

大腸癌肝転移切除後の再発形式

横浜市立大学第2外科

舛井 秀宣 池 秀之 渡会 伸治 山口 茂樹
藤井 正一 金村 栄秀 南湖 正男 黒沢 治樹
大木 繁男 嶋田 紘

大腸癌肝転移切除88例を対象として肝切除後の再発形式を検討し、その対策を考察した。肝切除後3年再発率は74.9%で、そのうち部位別では残肝再発(73.3%)が、経路別では血行性転移(86.7%)が最も多かった。3年残肝再発率は65.2%で、肝切離面から1cm以内の癌浸潤(TW)の有無では残肝再発率に有意差がみられたが、肝転移の程度、肝転移個数、転移巣最大径、肝切除術式で差はみられなかった。残肝再発形式をTWと再発部位から検討すると肝切離面癌遺残部再発3例、TW(+)で肝切離面の近傍再発8例、TW(-)で遠隔残肝再発9例、両葉多再発17例、その他であった。即ち、前2者のように肝転移巣近傍の微小転移(daughter metastasis)によるもの29.3%、次2者のように原発巣からの潜在的肝転移(occult metastasis)から発生したと思われるもの70.7%であった。以上より肝切除後の残肝再発を減少させるためには、十分なTWを確保した肝切除術と、肝内微小転移巣、潜在的肝転移巣を考慮にいれた肝動注療法が不可欠と思われた。

Key words: hepatic metastases from colorectal cancer, hepatic resection, recurrence in remnant liver, recurrence pattern

緒言

大腸癌の肝転移は15~20%¹⁾²⁾と報告され、肝転移再発は大腸癌の重要な予後規定因子となっている。

近年、大腸癌肝転移に対して肝切除が積極的に行われるようになったが、その5年生存率は25~40%^{3)~6)}と満足のいくものではない。肝切除後の再発形式のうち、遠隔血行性再発も重要であるが、再発例の30~60%に達する^{7)~10)}残肝再発を制御することが予後を向上させる上で重要である。本研究では大腸癌肝転移切除後の治療成績を検討し、その対策を考察した。

対象および方法

過去10年間に横浜市立大学第2外科で初回肝切除を行った大腸癌肝転移88例を対象とした。88例中87例は大腸癌取扱い規約により、初回手術時根治度B以上の症例である。根治度CとなったH3の1例も肝転移の遺残がないと考えられたので対象に含めた¹¹⁾。男女比は1.75で平均年齢は60.7±9.6歳(32~83歳)であった。原発巣は結腸39例、直腸48例、肛門管1例で、Dukes分類はDukes Cが71.6%を占めた。転移時期は同時性肝

転移44例、異時性肝転移44例で、片葉転移67.0%、単一転移44.3%、転移巣径は20mm未満20.5%、30mm未満46.6%であった。切除術式は部分切除45例、系統的切除43例で、このうち左葉切除は5例、右葉切除は11例であった(**Table 1**)。

これらの症例について初回肝切除後の累積再発率、再発形式(初発再発部位)と再発時期について検討した。

残肝再発については切除術式、転移個数、肝転移の程度、転移巣の最大径、肝切離面における癌浸潤の有無(TW)との関係について検討した。TWは原発性肝癌取扱い規約に基づき、切除標本で切離面から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¹²⁾。

残肝再発形式は、画像診断および残肝再発切除時の術中所見をもとにTWと残肝再発巣の位置から次のごとく3群に分類した。

A群:肉眼的転移巣からの微小転移が発育したことが最も考えられるもの(daughter metastasis)

A1:腫瘍が組織学的に外科的切離面へ露出し、肝切離面の近傍に再発した。

A2:TW陽性で肝切離面近傍に再発した。

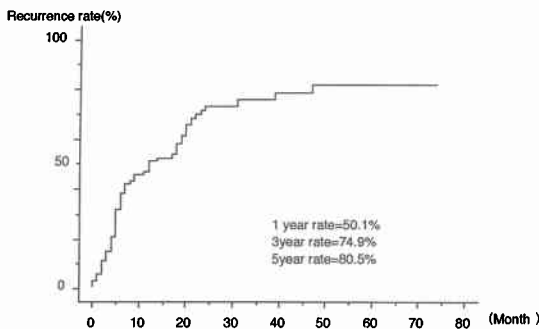
<1996年10月9日受理>別刷請求先:舛井 秀宣
〒236 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学医学部第2外科

Table 1 Characters of patients with hepatic metastases from colorectal cancer

Primary lesion		Dukes		Degree of hepatic metastases	
Cecum	1	Dukes A	3	H1	59
Ascending	11	Dukes B	22	H2	28
Transverse	6	Dukes C	63	H3	1
Descending	2				
Sigmoid	19				
Rectum	49				

Number of hepatic metastases		Maximum Size of metastases	
1	39	<20mm	18
2	26	10≤<30	23
3≤	23	30<50	27
		50≤	20

Hepatic resection procedure	
Right lobectomy	11
Left lobectomy	5
Segmentectomy	22
Subsegmentectomy	5
Partial resection	45

Fig. 1 Cumulative recurrence rate after hepatic resection**Table 2** Recurrent pattern after hepatic resection

Mode	Number of patients	%	Time of recurrent diagnosis after hepatic resection (Months)	min.~max.
Liver	36	(60.0)	13.8±10.8	(2~47)
Liver+others	4	(6.7)	4.3±3.2	(1~7)
Liver+local	4	(6.7)	7.5±7.8	(2~19)
Local	5	(8.3)	2.6±1.5	(1~5)
Lung	8	(13.3)	9.1±5.7	(2~18)
Others	3	(5.0)	6.0±4.6	(2~18)
	60		10.8±9.7	

B群：原発巣からの潜在的転移が最も考えられるもの (occult metastasis)

B1：肝切離面から4cm以上離れて再発した。

B2：両葉に多発性に再発した。

C群：肉眼的転移巣由来か原発巣由来か判断困難なもの

TW陰性で肝切離面近傍に再発した。

累積再発率はKaplan-Meier法を用いて求め、統計学的有意差検定はLog-rank testを用いた。

成績

1. 再発率と再発部位

肝切除後再発は60例(68.2%)に見られた。累積1年、3年、5年再発率は50.1%、72.4%、80.5%であった(Fig. 1)。初発再発部位は残肝が66.7%で最も多く、残肝に他臓器再発を合併した症例を含めると44例(73.3%)であった。肺転移は8例(13.3%) (単独6例、他に合併2例)であった。局所再発は9例(15.0%)に見られた。残肝再発は、93.2%が2年以内に診断されたが、3年9か月後に診断された症例も見られた。他の再発形式では全例が2年以内に診断された(Table 2)。

2. 残肝再発と再発合併部位

残肝再発44例(50%)のうち36例は残肝単独再発であり、他は4例が局所再発を、4例が他臓器再発を合併した。累積1年、3年、5年再発率は35.4%、65.2%、72.9%であった(Fig. 2)。

3. 残肝再発率に影響を及ぼす因子

肝転移の程度、肝転移個数、転移巣最大径、肝切除術式(部分切除と系統的切除)で残肝再発率を見たが、いずれの因子でも有意差を認めなかった(Table 3)。

TW陰性例、陽性例の累積1年、3年、5年再発率は、各々23.1%、37.1%、37.1%と38.3%、75.8%、82.7%で有意差を認めた($p=0.022$) (Fig. 3)。

Fig. 2 Cumulative recurrence rate in the liver after hepatic resection

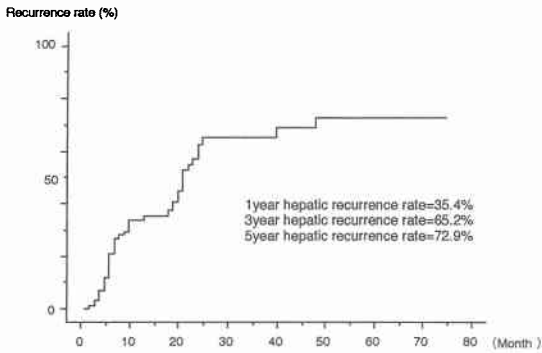
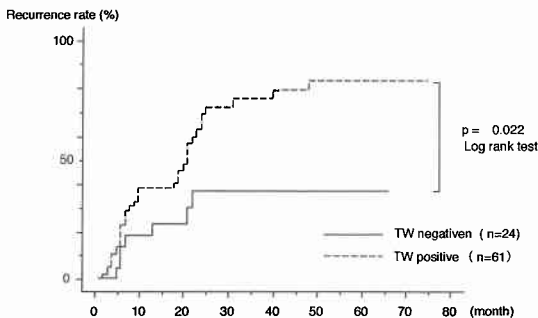


Table 3 Recurrence rate in the liver after hepatic resection

factor	n	1year rate	3year rate	5year rate	p value
Distribution					
H1	59	37.3	64.2	69.3	0.996
H2≤	39	28.7	72.9	86.5	
Number					
Single	39	31.6	56.2	63.5	n.s.
Double	26	39.0	80.9	80.9	
Triple≤	23	34.8	73.3	86.7	
Size					
<20mm	18	36.7	70.2	70.2	n.s.
20≤<30mm	23	29.5	45.2	56.1	
30≤<50mm	27	42.2	85.6	85.6	
50mm≤	20	26.3	60.7		
Hepatectomy					
Anatomical	43	30.1	57.6	71.8	0.315
Partial	45	38.4	72.9	77.4	

Fig. 3 Hepatic recurrence rate based on TW



4. 残肝再発形式

残肝再発形式は A 群11例 (A1: 3例, A2: 8例), B 群26例 (B1: 17例, B2: 9例), C 群3例であった

Table 4 Pattern of hepatic recurrence

Group A1: Recur near resected surface in case with histologically positive surgical margin.	3
A2: Recur near resected surface in case with positive TW.	8
Group B1: Recur at 4cm far from resected surface.	17
B2: Multiple recur in bilateral lobe.	9
Group C: Recur near resected surface in case negative TW.	3

positive TW: surgical margin < 10mm

negative TW: surgical margin ≥ 10mm

(Table 4).

考 察

大腸癌肝転移に対する肝切除の成績は, Fortner ら⁴⁾は3年生存率57%, Hughes ら⁸⁾は5年生存率33%と報告し, これらは大腸癌肝転移の natural history の3年生存率4~20%, 5年生存率0~3%^{15)~17)}と比べて良好なことから, 肝切除は大腸癌肝転移に対し有効な治療法と考えられる。大腸癌の剖検例の検討では70%に肝転移が存在したという報告や¹³⁾, 肝切除後の残肝再発率は30~60%^{7)~10)14)}と報告されていることから進行大腸癌や転移が明らかになった肝には診断不可能な微小肝転移が想像以上に存在していると思われる。

大腸癌肝転移切除後の再発部位について Hughes らは607例中216例 (35.6%) が再発し, 残肝が35%, 肺が18%と報告している¹⁴⁾。我々の検討では肝切除後残肝再発は50.0%で諸家の報告 (30~60%)^{7)~10)}と同様の成績である。肺 (13.3%), 骨, 副腎転移などを合わせると血行性転移巣の再発は52例 (86.7%) に認められた。すなわち肝切除後には, これらの血行性転移による再発を念頭においた対策が必要である。再発までの期間に関しては再発の95%が2年以内に発生しており, 少なくとも肝切除後2年間の経過観察が必要であると思われた。

残肝再発に影響を与える因子のうち肝転移巣の個数は, 今回の結果と同様に単発性と多発性で差がないとするもの⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾と, 差があるとする報告があり²⁰⁾²¹⁾, 一定の見解は得られていない。Cady ら²⁰⁾は4個以上の5例中4例に残肝再発を認め平均生存期間は13か月であったと報告しているが, 我々の成績では転移個数3個以上の症例の累積1年, 5年残肝再発率は34.8%, 86.7%で1, 2個の症例と比較して差がなかった。

Hughes ら⁸⁾は我々と同様に, 転移巣径と予後に関連

はないとしているが、Adsonら³⁾は4cm以上では予後が悪いと報告している。肝切除標本の組織学的検討から、34.8%に主転移巣から2~3cm離れた部位の門脈、肝静脈、類洞内の微小転移巣や胆管内腫瘍栓が存在し²²⁾、さらに南湖²³⁾は肉眼的転移巣径が大きくなるにつれて、微小転移巣までの距離が長くなる傾向があり、最大38.2mmの距離に微小転移巣を認めたと報告している。肝切除の術式では、この肝内微小転移巣を考慮に入れた術式の選択が重要と思われる。しかし我々の成績を含めて系統的切除と部分切除では成績に差がないとする報告が多い⁴⁾¹⁷⁾²¹⁾。TWが1cm未満では有意に残肝再発が多いとする諸家の報告⁸⁾²⁰⁾から考えると、系統的切除を行っても肝の解剖学的構築により転移巣が区域の境界領域に存在する症例などはTWを十分に取っていないことになり、そのため両術式による差が出ないことも1つの要因と考えられる。

残肝再発の起こる機序として、1)肉眼的肝転移巣の一部が切離面に残存した。2)肉眼的肝転移巣から進展した微小転移巣(daughter metastasis)がTWを越えて存在した。3)原発巣からの潜在的転移巣(occult metastasis)が肝切除時に存在した。4)局所再発巣からの肝転移が起こった。という4機序が考えられる。局所再発巣から最小値100 μ の肝転移が生じてから、肉眼的に診断可能な大きさ(1cm)なるには30 doubling timeが必要である。大腸癌肝転移のdoubling timeは平均70日であることから2,100日必要になる²⁴⁾。しかし残肝再発が2年以内に起こっていることからこのような再発形式は考えにくい。したがって肝切除時に肝内のかなり増殖した大きさの潜在性の腫瘍が残肝再発の原因であり、1)~3)のいずれかにより残肝再発が起こると考えられる。

A群の11例は肉眼的肝転移巣からの腫瘍残存であり、南湖ら²³⁾の報告のごとく肉眼的転移巣から微小転移の最大進展距離が4cm以下であったため、切離線から4cm以上離れて再発したB群の26例は原発巣からの潜在的肝転移巣の残存である。C群はどちらからの由来か判断困難である。このような考え方にしたがうと残肝再発形式は、肉眼的肝転移巣由来の腫瘍残存によるもの27.5%、肝切除時に存在した潜在的肝転移巣によるもの65.0%、どちらか判別困難なもの7.5%と考えられた。

肝切除に際しては先に述べた肝内微小転移巣の存在も考慮し、TWを十分取るようにしており、TWに入ってくるグリソンはすべて切除し、その支配領域も

切除するようにしている。ほとんどの肝内微小転移巣は主転移巣から2~3cm離れた部位に存在する²²⁾²³⁾ことからTWは4cm以上必要である。しかし、すべての症例で4cmのTWを得る肝切除は困難であり、また微小転移は中心静脈内にも存在するので、グリソンからみた系統的切除だけでは肝内微小転移を含めた根治的切除は不可能である。そのため肝動注療法などの残存する肝内微小転移巣への対策が不可欠と思われる。

Bismuthら²⁵⁾は残肝再発を避けけるために微小転移巣が顕在化してから肝切除を行う“wait and see approach”を唱えている。しかし、この経過観察中に肝外への血行性進展を来たす可能性もあり、我々は肝転移診断後早期に肝切除を行ったほうがよいと考えている。

1992年以来、我々は肝切除後に残肝再発対策として5FUの持続肝動注療法を行っている。H3症例で術前に肝動注療法を行い、肝切除後2年8か月再発のない症例を経験しており、多発性肝転移でも肝動注療法を併用することで肝切除により良好な成績を得られる症例もあると考えている。肝切除後5FUを5,000mg以上投与した15例では現在のところ残肝再発は認めておらず²⁶⁾、肝動注療法は残肝再発に対する有効な治療法と考えている。

文 献

- Holom A, Bradley E, Aldrete JS: Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 209: 428-434, 1989
- Foster JH: Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 135: 389-394, 1978
- Adson MA, van Heerden JA, Adson MH et al: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 119: 647-651, 1984
- Fortner JG, Silvia JS, Golbey RB et al: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 199: 306-316, 1984
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hoffmann A: Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 110: 13-29, 1991
- 高橋利通, 大木繁男, 土屋周二ほか: 大腸癌肝転移切除例の成績. *日本大腸肛門病会誌* 41: 128-134, 1988
- Nordinger B, Quilinchini MA, Parc R et al: Hepatic resection from colo-rectal liver metastases. Influence on survival of preoperative

- factors and surgery for recurrence. 80 cases. *Ann Surg* 205 : 256-263, 1989
- 8) 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
 - 9) Fortner JG : Recurrence of colorectal cancer after hepatic resection. *Am J Surg* 155 : 378-382, 1988
 - 10) 山口明夫, 木村寛伸, 黒阪慶幸ほか : 大腸癌寛転移切除後の残肝再発とその対策. *日消外会誌* 24 : 99-103, 1991
 - 11) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1994
 - 12) 日本肝癌研究会編 : 原発性肝癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1987
 - 13) Welch JP, Donaldson GA : Clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 189 : 496-502, 1979
 - 14) Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S : Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multiinstitutional study of long term survivors. *Dis Colon Rectum* 31 : 1-4, 1988
 - 15) Wagner JS, Adson MA, Heerden JA et al : The natural history of metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 199 : 502-508, 1984
 - 16) Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH : A retrospective study of the natural history of patient with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol* 2 : 285-288, 1976
 - 17) Adson MA, van Heerden JA, Adson MH et al : Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 119 : 647-651, 1984
 - 18) Attiyeh FF, Wichern WA : Hepatic resection for primary and metastatic tumors. *Am J Surg* 156 : 368-373, 1988
 - 19) Petrelli NJ, Nambisan RN, Herrera L et al : Hepatic resection for isolated metastasis from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 149 : 205-209, 1985
 - 20) Cady B, McDermott WV : Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. *Ann Surg* 201 : 204-209, 1985
 - 21) August AD, Sugarbaker PH, Ottow RT : Hepatic resection of colorectal metastases. *Ann Surg* 201 : 210-218, 1985
 - 22) 磯野敏夫, 宮崎 勝, 奥井勝二ほか : 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
 - 23) 南湖正男 : 大腸癌肝転移における肝内微小転移巣. *横浜医* 45 : 229-235, 1994
 - 24) Collins VP, Loeffler RK, Tivey H : Observation on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 76 : 988-1000, 1956
 - 25) Bismuth H, Casttaing D, Traynor O : Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 149 : 144-149, 1988
 - 26) Shimada H, Nannko M, Fujii S et al : Treatment strategies for hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Hep Bil Pancr Surg* 2 : 116-121, 1995

Recurrence Patterns after Hepatic Resection for Metastases from Colorectal Cancer

Hidenobu Masui, Hideyuki Ike, Shinji Togo, Shigeki Yamaguchi, Syouichi Fujii,
Eisyuu Kanemura, Masao Nanko, Haruki Kurosawa,
Shigeo Oki and Hiroshi Shimada
Second Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine

Eighty-eight patients who had undergone hepatic resection for hepatic metastases from colorectal cancer were reviewed. The cumulative 3-year recurrence rate and the 3-year hepatic recurrence rate were 74.9% and 65.2%, respectively. The initial recurrence occurred in the liver in 73.3% and in the lung in 13.3% of the patients. Hepatic recurrence rates after hepatectomy were not influenced by distribution, number, or size of the metastases or the procedure of hepatectomy. However, the hepatic recurrence rate was significantly better in patients with a surgical margin more than 1 cm than in those with a smaller surgical margin. Hepatic recurrence near the resecting plane (<4 cm) was thought to be related to micrometastasis from macroscopic metastasis (daughter metastasis) and recurrence far from the resect-

ing plane (>4 cm) was thought to be related to occult hepatic metastasis from the primary lesion. According to this theory, hepatic recurrence was caused by daughter metastasis in 29.3% and by occult metastasis in 70.7%. Accordingly, hepatic resection with an adequate surgical margin and postoperative intraarterial chemotherapy for daughter metastasis and occult metastasis was thought to be indispensable, to prevent recurrence in the remnant liver.

Reprint requests: Hidenobu Masui Second Department of Surgery, Yokohama City University,
School of Medicine
3-9 Fukura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236 JAPAN
