

大腸癌肝転移の外科治療

東京医科歯科大学医学部第2外科

杉原 健一

大腸癌の25%に肝転移が合併することから、大腸癌の予後の改善には肝転移の治療が重要である。転移巣が肝に限局しており、転移巣の完全切除が可能であれば肝切除の適応となる。肝門部リンパ節転移陽性例や下大静脈浸潤例には肝切除の適応はない。1cmの肝転移巣を認めた場合3か月ほど観察期間をおき、隠れている微小転移巣を大きくしてから治療を行うのがよい。1cm以上の surgical margin は必要なく、超音波ガイド下肝部分切除では癌を露出しないように切除する。但し、20%にはグリソン浸潤を示すことから、術中超音波検査で肥厚したグリソンを認めたら十分に切除すべきである。肝切除後の5年生存率は約40%である。再発は60%に認め、残肝再発は40%である。残肝再発に対して予防的肝動注が試みられているが、その効果は確認されていない。残肝再発巣の再切除が可能であれば積極的に再切除を試みる。

1. はじめに

最近の20年間で罹患率は結腸癌で約4倍、直腸癌で2倍に増加している。このような大腸癌の増加に対して、診断・治療においてめざましい進歩がとげられてきている。1984年から1993年の10年間に国立がんセンター中央病院で手術が行われた大腸癌1,543例の予後を見ると、1,201例に治癒切除（根治度A）の手術がなされ、その5年生存率は81%であった。それらの症例のうち10%に肝転移再発が確認された。一方、1,543例のうち同時性肝転移が15%に認められた。したがって、大腸癌全体の23%に肝転移が合併したことになる。このことから大腸癌の予後を更に改善させるには、この肝転移の治療成績の向上を図ることが重要となる。

従来、大腸癌の肝転移があればそれは全身転移の部分症状であり、たとえば肝転移巣をすべて切除しても治癒する可能性は少ないと考えられ、非治癒切除として分類されていた。しかし、大腸癌の血行性転移はカスケード理論¹⁾つまり「大腸癌の大部分の症例では、まず、肝に血行性転移が成立し、ある程度の大きさになるとそこから肺に転移する。さらに、肺から全身に癌細胞が散布されると」と考えると、血行性転移であっても転移が肝に限局している時期がある（Fig. 1）。そ

の時点で肝転移巣をすべて切除すれば根治しうる可能性がある。

1980年代に入り、超音波検査やCT検査の検査機器の不断の改良や肝腫瘍診断の著しい進歩により、1cmないしそれ以下の腫瘍病変を描出できるようになった。また、大腸癌術後のfollow upにCEA検査が導入され、治癒切除後の再発疑い症例を早期に拾い上げ、精密検査を行えるようになった。これらの進歩により大腸癌肝転移に積極的に肝切除が行われるようになり、肝切除症例数は年ごとに増加し、経験が増すとともに治療成績が向上し、それがまた肝切除の適応を拡大してきた（Fig. 2）。

2. 大腸癌肝転移の頻度

大腸癌の肝転移合併頻度は、前述したように、国立がんセンターでは23%であった。欧米からはドイツのScheeleら²⁾は大腸癌5,249例のうち23%に肝転移が合併したことを報告し、米国のWadeら³⁾は29%としている。このように、大腸癌全体の予後を改善するには肝転移の治療成績の向上が大きな比重を占めていることがわかる。

3. 肝切除の適応

肝切除の適応基準は術前診断での転移個数で決定されていることが多い。1980年以前は単発例のみが切除の対象であり、1980年代はIwatsukiら⁴⁾やEkbergら⁵⁾の報告を基に転移個数3個以下が切除の適応となっていた。しかし、1990年代に入り、積極的に肝切除を行っ

* 第35回・大腸疾患外科治療の最近の進歩
< 1999年10月26日受理 > 別刷請求先：杉原 健一
〒113 8519 東京都文京区湯島1 5 45 東京医科歯
科大学医学部第2外科

