日消外会誌　28（3）：662～666，1995年

大腸癌肝転移切除後の残肝再発に対する再肝切除の意義

国立大阪病院外科
東野　健　吉川　宣輝　柳生　俊夫　三嶋　秀行
玉木　康博　辛　栄成　小林　研二　高塚　雄一

当科にて初回肝切除を施行した大腸癌肝転移107症例のうち，再肝切除を行った10例を対象として残肝再発に対する再肝切除の意義について検討した．背景因子の検討では，再発までの期間，腫瘍径，あるいは転移個数と予後との関連は明らかでなかったが，肝両葉に再発巣のみられた（H_2）症例は早期に残肝に再々発をきたし，予後不良であった．一方，初回切除時を含めても片葉に病巣の限局した症例は長期間無再発生存を示した．再肝切除例の1年，3年，5年累積生存率はそれぞれ75.0%，42.8%，42.8%，無再発生存率はそれぞれ66.7%，33.3%，33.3%であり，初回肝切除に劣らない良好な成績が得られた．大腸癌肝転移切除後の残肝再発に対する再肝切除は根治あるいは延命の期待できる唯一の治療法であり，積極的に取り組むべきものと考えられた．

Key words: liver metastasis from colorectal carcinoma, second hepatectomy, recurrence after hepatic resection, hepatectomy for liver metastasis

緒　言

大腸癌肝転移症例に対する肝切除術は広く行われ比較的良好な成績が得られているが[1)~4)]，術後の残肝再発率は高く[5)6)]，残肝再発例に対する治療法が予後向上のための重要な課題となっている．今回は当科における再肝切除症例について検討し，背景因子と予後の関係よりその意義について考察を加えた．

対象と方法

1979年5月より1994年7月までに当科にて初回肝切除を施行した大腸癌肝転移症例107例のうち再肝切除を行った10例について，初回肝切除より再発までの期間，病巣数，腫瘍径，病変の局在，術式と予後の関係について検討を加えた．累積生存率はKaplan-Meier法にて算出した．統計学的検討はgeneralized Wilcoxon検定を用い，危険率が5%以下の場合を有意差ありとした．なお，再肝切除を行った10例の初回切除時は，いずれも同時性肝転移であった．初回切除後は3例にADM，MMCあるいは5FUによる予防的動注化学療法が，残りの7例には5FU系の経口制癌剤による全身化学療法が行われ，再肝切除後はいずれの症例にも経口による全身化学療法が行われた．再肝切除後の再々発症例に対しては，肝に限局したものには肝動脈塞栓術が，そうでないものには全身化学療法が行われている．

結　果

1994年7月までに当科にて切除した大腸癌肝転移症例は107例である．そのうち82例は，1）原発巣の治癒手術が行われ，2）肝転移巣の完全切除がなされ，かつ，3）他臓器に転移を認めない，いわば治癒的な肝切除症例であった．中央値22か月の追跡にて82例中53例に再発を認めたが，残肝のみの再発は21例，残肝および他臓器の再発は17例であり，計38例（46.3%，再発例の71.7%）に残肝再発を認めた（**Table 1**）．残肝のみの再発症例21例のうち11例に開腹手術が行われ，10例には2回目の肝切除が行われた．開腹したが再肝切除を施行しなかった1例は横隔膜に広範な直接浸潤を認めた症例であった．2回目の手術を行わなかった症例は，多発転移で根治切除不可能と判断されたもの8例およ

Table 1　Recurrent site after 1st hepatectomy for metastases of colorectal cancer

Site of recurrence	No. of cases
Residual liver	21(25.6%)
Liver and other organs	17(20.7%)
Other organs	15(18.3%)
No recurrence	29(35.4%)
Total	82(100%)

＜1994年11月9日受理＞別刷請求先：東野　健
〒540　大阪市中央区法円坂2－1－14　国立大阪病院外科

び単発であったが身体的状況により手術を見合わせたもの2例の計10例であった．この10例と開腹したが再肝切除を行わなかった1例の計11例には肝動脈塞栓術，肝動注化学療法，あるいは全身化学療法が行われたが，その予後は不良であった．1年および3年累積生存率は55.6%および11.1%で5年生存例はなく，生存期間の中央値は9か月であった(**Fig. 1**)．一方，再肝切除例(N=10)の1年，3年，および5年累積生存率はそれぞれ75.0%，42.8%，および42.8%であり，非再切除例に比べ有意に良好であった($p<0.05$)．

以下に各症例の初回肝切除よりの経過を示す(**Fig. 2**)．症例1は門脈1次分枝に浸潤を認めた症例で，肝門部の癒着が高度であったこともあり，術中同部より大量出血をきたして術後15日目に肝不全にて死亡した．初回切除を含めて唯一の在院死例である．症例2は肝臓に癒着した十二指腸に腫瘍の直接浸潤を認めたため十二指腸の部分切除を行っている．症例4および5は両葉に再発病巣を認めた症例であるが，再肝切除後早期に残肝再発をきたし死亡した．症例8および10は，初回切除時と同じ肝葉に再発をきたした症例であるが，それぞれ54か月および77か月の長期間にわたり再発を認めていない．症例9は非治癒切除に終わったが，集学的治療が奏効して長期生存が得られたまれな症例である．

直死例，非治癒切除例を除いた8例について再肝切除時の背景因子と予後との関連について検討した(**Fig. 3**)．初回肝切除後再発を確認した時点までの期

Fig. 1 The survival rate of recurrent cases with or without second hepatectomy: Kaplan-Meier's method. (−): second hepatectomy (N=10). (…): no second hepatectomy (N=11).

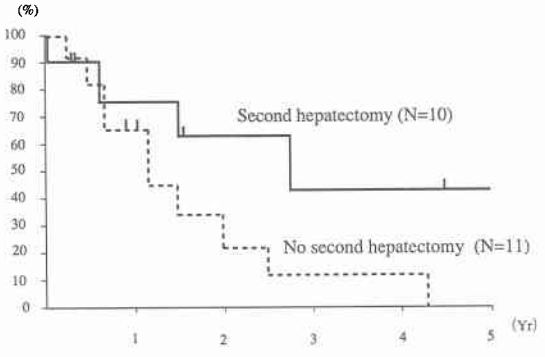


Fig. 2 Clinical course of the cases with second hepatectomy. (…): duration without disease. (−): duration with disease.

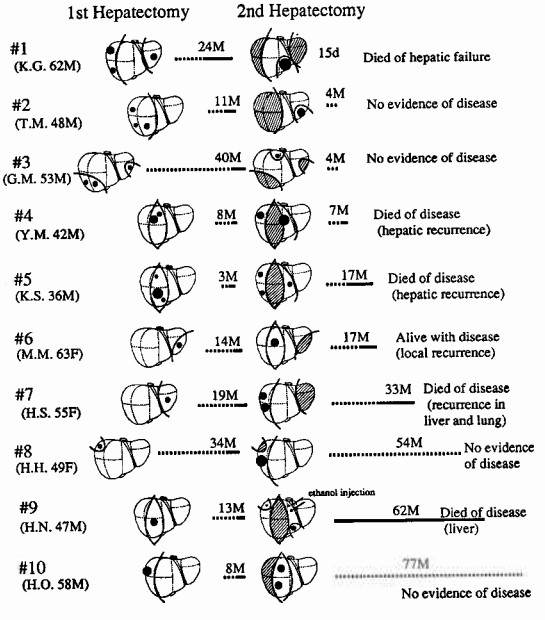
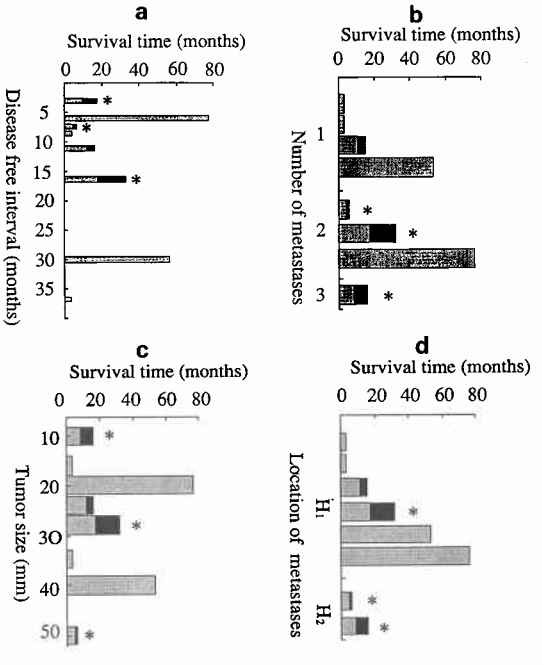


Fig. 3 Correlation between the characteristics of the cases and the prognosis. (a): disease free interval after 1st hepatectomy. (b): number of the metastases. (c): size of the tumor. (d): location of the metastases. (▨): duration without disease. (■): duration with disease. (*): died case.



間（disease free interval：以下，DFI と略記）は，3か月から37か月で中央値13.5か月であったが，DFI が6か月と短いものでも無再発で長期生存を示した症例がみられた．再発病巣の個数は単発4例，多発4例であったが，多発例の中でも長期生存例を認めた．また，腫瘍径は10mm から50mm，平均28.4mm であったが，腫瘍径と生存期間との関連は明らかでなかった．病巣の局在では片葉に限局したもの（H_1）6例，両葉に病巣のみられたもの（H_2）2例であったが，H_2症例の2例はいずれも5か月，9か月の早期に残肝再発をきたし，それぞれ12か月，17か月で死亡した．再発病巣が両葉にみられた症例の予後は不良であった．手術術式としては部分切除が2例，1区域切除が4例，2区域切除が2例であった．2区域切除の2例は早期に再発死亡したが，いずれも両葉に再発病巣のみられた症例であった．一方，長期無再発生存を示した2例は初回切除時を含めても転移巣が片葉に限局した症例であった．

初回治癒的肝切除82例と再肝切除10例の生存率および無再発生存率を比較すると，再肝切除例の1年，3年，5年累積生存率はそれぞれ75.0%，42.8%，42.8%，無再発生存率はそれぞれ66.7%，33.3%，33.3%であり，初回肝切除の結果に劣らない成績を示している（**Table 2**）．

Table 2　The survival rate after 1st and 2nd hepatectomies

Overall survival rate	1yr	3yr	5yr
1st hepatectomy (N=82)	80.0%	41.6%	27.5%
2nd hepatectomy (N=10)	75.0%	42.8%	42.8%
Disease free survival rate	**1yr**	**3yr**	**5yr**
1st hepatectomy (N=82)	48.4%	24.0%	24.0%
2nd hepatectomy (N=9)	66.7%	33.3%	33.3%

考　察

大腸癌肝転移に対する肝切除術は根治が期待できる唯一の方法として広く行われている．その5年生存率は約25～40%と報告されており[1)~4)]，遠隔転移に対する成績としては良好と言える．しかしながら再発例も多く，中でも残肝再発は約60～70%と極めて高率であり[5)6)]，予後をさらに向上させるためには残肝再発の予防と並んで残肝再発例に対する的確な治療が重要である．

当科では21例の残肝のみの再発例のうち10例に2回目の肝切除術を行った．その生存率は再肝切除を行わなかった，あるいは行えなかった例より有意に良好であり，また，初回肝切除例との比較でも生存率，無再発生存率ともに同程度の良好な成績が得られ，長期間にわたって再発を示さない症例も認めた．したがって大腸癌肝転移に対する再肝切除は積極的に選択すべき治療法であると考えられる．

近年，大腸癌肝転移切除後の残肝再発例に対して複数回の肝切除術が広く行われてきている[7)~15)]．報告例のうち生存期間の明らかなものをまとめてみた（**Table 3**）．各報告とも症例数は多くなく，十分な分析は困難であるが，生存期間の中央値は14から24か月で，いずれも初回切除に劣らない結果が得られている．再肝切除の手術適応については背景因子と予後の分析より若干の検討が加えられているが，かならずしも一致した見解は得られていない．Stone ら[13)]は，再肝切除は残肝再発が単発であるものに限るべきと主張しているが，多発例に対しても多くの施設で積極的に再肝切除が試みられ，長期生存例が得られている．ある程度の観察期間をおいて病変の限局していることを確認して

Table 3　Reported cases of second hepatectomy for colorectal liver metastases

Author	Year	No. of Patient	No. of cases with solitary/multiple lesion	Hospital death	Recurrence /Death	Median survival time (months)
Stone et al[13)]	1990	10	5/5	0	7/4	20
Griffith et al[12)]	1990	9	7/2	1	1/1	21
Bozzetti et al[11)]	1992	11	—	1	5/4	16
Gouillat et al[10)]	1993	13	7/6	0	11/12	14
Fowler et al[7)]	1993	8	5/3	0	4/4	21
Vaillant et al[8)]	1993	16	8/8	1	11/9	24
Que et al[9)]	1994	21	13/8	1	9/10	20
Present series	1994	10	5/5	1	5/5	17

から手術を決定すべきとの意見[7)8)14)]が妥当であろう．初回肝切除より再発確認までの期間(DFI)では，Bozzettiら[11)]はDFIの1年未満のものは1年以上のものより予後不良であったと報告しているが，明らかな相関を認めていない報告もみられる[7)12)]．自験例では腫瘍径，転移個数と同様，DFIと予後との関連は明らかでなかった．一方，病変の局在については，自験例において，病変が両葉にみられた（H_2）症例は早期に残肝再発を示し，予後不良であった．杉原ら[14)]も両葉に病巣のみられる場合はその後の残肝再発率が高かったと報告している．したがって多発例，特に両葉に再発巣を認める症例では，遺残なく切除できるかどうか，詳細な術前，術中診断を行って手術適応を決定する必要があると思われる．一方，初回切除時と同じ肝葉に再発病巣を認める場合は長期生存が期待でき，再肝切除のもっとも良い適応であると考えられる．

近年の肝切除手術および周手術期管理の進歩により，再肝切除は比較的容易に，かつ，安全に行いうる治療法とされているが[7)9)]，症例数の割には在院死亡例が散見される（**Table 3**）．再手術では，癒着により肝門部処理が困難であったり，予想外の部位に病変の広がりを認めることがあり，手術操作にあたっては十分な注意が必要である．Bozzettiらも横隔膜や回腸を合併切除した例を経験し，再肝切除は技術的に難易度が高いとしている．

大腸癌肝転移非切除例に対して，従来よりの肝動脈塞栓術や制癌剤のone shot動注に代わって5FUやFUDRの持続肝動注療法[16)17)]や間欠大量動注療法[18)]，IL-2・MF肝動注療法[19)]などが行われ，局所化学療法により高い奏効率が得られるようになったが，いまだ生存期間の明らかな延長は得られていない．したがって再肝切除術は大腸癌肝転移切除後の残肝再発に対して唯一，根治，あるいは延命の期待できる治療法であり，その意義は高いと考えられる．現時点では，肝外に病巣がないこと，肝病変の完全切除が可能であること，および，肝予備力が十分であることの3点を満たせば再肝切除の適応と考え，積極的に取り組むべきである．今後，症例数の増加とともに予後因子がさらに明確にされることが期待される．

稿を終えるに当たり，御校閲を賜りました大阪大学第2外科門田守人教授に深謝致します．

文　献

1) Fortner JG, Silva JS, Golbey RB et al: Multivariate analysis of personal series of 247 consecutive patients with liver metastasis from colorectal cancer. Ann Surg **199**: 306—316, 1984
2) Butler J, Attiyeh FF, Daly JM: Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet **162**: 109—113, 1986
3) 山崎　晋，長谷川博，幕内雅敏ほか：転移性肝腫瘍に対する肝切除の意義と限界．外科治療　**52**：241—247，1985
4) 吉川宣輝，東野　健，柳生俊夫ほか：大腸癌肝転移の治療，肝切除＋補助化学療法．カレトララピー **12**：88—93，1994
5) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. Surgery **103**: 278—288, 1988
6) 奥山和明，小野田昌一，唐司則之ほか：大腸癌肝転移予防のための治療．日本大腸肛門病会誌　**44**：344—348，1991
7) Fowler WC, Hoffman JP, Eisenberg BL: Redohepatic resection for metastatic colorectal carcinoma. World J Surg **17**: 658—662, 1993
8) Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B et al: Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases. Br J Surg **80**: 340—344, 1993
9) Que FG, Nagorney DM: Resection of 'recurrent' colorectal metastases to the liver. Br J Surg **81**: 255—258, 1994
10) Gouillat C, Ducerf C, Partensky C et al: Repeated hepatic resections for colorectal metastases. Eur J Surg Oncol **19**: 443—447, 1993
11) Bozzetti F, Bignami P, Montalto R et al: Repeated hepatic resection for recurrent metastases from colorectal cancer. Br J Surg **79**: 146—148, 1992
12) Griffith KD, Sugarbaker PH, Chang AE: Repeat hepatic resection for colorectal metastases. Surgery **107**: 101—104, 1990
13) Stone MD, Cady B, Jenkins RL et al: Surgical therapy for recurrent liver metastases from colorectal cancer. Arch Surg **125**: 718—722, 1990
14) 杉原健一：残肝に対する肝切除の適応．外科 **55**：1080—1085，1993
15) 吉川宣輝，土屋裕一：大腸癌の肝転移—肝切除の残存再発に対する再肝切除．日本大腸肛門病会誌 **45**：292—296，1992
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, 有吉 寛：大腸癌肝転移の治療—間歇的大量5FU肝動注療法カレントテラピー 12：94—99, 1994
19) 奥野清隆, 安富正幸：IL-2・MF肝動注療法. Karkinos 6：331—337, 1993

The Significance of Second Hepatectomy for Recurrent Metastases from Colorectal Primaries

Takeshi Tono, Nobuteru Kikkawa, Toshio Yagyu, Hideyuki Mishima, Yasuhiro Tamaki, Eisei Shin, Kenji Kobayashi and Yuichi Takatsuka
Department of Surgery, Osaka Naional Hospital

The significance of second hepatectomy for recurrent liver metastases from colorectal carcinoma was analyzed in this study. One hundred and seven patients underwent resection of the liver for colorectal carcinoma metastases between May 1979 and July 1994, ten of whom received a second hepatectomy for recurrent disease in the residual liver. Although the disease-free interval, size of the tumor, and number of metastases did not correlate with the prognosis after second hepatectomy, patients with multiple lesions in the bilateral hepatic lobe showed relapse to the remaining liver and died within several months of surgery. On the other hand, patients with recurrent lesions in the same hepatic lobe as the metastases at the first resection survived longer than 4 years without disease. The overall survival rates after second hepatectomy at 1, 3 and 5 years were 75.0%, 42.8% and 42.8%, and the disease-free survival rates were 66.7%, 33.3% and 33.3%, respectively, which were comparable to the result of the first hepatectomy. Therefore, second hepatic resection for liver metastases from colorectal cancer is very beneficial and should be aggressively performed in selected patients under careful diagnosis.

Reprint requests: Takeshi Tono Department of Surgery, Osaka National Hospital
2-1-14 Hoenzaka, Cyuou-ku, Osaka 554, JAPAN