日消外会誌　25（9）：2337～2341，1992年

大腸癌肝転移切除後の早期間欠的肝動注療法の意義

防衛医科大学校第1外科
初瀬　一夫　前村　誠　庄野　聡　村山　道典
酒井　良博　青木　秀樹　小峰　規靖　出井　雄幸
柿原　稔　玉熊　正悦

大腸癌肝転移の肝切除後残肝再発予防における術後早期間欠的肝動注化学療法の意義を検討した．対象は転移性肝癌切除症例32例で肝切除のみの群20例（A群），肝切除＋動注療法群12例（B群）とにわけ比較検討した．間欠的動注療法は術後2週より開始し2週間隔のfluorouracil，4週間隔のmitomycin C，8週間隔のdoxorubicinを継続施行した．A群では20例中7例が再発し，残肝再発が10例にみられた．B群では12例中5例再発し，残肝再発が4例にみられた．残肝無再発生存率はA群1年28%，2年18%，3年0%，B群ではそれぞれ79%，53%，53%でB群のほうが有意に良好であった（$p<0.001$，$p<0.05$）．累積生存率はA群1年82%，2年21%，3年10%，B群ではそれぞれ100%，44%，44%でB群のほうが良好な傾向であった．以上より肝切除後無再発期間の延長という面から間欠的肝動注療法の再発予防効果が認められたが，生存率からみた予後向上には薬剤，投与方法などさらなる検討が必要と考えられた．

Key words: liver metastasis of colorectal cancer, hepatic resection, remnant liver recurrence after hepatectomy, adjuvant chemotherapy, intermittent hepatic arterial infusion chemotherapy

はじめに

近年大腸癌の肝転移に対しては積極的に肝切除が施行され，その成績も良好との報告が多くみられる[1)2)]．しかしながらその一方で大腸癌術後再発，とくに残肝再発が決して少ないとは言えず[3)]，有効な残肝再発予防策が今後の課題と思われる．

当科ではその予防策として肝切除とともに皮下埋め込み式リザーバーを留置し術後予防的間欠的肝動注療法を施行している．

今回この方法が肝切除後，再発とくに残肝再発の予防および生存率向上に有効であるか否かを検討した．

1．対　象

1979年10月より1991年12月までに防衛医科大学校第1外科において経験した大腸癌取扱い規約による[4)]転移性肝癌切除症例はH1 34例，H2 14例であった．今回H1肝切除症例34例のうち術後経過不明例，術死例を除く32例を対象とし，肝切除のみの群（肝切除群：A群）20例と肝切除時に皮下埋め込み式リザーバーを挿入し，3か月以上間欠的動注療法を施行しえた群（肝切除＋動注療法群：B群）12例とにわけ検討した．

2．方　法

皮下埋め込み式リザーバーのカテーテルは原則的には肝切除時に胃十二指腸動脈より，あるいは術後に左鎖骨下動脈の分枝より挿入した．胃十二指腸への薬剤流入防止のため術中右胃動脈は結紮，術後に留置する場合はカテーテル挿入前に血管造影を施行し，金属コイルにより胃十二指腸動脈，右胃動脈の血流を遮断した．

術後間欠的動注療法のプロトコールは術後2週目よりfluorouracil（5-Fu）250mg，mitomycin C（MMC）10mg，doxorubicin（ADM）30mgの3者を組み合わせたFAM療法を開始し，副作用が出現しない限り2週間ごと継続施行した．また両群とも経口的に化学療法剤を服用しており，A群では再発時にはtranscatheter arterial embolization（TAE）あるいはリザーバーによる間欠的動注療法を追加した．

なお再発日は超音波診断，computed tomography，胸部X線撮影，注腸造影など画像的に確認された最初の検査日とした．

肝切除後間欠的動注療法の再発予防効果についてはKaplan-Meier法による累積無再発生存率，累積生存

＜1992年5月13日受理＞別刷請求先：初瀬　一夫
〒359　所沢市並木3－2　防衛医科大学第1外科

率を比較することで評価した．また両群間の比較検討はt-検定を用いた．

結　果

1．背景因子

両群の背景因子として性別，年齢，異時性か同時性か，転移巣の大きさ，TAEの有無，肝切除術式などを比較検討すると，これら諸因子のうち異時性か同時性かの因子のみに差がみられ，他の背景因子に差はみられなかった(**Table 1**)．そこでA群20例を異時性9例と同時性11例とにわけ，無再発生存率および生存率を検討したが，両者に差はみられなかった．