Fig. 1 Cascade hypothesis of hematogenous metastases from colon cancer

metastatic site			No. of cases
liver	lung	others	
—	—	—	740
+	—	—	307
+	—	+	113
+	+	—	112
+	+	+	140
—	+	—	35
—	+	+	32
—	—	+	62

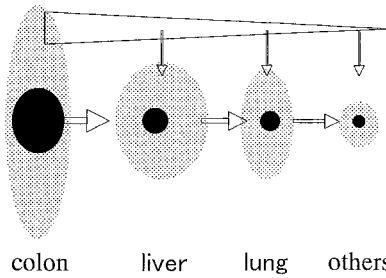


Fig. 2 Advances in surgical treatment of liver metastases from colorectal cancers

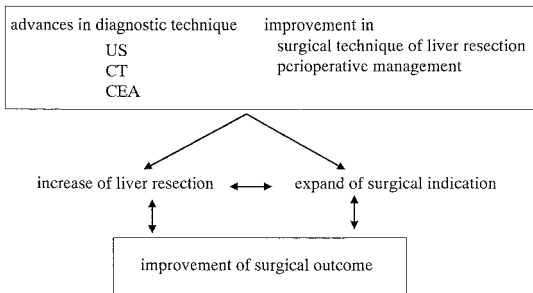
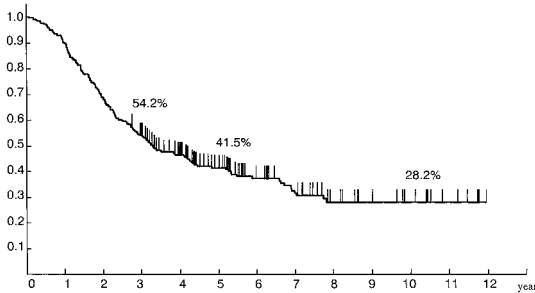


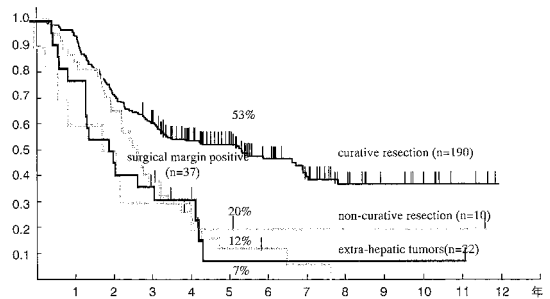
Fig. 3 Survival after liver resection of colorectal metastases



ている施設からの肝切除100例以上の分析で、転移個数4個以上であっても長期生存を得る症例が少なからずあることが報告されるようになった^{6)~12)}。また、3個までを切除適応であると報告した Iwatsuki らは8年後に新たに分析し、4個以上でも長期生存例があり、切除の対象となる症例があると結論している¹⁰⁾。

現時点では切除適応基準の consensus は得られていないが、①転移が肝に局限している、②十分な残肝機

Fig. 4 Survival after liver resection according to curability of liver metastases



能を残して、転移巣の完全切除が可能である、の条件を満たしていれば切除の対象になる。相対的適応として、肝外転移が切除可能であれば肝切除を考慮してもよい。適応とならないのは①肝門部リンパ節転移陽性、②肝門部胆管への浸潤、③下大静脈への浸潤である。①に関しては議論の余地はあるが、Beckurts ら¹³⁾は大腸癌肝転移連続126症例に肝門部郭清を行い、リンパ節転移率は28%で、転移陽性25例の3年生存は1例のみで、5年生存はなかったと報告していることから、術前すでに肝門部リンパ節転移が明らかな症例に対しては肝切除の治療効果はないものと思われる。

4. 肝切除成績

国立がんセンターでの肝切除の成績と欧米からの主な成績を Fig. 3, 4, Table 1 に示す。これらからもわかるように、大腸癌肝転移に対する肝切除は安全な手術となり、また、30%~40%の5年生存率を得ている。しかし、肝切除後の再発は60%~70%であり、特に残肝再発は40%に合併することから、今後これに対する対策が重要となる。

Table 1 Outcome of surgical treatment of liver metastases

authors	year	patient collection	No. of cases (curative case)	5 year survival	recurrence rate	recurrence in liver	hospital death
Scheele J, et al. (Germany)	1990	1960 1987	226(183)	38%	61%	43%	6%
Docì R, et al. (Italy)	1991	1980 1989	107(100)	30%	69%	41%	5%
Rosen, et al. (Mayo Clinic, USA)	1992	1960 1987	280	25%			2%
Sugihara K, et al. (Japan)	1993	1978 1989	159(107)	48%	60%	32%	1%
Gayowski TJ, et al. (Pittsburgh, USA)	1994	1981 1991	204	32%	72%		0%
Fong Y, et al. (MSKCC, USA)	1997	1985 1991	456	38%	52%	25%	3%
Rees M, et al. (UK)	1997	1986 1996	107(89)	37%	69%	38%	1%

Table 2 Prognostic factors in liver resection of colorectal metastases

Significant	lymph node involvement of hepatic pedicle extra-hepatic metastases positive surgical margin
Intermediate	positive regional lymph node of primary tumor number of liver metastases synchronous or metachronous unilobar or bilobar
Not significant	sex age primary site preoperative CEA size type of surgery blood transfusion

5. 肝切除の予後に影響を与える因子

予後に影響を与える因子を Table 2 に示す。肝切離面に癌が露出した症例は予後不良である (Fig. 4)。癌露出例を分析してみると、大部分が H3 症例であり、残肝再発は 60% を超え、再発巣は残肝全体に出現している。これは露出させてしまった技術的な因子よりも、残肝量温存のため露出せざるをえない状態で切除したことによると考えられ、適応の問題に帰すことができる。

前述したような適応で肝切除を行っているが、具体的には転移巣何個までが適応となるのか。これは個数だけでは判断しにくく、分布・大きさ、大小不同、同時性が異時性が、などを考慮している。片葉転移 (H

1)、両葉転移でも 4 個まで (H2) は切除の対象となる。両葉転移の場合 5~6 個までが切除の限界と考えている。surgical margin 1cm 以上が 1cm 未満より予後良好であることから、surgical margin 1cm 以上の確保が勧められている。しかし、国立がんセンターのデータからはその必要性はないと思う¹⁴⁾。癌を露出させないように切除すれば良好な予後が得られる。欧米では葉切除が標準術式であり、十分量の surgical margin の確保が可能である。しかし、術中超音波ガイドによる部分切除を標準術式としてしている場合は、surgical margin 1cm にこだわらず、癌が露出しないように切除することで十分である。ただし、グリソンに沿って中枢側へ 1cm 以上進展している例が約 20% である¹⁵⁾。したがって、術中超音波検査で転移巣から連続するグリソンの肥厚を認めた場合は肥厚のないグリソンまで十分に切除すべきである。

現時点では肝切除以外に長期生存が十分に期待できる方法がないことから、予後不良の因子を有していても、切除の適応を満たしていれば肝切除すべきである。

6. 肝切除の術式

本邦では超音波ガイドによる肝部分切除が、欧米では葉切除が標準術式である。しかし、欧米でも超音波ガイドによる部分切除が増えてきている。この術式にの利点は①術前指摘できなかった転移巣を発見できる、②腫瘍と肝内脈管系の立体関係をチェックできる、③必要に応じて surgical margin をチェックできる、④残肝量が多い、があげられる。一方、葉切除は定型的手術であり、煩雑でなく、術前に感度の高い検査 (angio CT) を行っておけば術中超音波検査で新たな転移巣を見つける努力をする必要がない。

Table 3 Advantages and disadvantages of early surgical treatment of liver metastases

