類した。

残肝再発の観察期間は最長13年、最短10か月であった。統計学的有意差の検定は χ^2 検定にて行った。

結 果

1. 肝転移切除後の再発率と再発形式

肝転移切除後の再発は40例中25例(62.5%)にみられ、同時性72.7%、異時性50%と同時性肝転移においてやや高率であった。再発形式をみると残肝再発13例、残肝再発+その他4例、肺転移5例、腹膜播種2例、局所再発1例と残肝に再発する症例が多かった(Table 1)。そこで残肝再発までの時期をみると1年以内9例、1~2年8例と全例2年以内であった。なお残肝再発を見た17例中6例は再切除が可能であった。

2. 肝転移程度および個数と残肝再発

肝転移切除例の転移程度はH₁ 28例、H₂ 12例であり、その残肝再発率はH₁ 28例中11例(39.3%)、H₂ 12例中6例(50.0%)と有意な差はみられなかった(Table 2)。一方転移個数による残肝再発率をみると単発17例中6例(35.3%)、多発23例中11例(47.8%)と差はみられなかったが、3個以上になると60%と高率になった(Table 3)。

3. 腫瘍径と残肝再発率

腫瘍径別の残肝再発率は、2cm未満22.2%、2cm以上3cm未満44.4%、3cm以上5cm未満33.3%、5cm以上66.7%と5cm以上になるとその残肝再発率は高くなる傾向がみられた(Table 4)。

Table 2 Relationship between the hepatic recurrence rates and degree of metastases

Degree of metastases	No of cases	Hepatic recurrence (rate)
H ₁	28	11 (39.3%)
H ₂	12	6 (50.0%)

H₁: metastases limited to one lobe

H₂: few scattered metastatic foci in both lobes

Table 3 Relationship between the hepatic recurrence rates and number of metastases

Number of metastases	No of cases	Hepatic recurrence (rate)
Solitary	17	6 (35.3%)
Multiple	23	11 (47.8%)
[≥3]	10	6 (60.0%)

Table 4 Relationship between the hepatic recurrence rates and size of metastases

Size of metastases	No of cases	Hepatic recurrence (rate)
<2 cm	9	2 (22.2%)
2~3 cm	9	4 (44.4%)
3~5 cm	9	3 (33.3%)
≥5 cm	12	8 (66.7%)

4. 術式およびTWと残肝再発率

術式はTable 5のように、異時性において系統切除が多くとられる傾向にあったが、残肝再発率は部分切除43.8%、系統切除41.7%とあまり差はみられなかった(Table 6)。

しかしTWと残肝再発率の関係をみると、TWが1cm未満に終わった16例中10例(62.5%)と高率に残肝再発がみられたのに対して、1cm以上になると24例中7例(29.2%)と残肝再発は有意に低くなる傾向がみられた(Table 7)。

Table 5 Surgical methods in 40 patients with liver metastasis

Surgical methods	Synchronous	Metachronous	Total
Lobectomy	6 (27.3%)	5 (27.8%)	11 (27.5%)
Segmentectomy	1 (4.5%)	4 (22.2%)	5 (12.5%)
Subsegmentectomy	4 (18.2%)	4 (22.2%)	8 (20.2%)
Partial resection	11 (50.0%)	5 (27.8%)	16 (40.0%)

Table 6 Relationship between the hepatic recurrence rates and surgical methods

Surgical methods	Synchronous	Metachronous	Total
Partial resection	5/11 (45.4%)	2/5 (40.0%)	7/16 (43.8%)
Major hepatic resection	6/11 (54.5%)	4/13 (30.8%)	10/24 (41.7%)

Table 7 Relationship between the hepatic recurrence rates and surgical margin (TW)

TW	Synchronous	Metachronous	Total
<1 cm	5/7 (71.4%)	5/9 (55.5%)	10/16 (62.5%)
≥1 cm	6/15 (40.0%)	1/9 (11.1%)	7/24 (29.2%)

* p<0.05

Table 8 Relationship between the hepatic recurrence rates and DNA ploidy patterns

DNA ploidy pattern	No of cases	Hepatic recurrence (rate)
diploid	11	2 (18.5%)
aneuploid	25	14 (56.0%)

* p<0.05

5. DNA ploidy pattern と残肝再発率

35例の切除肝転移巣の DNA ploidy pattern をみると, diploid 11例, aneuploid 25例であり, その残肝再発率をみると, diploid 症例の18.2%に比べて, aneuploid 症例では56.0%と有意に高率であった (Table 8).