2．肝切除後再発部位と無再発期間

A群では20例中，17例が再発し残肝10例，肺4例，原発巣周辺およびリンパ節再発(以下局所)8例であった．無再発期間は残肝再発では平均8.5±1.7か月（3～26か月），肺再発では平均12.3±4.2か月（3～30か月），局所再発では平均11.1±2.8か月（3～35か月）で再発症例は全例癌死した．B群では12例中5例再発し残肝4例，肺2例，局所2例であった（**Table 2**）．無再発期間は残肝再発では平均15.9±2.9か月，肺再発では平均18.2±3.3か月，局所再発では平均17±3.5か月（4～37か月）であった．

B群はA群にくらべ無再発期間が残肝再発において有意に延長しており（$p<0.05$），肺，局所においても延長する傾向がみられた（**Table 3**）．

3．生存率

肝切除後の残肝再発に関し累積無再発生存率を検討してみるとA群では1年28%，2年18%，3年0%，B群では1年79%，2年，3年53%でB群のほうが有意に良好であった(**Fig. 1**)．累積生存率はA群では1年82%，2年21%，3年10%，B群では1年100%，2

Table 1　Characteristics of patients in group A and B

Characteristics	Group A (n=20)	Group B (n=12)
Sex (male : female)	13 : 7	9 : 3
Median age (range)	62(48-76)	54(35-74)
Synchronous : metachronous	11 : 9	3 : 9
Median size (range)	4.0(0.5-9.5)	3.1(0.5-5.8)
No. with preope TAE	9	5
Type of surgical procedures		
wedge resection	10	7
segmentectomy	0	2
lobectomy	10	2

Table 2　Treatment outcome in 32 patients after hepatic resection

Outcome	Group A (n=20)	Group B (n=12)
Recurrence (+)	17	5
liver	6	1
liver and lung	2	1
liver and local	2	2
lung	1	1
local	5	0
lung and local	1	0
Recurrence (−)	3	7

Table 3　Disease free interval in group A and B

Site of recurrence	Mean disease free interval (month)		
	Group A		Group B
Liver	8.5±1.7	P<0.05	15.9±2.9
Lung	12.3±4.2	NS	18.2±3.3
Local	11.1±2.8	NS	17±3.5
All cases	11.4±2.1	NS	16.2±2.7

Fig. 1　Cumulative disease free survival rate after hepatectomy, with respect to remnant liver recurrence

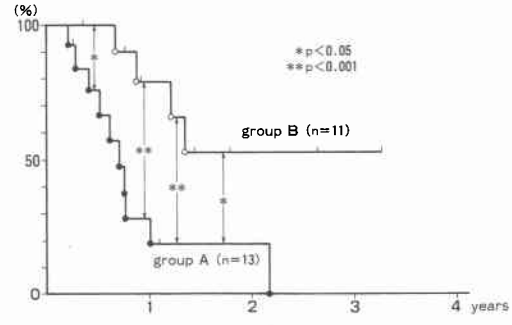
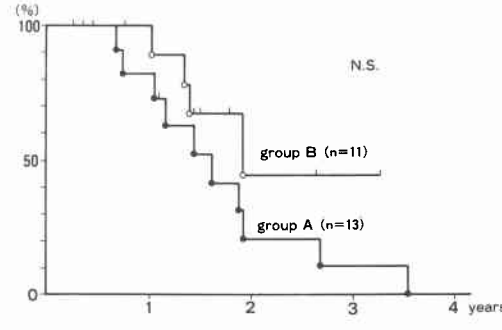


Fig. 2　Cumulative survival rate after hepatectomy, with respect to remnant liver recurrence



年，3年44%でB群のほうが良好であったが有意な差はみられなかった（**Fig. 2**）.

肝切除後の全再発における累積無再発生存率はA群では1年34%，2年21%で3年は0%であった．B群では1年81%，2年58%，3年58%でB群のほうが有意に良好であった（**Fig. 3**）.

累積生存率はA群では1年78%，2年31%，3年18%，B群では1年100%，2年53%，3年53%で1年生存率はB群のほうが有意に良好であったが（p<0.05），2年以降両群に有意な差はみられなかった（**Fig. 4**）.