Advantages	
single surgery	
possible resection	
no increase of risk of lung metastases	
Disadvantages	
possible micro-metastases which grow early after surgery	
when wait 3 months, grown-up micro-metastases can be removed by single liver surgery or if no indication of resection, unnecessary liver resection can be avoided	

一方、肝十二指腸靱帯の郭清を施行するか否かが問題となっているが、前述したように肝門部リンパ節転移陽性例の予後は非常に不良であることから¹³肝十二指腸靱帯郭清の必要はないと考える。

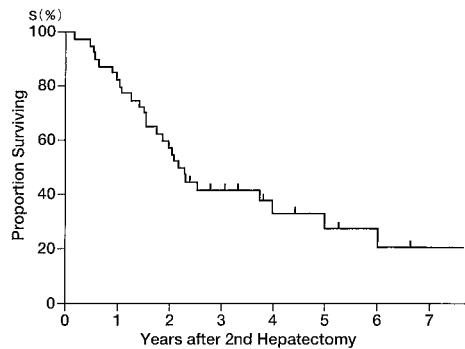
7. 肝切除の時期

悪性腫瘍の場合早期診断・早期治療が原則であるが、肝転移の場合は必ずしもそうではない。肝転移は、転移能を獲得した大腸癌が切除される直前まで門脈血中に癌細胞を放出し、門脈血中に入った癌細胞は肝全体に散布されている、と考えてよい。診断能が向上してきた現在、1cm ないしはそれ以下の転移巣を描出できるようになったが、より小さな病変の描出は不可能である。したがって、早期診断として1cm の転移巣を見つけても、それより小さな病変が存在する可能性はある。肝切除後の残肝再発は術前・術中に発見できなかった転移巣が増大した結果である。つまり、Table 1に示されるように肝切除例の40%前後には手術時確認できなかった微小転移が存在していたことを意味する。転移巣の大きさが予後判定因子とならないこともこの問題が関与している。

同時性肝転移の場合、同時切除するか異時切除するかが問題となる。Table 3に示す肝転移の早期診断・早期治療の利点と欠点を参考にして判断してほしい。同時性に大小不同の転移巣が両葉に散在していたり、1cm 前後の小さな転移巣がある場合は、3か月前後経過を見る方がよいと思う。肝門部や右肝静脈近傍にある場合や尾状葉にある場合は待つと切除不能ないしは葉切除となるため、早期切除が良い。

異時性肝転移であっても大腸手術より1年以内であったり、1cm 前後であれば3か月ほど経過を見る。その間に、発見されなかった転移巣が大きくなり、それらを同時に切除できる利点がある。

Fig. 5 Survival after second liver resection



8. 補助療法

肝切除後の残肝再発率は高く (Table 1), それに対する対策が必要である。残肝再発予防として、切除不能肝転移に効果のある肝動注療法が試みられているが¹⁶⁾¹⁷⁾, 使用薬剤や投与法がさまざまであり、その有効性は確認されていない。その理由として、有効性を確認する必要症例数の確保が困難である。肺再発率も高いため肝動注による残肝再発だけを予防してもそれが予後の改善には必ずしも大きな比重を占めてはいない、ことがあげられる。現在、厚生省がん助成金研究 (森班) で肝切除後の予防的肝動注療法の有効性に関し多施設共同研究が行われている。

最近、ドイツで肝切除のみと肝切除 + 5FU 持続肝動注 (5日連続/28日, 6カ月間) の randomized study が行われた¹⁸⁾。226例を分析した時点で肝動注の効果が得られなかったことから、研究を中止している。

