

大腸癌肝転移病巣の2次的肝内進展に関する研究

東京女子医科大学消化器外科

竹並 和之 高崎 健 山本 雅一

大腸癌肝転移巣の2次的な肝内進展について病理組織学的に検討した。VB-HE 重染色を行い、主病巣の最大剖面上、病巣周囲で、1) 境界部での発育様式、2) 門脈域への浸潤、3) 肝静脈浸潤、4) 衛星結節の4項目につき観察した。膨張性発育は31例(72%)で、うち14例に被膜形成を認めた。浸潤性発育12例のうち6例に、門脈域浸潤の先進部よりさらに肝実質へ浸潤する像を認めた。門脈域への浸潤は38例(88.4%)で、うち門脈侵襲31例、胆管侵襲17例で、肝静脈侵襲は10例であった。衛星結節を28例(65.1%)に認め、うち22例は門脈域内の癌結節で、6例は肝実質内の癌結節であった。衛星結節のうち24例(85.7%)は主病巣から1.5cm未満内に存在し、主病巣の径の増大とともにその出現頻度および主病巣からの距離が増加した。門脈域への浸潤は2cm以下の症例でも7例全例にみられた。転移性肝癌においても門脈域を介した2次的な肝内進展を示しており、これらの進展を考慮した術式の選択が望まれる。

Key words: secondary intrahepatic spreading of hepatic metastasis from colorectal carcinoma

緒言

転移性肝癌のなかでも大腸癌の肝転移は、他の消化器癌肝転移より切除率が高く、予後が良いことが知られている。そのため、大腸癌肝転移に対する外科治療をめぐる、さまざまな検討がなされてきた。諸家の報告をみると、従来より遠隔成績からの検討で論じられたものが多く^{1)~5)}。肝転移巣の肝内進展について病理組織学的見地から検討がなされた報告は少ない⁶⁾⁷⁾。しかし、肝転移巣の肝内進展様式を探ることは転移性肝癌の外科治療を考える上で重要なことと考える。そこで、大腸癌肝転移の肝内進展様式について病理組織学的に検討した。

対象および方法

1. 対象

1989年1月から1994年12月までに切除された大腸癌肝転移例43例を対象とした。

2. 方法

切除標本の最大剖面で、hematoxylin-eosine および victoria-blue 重染色(以下、VB-HE 重染色と略記)を行い、病巣周囲の肝内進展につき観察した。多発例では、腫瘍径最大の腫瘍を対象とした。

1) 肝実質境界部での発育様式

<1996年10月9日受理>別刷請求先: 竹並 和之
〒162 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器外科

境界部での、肝実質への発育進展様式について、膨張性発育をとるものと浸潤性発育を呈するものの2つに分類した。膨張性に発育するものではさらに被膜の有無で二分した。

2) 門脈域への浸潤

腫瘍周囲の門脈域内の門脈、胆管、神経周囲浸潤を観察した。また、リンパ管の同定は困難なことが多いため、門脈、胆管以外の管腔や結合織への浸潤を総括して間質浸潤とした。

3) 肝静脈浸潤

4) 衛星結節

衛星結節とは主病巣近傍にみられる微小癌結節のことで、その切片上で主病巣と連続しない、離れた小病変とした。スライスの前後関係で主病巣と連続していると思われるものは除外した。

なお、有意差検定には χ^2 検定を、相関係数およびその検定には Spearman 検定を用いた。

成績

1) 対象43例の概要

年齢は31歳から75歳までで、平均56.7歳。男女比は33:10。手術は部分切除15例、亜区域切除7例、1区域切除6例、2区域以上の切除15例で、同時性15例、異時性28例であった。腫瘍径は1cmから14cmにわたり平均 4.7 ± 3.0 cm、転移個数は1個から8個までで単発24例、多発19例であった。

2) 2次的肝内進展

A) 肝実質境界部での発育様式

膨張性発育を31例(72.1%)に、浸潤性発育を12例(27.9%)に認めた。膨張性発育のなかでは被膜を有するものが14例(45.2%)であった。浸潤性発育を示す症例のうち6例では、癌細胞が門脈域へ浸潤し、さらにその先端部より肝実質へと浸潤している像を認めた(Fig. 1)。

B) 門脈域への浸潤

門脈域への浸潤は43例中38例(88.4%)にみられた。このうち、門脈侵襲は31例(81.6%)、胆管侵襲が17例(44.7%)を占めていた。

門脈侵襲には、門脈内にわずかに癌細胞がみられるものから門脈内に腫瘍栓を形成するものや、さらに大きくなって中心部が壊死をおこし器質化しているものもみられた。神経周囲浸潤は3例(7.9%)、間質浸潤は14例(36.8%)であった。

C) 肝静脈浸潤

肝静脈侵襲は10例(23.3%)に認められた。

D) 衛星結節

主病巣の近傍にみられる衛星結節を28例(65.1%)に認めた。このうち22例は門脈域内の癌結節で、門脈内13例、胆管内12例、神経周囲4例、その他の間質浸潤4例であった。残りの6例は肝実質内の癌結節であった。

3) 腫瘍径と各肝内進展因子との関連

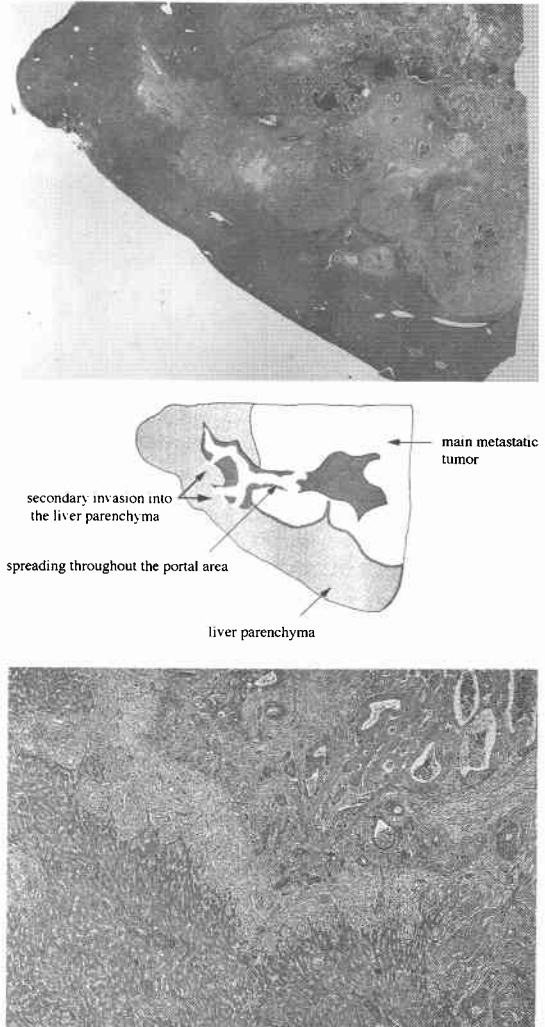
転移主病巣の大きさと境界部での発育進展様式、門脈域への浸潤、肝静脈侵襲との間に特に関連はみられなかった(Table 1)。

門脈域を門脈、胆管、神経周囲、リンパ管を含む結合織に細区分し、各項目への浸潤の有無をそれぞれ腫瘍径別に比較した。その結果、胆管、神経周囲への浸潤では差がみられないものの、門脈侵襲と、リンパ管を含む結合織浸潤の有無において腫瘍径との間に有意差が認められた。すなわち、門脈浸潤は腫瘍径2cm未満の7例中3例(42.9%)に比較して、2cm以上5cm未満で17例中16例(94.1%)、5cm以上では14例中12例(85.7%)と有意に多く認められた。リンパ管を含む結合織浸潤では、腫瘍径2cm未満の7例中2例(28.6%)、2cm以上5cm未満で17例中8例(47.1%)、5cm以上では14例全例と、腫瘍径の増大とともに出現頻度が増加し、腫瘍径5cm以上では他の2群に比較して有意に多くみられた(Table 2)。

衛星結節は転移主病巣が大きくなるにつれ高率に認

められるようになり、腫瘍径が5cm以上の転移巣では、その周囲に衛星結節が17例中14例(82.4%)にみられた(Table 1)。

衛星結節の存在部位を門脈域と肝実質内に分け、転移主病巣の腫瘍径別に比較した。衛星結節の28例中22例(78.6%)が門脈域内に存在していたが、転移主病巣の大きさにかかわらず、衛星結節は門脈域内に存在するものが多かった(Table 3)。



められるようになり、腫瘍径が5cm以上の転移巣では、その周囲に衛星結節が17例中14例(82.4%)にみられた(Table 1)。衛星結節の存在部位を門脈域と肝実質内に分け、転移主病巣の腫瘍径別に比較した。衛星結節の28例中22例(78.6%)が門脈域内に存在していたが、転移主病巣の大きさにかかわらず、衛星結節は門脈域内に存在するものが多かった(Table 3)。

Table 1 Relationship between the size of tumor and secondary intrahepatic spreadings

		Size of tumor		
		T<2cm	2≤T<5cm	5cm≤T
No. of cases		7	19	17
Invasion to the liver parenchyma	expansive	4(57.1%)	16(84.2%)	11(64.7%)
	invasive	3(42.9%)	3(15.8%)	6(35.3%)
Invasion to the portal area		7(100%)	17(90.1%)	14(82.4%)
Invasion to the hepatic vein		0	5(26.3%)	3(29.4%)
Satellite nodules		3(42.9%)	11(57.9%)	14(82.4%)

Table 2 Details of the invasion to the portal area

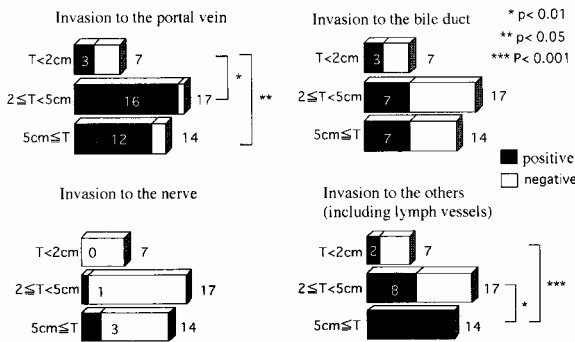
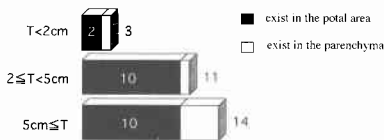


Table 3 Details of the Satellite nodules



また、転移主病巣の大きさと主病巣から衛星結節までの距離との関係を検討した。腫瘍径4cmでありながら、門脈腫瘍栓が腫瘍近傍から門脈本幹まで進展していた症例では、主病巣から2.8cmまで離れて衛星結節が認められた(Fig. 2)。この特殊な1例を除くと、n=27, R=0.831, p<0.0001で直線回帰はy=1.266x+1.971と正の相関を認めた。また、衛星結節が主病巣から1.5cm以上離れてみられたのは4例のみであり、28例中24例(85.7%)は主病巣から1.5cm未満内に存在した(Fig. 3)。

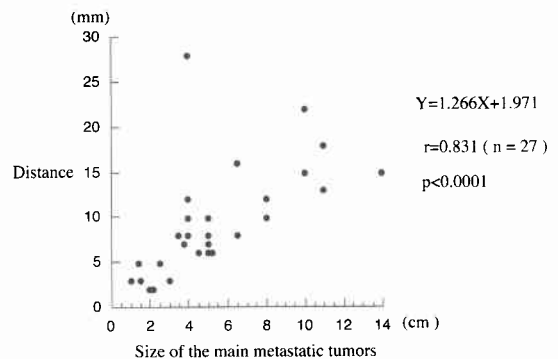
考 察

大腸癌肝転移に対する外科治療に関して、従来よりさまざまな検討がなされてきた。遠隔成績からは、部

Fig. 2 Macroscopic findings on the cut surface of the resected liver. Tumor thrombus can be seen in the portal vein. The satellite nodules extend to 2.8cm as far as distance from the main tumor.



Fig. 3 Relationship between the size of the main metastatic tumors and their distance to the satellite nodules



分切除と広範囲切除で差がないと唱えるものが多い^{1)~5)}、あるいはまた、残肝再発の観点からは、部分切

除の方が少ないとするもの⁸⁾⁹⁾と系統的切除の方が少ないというもの^{10)~13)}に論別している。しかし、部分切除は単発で小さい腫瘍に行われている一方、広範囲切除は多発性のものや大きな腫瘍に行われており、対象症例の進行度が同一でないものが多く、また、各施設での肝切除方式が異なるため、各報告の成績を直接比較し結論づけることは難しい。

そこで、肝転移巣の肝内進展様式を探ることで外科治療を考える一助とならんことが今回の検討目的である。

大腸癌肝転移巣の肝内進展様式に対する病理組織学的報告も近年増えてきており、門脈侵襲の頻度について、柴田⁶⁾は65%、磯野⁷⁾は30.4%と報告している。自験例において、門脈域への浸潤は88.4%、そのうち門脈侵襲は81.6%と高率に認められた。他の報告に比べ頻度が高いが、これはVB-HE重染色を行い、門脈域での脈管浸潤の観察が容易になったことが大きなひとつの要因と思われる。次田¹⁴⁾も述べているように、VB-HE重染色は、細血管の粘層筋板直上に存在する細径の弾性板まで染色されるため、他の染色法に比べ観察が容易であり、脈管侵襲の有無を正確に判定するのに有用である。特に癌に巻き込まれた門脈域においてもその破壊が高度でないかぎり門脈域および門脈壁の同定が容易に可能である。いずれにしても、予想以上に高頻度に門脈域浸潤が認められたわけであるが、原発性肝癌に比べ、膨張性発育よりも浸潤性発育をその形態に多くとる転移性肝癌のひとつの特徴であろうと推察する。

肝細胞癌は門脈への親和性が高く、門脈を伝い肝内へ広がることが知られている¹⁵⁾。転移性肝癌においても、肝内転移における門脈の関与がいわれ⁶⁾¹⁶⁾、磯野⁷⁾は、微小転移巣が門脈内に多く存在し、肉眼的転移巣の近傍に集中していることや、異時性と同時性でその出現頻度に差がないことより、経門脈性の2次的肝内転移の可能性が示唆されたことと述べている。今回のわれわれの検討により、癌細胞が門脈域内の門脈や胆管を伝わって、その先進部よりさらに肝実質へ浸潤する可能性があることが示された。そして、ときには門脈内や胆管内で増大し、肉眼的にもわかるほどの腫瘍栓を形成しながら転移主病巣から広がるものもみられた¹⁷⁾。

門脈域への浸潤については、門脈、胆管、神経周囲やリンパ管などの結合織のうち、いずれかに浸潤がみられるものを門脈域への浸潤としてひとまとめにする

と、腫瘍径との間に有意差はなく、むしろ転移主病巣が大きくなるにつれ、門脈域への浸潤の頻度はわずかながら低下する結果となった。これは、腫瘍が比較的大きいものでは、同一症例のなかで門脈や胆管などに重複して浸潤がみられる場合が多かったのに対し、腫瘍径2cm未満の症例では、門脈のみ、胆管のみといった単一な浸潤が観察されたものが7例中6例と大部分を占めており、浸潤が分散してみられたためと思われる。しかし、門脈域への浸潤を各項目に分け、腫瘍径別に比較すると、門脈侵襲とリンパ管を含む結合織浸潤の有無において腫瘍径と有意差が認められた。すなわち、転移主病巣が増大すると、門脈侵襲の頻度は増加した。

単発肝転移巣と思われても、切除切片の病理検索において主病巣の近傍に離れた小病変をみることがある。これを衛星結節と称したが、この衛星結節が、はたして原発巣からの微小肝転移巣なのか、2次的な肝内転移巣なのかという問題がある。そこで、衛星結節についてさらに検討を加えた。その結果、衛星結節は転移主病巣が大きくなるにつれ高率に認められ、しかも衛星結節の78.6%が門脈域内に存在していた。また、衛星結節の85.7%が転移主病巣から1.5cm未満内にみられ、Shimadaら¹⁸⁾の報告と同様に、転移主病巣の増大とともに主病巣から離れた部位にみられた。これらの事実は、転移主病巣が増大するにつれ、門脈域を介して周囲に広がっていることを意味するものであり、2次的な肝内転移をひきおこしている可能性を示唆するものと考えられる。

以前、われわれの施設で由里⁹⁾が、腫瘍径が5cm以上のものは残肝再発をきたす頻度が高かったと報告している。その理由については明らかにされていなかったが、実はこれも前述したような、転移主病巣からの2次的な肝内転移を考えることで説明づけることが可能となる。すなわち、腫瘍径の増大とともに門脈域を浸潤する頻度が増加し、さらに門脈域を伝わり、より遠隔へと2次的な肝内転移が形成されるため、主病巣が大きな例で残肝再発が多くなったと推論できる。実際に、腫瘍径が5cm以上の転移巣では、その周囲に衛星結節が17例中14例(82.4%)と高率に認められた。しかもその14例のうち10例(71.4%)は門脈域内に存在していた。

もちろん、残肝再発を考えるとき、初回手術時すでに存在していた、大腸癌からの微小転移巣が異時性に増大し、次第に明瞭化したもの、あるいは、血中を巡

る癌細胞が再び肝臓に定着、増殖し、再発をきたしたものを否定するつもりはない。しかし、今回の結果からすると、門脈域を介し肝内に広がる場合も少なからず存在するわけで、このような肝内における2次的な進展が残肝再発に及ぼす役割は、けっして無視できないと言わざるを得ないのである。

これはまた、治療の上でも重要なことを意味する。磯野ら¹⁹⁾は、微小転移巣を認める群は認めない群に比べ有意差はないものの、残肝再発率が高い傾向にあったと述べている。転移主病巣近傍にみられる微小転移巣、すなわち、衛星結節の存在が残肝再発を生じてくる危険因子になるものと考えられる。転移巣が大きき、その近傍に衛星結節を認めるような症例では、切除時すでに離れた部位まで微小転移巣が形成されており、その後に残肝再発をおこしてくる可能性が高まることと予測される。したがって、このような症例に対しては、肝切除後の肝動注化学療法などの補助療法が特に必要であるものと考えられる。

では、転移巣が小さければ肝内に広がる心配はないだろうか。Yasuiら²⁰⁾は、腫瘍径が3cm未満の腫瘍では、門脈、胆管、肝静脈への浸潤や肝内転移などの2次的進展因子がみられなかったと報告している。しかし、われわれの検討では、腫瘍径が2cm未満と小さな転移巣でも、門脈域への浸潤は7例全例にみられた。さらに、2例(28.6%)は門脈域内に存在する衛星結節を認めた。このことより、門脈域を伝わって周囲に広がっていた可能性も否定できない。したがって、肝に転移してきた腫瘍が小さければ、そこから周囲に広がる心配はない、とは決して言えないのである。この事実からすると、小さな転移巣でも、surgical marginをおかないような安易な核出術では不十分であり、むしろ転移巣が小さな場合にこそ根治を期待し、肝内進展部を残さぬ切除が要求されることになる。

大腸癌肝転移例においても、原発性肝癌と同様に門脈域への浸潤は高率に認められた。また、転移主病巣から門脈域を介して、さらにそこから2次的に肝実質内に浸潤する像が認められた。そして、これらの肝内進展は腫瘍の大きさによらず、腫瘍径が小さな場合にもみられた。以上の研究結果からすると、部分切除では門脈域浸潤があった場合、肝内転移巣の危険のある部分を残す可能性があり、あるいはまた、門脈域浸潤を介しての2次性転移を防ぐという意味においても、原発巣がコントロールされ、他臓器転移がなく根治が期待できるような症例には、門脈系の分布に従った系

統的切除を行う必要があると考えられた。

稿を終るにあたり、研究の機会を頂きました羽生富士夫教授に心から御礼申し上げます。また直接御指導、御協力頂いた肝グループ各位に深謝いたします。

文 献

- 1) Fortner JG, Silva JS, Golvery RB et al: Multivariate analysis of personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 199; 306-316, 1984
- 2) Petrelli NJ, Nambisan RN, Herrera L et al: Hepatic resection for isolated metastasis from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 149: 205-209, 1985
- 3) August DA, Sugarbaker PH, Otto RT et al: Hepatic resection of colorectal metastases. *Ann Surg* 201: 210-217, 1985
- 4) Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastasis; a multiinstitutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum* 31: 1-4, 1988
- 5) Holm A, Edwin B, Aldrete JS: Hepatic resection of metastases from colorectal carcinoma. 209: 428-434, 1989 Morbidity, mortality, and pattern of recurrence. *Ann Surg* 209: 428-434, 1989
- 6) 柴田 洋: 転移性肝癌の病理組織学的研究. 癌の臨 35: 335-347, 1989
- 7) 磯野敏夫, 宮崎 勝, 中島 透ほか: 転移性肝癌切除例における肝内微小転移巣の存在およびその意義に関する検討. 日外会誌 91: 1778-1783, 1990
- 8) 高橋利通, 大木繁男, 大見良裕ほか: 大腸癌肝切除例の成績. 日本大腸肛門病会誌 41: 128-134, 1988
- 9) 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. 日本大腸肛門病会誌 42: 23-31, 1989
- 10) 奥山和明, 小野田昌一, 唐司則之ほか: 大腸癌肝転移再発例にたいする肝切除例の検討. 日消外会誌 22: 1819-1825, 1989
- 11) 西田 修, 近藤正男, 大森一吉ほか: 大腸癌肝転移切除例における残肝再発の検討. 日消外会誌 23: 2564-2569, 1990
- 12) Scheele J, Stangle R, Altendorf-Hofmann A: Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 110: 13-29, 1991
- 13) 安井健三, 加藤知行: 大腸癌肝転移に対する肝切除の適応と系統的肝切除. 消外 16: 1693-1699, 1993
- 14) 次田 正, 鈴木博孝, 鈴木 茂ほか: 胃癌切除標本

- における静脈侵襲判定法について—各染色法の比較—. 日癌治療会誌 23: 688—695, 1988
- 15) Masamichi K, Nakashima T: Pathology of hepatocellular carcinoma. Edited by Okuda K, Ishak KG. Neoplasms of the Liver. Springer-Verlag, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, 1987, p97—104
- 16) Willis RA: The Spread of tumors in the human body. 3rd Ed. Butterworths, London, 1973
- 17) 山本雅一, 高崎 健, 竹並和之: 肉眼的に門脈腫瘍栓を確認しえた転移性肝癌. 手術 49: 1429—1432, 1995
- 18) Shimada H, Nanko M, Fujii S et al: Treatment strategies for hepatic metastasis from colorectal cancer. J Hep Bil Pancr Surg 2: 116—121, 1995
- 19) 磯野敏夫, 宮崎 勝, 宇田川郁夫ほか: 転移性肝癌における肝内微小転移巣の臨床病理学的検討. 日癌治療会誌 27: 893—899, 1992
- 20) Yasui K, Hirai T, Kato T et al: Major anatomical hepatic resection with regional lymph node dissection for metastases from colorectal cancer. J Hep Bil Pancr Surg 2: 103—107, 1995

Secondary Intrahepatic Spreadings of Hepatic Metastasis from Colorectal Carcinoma

Kazuyuki Takenami, Ken Takasaki and Masakazu Yamamoto

Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

Forty-three patients with hepatic metastasis from colorectal carcinoma were studied. The secondary intrahepatic spreading in the resected specimen was microscopically examined. The specimens were double stained with hematoxylin-eosine and Victoriblue, then four intrahepatic spreading modes were examined; liver parenchyma invasion, portal area invasion, hepatic vein involvement and satellite nodule. Thirty-one patients (72%) showed expansive growth, and of these patients 14 had capsule formation. Six of 12 patients with infiltrative growth had secondary liver parenchyma invasion through the portal area invasion. Thirty-eight patients (88.4%) had portal area invasion. In these patients, portal vein involvement was found in 31 and bile duct involvement in 17. Hepatic vein involvement was observed in 10 patients and satellite nodules were found in 28. Twenty-two satellite nodules were in the portal area and 6 were in the liver parenchyma surrounding the main tumor. It was shown that 24 of the 28 satellite nodules (85.7%) were located within 1.5 cm distant from the main metastatic tumors. Furthermore, as the size of the main metastatic tumors increased, the distance and the incidence of satellite nodules tended to increase. All of the tumors less than 2 cm (7 cases) had portal area invasion. Metastatic hepatic carcinoma showed secondary intrahepatic spreading and the main invading pattern was portal area invasion. It is considered that anatomically systematized hepatic resection should be recommended as a surgical procedure not only for primary hepatic carcinoma but also for metastatic hepatic carcinoma.

Reprint requests: Kazuyuki Takenami Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawada-cho, Shijuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN