

原 著

予後因子より見た大腸癌肝転移切除術式の方針と 術後肝動注療法の意義

九州大学医学部第1外科, 福岡赤十字病院外科*

清水 周次 千々岩一男 山口 幸二
水元 一博 飛松 正則* 田中 雅夫

大腸癌肝転移切除例47例につき各種予後因子を統計学的に検討し、手術適応および術式についての方針と術後肝動注の意義について考察した。無再発生存率に対しては肝切除断端の癌遺残の有無 ($p < 0.05$) が、累積生存率に対しては腫瘍最大径 ($p < 0.01$) と肝切除術根治度 ($p < 0.05$) が有意な予後因子であった。同時性、術前血中 CEA 値、肝転移の範囲、転移個数、肝切除術式、輸血または術後肝動注は有意な予後規定因子ではなかった。しかし、腫瘍最大径3cm以上の症例に対しては、術後肝動注は無再発および累積生存率を有意に延長した ($p < 0.05$)。以上の結果より、大腸癌肝転移に対する外科治療はその個数や範囲に関わらず、術式に関係なく腫瘍組織を残さないように切除することが重要であり、多発例においても積極的に切除する。さらに径3cm以上の肝転移切除後は肝動注を積極的に追加すべきと考えられた。

Key words: liver metastasis from colorectal cancer, prognostic factor, hepatectomy, hepatic arterial infusion chemotherapy

はじめに

大腸癌肝転移に対する肝切除術は、術中エコーを用いた手術手技の確立や画像診断の進歩による早期発見、また術前術後管理の進歩などが相まって近年急速に発展した。その結果、大腸癌の肝転移に対する外科切除は全身および局所の化学療法や保存的療法に比べ有意にその予後を延長させることが確認された¹⁾²⁾。しかしながら、診断時すでに肝両葉に多発した症例も数多く存在し、肝切除術の適応や補助療法の有用性についても意見が分かれる。今回、我々は当科において肝切除術を施行した症例の予後因子を解析し、手術適応や術式についての方針と術後動注化学療法の意義について検討した。

対象と方法

1980年より1995年までの16年間に当科に入院した大腸癌肝転移症例148例中肝切除を行った47例を対象とした。観察期間は肝切除後1か月から12年であった。同時性、切除前血清 carcinoembryonic antigen (CEA)

値、肝転移の範囲、転移個数、腫瘍最大径、肝切除術式、肝切除断端 (TW)、肝切除術根治度、輸血の有無、術後肝動注化学療法の有無の各因子と無再発生存率および累積生存率との関連につき統計学的処理を行った。切除前の血中 CEA 値は10ng/ml未滿とそれ以上、肝転移の範囲は片葉と両葉、転移個数は単数と複数、腫瘍最大径は3cm未滿と3cm以上、肝切除術式は部分切除以下の非系統的手術と亜区域切除以上の系統的手術にそれぞれ分離した。また肝切除根治度については治癒切除と非治癒切除に分類した。原発巣手術時腫瘍残存の認められる根治度 C の症例および肝切除時の TW 陽性または他に明らかな腫瘍の残存を認めるものを非治癒切除とし、肉眼的に全腫瘍を切除しえたものを治癒切除と定義した。無再発および累積生存曲線を Kaplan-Meier 法により求め、Log-rank 法にて有意差を検定した。また多変量解析は Cox の比例ハザードモデルにより行った。危険率5%未滿を有意差ありとした。

なお、肝動注のプロトコールは長期間における retrospective study であるため単一ではない。具体的には5FU 500mg、ロイコボリン (LV) 30mg をそれぞれ

<1997年1月8日受理> 別刷請求先: 清水 周次
〒812-82 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部第1外科

Table 1 Summary of patients studied

patients		
gender	male	28
	female	19
age(yrs)	mean	55.6
	range	28-77
primary tumors		
origin	colon	23
	rectum	26
stage*	I	0
	II	7
	III a	7
	III b	6
	IV	27
hepatic tumors		
synchronism	synchronous	26
	metachronous	21
distribution*	H1	38
	H2	3
	H3	6
	Hr2	9
operative method*	HrO	22
	HrS	9
	Hr1	7
	Hr2	9
arterial infusion	+	23
chemotherapy	-	24

*Stage and distribution were classified according to Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum (1994). Operative method was to Liver Cancer Study Group of Japan (1992).

1日量として7日間連続投与後9日目にカルボプラチン(CARB)500mgを追加する方法と5FU 1,000mg/m²を週1回5時間かけて投与する方法の2種類が主であり、前者8例、後者7例であった。その他8例の内訳は5FU+LV, 5FU+CARB各2例, 5FU+LV+シスプラチン, 5FU+マイトマイシンC(MMC), MMC単独, アドリアマイシン単独各1例であった。また動注の適応に関しては腫瘍が複数個存在する場合とし、単発の場合には十分なインフォームドコンセントの下にその適応を決定した。

症例は男性28例, 女性19例で, 平均年齢は55.6±11.3歳であった(Table 1)。大腸癌の原発部位は重複癌2例を含め, 結腸23例, 直腸26例であり, 結腸癌の部位は盲腸3例, 上行結腸6例, 横行結腸2例, 下行結腸3例, S状結腸9例であった。大腸癌取扱い規約(第5版)³⁾に基づく原発巣の進行度はstage I, II, IIIa, IIIb, IVがそれぞれ0, 7, 7, 6, 27例であった。肝転移は同時性26例, 異時性21例であり, その範囲はH1 38

Table 2 Analysis of prognostic factors against disease-free and overall survival

parameter	disease-free survival		overall survival	
	n*	p	n*	p
time of diagnosis				
synchronous	25	0.814	25	0.834
metachronous	18		18	
carcinoembryonic antigen				
<10ng/ml	18	0.788	18	0.739
≥10ng/ml	25		25	
distribution				
unilateral	34	0.258	35	0.965
bilateral	9		8	
number of metastases				
single	25	0.148	25	0.665
plural	18		18	
size of metastases				
<3cm	13	0.144	13	0.006#
≥3cm	29		29	
extent of resection				
≤partial resection	20	0.967	21	0.290
≥subsegmentectomy	23		22	
surgical margin				
exposed	9	0.023#	10	0.110
not exposed	29		28	
curability				
curative	23	0.055	23	0.011#
non-curative	19		15	
transfusion				
+	30	0.117	30	0.252
-	11		11	
arterial infusion				
+	22	0.751	21	0.500
-	21		22	

*n: number of cases

statistically significant, p<0.05

例, H2 3例, H3 6例であった。また肝切除術式はHrO 22例, HrS 9例, Hr1 7例, Hr2 9例であった。術後肝動注化学療法を23例に施行し, 24例は非施行であった。なお肝転移個数は, 前者では単数9例, 複数14例(2個: 4例, 3個: 6例, 4個: 0例, 5個以上: 4例)であり, 後者ではそれぞれ17例と7例(2個: 3例, 3個: 1例, 4個: 1例, 5個以上: 2例)であった。

成績

上記の各予後因子についてLog-rank法にて無再発生存率および累積生存率に対する有意差検定を行った結果をTable 2に示した。再発および予後の判明した

Fig. 1 Comparison of overall survival rate of the groups classified according to tumor size: less than 3cm versus 3cm or more ($p < 0.01$). Five-year survival: 56.1% and 0%, respectively.

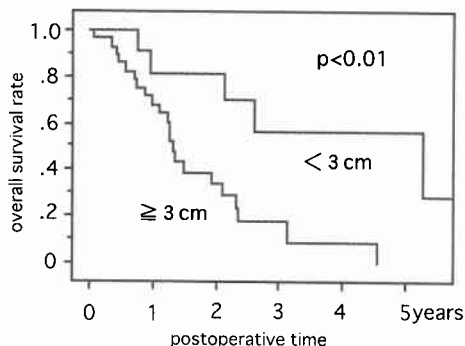


Fig. 2 Comparison of overall survival rate of the groups classified according to curability of hepatectomy ($p < 0.05$). Five-year survival: curative; 27.5%, non-curative; 0%.

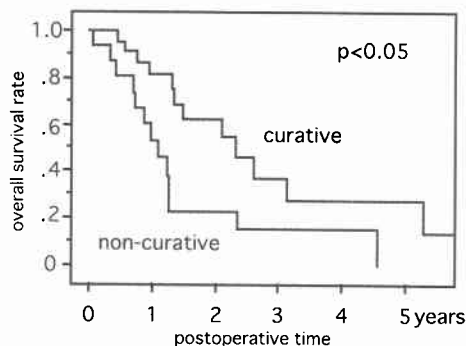
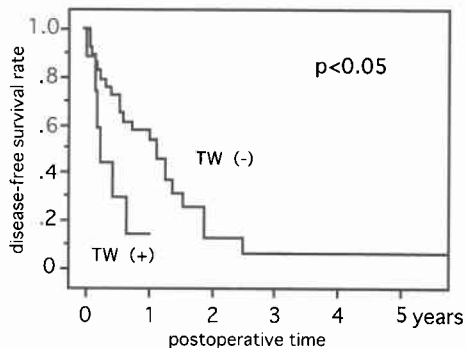


Fig. 3 Comparison of disease-free survival rate of the groups classified according to surgical margin ($p < 0.05$). TW (+); positive surgical margin, TW (-); negative surgical margin.



の53.6%, 15.3%, 0%を有意に ($p < 0.05$) 上回っていた (Fig. 2)。Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析でも無再発生存率に対してはTWの有無が ($p = 0.033$)、また累積生存率に対しては腫瘍最大径が ($p = 0.014$) それぞれ有意な因子であった。

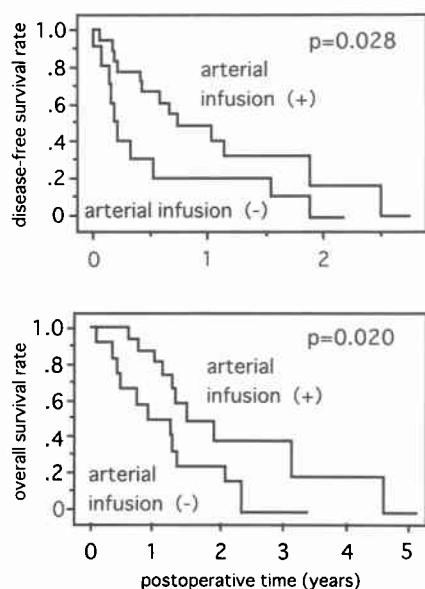
術後肝動注化学療法は全症例を対象とした場合には、無再発生存率および累積生存率のいずれに対しても有意な因子とならなかった。そこで腫瘍最大径が3cm以上の予後不良群31例に限定して術後肝動注の効果について再検討を行った。内訳は動注施行例18例、非施行例13例であった。その結果、術後動注化学療法は $p = 0.028$ で有意に術後再発を抑制することが認められ、術後無再発生存率は1年で20.2%から48.5%へ、2年で0%から16.2%へと上昇した。また、累積生存率に対しても $p = 0.020$ で有意となり、1年で50.0%から81.2%へ、3年で0%から39.1%へと上昇した (Fig. 4)。なおこれらの症例の年齢、性、また同時性、転移個数、肝切除式、根治度、TWなどの各背景因子には有意差を認めなかったが、動注群には肝転移が両葉にまたがる症例が有意に多かった ($p < 0.05$)。径3cm未満の症例に対しては症例数が少なく十分な検討はできなかった。また薬剤の投与方法による予後の違いにも有意差は認めなかった。

考 察

大腸癌肝転移症例の予後決定因子についての報告は数多く見られるが必ずしも意見の一致をみていない。しかしながら、肝切除時の肝外病巣の遺残や肝内腫瘍組織の残存が認められる、いわゆる非治癒切除の場合その予後が悪いということについては異論を唱える報告はない。Adson⁹⁾がまとめた諸家の報告のなかでも

症例数をそれぞれ表中に記載している。無再発生存率に対してはTWの有無が $p = 0.023$ で有意な因子であり、肝切除術根治度が $p = 0.055$ でそれに続いた。一方、累積生存率に対しては腫瘍最大径が $p = 0.006$ で、また肝切除術根治度が $p = 0.011$ で共に有意な因子となった。その他についてはいずれも統計学的に有意な差を認めなかった。腫瘍最大径と手術根治度の累積生存率に対する影響、またTWと無再発生存率の関係を図に示した (Fig. 1~3)。腫瘍最大径3cm未満の累積生存率は1年、3年、5年でそれぞれ81.8%, 56.1%, 56.1%であるのに対し、3cm以上ではそれぞれ68.1%, 17.4%, 0%と有意な差が ($p < 0.01$) 認められた (Fig. 1)。また肉眼的に肝腫瘍の全切除が可能であった治癒切除症例の累積生存率はそれぞれ81.3%, 36.7%, 27.5%であり、残存腫瘍の認められた非治癒切除症例

Fig. 4 Comparison of disease-free (A) and overall (B) survival rate of the groups classified according to hepatic arterial infusion chemotherapy. The patients were restricted to those with tumors 3cm or more in size. ($p=0.028$ and $p=0.020$, respectively)



それらはすべて不良予後因子として報告されている。また Stangl ら²⁾は肝切除が非治癒切除に終わった場合には、その予後は非切除症例と同等であり肝切除の効果は認めれないと報告している。我々の結果においても腫瘍組織の残存は直接予後と関連しており、大腸癌肝転移に対する外科手術においてはいわゆる reduction surgery の意味はないと言える。

一方、肝の切除断端のみについて検討した場合、我々の結果は断端陽性の症例で有意に肝再発が増加したが、それらが直接生存率の減少に結び付く結果は得られなかった。Cady ら⁵⁾も断端陽性の場合肝内の再発は有意に増加するが、肝外への再発とは無関係であるとし、累積生存には直接反映されていなかったと報告している。これらのことから、腫瘍が肝内に留まっている限り生命への影響は少ないが、いったん肝外へ進展した場合、急速に予後と関連してくる可能性が高いと考えられる。

腫瘍が肝に多発する場合の手術適応はしばしば問題となるが、大腸癌取扱い規約上の H1, H2 に対する肝切除の有効性については確認されている⁹⁾。H3 症例、つまり両葉に 5 個以上の腫瘍が存在する場合については

実際の個数や腫瘍おのおのの大きさにより差が大きく一概には論じ難い。自験例では肝転移の範囲は予後規定因子とならず、腫瘍最大径が最も有意な予後因子となり、Scheele ら⁷⁾と同様に大きな腫瘍を有する症例で予後不良であることが示された。また一方、Gayowski ら⁸⁾は予後と個数との間に相関を認めている。しかし、これらの結果は自験例を含め非切除群との比較ではなく肝切除を施行した症例に限っての検討であり、それらの結果より大きな腫瘍や多発症例で手術適応がないと結論することはできない。Kawasaki ら⁹⁾は肝転移数 12 個の症例で 74 か月生存中の症例を含め、多発症例で長期に生存した 5 例を報告している。Hughes ら¹⁰⁾、Sugihara ら¹¹⁾、加藤ら¹²⁾も H3 症例での長期生存例を多数報告している。一方、大腸癌原発巣のみを切除後、肝転移巣の切除を行わず肝動注や全身化学療法のみを追加した症例では長期生存例は期待し難く H3 症例に対しても肝切除の意義があると考えられる¹³⁾¹⁴⁾。しかし、腫瘍の明らかな残存を認めれば前述のように手術による予後延長は期待できず、術前、術中の肝切離線に対する細心の注意と残存腫瘍の有無に関する十分な検討が必要である。また同時に H3 症例の中には切除量が大きくなるために残存肝機能が不十分であったり、腫瘍の分布によっては切除が技術的に困難であることも多い。したがって、H3 に対する手術適応は、十分な残存肝機能を保ちながら TW 陰性で腫瘍を残すことなく完全な切除ができる場合とする。これは Sugihara ら¹¹⁾、加藤ら¹²⁾の意見と合致する。なお、残存肝機能が不十分となることが問題となる場合には、門脈塞栓による残肝重量の増大を検討すべきである⁹⁾。

術式についての検討も多い。亜区域切除術以上の系統的手術と非系統的な部分切除術の比較では有意差が得られないことより、切除断端陰性であれば系統的術式にこだわらないとする意見が多い¹¹⁾。Scheele ら⁷⁾はこれら両手術間に有意差を認めているが、他にそのような報告は見られない。その根拠として、Yamamoto ら¹⁵⁾は 40 症例中 89 個の転移性腫瘍を病理学的に検討し、1 例を除いては主病変の周囲に娘結節を認めなかったと報告し、系統的に広く切除する必要性はないと結論している。また多淵ら¹⁶⁾は残肝再発は切除断端よりもむしろ遠隔部に起こることを報告し、主病変周囲を広範囲に切除する意味はないと主張している。我々の結果も術式による差を認めず、上記の考えに矛盾しない。

動注療法は薬剤が高濃度に肝に注入されるため抗癌作用が強く、同時に薬剤が肝で速やかに代謝されるために全身への副作用が少ないという利点から種々の肝転移に広く用いられている。Martinら¹⁷⁾、Changら¹⁸⁾、荒井ら¹⁹⁾の切除不能大腸癌肝転移に対する検討で動注は50%以上の腫瘍縮小効果を得ている。一方、肝切除後の補助療法としても肝動注化学療法は有用であり、術後の生存率を有意に延長するという報告も散見される²⁰⁾²¹⁾。自験例の結果では全症例を対象とした場合に動注群と非動注群の間に差はなかったが、腫瘍最大径3cm以上の予後不良群においては無再発および累積生存率が動注群で有意に良好であった。自験例での最長生存例は径2cmの単発腫瘍を有する症例で、術後動注はなされていない。この症例は現在、術後12年間生存中であり、外科切除により完全に切除しえたとも考えられる。腫瘍径3cm未満の小腫瘍については症例が少なく、今回は十分な検討ができなかったが、今後症例を増やして再検討すべきと考えている。

なお本論文の要旨は第48回日本消化器外科学会総会(1996年7月、東京、パネルディスカッション)において発表した。

文 献

- Greenway B: Hepatic metastases from colorectal cancer: resection or not. *Br J Surg* 75: 513-519, 1988
- Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM et al: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 343: 1405-1410, 1994
- 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 1994
- Adson MA: Resection of liver metastases—When is it worthwhile? *World J Surg* 11: 511-520, 1987
- Cady B, Stone MD, McDermott WV et al: Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* 127: 561-569, 1992
- 初瀬一夫, 小宮山明, 国松範行ほか: 大腸癌肝転移切除症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
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A et al: Resection of colorectal liver metastasis. *World J Surg* 19: 59-71, 1995
- Gayowski T, Iwatsuki S, Madariaga JR et al: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 116: 703-711, 1994
- Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T et al: Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery* 115: 674-677, 1994
- Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH: Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver: optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 69: 339-359, 1989
- Sugihara K, Hojo K, Moriya Y et al: Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 80: 1032-1035, 1993
- 加藤博久, 梅北信孝, 真栄城剛ほか: 大腸癌肝転移切除後再発の検討—残肝再発・肝所属リンパ節転移について. *日臨外医会誌* 56: 2040-2046, 1995
- 奥山和明, 粟野友太, 松原宏昌ほか: 大腸癌肝転移例に対する肝切除の有用性. *日本大腸肛門病会誌* 46: 116-122, 1993
- 河原秀次郎, 平井勝也, 足利 建ほか: 大腸癌肝転移症例の検討—特に治療について. *日本大腸肛門病会誌* 46: 746-750, 1993
- Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T et al: Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 221: 74-78, 1995
- 多淵芳樹, 斎藤洋一: 肝転移大腸癌の治療方針の選択, 治療法と治療成績からの検討. *消外* 10: 823-829, 1987
- Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS et al: Intraarterial flozuidine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial. *Arch Surg* 125: 1022-1027, 1990
- Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH et al: A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 206: 685-693, 1987
- 荒井保明, 稲葉吉隆, 竹内義人ほか: 転移性肝癌の動注化学療法—各種治療の中における位置づけ. *消化器科* 21: 318-323, 1995
- 山田靖哉, 西野裕二, 松岡 翼ほか: 大腸癌肝転移症例の治療成績および肝切除後肝動注リザーバー療法の有用性について. *日本大腸肛門病会誌* 9: 36-42, 1996
- 一色浩一, 野浪敏明, 岸本若彦ほか: 生存期間からみた Adjuvant 動注化学療法の有用性の検討. *癌と化療* 17: 1634-1637, 1990

Hepatectomy and Postoperative Hepatic Arterial Infusion for Liver Metastasis from Colorectal Cancer —Analysis of Prognostic Factors—

Shuji Shimizu, Kazuo Chijiwa, Koji Yamaguchi, Kazuhiro Mizumoto,
Masanori Tobimatsu* and Masao Tanaka

Department of Surgery I, Kyushu University Faculty of Medicine

*Department of Surgery, Fukuoka Red Cross Hospital

The clinical prognostic factors were analyzed in 47 patients who had undergone hepatic resection for liver metastases from colorectal cancers in order to determine the indication and procedure of hepatectomy and the usefulness of postoperative hepatic arterial infusion chemotherapy. A positive resection margin significantly shortened the disease-free survival ($p < 0.05$), whereas a tumor size of less than 3 cm and curative hepatectomy improved overall survival ($p < 0.01$, $p < 0.05$, respectively). No other factors including synchronism, serum carcinoembryonic antigen level, distribution and number of liver tumors, operative method, blood transfusion and hepatic arterial infusion, influenced the survival. When the patients were limited to those with tumors greater than 3 cm in size, hepatic artery infusion chemotherapy significantly lowered the recurrence rate and prolonged the overall survival ($p < 0.05$). We conclude that colorectal liver metastases, even when multiple or bilateral, are indications for hepatectomy as far as their absolute removal could be obtained. Postoperative arterial chemotherapy is strongly recommended for those with tumors larger than 3 cm.

Reprint requests: Shuji Shimizu Department of Surgery I, Kyushu University Faculty of Medicine
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-82 JAPAN
