

TAE が効果を示し 2 期的に切除しえた直腸癌 同時性多発性肝転移の 1 例

富山市民病院外科

角谷 直孝 泉 良平 広澤 久史 山本 精一
福島 亘 上田 順彦 小西 一郎 広野 禎介

直腸癌同時性多発性肝転移に対し原発巣切除後、transcatheter arterial embolization を行い Partial response の効果を得、2 期的に肝切除が可能となった 1 例を経験したので報告する。症例は 59 歳の女性。Rab の直腸癌で低位前方切除術を施行後、肝両葉の多発性肝転移に対し TAE を行ったところ画像上 PR の効果を得、CEA も 61.6ng/ml から 2.5ng/ml と正常化した。抗癌剤としてはフルモルビシン、CDDP、MMC を使用した。初回 TAE 時の検索では肝転移巣は血管造影上 hypervascular ではなかったが肝動脈造影下 CT では腫瘍内部の血流が観察された。3~7 か月おきに 3 回の TAE を追加して転移巣の治療を行ったが、原発巣切除 1 年 7 か月後の検索では新たな転移巣の出現がないが、転移巣周囲の痛の再燃が疑われたため、計 5 個の肝転移巣を切除した。病理組織検査では 4 個の肝転移巣の周囲に散在性の癌の遺残が認められた。初回手術後 3 年 3 か月経過の現在、再燃の徴候を認めない。

Key words: transcatheter arterial embolization, liver metastasis of rectal cancer, hepatic resection for liver metastasis

緒 言

大腸癌肝転移に対しては積極的に肝切除が行われ良好な成績が報告されている¹⁾。しかし、両葉にわたり複数の転移がみられる場合には肝動脈内注入化学療法(肝動注)をはじめとする化学療法が行われることが多いが、化学療法が奏功し肝切除が可能となった症例の報告は少なく²⁾¹⁵⁾、transcatheter arterial embolization (以下、TAE と略記) が効果を示し 2 期的に肝切除が可能となった症例の報告はこれまでみられない。われわれは直腸癌同時性多発性肝転移症例に対し原発巣切除後、TAE を行うことにより Partial response (以下、PR) の効果を得、2 期的に肝切除を行い、再燃なく経過中の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例は 59 歳の女性であり、主訴は腹痛、腹満感であった。既往歴として 32 歳時に虫垂切除術を、また、45 歳時に子宮筋腫にて子宮摘除術をうけている。

現病歴：1 か月前より主訴を認め近医を受診し、S

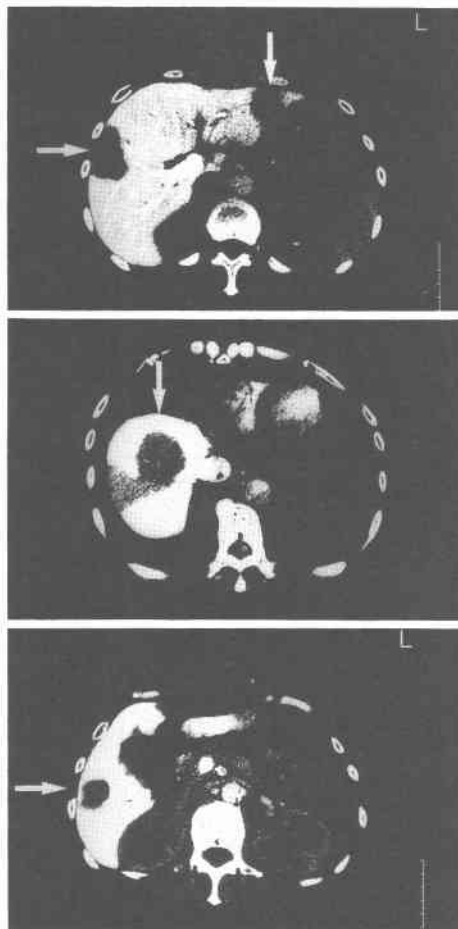
状結腸ファイバーにて肛門縁より 8cm に全周性の狭窄を指摘され当科に紹介された。

検査データ：注腸にて Rab の直腸癌と診断された。computed tomography (CT) 上肝 S2~3, 6, 7, 8 に少なくとも 4 個の転移巣が確認された (Fig. 1)。血液生化学データは白血球 21,700/ μ l, CRP 17.4mg/dl と炎症所見を認めた。血清総蛋白 5.1g/dl, アルブミン 2.75g/dl と低栄養状態にあり、さらに GOT 79IU/l, GPT 60IU/l, LDH 544IU/l と軽度の肝機能異常があった。carcinoembryonic antigen (以下、CEA と略記) は 61.6ng/ml と高値であった。

手術：平成 6 年 1 月 28 日、低位前方切除術が行われた。腫瘍より口側の腸管は閉塞性大腸炎の像を呈し、下行結腸から S 状結腸にかけて壁肥厚と潰瘍の多発を認めた。リンパ節郭清は上方は左結腸動脈分岐部まで、側方は内腸骨動脈領域まで行い、器械吻合で結腸直腸吻合を行った。

術後経過：術後第 4 病日に吻合部ドレーンより便汁の排出があり、縫合不全と診断し局所の持続吸引を行った。第 14 病日には持続吸引を中止し、ドレーンの洗浄を行って徐々に縫合不全は軽快した。第 21 病日よ

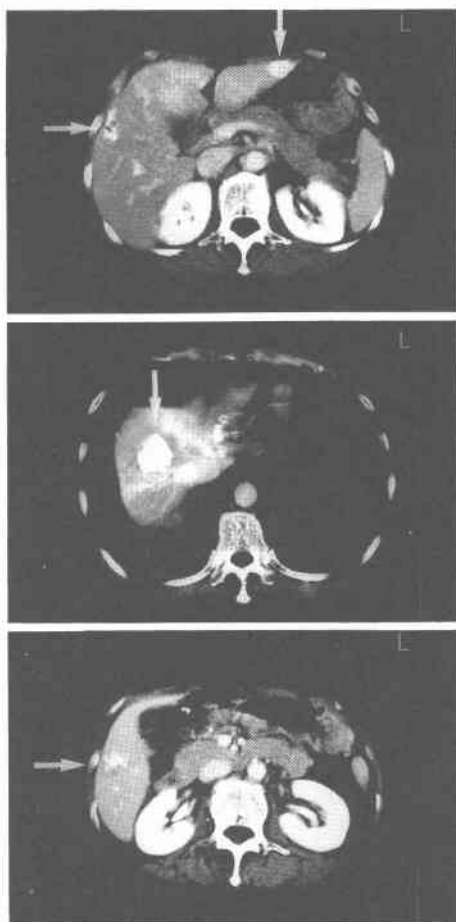
Fig. 1 Computed tomography during hepatic arterio-portalography (CT-AP) showed liver metastases of segment 2~3, 6, 7, 8.



り経口摂取を開始し、以後順調に経過した。術後第24病日にはCEAは50.0ng/mlであった。病理組織所見では原発巣は高分化型腺癌、深達度ss, Iy₁, v₁, n₀であり、局所に関しては十分な切除が行われたと判断された。

肝転移に対する治療：術後第49病日に血管造影を施行したところ、血管造影では転移巣はさほどhypervascularではなかったが、肝動脈造影下CT (CT-A)では腫瘍内部の血流が認められ、腫瘍濃染を軽度で認めたのでTAEを行った。ファルモルピシン30mgおよびCDDP 50mgをリピオドール22mlに混じて動注後、ゲルフォーム細片にてTAEを行った。TAE施行後7日間38°C台の発熱を認め、一過性の肝機能障害が出現したがそのほかには合併症を認めなかった。術後第73

Fig. 2 Computed tomography after transcatheter arterial embolization therapy showed dense accumulation of lipiodol to liver metastases, and decreased size of the tumors.

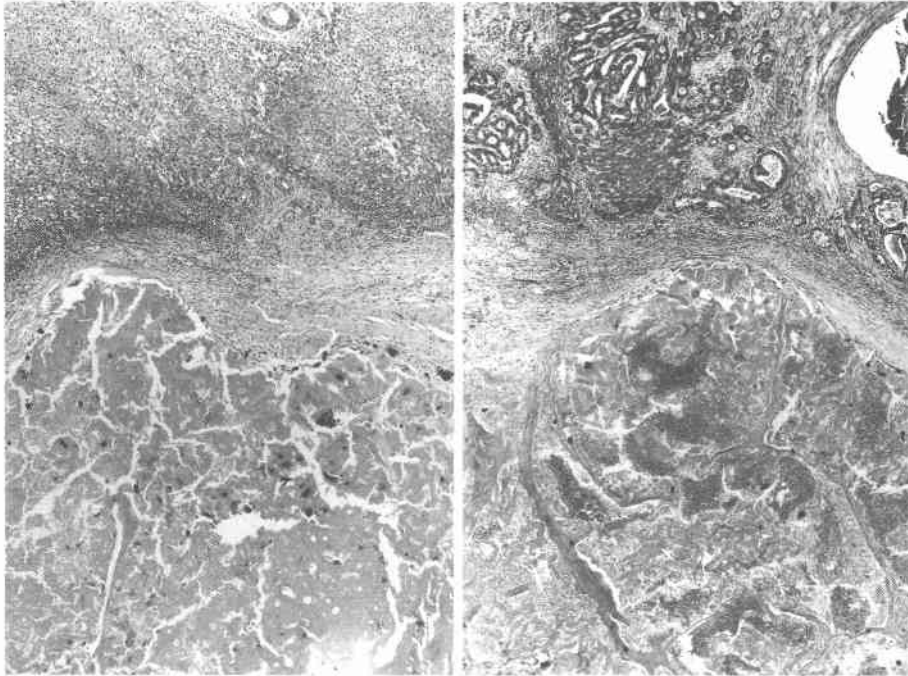


病日にはCEAは2.5ng/mlと正常値となり、CTでは転移巣へのリピオドールの良好な集積を認め (Fig. 2)、術後第80病日に退院した。

外来での経過：CEA値は正常域で推移した。平成6年5月のCTでは転移巣に増大はなかったが腫瘍内に集積したリピオドールが部分的に抜けてきたため、平成6年6月および平成7年1月に再度TAEを行った。平成7年6月のCTでは肝S3に淡い低吸収域があり、術前に診断した転移巣の部位と一致するが、TAEの効果は不十分であり、かつ新たな転移巣はみられないため外科切除を行うこととした。

第2回目手術、術後経過：平成7年7月に4回目のTAEを行った。肝機能の回復を待って8月14日、初回

Fig. 3 Histopathological findings of resected specimens showed complete necrosis in S6 lesion. Viable tumor cells around the central necrosis were observed in the other lesions.



手術後1年7か月目に肝外側区域切除，肝S6，7，8の転移巣核出術を行った。術前診断した4個の転移巣は著明に縮小し，肝表面には線維化による陥凹を認めた。術中超音波検査を行うと肝S2の左肝静脈流入部に術前指摘されなかった転移巣を認めたが肝外側区域切除の範囲内であった。術中超音波検査で切除範囲を確認しつつ摘出した転移巣は計5個となった。術後第22病日に残肝の再発予防のため左胸背動脈より肝動脈にカテーテルを留置し1週間に1度の割合で5FU 250mgを動注した。上腸間膜動脈より分岐する右肝動脈後枝，胃十二指腸動脈はコイルにて閉塞し，腹腔動脈より分岐する総肝動脈に肝血流を一本化した。経過は順調で術後第30病日に退院した。平成9年1月のCTでは新たな転移巣はみられず，またCEA値も正常で，初回手術後3年3か月の現在，再燃なく経過している。

転移巣の病理組織学的所見：肝S6の転移巣はすべて壊死組織で残存癌細胞はみられなかった。他の4個の転移巣も大部分は壊死に陥っていたが周囲には癌細胞が散在性に残存していた。転移巣には被膜の形成はみられなかった (Fig. 3)。

考 察

消化器癌の肝転移は経門脈性に肝に着床するが，肝動脈からも血流供給を受けて発育する⁹⁾ことより肝動注は転移性肝癌に対する有効な治療法とされている。一方，TAEは原発性肝癌に対する有効な治療法とされており，転移性肝癌においてもTAEは特にcarcinoidのような腫瘍血流の豊富な症例において有効であるとの報告⁹⁾がみられる。さらに一般的にはhypovascularとされている大腸癌肝転移においてもTAEが有効であったとする報告も散見される¹⁰⁾。本症例の転移巣は血管造影上，hypervascularと判定されなかったが，肝動脈造影下CT (CT-A)では腫瘍内の動脈血流がみられ，動脈血供給の豊富な腫瘍と考えられた。

肝動注療法の効果は肝血流を一本化するという技術的な問題や癌の抗癌剤に対する感受性のほかに病巣部の血流などにも大きく左右されると考えられる。

5-fluoro-2'-deoxyuridine (5-FUDR)を用いた肝動注療法の有効率は15～83%と報告⁹⁾されているが，有効率の大きな差の背景には癌病巣の血流も大きく関与しているものと推察される。われわれが本症例にTAE

を行ったのは動脈血供給の豊富と考えられる病変であれば塞栓効果と抗癌剤の徐放との両面から効果が期待でき、肝動注療法にまさるのではないかと考えたからである。小澤ら⁷⁾はS状結腸癌多発肝転移に対し4回のTAEと肝動注、全身化学療法の併用により5年生存した1例を報告したが、かれらの報告例の肝転移は血管造影上hypervascularであり、繰り返しTAEを行ったことが有効であったとしている。初回TAE時にはリピオドールを22mlと大量に投与したが重篤な副作用を認めなかった。一般的にはリピオドール投与量は1回に10ml以下とされているが、転移巣へのリピオドールの取り込みが期待される場合にはこの量にとらわれる必要はないと考えられる。中村ら⁹⁾はA-P shuntのない転移性肝癌において注入するリピオドールの量が15mlをこえると類洞を充満したりリピオドールは門脈枝にも高率に逆流し、動脈、門脈の両方から塞栓効果が期待できると報告している。

TAEの効果を決定する因子として腫瘍の血流の他に腫瘍内におけるリンパ組織の欠如または未発達が指摘されている¹⁰⁾。注入されたリピオドールは正常肝においてはリンパ組織より消失するのにに対し、リンパ組織の乏しい腫瘍においては注入されたリピオドールは停滞し塞栓効果を発揮するものと考えられる。

リピオドールの停滞を左右する要因として腫瘍の被膜形成の有無もあげられる。被膜を有する原発性肝癌とは異なり転移性肝癌の多くは被膜を持たないためいったん集積したリピオドールは長期間停滞する可能性は低い。

TAEの効果持続期間についてみると、本症例では経過中腫瘍マーカーは正常範囲内で推移したが3~6か月おきのCTでは集積したリピオドールの周囲に低吸収域の部分が出現し腫瘍の再燃が疑われた。下横隔動脈、副腎動脈、肋間動脈などからの側副血行が栄養血管となると次第にTAEは困難となることが予想され、さらに数か月の間隔でTAEを行ってゆくのは肝予備能とのかねあいもありすべての症例で可能ではない。吉田ら³⁾は7例の大腸癌肝転移に対しTAE後に肝切除を行い切除標本を病理組織学的に検討した結果、腫瘍の壊死率は全例75~95%と高い壊死率を報告したが、完全壊死例がみられなかったことから大腸癌肝転移に対するTAEは姑息的療法で繰り返し行うことが必要であるとした。佐々木ら⁹⁾は切除不能の大腸癌肝転移においてTAEと動注療法の併用群は動注療法単独群よりも有意に生存率が良好であると報告したが、

1回のTAEの抗癌効果はやや弱く動注療法の併用とTAEの反復が必要であるとしている。このためわれわれは、TAEを繰り返し行うことが困難と考えられれば肝動脈内持続注入療法に切り替えたり手術可能なものは切除することを原則としている。

大腸癌肝転移に対する肝切除後、早期の残肝再発はもっとも重要な問題点である。大腸癌は一般的にslow growingとされているが、術後早期の残肝再発はしばしば経験され、切除の適応が重要である。船井ら¹¹⁾は大腸癌においてDNA aneuploidはdiploidに比べ肝転移が高率にみられるとした。山口ら¹²⁾は大腸癌肝転移切除40例の検討で、転移個数が3個以上では残肝再発が多い傾向にあり、腫瘍径が5cm以上では残肝再発率が66.7%と高率となることを報告した。さらに彼らはDNA ploidy patternがaneuploidのものではdiploidのものに比べ残肝再発率が有意に高率であるとしている。一方、木村ら¹³⁾は大腸癌におけるアポトーシスについて検討した結果、アポトーシスの少ない癌腫は細胞増殖が旺盛で、リンパ節転移、遠隔転移をきたしやすく予後不良であるとした。丸尾ら²⁾、尾関ら¹⁵⁾は肝動注療法が効果を示し2期的に肝切除が可能となった大腸癌多発肝転移例を報告したが、丸尾らの報告した大腸癌肝転移3例は1年2か月から2年4か月の間に肝外病変の出現により癌死している。尾関らの報告例も肝切除後早期の残肝再発、肝外病変の出現によりその予後は不良であったとしている。本症例が5個の多発肝転移例であったにもかかわらず切除後比較的良好な経過をとった理由の1つにDNA ploidy patternやapoptosisといった大腸癌の生物学的悪性度が大きく関与している可能性が高い。

肝切除量の点からみると、本症例では初回手術時、1期的に肝切除を行うならば肝外側区域切除、右前上区域切除、右後区域切除の大量肝切除が必要であった。Kawasakiら¹⁴⁾は転移個数が3~12個の大腸癌肝転移に対し肝右葉切除を中心とした大量切除を行い良好な成績を報告したが、彼らが肝切除を行った時期は原発巣切除後1~19か月後であり、大量肝切除後の肝不全を回避するため肝右葉の門脈塞栓を肝切除の9日~8か月前に行っている。直腸癌に対する低位前方切除術や直腸切断術に加え、1期的に大量の肝切除を行うのは手術侵襲の点から慎重にならざるをえない。

われわれの大腸癌肝転移に対する治療方針は転移個数が3個以下で腫瘍径が5cm以下のものは1期的切除を原則とし、それ以外の場合にはまず血管造影や

CT-Aで転移巣の血流を観察し、血流が豊富と判断されればTAEを、血流が乏しいもの、肝両葉に腫瘍の多発するもの、TAEが効果を示したがその回復の不可能なもの、TAEが無効であったものには肝動注を選択している。その後、綿密な経過観察を少なくとも6か月間行い、NC以上の効果をえた症例に対しては肝切除も考慮している。

文 献

- 1) Sugihara K, Hojo K, Moriya Y et al: Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 80: 1032-1035, 1993
- 2) 丸尾啓敏, 小坂昭夫: 肝動注療法後に切除された転移性肝癌症例の検討. *癌と化療* 21: 2143-2146, 1994
- 3) 吉田英晃, 深井泰俊, 吉川高志ほか: 大腸癌肝転移に対し制癌剤混入Lipiodolを併用した肝動脈塞栓術後に肝切除を行った7治験例. *日消外会誌* 20: 2619-2622, 1987
- 4) Lien WM, Ackerman NB: The blood supply of experimental liver metastases. *Surgery* 68: 334-340, 1970
- 5) Winkelbauer FW, Niederle B, Pietschmann F et al: Hepatic artery embolotherapy of hepatic metastases from carcinoid tumors: Value of using a mixture of cyanoacrylate and ethiodized oil. *Am J Roentgenol* 165: 323-327, 1995
- 6) 佐々木洋, 今岡真義, 梶谷誠三ほか: 大腸癌肝転移に対する動注化学塞栓療法. *癌と化療* 17: 1661-1664, 1990
- 7) 小澤文明, 宮川晋爾, 北畠滋郎ほか: 肝動注化学塞栓療法, 全身化学療法により長期生存を得たS状結腸癌, 同時性多発肝転移の1例. *山梨医* 20: 249-252, 1992
- 8) Kemeny N: Role of chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma. *Semin Surg Oncol* 3: 190-214, 1987
- 9) 中村仁信, 橋本 勉, 塚原康生ほか: Lipiodolを用いた肝動脈塞栓化学療法における門脈枝内Lipiodol出現について. *肝臓* 28: 123-124, 1987
- 10) 今野俊光, 岩井 顕, 牧祥二郎ほか: 油性抗癌剤の動注療法. *日外会誌* 85: 1151-1156, 1984
- 11) 船井貞往, 黒岡一仁, 松田泰次ほか: Flow cytometryによる核DNA量からみた大腸癌の悪性度に関する検討, DNA ploidy patternと肝転移の関連性について. *日外会誌* 92: 127-132, 1991
- 12) 山口明夫, 木村寛伸, 黒阪慶幸ほか: 大腸癌肝転移巣切除後の残肝再発とその対策. *日消外会誌* 24: 1985-1989, 1991
- 13) 木村 修, 山根成之, 菅村健二ほか: フローサイトメトリーを用いた大腸癌ならびに大腸腺腫におけるアポトーシスの検討. *日消外会誌* 30: 969-974, 1997
- 14) Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T, et al: Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery* 115: 674-677, 1994
- 15) 尾関 豊, 肩山元之, 杉山 彰: 間欠的肝動注後に肝切除術を施行した直腸癌肝転移例の経験. *J Jpn Soc Cancer Ther* 31: 157-162, 1996

Hepatic Resection for Multiple Liver Metastases of Rectal Cancer Following Transcatheter Arterial Embolization Therapy —A Case Report—

Naotaka Kadoya, Ryouhei Izumi, Hisashi Hirosawa, Seiichi Yamamoto,
Wataru Fukushima, Nobuhiko Ueda, Ichiroh Konishi
and Teisuke Hirono
Toyama City Hospital

A case of rectal cancer with synchronous multiple liver metastases treated by surgical resection of the primary lesion and the liver metastases after transcatheter arterial embolization (TAE) therapy is described. The patient was a 59-year-old woman. Low anterior resection and TAE for liver metastases of segments 2~3, 6, 7, 8 were performed. Liver metastases were diminished, showing a partial response after the first TAE treatment. The serum carcinoembryonic antigen level was down from 61.6 ng/ml to 2.5 ng/ml. Anticancer drugs Farmorubicin, CDDP and MMC were used for the TAE therapy. Hypervascularity of the liver metastases was not detected by angiography, but computed tomography during the hepatic arterial angiography showed fine vascularity in the tumor. The liver metastases were well controlled by three additional TAE treatments. Finally we resected the liver metastases 19 months after the operation on the primary lesion, and the patient is doing well 39 months after the first operation.

Reprint requests: Naotaka Kadoya Department of Surgery, Toyama City Hospital
292 Imaizumi, Toyama, 939 JAPAN