6. 肝切除後動注療法による残肝再発の予防

Table 9 In vitro chemosensitivity by succinate dehydrogenase inhibition (SDI) test

Therapeutic agents	No of cases	Sensitivity (rate)
CDDP	8	2 (25.0%)
Etoposide	8	5 (62.5%)
ADM	8	3 (37.5%)
MMC	8	3 (37.5%)

CDDP : Cisplatin ; ADM : Adriamycin
MMC : Mitomycin

SDI 法による薬剤感受性試験を8例に施行したが, その感受性陽性率は MMC 25%, ADM 37.5%, Etoposide 62.5%, CDDP 25%と Etoposide の有効率が高かった (Table 9). その8例において肝動脈内に感受性を有する2剤およびリピオドールを選択的に注入したが, それらの症例では同時性および異時性肝転移の各1例に残肝再発をみたのみで, その再発率は25%と動注を施行しなかった症例の46.9%に比べて低率であった (Table 10).

考 察

大腸癌は分化型腺癌が多く, 血行性転移が問題となる。なかでも門脈を介した肝転移が多く, その頻度は10~15%といわれている⁸⁾⁹⁾。しかし大腸癌肝転移はかならずしも致命的とはならず, 限局性にみられる場合には外科的切除が治癒切除となることもある。しかし最近の大腸癌肝転移に対する外科的切除の成績をみると, その5年生存率は25%~40%で必ずしも良好とはいえない^{1)~5)}。特にその再発形式として問題となるのは, 残肝再発であり, Hughes ら¹⁰⁾は大腸癌肝転移を切除した607症例中, 残肝再発を43%に, 肺転移を31%に認めたと報告している。今回の検討でも大腸癌肝転移切除40例中残肝再発は17例 (42.5%) とほぼ同じ頻度に見られた。したがってこの残肝再発をいかに予防するかがその予後向上に必要であると考えられる。ところで残肝再発の機序としては, 1) 術前にすでに残存肝に微小転移が存在し, その診断がつかなかった, 2) daughter nodule も含めて, TW が不十分なため肝切

Table 10 Relationship between the hepatic recurrence rates and combined hepatic infusion chemotherapy

Intra-arterial infusion cancer chemotherapy	Synchronous	Metachronous	Total
Chemotherapy group	1/5 (20.0%)	1/3 (33.3%)	2/8 (25.0%)
No chemotherapy group	10/17 (52.9%)	5/15 (33.3%)	15/32 (46.9%)

離面に癌細胞が残存した、3) 局所再発からの肝転移などが考えられる。今回の検討で再発までの期間が1年以下の症例が約半数を占めていたことを考えると、術前診断が不十分であった症例がかなりあったと思われる。特に1cm以下の転移巣の診断にはエコーやcomputed tomography (以下CT) はほとんど無能であるといわれ、門脈CT¹¹⁾や術中エコー¹²⁾による微小転移の診断が必要であろう。また肝切除面への癌遺残を防ぐためには、十分なTWが必要であることはいうまでもない。今回の検討でも1cm以上のTWを持った症例の残肝再発率が29.2%であったのに対して、1cm未満の症例では62.5%と有意に高率であった。またHughesら¹⁰⁾も1cm以下のsurgical marginでは残肝再発が有意に多いとしており、腫瘍の局在や腫瘍径などにより相違はあるが、必ずしも系統的切除にこだわる必要はなく、1cm以上のTWがえられるならば、部分切除でもよいと思われた。しかし腫瘍径が5cm以上の症例では、TWが不足がちになりやすく、残肝再発も多いことより、広範な切除術式の選択が望まれると考えられた。一方今回の検討では局所再発は1例にみられたに過ぎなかったが、残肝再発を抑えるためには、原発巣の完全切除を損なうことのないように、十分な郭清が必要であることはいうまでもない。

ところで肝転移程度や転移個数が残肝再発率に大きな影響を及ぼすとの報告が散見される。Cadyら¹²⁾は3個以上の肝転移は悪性度が高いため、切除をしても再発がきわめて多いと報告している。しかし残肝再発は転移個数に関係がないという報告もあり、私どもの症例でも単発と多発ではあまり差がみられなかった。また肝転移程度をみると由里¹⁴⁾はH₁症例において有意に残肝再発率が低かったとしているが、今回の検討ではH₁とH₂で残肝再発率に差がみられなかった。術前診断が十分に行えれば、H₂症例といえども残肝再発率を抑えることができると考えられる。

大腸癌における細胞核DNA量は予後規定因子であるといわれている^{15)~18)}。私どもは肝転移切除例において、DNA ploidy patternは予後規定因子となることを報告してきたが¹⁹⁾、残肝再発率もdiploid症例に比べて、aneuploid症例では有意に高率となった。Aneuploidは増殖細胞率も高く、悪性度が高いため、癌細胞が肝に着床しやすく再発率が高くなると推測される。従って切除癌巣のDNA ploidy patternがaneuploidの症例では術後の強力な化学療法が必要であると考えられた。肝転移に対する化学療法としては、現在では

肝動脈内注入が有効であるといわれている²⁰⁾²¹⁾。肝切除後の補助療法としても、肝動脈内チュービングによる動注療法の報告がみられるが²²⁾、その有効性に関しては一定していない。一方化学療法を有効とする上で、より効果のある制癌剤を選択する必要があるのはいうまでもない。そこで今回私どもは近藤ら²³⁾によって開発されたSDI法を用いて肝転移巣の感受性試験を行った。SDI法は迅速、簡便な感受性試験で、種々の検討がなされている²⁴⁾²⁵⁾。現在臨床相関の面で問題があるが、今回の検討ではSDI法にて感受性があると判定された薬剤を使用した動注施行群の残肝再発率が25%と非施行群に比べて低率であった。しかし今後さらに再発を抑制し、予後を向上させるためには、持続動注などによる強力な化学療法も必要であると考えられた。

文 献

- 1) Adson MA, Heerden JA, Adson MH et al: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 119: 647-651, 1984
- 2) Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD et al: Liver resection for metastatic colorectal cancer. Surgery 100: 804-810, 1986
- 3) Petrelli NJ, Nambisan RN, Herrera L et al: Hepatic resection for isolated metastasis from colorectal carcinoma. Am J Surg 149: 205-209, 1985
- 4) Fortner JG, Silvia JS, Golbey RB et al: Multi-variate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 199: 306-316, 1984
- 5) 山口明夫, 伊井 徹, 竹川 茂ほか: 大腸癌肝転移切除例における予後因子の検討。日本大腸肛門病会誌 43: 601-605, 1990
- 6) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約。東京, 金原出版, 1987
- 7) Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW et al: Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry. J Histochem Cytochem 31: 1333-1335, 1983
- 8) Oxley EM, Ellis H: Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases. Br J Surg 56: 149-152, 1969
- 9) 山口明夫, 熊木健雄, 関野秀雄ほか: 大腸癌肝転移に対する切除例の検討。日消外会誌 20: 1055-1059, 1987
- 10) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multiinstitutional study of patterns of recurrence. Surgery 100: 278-284,

- 1986
- 11) 山口明夫, 西村元一, 戴下和久ほか: 経動脈性門脈造影下連続 CT による大腸癌肝転移の診断. 外科 50: 584—587, 1988
 - 12) Machi J, Isomoto H, Yamashita Y et al: Intraoperative ultrasonography in screening for liver metastases from colorectal cancer — comparative accuracy with traditional procedures —. *Surgery* 101: 678—684, 1987
 - 13) Cady B, Macdermott WV: Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. *Ann Surg* 201: 204—209, 1985
 - 14) 由里樹生: 大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発に関する検討. 日本大腸肛門病学会誌 42: 23—31, 1989
 - 15) Wolley RC, Schreiber K, Koss LG et al: DNA distribution in human colon carcinomas and its relationship to clinical behavior. *JNCI* 69: 15—22, 1982
 - 16) Armitage NC, Robins RA, Evans DF et al: The influence of tumour cell DNA abnormalities on survival in colorectal cancer. *Br J Surg* 72: 828—830, 1985
 - 17) Rognum JU, Thorud E, Lund E: Survival of large bowel carcinoma patients with different DNA ploidy. *Br J Cancer* 56: 633—636, 1987
 - 18) Tushima K, Nagorney DM, Rainwater LM et al: Prognostic significance of nuclear deoxyribonucleic acid ploidy patterns in resected hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surgery* 102: 635—643, 1987
 - 19) Yamaguchi A, Ishida T, Takegawa S et al: Flow cytometric analysis of colorectal cancer with hepatic metastases and its relationship to metastatic characteristics and prognosis. *Oncology* 47: 478—482, 1990
 - 20) 荒井保明, 木戸長一郎, 遠藤登喜子ほか: 転移性肝癌に対する FAM 動注化学療法 (Phase II Study) — Preliminary report —. 癌と化療 14: 2327—2333, 1987
 - 21) 谷口弘毅, 伊藤彰芳, 大同 毅ほか: 転移性肝癌に対ふる最近の治療法. 京都医会誌 86: 33—37, 1989
 - 22) 沢田俊夫, 北條慶一, 森谷俊皓: 間けつ, 持続的動脈動注療法. 北條慶一, 近田千尋 監修. 大腸癌の化学療法・基礎と臨床, 癌と化学療法社, 東京, 1988, p162—170
 - 23) 近藤達平, 市橋秀仁, 今村達雄ほか: 制癌剤の適応判定法について. 癌の臨 10: 17—21, 1964
 - 24) 穴井秀明, 前原喜彦, 楠本宏記ほか: SDI 法によるヒト悪性腫瘍の制癌剤感受性試験 (第2報) — 腫瘍原発臓器による感受性の違い —. 癌と化療 13: 2544—2548, 1986
 - 25) 宮本京子, 福地かおり, 坂口善久ほか: SDI 法による *in vitro* 制癌剤感受性試験 — ヒト癌組織 500 検体の感受性結果の解析. 最新医 44: 2223—2228, 1989

Analysis on Hepatic Recurrence in Colorectal Cancer with Resected Hepatic Metastases

Akio Yamaguchi, Hironobu Kimura, Yoshiyuki Kurosaka, Tetsuya Ishida, Genichi Nishimura,
Masahiro Kanno, Takeo Kosaka, Yutaka Yonemura, Ryouhei Izumi,
Kouichi Miwa and Itsuo Miyazaki
Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University

Patterns of recurrence were examined in 40 patients who had resected of hepatic metastases from colorectal cancer. Twenty-five patients (62.5%) of these patients have had recurrence and 42.5% percent have had recurrence in the liver after hepatectomy. The hepatic recurrence rates did not correlate with the lobar distribution of metastases, number of lesions or surgical methods. As the size of the largest, tumors of over 5 cm were at an increases risk of having a recurrence in the residual liver. Positive pathologic margins were related to hepatic recurrence. The hepatic recurrence rate of aneuploid tumor was significantly higher than rate for diploid tumors. Eight patients received chemotherapy intrahepatically via a hepatic arterial catheter in selecting drugs by SDI test. The hepatic recurrence rate of patients with hepatic infusion chemotherapy was 25 percent, which was lower than the rate of 46.9 percent for ones without hepatic chemotherapy. The use of the SDI test will aid in selecting drugs for the prevention of hepatic recurrence after hepatectomy.

Reprint requests: Akio Yamaguchi The Department of Surgery II, Kanazawa University School of Medicine
13-1 Takara-machi, Kanazawa 920 JAPAN