9. 再肝切除

残肝再発に対して再肝切除が積極的に行われるようになってきた。国立がんセンターでは1985年から1994年の間に多数回肝切除が46例に行われた。そのうち、初回手術と2回目手術とも国立がんセンターで行われた40例を分析した2回目肝切除は初回手術より癒着剥離などでより困難ではあるが、手術時間、出血量、輸血量では差がなかった。病院死はなく、合併症が6例にみられた。中央値26か月および生存例は全例に2年以上の追跡で、再発は31例 (78%) に確認され、残肝再再発は18例 (45%)、肺再発は11例 (28%) であり、無再発は9例のみであった。3年生存率、5年生存率はそれぞれ42%、28%であった (Fig. 5)。フランスから再肝切除64症例の報告がなされている¹⁹⁾。病院死はなく、合併症も初回手術と変わりなく、また、3年生存

率,5年生存率はそれぞれ60%と41%であり,再肝切除は残肝再発に効果的であると結論している.このように肝切除後残肝再発に対しては積極的な再肝切除にて治癒に持ち込むことができる.

10. おわりに

大腸癌の予後の改善には約1/4に合併する肝転移の治療成績の向上が重要である.世界のトップレベルでは肝転移の約40%に肝切除を行い,その35%に治癒を得ている.つまり,大腸癌肝転移症例の14%は根治できるようになった.今後は,切除不能肝転移や切除が効果的でない肝転移,肝切除後の再発予防に焦点を当て,大腸癌肝転移のさらなる予後の向上や担癌状態でのQOLの改善が目標となる.

文 献

- 1) Weiss L, Grundmann E, Hartveit F et al : Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma : an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150 : 195 203, 1986
- 2) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A : Hepatic metastases from colorectal carcinoma : impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 77 : 1241 1246, 1990
- 3) Wade TP, Virgo KS, Li MJ et al : Outcomes after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system. *J Am Coll Surg* 182 : 353 361, 1996
- 4) Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD et al : Liver resection for metastatic colorectal cancer. *Surgery* 100 : 804 810, 1986
- 5) Ekberg H, Tranberg K, Andersson R et al : Pattern of recurrence in liver resection for colorectal metastases. *World J Surg* 11 : 541 547, 1987
- 6) Scheele J, Stangle R, Altendorf-Hofmann A et al : Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 110 : 13 29, 1991
- 7) Doci R, Genari L, Bignami P et al : One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection : analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 78 : 797 801, 1991
- 8) Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF et al : Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 216 : 493 505, 1992
- 9) Sugihara K, Hojo K, Moriya Y et al : Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 80 : 1032 1035, 1993
- 10) Gayowski TJ, 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
- 11) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al : Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15 : 938 946, 1997
- 12) Rees M, Plant G, Bygrave S : Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 84 : 1136 1140, 1997
- 13) Beckurts KTE, Hoelsher AH, Thorban St et al : Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 84 : 1081 1084, 1997
- 14) Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T et al : Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 86 : 332 337, 1999
- 15) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T et al : Pathological support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 221 : 74 78, 1995
- 16) Wagman LD, Kemeny N, Leong L et al : A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 8 : 1885 1893, 1990
- 17) Curley SA, Roh MS, Chase MS et al : Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Am J Surg* 166 : 743 748, 1993
- 18) Lorenz M, Muller H, Schramm H et al : Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-Fluorouracil and folic acid for liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 228 : 756 762, 1998
- 19) Adam R, Bismuth H, Castanig HD et al : Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 225 : 51 62, 1997

Liver Resection for Colorectal Metastases

Kenichi Sugihara

The Second Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

In order to improve the prognosis of patients with colorectal cancer, it is important to improve the outcome of liver metastases from colorectal cancer which is complicated in 25% of colorectal cancer patients. Liver resection is the most effective treatment and is indicated either when there is no extrahepatic metastases, or when complete removal of all metastatic tumors are confirmed. The 5-year survival rate after liver resection is from 35% to 40% , but recurrent tumors in the liver remnant develop in 40% . The advantage of adjuvant intra-arterial chemotherapy to control recurrence in the liver remnant has not been confirmed. Repeated liver resection shows the same outcome as that of the initial liver resection.

Key words : liver metastases, liver resection colorectal cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 128 - 133 , 2000]

Reprint requests : Kenichi Sugihara The Second Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8519 JAPAN