Fig. 3 Cumulative disease free survival rate after hepatectomy

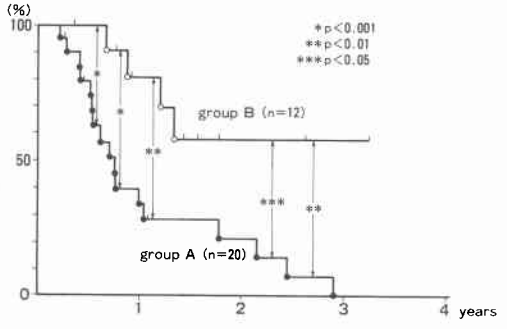


Fig. 4 Cumulative survival rate after hepatectomy

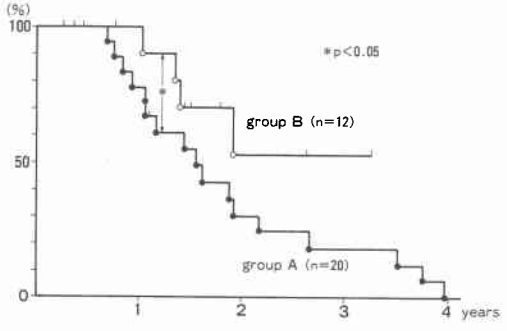


Table 4 Complications of intermittent hepatic arterial chemotherapy

Complications	No. of patients (%)
Nausea/vomiting	5 (42%)
Chemical hepatitis	4 (33%)
Catheter obstruction	4 (33%)
Gastric/duodenal ulcer	1 (8.3%)
Thromobocytopenia <100,000	1 (8.3%)
Leukopenia <3,000	1 (8.3%)
Hepatic artery obstruction	1 (8.3%)

4．埋め込み式リザーバーの合併症

FAM間欠的動注療法により施行全症例において施行後2～3日軽度の食欲不振，微熱を認めた．嘔気，嘔吐が強く体重減少をきたした症例は5例(42%)，軽度肝障害が4例（33%）にみられた．胃十二指腸潰瘍は1例にみられたが，この症例は左鎖骨下動脈経由で挿入したカテーテルの先端が左胃動脈にはいりこんだためであった．また1例に肝動脈閉塞がみられた（**Table 4**）.

考　察

転移性肝癌非切除例の平均生存期間は単発例で17～24か月[5]，多発例で11～18か月にしかならず[6]，一方肝切除例の5年生存率は20～31%と良好との報告が多くみられ[1)2)]，積極的に転移性肝癌に対し切除が施行されるようになってきた．

しかしながら肝切除後再発に関し，Hughesら[3]多施設集計では残肝再発率43%，肺転移再発31%，局所再発15%と報告されている．このように転移性肝癌切除後，残肝再発の頻度は高く，さらには転移性肝癌切除後再発形式をみる限り手術時H1であってもすでに肝や遠隔臓器に微小転移が存在したり，術中に播種している可能性もある．今回の検討でもH1 32例中8例は多発性であった．

以上から転移性肝癌は臨床的には単発であっても，微小転移を含め大部分多発であると考えられ，肝転移切除と同時に肝臓やさらに遠隔臓器における転移発育抑制対策が重要で[7]，なんらかの補助療法が必要と思われる．

他施設の報告では肝切除のみでは50%生存期間が22～37か月[8)~11)]，経口的化学療法追加で31～34か月となっている[12)~14)]．著者らもすでに大腸癌肝転移症例に対しては積極的な切除が予後を向上させるが，残肝再発を含め再発予防が重要であることを報告した[15]．

そこで今回はH1肝転移切除後，肉眼的には確認しえないような微小転移巣に対する術後補助療法としての間欠的肝動注療法が残肝再発を含め予後向上に寄与できるかどうかを検討してみた．

転移性肝癌に対する動注化学療法の効果の報告としては埋め込み式持続動注ポンプを使用したものが多く，Kemenyら[16]はfluorodeoxyuridine（FUDR）単独使用で45例中21例46.7%，またCohenら[17]はFUDR，MMC，carmustine(BCNU)の多剤併用療法

で35例中25例70%に有効例を認めたと報告している．

最近になり皮下埋め込み式 one shot 動注用ポンプ infuse-A-P や Port A Cath などが開発され，それらを利用しての間欠的動注療法が施行されるようになってきた．抗腫瘍効果に関しては荒井ら[18]はMFC (mitomycin C, fluorouracil, cytosine arabinoside) またはMMC単独の間欠的動注で50%，三浦ら[19]はMMCと5-Fuで60%有効であったと報告している．これらは非切除転移性肝癌への動注療法が有効との報告であるが，肝切除後画像上描出されえないような微小転移巣あるいは腫瘍塞栓に対し，動注療法を施行した場合さらに効果が期待される．

しかしながら非切除転移性肝癌における肝動注療法にくらべ，肝切除前後に予防的に継続的に動注療法を施行し予後を検討した報告は少ない．Kemeny ら[16]は症例数が少なく統計学的有意性はいえないものの，肝切除とともに持続動注療法を施行した症例のほうが予後が良好との報告をし，Patt ら[21]は肝切除とともに術前術後短期間に動注療法を追加し50%生存期間が51カ月との報告をしている．本邦では大矢ら[22]や吉川ら[23]が同様に肝切除後動注療法を施行し有効性を指摘しているが，症例数，観察期間が短いなど十分の成果はえられていない．今回の検討では肝切除とともにFAM動注療法を施行した12例のうち7例は無再発で4～39か月生存し，累積無再発生存率および累積生存率ともいまだ50%生存期間を算出しえないが，肝切除のみ群の累積無再発，累積生存率の50%生存期間8か月，17か月にくらべ良好であることがうかがわれる．

肝動注療法の合併症としては骨髄抑制，消化器症状，肝機能障害などがあげられている．今回の検討でも消化器症状42%，軽度肝障害33%と多かったが，動注療法を中止しなければならないほどの症例はなかった．また重篤な合併症として硬化性胆管炎が報告されているが[16][23]，今回の検討では1例が alkaline-phosphatase が正常の3倍以上となったが，動注中止により正常に復した．

このようにリザーバーを用いた肝切除後間欠的FAM動注療法は重篤な副作用も少なく無再発期間の有意な延長という面から予後向上に有用と思われる．しかしながら残肝再発の低下率が著明でないことおよび欧米では肝切除に化学療法追加で50%生存期間が31～34か月との報告[12)~14)]を考慮すると生存率の面からはいまだ満足すべき成績とはいえず問題点が残る．

この点を考察してみるに，その理由の1つとして臨床的に発見しうるような肝転移巣の血流は90%以上肝動脈より支配されているというが[24]，術後肝転移巣として発育する微小転移や播種は肝動脈より門脈血が大きく関与しているとの報告も[25]みられ，まず血流支配のことを考慮にいれねばならないだろう．Elias ら[26]は肝切除後経門脈的に化学療法を施行しているが，いまだ症例も少なく評価ができる現状ではないが門脈経由の化学療法も併用すべき肝切除後の予防的投与ルートといえるかもしれない．また欧米では転移性肝癌に対し FUDR を大部分使用しているが，化学療法剤の相違による効果の違いも考慮しなければならない．

以上のように皮下埋め込み式リザーバーによる間欠的肝動注療法は転移性肝癌切除後再発防止策として有用であり，今後転移性肝癌切除全症例に留置し，その中で化学療法剤の種類，量および経動脈的か経門脈的かなどの投与ルートの問題などのさらなる検討が課題だと思われる．

文　献

1) Wilson SM, Adson MA: Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. Arch Surg 111: 330—334, 1976
2) Wanebo HJ, Semoglou C, Attiyeh F et al: Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. Am J Surg 135: 81—84, 1978
3) Hughes KS, Simon R, Adson MA et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgry 100: 278—284, 1986
4) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約．金原出版，東京，1985
5) Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH et al: A retrospective study of the natural history of patient with liver metastases from colorectal cancer. Clin Oncol 2: 285—288, 1976
6) Adson MA, Heerden JA, Adson WH et al: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 119: 647—651, 1984
7) 多淵芳樹，斉藤洋一：遠隔転移を伴う大腸癌の治療方針．外科治療　53: 643—648, 1984
8) Attiyeh FF, Wanebo HJ, Stevens MW: Hepatic resection for metastasis from colorectal cancer. Dis Colon Rectum 21: 160—162, 1978
9) Logan S, Meier S, Ramming K et al: Hepatic resection of metastatic colorectal carcinoma. Arch Surg 117: 25—28, 1982
10) Kortz WJ, Meyers WC, Hanks JB et al: Hepatic resection for metastatic cancer. Ann Surg 199: 182—186, 1984
11) Petrelli NJ, Nambisan RN, Herrera L et al:

Hepatic resection for isolated metastasis from colorectal carcinoma. Am J Surg 149：205—209, 1985
12) Rajpal S, Dasmahapatra K, Ledesma E et al: Extensive resections of isolated metastasis from carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 155：813—816, 1982
13) Taylor B, Langer B, Falk R et al: Role of resection in the management of metastasis to the liver. Can J Surg 26：215—217, 1983
14) O'Connell M, Adson M, Schutt A et al: Clinical trial of adjuvant chemotherapy after surgical resection of colorectal cancer metastatic to the liver. Mayo Clin Proc 60：517—520, 1985
15) 初瀬一夫, 小宮山明, 国松範行ほか：大腸癌肝動移切除例における切除成績に及ぼす因子の検討. 日消外会誌 24：824—830, 1991
16) Kemeny MM, Goldberg DA, Beaty JD et al: Results of continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. Cancer 57：492—498, 1986
17) Cohen AM, Scheffer N, Higins J: Treatment of metastatic colorectal cancer with hepatic artery combination chemotherapy. Cancer 57：1115—1117, 1986
18) 荒井保明, 木戸長一郎, 大田和雄ほか：皮下埋め込み式リザーバー使用による動注化学療法—臨床60例の検討と新しい薬剤投与法への可能性—(第2報. 薬剤投与について). 癌と化療 12：278—283, 1985
19) 三浦 健, 牛山孝樹, 和田達雄：肝癌の手術と化学療法. 手術 34：1423—1436, 1980
20) Patt YZ, Mcbride CM, Ames FC et al: Adjuvant perioperative hepatic arterial Mitomycin C and Floxuridine combined with surgical resection of metastatic colorectal cancer in the liver. Cancer 59：867—873, 1987
21) 大矢 徹, 福永 淳, 北濱博之ほか：消化器癌肝転移症例に対する動注化学療法の有用性と問題点. 癌と化療 17：1808—1810, 1990
22) 吉川宣輝, 土屋裕一, 河原 勉：大腸癌の肝転移に対する「肝切+挿管」治療. 癌と化療 17：2071—2075, 1990
23) 河野至明, 杉原健一, 森谷宣酷ほか：大腸癌肝転移巣切除後の残肝再発予防としての肝動注療法. 癌と化療 17：1824—1827, 1990
24) Madding GF, Keneddy PA; Hepatic arterial ligation. Surg Clin North Am 52：719—724, 1972
25) 本庄一夫：肝癌の外科治療. 日外会誌 65：1034—1040, 1964
26) Elias D, Lasser P, Rougier G et al: Early adjuvant intraportal chemothrapy after curative hepatectomy for colorectal liver metastases—A pilot study. Eur J Surg Oncol 13：247—250, 1987

The Significance of Early Intermittent Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy after Resection for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer

Kazuo Hatsuse, Makoto Maemura, Satoshi Shouno, Michinori Murayama, Yoshihiro Sakai, Hideki Aoki, Noriyasu Komine, Takeyuki Idei, Minoru Kakihara and Syoetsu Tamakuma
First Department of Surgery, National Defense Medical College

We examined the efficacy of early intermittent hepatic arterial infusion chemotherapy (IHAIC) after resection of metastases from colorectal cancer for prevention of early recurrence in the remnant liver. Thirty-two patients were divided into 2 groups consisting of 20 patients with hepatectomy (group A), and 12 patients with hepatectomy followed by IHAIC (group B). Fluorouracil was given every 2 weeks in addition to mitomycin C every 4 weeks, and doxorubicin every 8 weeks in IHAIC. In group A, 17 patients had recurrences and in 10 of them, the site of recurrence was in the remnant liver. In group B, 5 patients had recurrences and in 4 of them, the site of recurrence was in the remnant liver. The cumulative disease-free survival rates with respect to remnant liver recurrence for group A and B, respectively, were 1 year, 28% and 79%; 2 years, 18% and 53%; 3 years, 0% and 53%. The differences in the disease-free survival rates between the 2 groups were statistically significant ($p<0.001$, 0.05). The cumulative survival rates, respectively, were 1 year, 82% and 100%; 2 years, 21% and 44%; 3 years, 10% and 44%. The differences were not statistically significant. We concluded that postoperative IHAIC was effective for prevention of early recurrence in the remnant liver. But more studies of chemotherapeutic agents and infusion routes are necessary to improve prognosis in view of the survival rate.

Reprint requests: Kazuo Hatsuse First Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN