

## 大腸癌同時性多発性肝転移症例に対する肝切除術の意義

富山県立中央病院外科, 臨床病理科\*

藪下 和久 小西 孝司 野島 直巳  
佐藤 貴弘 木村 寛伸 前田 基一  
黒田 吉隆 辻 政彦 三輪 淳夫\*

過去15年間に於ける大腸癌同時性肝転移手術症例のうち、原発巣に対して治癒手術が可能であった76例の5年生存率は19.9%であり、8例の5年以上生存例を得た。肝病巣が肉眼的に切除可能であった治癒的肝切除群40例を、肝切除が不完全、あるいは行われなかった非治癒的肝切除群36例と比較すると、治癒的肝切除群の5生率は29.1%であり、非治癒的肝切除群の4.9%に比べ有意に予後良好であった。肝転移程度別では、H1における5生率は治癒的肝切除群31.1%、非治癒的肝切除群0%、H3においては42.9%、0%であり、H1のみならず、H3においても治癒的肝切除群の予後が有意に良好であった。また治癒的肝切除群の予後に、肝転移個数、肝転移巣の腫瘍径、切除術式の各因子は有意な影響を与えなかった。切除可能な症例であれば、多発性肝転移症例においても、積極的な肝切除術が予後向上に有用であると考えられた。

**Key words:** colorectal cancer, synchronous liver metastases, hepatectomy

### はじめに

大腸癌患者は癌検診の普及に伴い早期癌患者の割合が増え、その手術成績は近年向上してきている。しかしながら、進行癌の状態で見られる患者も少なくはなく、進行癌患者に対する手術成績をいかに向上させるかが、重要な課題である。stage IV の進行大腸癌のうち、特に肝転移巣に対する治療としては、従来より、肝切除術、全身化学療法、肝動脈内持続化学療法などが試みられてきた。肝臓外科の発展に伴い、肝切除術が比較的 safely に施行されるようになった現在では、切除可能な肝転移巣 (H1) においては、肝切除術が最も有用であり、肝転移巣が多発する切除不能症例 (H2, 3) に対しては化学療法を行うという治療方針が確立された感がある<sup>1)</sup>。従来より著者らは、肝転移巣に対する治療法としては、外科的切除術が最も有効であるという信念から、H2, 3の多発性肝転移症例に対しても積極的に肝切除術を導入してきた。今回、著者らは多発性肝転移巣に対する外科的切除術の有用性という観点から、同時性肝転移症例の手術成績につき検討し、肝切除術の有用性につき報告する。

### 対 象

1980年から1994年までの15年間に於ける大腸癌同時性肝転移症例は130例であり、同時期の全大腸癌手術症例1,067例の12.2%を占めていた。130例のうち、原発巣に対して治癒手術が可能であった76例を対象として検討を行った。予後規定因子として、肝転移程度、肝切除の有無につき検討した。肝切除の有無に関しては、76例を肝病巣が肉眼的に完全に切除された群 (以下、治癒的肝切除群) と、肝病巣が非切除、不完全切除に終わった群 (以下、非治癒的肝切除群) の2群にわけ比較検討した。また、治癒的肝切除群において、転移病巣数、転移巣の大きさ、切除術式についても検討を加えた。

臨床病理学的所見に関しては、大腸癌取扱い規約 (改訂第5版)<sup>2)</sup>に準じ、また術後の生存率の算出はKaplan-Meier法を使用し、因子間の検討は $\chi^2$ 検定を、生存率間の統計学的検討はgeneralized Wilcoxon検定を用い、危険率 (P) が5%以下の場合を有意差ありとした。

### 結 果

#### 1) 背景因子

76例の平均年齢は63.7歳、男女比は51:25であった。全例原発巣の切除がなされており、原発巣の部位は結腸52例、直腸24例であり、肉眼型は1型7例、2型64

<1998年9月16日受理>別刷請求先: 藪下 和久  
〒930-0975 富山市西長江2-2-78 富山県立中央病院外科

**Table 1** Characteristics of the all patients.

Age	63.7±11.3y.o.	
Sex	M:F=51:25	
Location	Colon 52 (C3, A8, T8, D5, S28)	
	Rectum 24 (Ra9, Ra9, Rb6)	
Macroscopic Type	1type	7
	2type	64
	3type	5
Histological Type	well diff. adenoca.	28
	mod. diff. adenoca.	40
	poorly diff. adenoca.	8
Lymph Node Metastasis	n(-)	19
	n(+)	57
Degree of Liver Metastasis	H1	31
	H2	14
	H3	31

例, 3型5例であった。原発巣の組織型は高分化腺癌28例, 中分化腺癌40例, 低分化腺癌8例であり, 組織学的リンパ節転移陽性例が57例, 陰性例が19例であった。肝転移程度はH1 31例, H2 14例, H3 31例であった (**Table 1**)。

76例を肝切除の施行の有無にて2群にわけると, 治癒的肝切除群は40例, 非治癒的肝切除群は36例であった。2群間の背景因子の比較は **Table 2** に示したが, 肝転移程度にのみ2群間に差を認め, 治癒的肝切除群ではH1が25例と多く, 対して非治癒的肝切除群ではH3が23例と多い結果であった ( $p<0.0001$ )。

#### 2) 全症例の術後生存率

76例の術後生存率(術死, 他病死を除く)は3年生存率26.5%, 5年生存率19.9%であり, 8例の5年生存例を得た (**Fig. 1**)。

#### 3) 肝転移程度と予後

H1 31例, H2 14例, H3 31例の3群にわけ生存率を比較すると, H1での5年生存率は26.6%, H2では11.5%, H3では14.4%であり, H1での予後がH2, 3に對し有意に良好であった ( $p<0.05$ ) (**Fig. 2**)。

#### 4) 肝切除術の有無と予後

治癒的肝切除群40例の5年生存率は29.1%, 非治癒的肝切除群36例では5年生存率4.9%であり, 治癒的肝切除群の予後が有意に良好であった ( $p<0.0001$ ) (**Fig. 3**)。

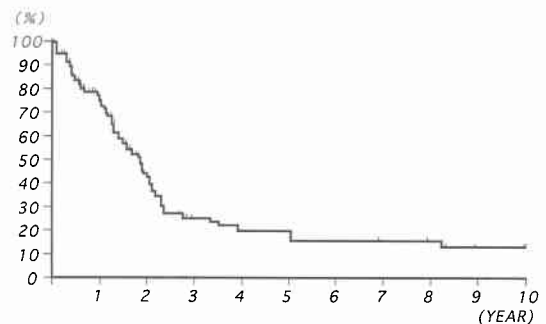
#### 5) 肝転移程度別における肝切除術の有無と予後

治癒的肝切除群と非治癒的肝切除群の背景因子にお

**Table 2** Comparison of characteristics of the patients in liver resection group and other (non-resection) group.

		Liver Resection group (n=40)	Other group (n=36)
Age(y.o.)		62.5±10.6	65.0±12.1
Sex (M:F)		28:12	23:13
Location	Colon	25	27
	Rectum	15	9
Macroscopic type	1 type	2	5
	2 type	36	28
	3 type	2	3
Histologica type	well diff. adenoca.	12	16
	mod. diff. adenoca.	25	15
	poorly diff adenoca.	3	5
Lymph node metastasis	(-)	11	8
	(+)	29	28
Degree of liver metastasis	H1	25	6
	H2	7	7
	H3	8	23

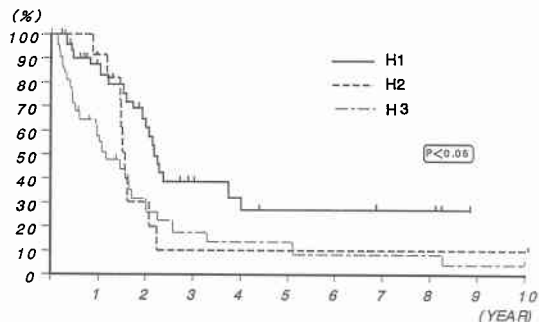
P<0.0001

**Fig. 1** Prognosis of all patients. The 5-year survival rate was 19.9%.

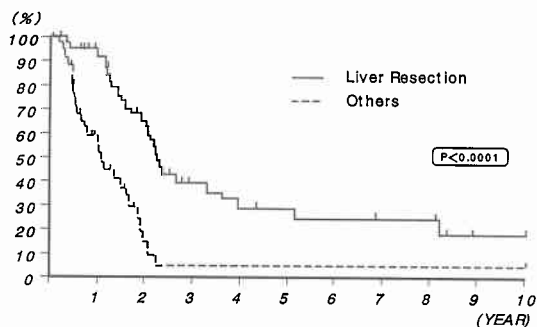
いて, 肝切除程度に有意に差を認めたことより, 肝転移程度別に2群間の生存率を比較した。H1における5年生存率は, 治癒的肝切除群31.1% (n=25), 非治癒的肝切除群0% (n=6) ( $p<0.0001$ ), H2では治癒的肝切除群0% (n=7), 非治癒的肝切除群26.7% (n=7) (N.S.), H3では治癒的肝切除群42.9% (n=8), 非治癒的肝切除群0% (n=23) ( $p<0.05$ ) であり, H1のみならず, H3において肝切除例の予後が有意に良好であった (**Fig. 4, 5, 6**)。

#### 7) 肝転移個数と予後

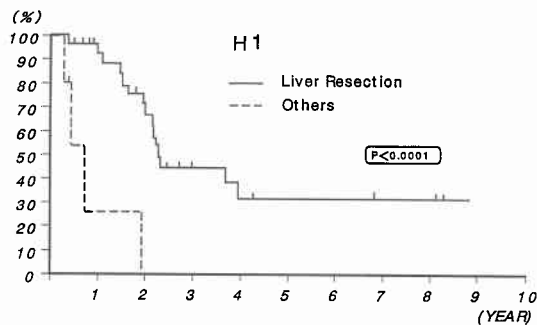
**Fig. 2** The degree of liver metastasis and prognosis. 5-year survival rate was 26.6% in H1, 11.5% in H2 and 14.4% in H3. H1 cases had a significantly favorable prognosis compared with H2 and H3 cases ( $p < 0.05$ ).



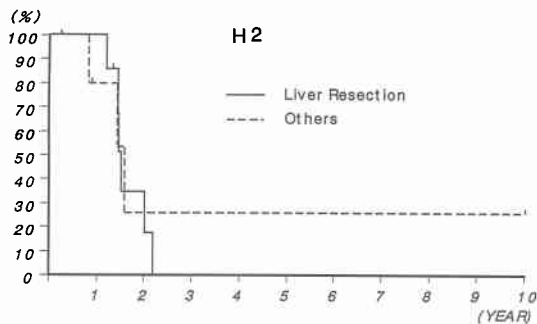
**Fig. 3** The management of liver metastasis and prognosis. 5-year survival rate was 29.1% in the cases of hepatic resection and 4.9% in those of non resection. The cases of hepatic resection had a significantly favorable prognosis compared with those of non-resection ( $p < 0.0001$ ).



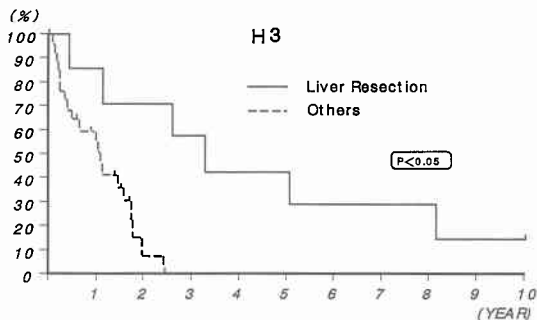
**Fig. 4** The management of liver metastasis and prognosis in view of the degree of liver metastasis. 5-year survival rate was 31.1% vs 0% for H1 patients ( $p < 0.0001$ ).



**Fig. 5** The management of liver metastasis and prognosis in view of the degree of liver metastasis. 5-year survival rate was 0% vs 26.7% for H2 patients (N.S.).



**Fig. 6** The management of liver metastasis and prognosis in view of the degree of liver metastasis. 5-year survival rate was 42.9% vs 0% for H3 patients ( $p < 0.05$ ).



治癒的肝切除例において、肝転移病巣の個数と予後について比較した。単発例 ( $n=11$ ) の5年生存率は25.0%、多発例 (2~4個) ( $n=21$ ) では28.8%、多発例 (5個以上) ( $n=8$ ) では42.9%であった。3群間に統計学的有意差は認めなかった (Fig. 7)。

8) 肝転移巣の大きさと予後

治癒的肝切除群において、肝転移巣の腫瘍最大径が2.0cm以下の症例 ( $n=17$ ) の5年生存率は31.3%、2.1~5.0cmの症例 ( $n=14$ ) では14.5%、5.1cm以上の症例 ( $n=9$ ) では42.9%であり、3群間に差は認められなかった (Fig. 8)。

9) 肝切除術式と予後

治癒的肝切除群において、肝部分切除が施行された症例は24例、1区域以上の系統的肝切除術が施行された症例は16例であった。系統的肝切除術の内訳は、1区域切除3例、1区域切除+他区域部分切除例3例、

Fig. 7 The number of liver metastasis and prognosis.

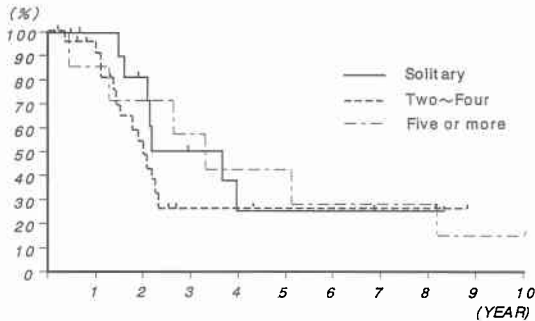


Fig. 8 The size of liver metastasis and prognosis.

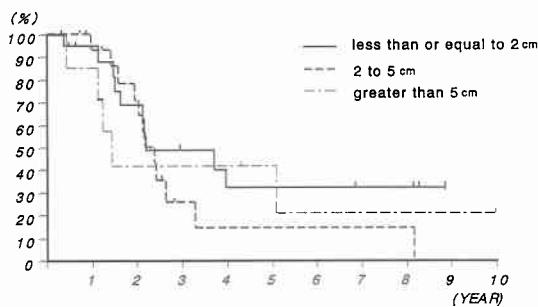
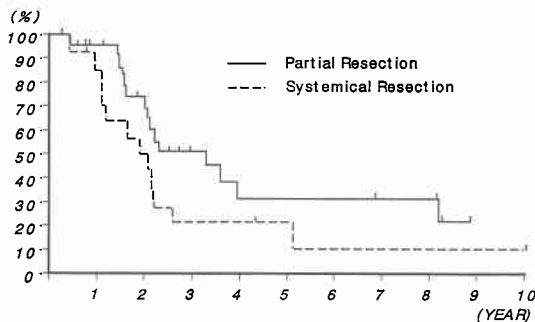


Fig. 9 The extent of liver resection and prognosis.



2区域切除5例，2区域+他区域部分切除5例であった。部分切除例の5年生存率は32.9%，系統的肝切除例では21.4%であり，両群間に統計学的な差は認められなかった (Fig. 9)。

#### 10) 長期生存例

5年以上の長期生存例を8例認めた。肝転移程度はH1が4例，H2が1例，H3が3例であり，8例中7例は肝切除術が施行され，治癒的肝切除例であった。8

例中4例が残肝再発をきたしたが，うち3例に対しては異時性に肝切除術を行い，長期生存を得ている。症例5は，肝切除術を施行せず，術後持続肝動注化学療法が施行され，CT上肝転移巣がCRとなった症例である。本症例は初回手術より2年3か月後，肝再発をきたし，2期的肝切除術が施行され，以後無再発生存中である。症例6，7，8は，いずれもH3症例である。症例6は外側区域に4個，内側区域に1個，後区域に4個の計9個(最大径2.5cm)の転移巣を認め，外側区域切除+5か所の核出術を施行した。初回手術後3年10月目にS5に残肝再発を認め，肝S5部分切除術施行。初回手術後7年10か月目に腹腔内リンパ節再発にて死亡した。症例7は，後区域に4個，内側区域に2個，外側区域に4個の計10個(最大径5cm)の転移巣を認め，後区域の部分切除術+内側区域2か所，外側区域4か所の核出術を施行した。術後5年1か月目に残肝再発にて死亡した。症例8はS6に径5.5cm大の転移巣を1個，S7，S8に径1.5cm大の転移巣をそれぞれ1個，外側区域に径1cm大の転移巣を2個，計5個の転移巣を認め，肝右葉切除術+外側区域2か所の核出術を施行した。術後11年3か月目の現在，再発の微なく健在である (Table 3)。

#### 考 察

大腸癌の同時性肝転移巣に対する治療法としては，外科的切除術以外にも，全身化学療法，肝動脈内動注化学療法などが行われている。治療法を選択基準として，H1症例に対しては肝切除術を第1選択としているが，多発例，H2，3症例に対しては手術時肝転移巣には手を加えず，術後補助化学療法を行う施設が多い<sup>4)</sup>。これは，多発例に対する肝切除術は肝切除量が増え，手術侵襲が増大すること，また，多発例では，肉眼的に腫瘍をすべて切除しえても，残肝にmicroscopicな転移巣がすでに存在している可能性があること<sup>5)</sup>などを危うしての結果であろうと予測される。従来より，多発症例に対する肝切除術に関しては，賛否両論が唱えられている。Cadyら<sup>6)</sup>は，転移個数3個以内であれば，術後の残肝再発が少なく，肝切除の意義があると述べており，奥山ら<sup>7)</sup>は，H1で4cm未満の単発例において肝切除術の意義があると報告している。H2，H3に対する肝切除術の意義に関しては報告が少ないが，井上ら<sup>8)</sup>は，H2症例に対しても積極的に肝切除術を行い，肝切除症例の予後が肝非切除症例に対し良好であり，両葉に散在性に転移巣が存在し，転移巣最大径が2cm以下の症例が良い肝切除術の適応であると報告してい

**Table 3** Long term survivors. 8 patients survived for 5 years after the initial surgery.

No. case	Operating method for liver	Characteristics of the tumors	Outcome	Recurrence in remnant liver	Re-operation for remnant liver
1 62y.o. M	partial(2)	H1, tub2, ss, n3	9y1m Alive	(+)	after 1y4m partial
2 79y.o. M	partial(2)	H1, tub2, ss, n0	8y1m Other death	(-)	(-)
3 61y.o. M	partial	H1, tub1, ss, n0	8y4m Alive	(-)	(-)
4 65y.o. M	partial	H1, tub2, ss, n1	6y10m Alive	(-)	(-)
5 42y.o. M	(-) (Arterial Infusion)	H2, tub1, ss, n0	12y2m Alive	(+)	after 2y4m partial
6 58y.o. M	segmentectomy (Lat) enucleation(5)	H3, tub2, se, n1	7y10m Died	(+)	after 3y10m partial
7 55y.o. F	partial (Post) enucleation(6)	H3, tub2, mp, n0	5y1m Died	(+)	(-)
8 53y.o. M	hepatectomy (Rt) enucleation (2)	H3, tub2, ss, n1	11y3m Alive	(-)	(-)

( ) = the number of resected liver. Lat=lateral segment, Post=posterior segment, Rt=right lobe.

る。また、北條<sup>9)</sup>は、H1 25例、H2 9例、H3 4例に肝転移巣の切除を行い、30%の5年生存率を報告し、H2、3症例に対する肝切除術の有用性を述べている。

著者らは、従来より、肝切除術が、肝転移巣に対する最も有効な治療法であると考え、転移個数、転移巣の大きさに関係なく、切除可能と判断した症例には、積極的に1期的な肝切除術を行ってきた。その結果として、H3であっても3例の5年以上長期生存例を得ることができたと考えられる。

ところで、今回の検討において、肝切除術を施行するか否かという選択は、randomized studyではなく、主治医の手術中の判断によって決定されたものである。一口に多発性肝転移といっても、転移部位が、比較的容易に切除可能な辺縁散在型のものから、肝切除術が困難であると考えられる肝門部中心型のものまで、症例によって多様な転移形態が存在する。井上ら<sup>9)</sup>が指摘しているように、肝門部中心型は切除可能であっても、予後不良の傾向にあり、同じH2、H3といえども、転移形態により肝転移程度には差があるように思われる。実際当科にて経験したH3治癒的切除例は、いずれも井上らのいうところの辺縁散在型であると考えられ、肝区域あるいは肝葉切除術に、他部位の核出術を加えることにより切除可能であった症例である。同じH3といえども、腫瘍が肝中極側に存在し、門脈支配領域との関係から、切除量が大きくなる症例においては、やはり切除を断念せざるを得ない症例も多数存在すると考えられる。

実地臨床上、多発性病巣において肝切除術が可能か

どうかの判断を術前に明確に診断することは困難であろう。井上らの分類は画像診断上、有用な方法であると考えられるが、肝切除術施行の有無は、腫瘍占居形態以外にも、肝予備能や患者の全身状態に左右されることが多い。また術者の技術的要因にも影響されることも事実である。しかしながら、転移性肝腫瘍においては、肝硬変症を伴うことはきわめてまれであり、また、原発性肝癌のように開脈支配領域に従った系統的な切除術が要求されないことから、切除量が多くなるとしても比較的安全に、手術操作が可能である。また、手術器械の面からも、超音波吸引メス(CUSA)やウォータージェットメス<sup>10)</sup>などの器械の進歩により、現在では年々肝切除術が安全確実に施行されるようになってきた。

すなわち、多発性肝転移巣に対し、術前から肝切除不能と診断し手術に臨むのではなく、患者の全身状態さえ許せば、できる限り切除するという方針で手術に臨む医師側の姿勢が重要ではないかと示唆される。当科の成績においては、H3治癒的切除例は8例経験しており、うち3例に5年以上長期生存例が得られている。しかしながら、H2治癒的肝切除例7例においては、1例も長期生存例が得られていない。H2、H3治癒的切除例15例をretrospectiveに検討するにあたり、長期生存を得た3例と、得られなかった12例との間には、肝転移形式、術式などにおいて、特に差は認められず、どのようなH2、H3症例に肝切除術の意義があるのかは、現時点では解明できない問題点であろう。しかしながら、3例の長期生存例を得た事実は、H2、H3で

あっても、切除すれば予後の向上につながるという著者らの考えを裏付ける事実であろうと考えられ、積極的な肝切除術が予後向上に有用であろうと示唆された。

ところで多発性肝転移巣に対する化学療法として、近年 biochemical modulation の考えから、Cisplatinum, 5-fluorouracil (5-FU) 療法<sup>11)</sup>, l-Leucovorin, 5-FU 併用療法<sup>12)</sup>などの新しい regimen が行われている。こうした化学療法はある程度の奏率が得られているが、生存期間の延長につながるかどうかに関しては、いまだ結論が得られていないのが現状である。当科においては、非切除肝転移巣に対し、5FU, Mitomycin, Adriamycin による持続肝動注化学療法が奏功し、2 期的肝切除術を経て術後12年2か月生存中の1症例を経験している (Table 3)。しかしながら、その他の症例では動注化学療法、全身化学療法を含め種々の regimen において良好な奏率は得られても<sup>13)</sup>、3年以上の生存例は経験しておらず、やはり肝転移巣に対する化学療法の結果は不良であると考えられた。

一般的に大腸癌においては、従来より化学療法の効果が得られにくい癌<sup>14)</sup>とされており、上述した新しい regimen も、30年来用いられてきた5FUの抗腫瘍効果を増強させるに過ぎないものである。5FU以上の効果を有する薬剤が開発されなり限り、大腸癌に対する化学療法には限界があると言わざるをえない。すなわち、大腸癌肝転移巣に対する最も有効な治療法は現時点では外科的切除術であり、外科医の役割はまだ重要な位置に属すると思われる。手術にあたって、積極的に切除するという姿勢こそが肝転移巣の治療に対し重要であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 多淵芳樹, 斉藤洋一: 肝転移大腸癌の治療方針の

選択. 消外 10: 823-829, 1987

- 2) 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
- 3) 高橋利通, 大木繁男, 大見良裕ほか: 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
- 4) 吉川宣輝, 河原 勉: 大腸癌の肝転移に対する肝切除. 日本大腸肛門病会誌 42: 59-63, 1989
- 5) 磯野敏夫, 宮崎 勝, 中島 透ほか: 転移性肝癌肝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
- 6) Cady B, Mcdermott WV: Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. Ann Surg 201: 204-209, 1985
- 7) 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効性. 日本大腸肛門病会誌 46: 116-122, 1993
- 8) 井上雄志, 五十嵐達紀, 鈴木 衛ほか: 大腸癌肝転移 H2症例に対する外科治療. 日癌外医会誌 56: 262-266, 1995
- 9) 北條慶一: 肝転移を伴う大腸癌の治療. 消外セミナー 15: 250-265, 1984
- 10) Izumi R, Yabushita K, Shimizu K et al: Hepatic resection using a water jet dissector. Jpn J Surg 23: 31-35, 1993
- 11) Cantrell JE, Hart RD, Harvey JH et al: Pilot trial of continuous-infusion 5-fluorouracil and weekly cisplatin in advanced colorectal cancer. Cancer Treat Rep 71: 615-618, 1987
- 12) 小西孝司, 藪下和久, 高田 理ほか: 大腸癌肝転移巣(H3)に対する大量l-leucovorin, 5-fluorouracil 併用療法の検討. 癌と化療 22: 961-964, 1995
- 13) 川村泰一, 小西孝司, 藪下和久ほか: 大量l-leucovorin/5FU療法が奏効した大腸癌多発性肝転移の1例. 日臨外医会誌 57: 913-917, 1996
- 14) 亀井秀雄, 近藤達平: 免疫化学療法. 西 満正 監修. 大腸癌の臨床. へるす出版, 東京, 1984, p503-514

**The Significance of Hepatic Resection for Synchronous Multiple  
Metastases from Colorectal Cancer**

Kazuhisa Yabushita, Kohji Konishi, Naomi Nojima, Takahiro Sato,  
Hironobu Kimura, Kiichi Maeda, Yoshitaka Kuroda,  
Masahiko Tsuji and Atsuo Miwa\*

Department of Surgery, Department of Pathology\*, Toyama Prefectural Central Hospital

Ninety-one patients with colorectal cancer with synchronous liver metastasis in the last 15 years, who underwent bowel resection with an adequate surgical margin, were selected for this study. The 5-year survival rate was 19.9%, and 8 of the patients survived for 5 years after the initial surgery. The 5-year survival rate for 40 patients who had undergone surgical resection of liver metastases was 29.1% and in 36 patients without resection it was 4.9%, demonstrating that the prognosis for the former was significantly better than for the latter. In this study the 5-year survival rate for patients according to the degree of liver metastasis were as follows: 31.1% vs 0% for H1 and 42.9% vs 0% for H3 (resection vs non-resection). In the case of liver resection, the numbers of liver metastases, size of the liver metastasis or extent of liver resection did not correlate with the prognosis. In view of the results, aggressive surgical resection may be an efficient treatment of multiple liver metastases.

**Reprint requests:** Kazuhisa Yabushita Department of Surgery, Toyama Prefectural Central Hospital  
2-2-78 Nishinagae, Toyama, 930-0975 JAPAN

---