

大腸癌肝転移切除後予防的肝動注療法の臨床的意義

東邦大学第1外科

鈴木 康司 渡邊 正志 菊池 誠 長谷部行健
 中崎 晴弘 戸倉 夏木 船橋 公彦 辻田 和紀
 寺本 龍生 小林 一雄

大腸癌肝転移に対する肝切除後の予防的動注療法の意義について検討を加えた。大腸癌肝転移104例のうち原発・肝転移単共に完全切除しえた46例を対象とした。予防的動注群18例と非動注群28例で生存率を比較すると有意に予防的動注群が予後良好であった。予防的動注群の無再発生存率は良好な傾向にあり、残肝再発をきたした症例でも予防的動注群で残肝再発までの期間が有意に延長していた。また、肝切除後の残肝・肺再発率はほぼ同等であったが、肝切除後の初回再発様式で予防的動注群のすべてが根治可能再発であったのに対し、非動注群では根治困難再発または肝門部リンパ節+残肝再発が多く再肝切除率が低下していた。その他、残肝再発例のCEA doubling timeは動注療法によって有意に延長した。以上より大腸癌肝転移切除後の予防的動注療法は、腫瘍の発育速度・再発量を抑え、残肝再発までの期間を延長させ、結果的に再肝切除率を高めることが示唆された。

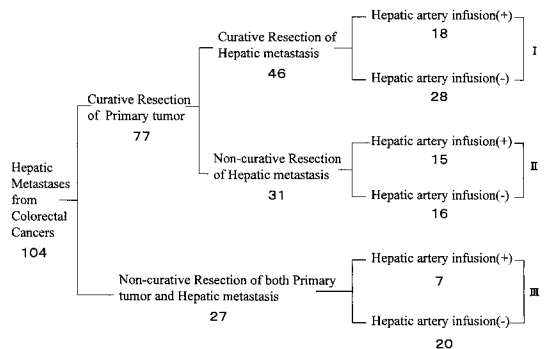
はじめに

大腸癌肝転移は全大腸癌の約20~30%に発生し^{1)~3)}予後を不良にしている。大腸癌肝転移に対しては積極的に肝切除が施行され、比較的良好な成績が報告^{4)~12)}されているが、肝切除後の残肝再発が高率^{1)~12)}であり、残肝再発の抑制が临床上急務である。われわれの教室では1988年から大腸癌肝転移症例の肝転移巣切除後に積極的に予防的肝動注療法を施行してきた。今回、予防的動注療法施行例の成績を非動注例と比較して検討した。

1. 対象および方法

当教室で1988年から1998年12月までの11年間で経験した大腸癌肝転移症例104例を対象とした。そのうち原発大腸癌にCur B以上の切除が行われ、肝以外に転移巣がなく、組織学的に肝切離面に癌巣の露出が認められなかった症例46例を完全切除群とした。大腸癌肝転移症例104例を原発巣・肝転移巣完全切除群46例(I群)、原発巣完全切除・肝転移巣不完全切除群31例(II群)、原発巣・肝転移巣不完全切除群27例(III群)に分けて生存率を算出した(Fig. 1)。ついで原発巣・肝転移巣ともに完全切除したI群を肝切除後に予防的動注療法を施行した群(以下、予防的動注群)と施行し

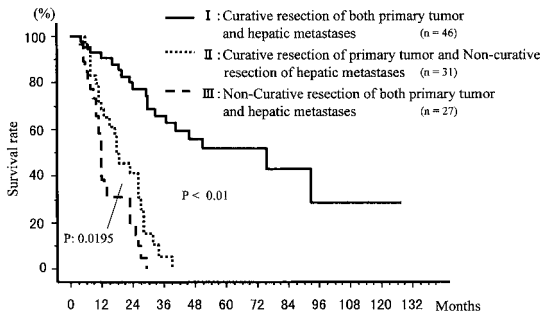
Fig. 1 Summary of patients



なかった群(以下、非動注群)に分けて検討した。予防的動注療法は年代によって推移したが、1991年までは5FU 250~500mg one shot/Wが主流であったが、その後は5FU 1,000mg/m²/5hr/2Wであった。投与期間は原則として肝切除後1年とし、再肝切除不能な残肝再発を経過中認めた場合には延長した。肝動脈へのカテーテルの留置方法は当初は大腿動脈経由の固有肝動脈への投げ込み法であったが、1992年以後は胃十二指腸動脈をcoilingしてカテーテル側孔を固有肝動脈に一致させた。カテーテルは全例鼠径部の皮下埋め込み式リザーバーに接続した。カテーテルの留置時間・化学療法の開始時期は同時性・異時性ととも患者の状態が安定し、同時性の場合、原発巣の病理結果で根治

< 1999年9月22日受理 > 別刷請求先: 鈴木 康司
 〒143 8541 東京都大田区大森西6 11 1 東邦大学
 第1外科

Fig. 2 Survival rate of patients



度が判明する肝転移巣切除後約2週間とした。腫瘍マーカー、腹部CT/USは1/3Mに測定・施行し外来follow upとした。CEA doubling timeは手術後日数をX軸、CEA値の対象をY軸とする片対数グラフ上に計算値をプロットし、その回帰式を求め相関関係 $r=0.8$ 以上の相関関係が得られた症例を対象とした。CEA doubling timeはその値の分散を矯正するために得られた回帰式の角度を用いた。累積生存率の計算はKaplan-Meier法で行いGeneralized Wilcoxon testで有意差検定を行い $p<0.05$ をもって有意差ありとした。また、2群間のノンパラメトリック検定にはMann-WhitneyのU検定を用い $p<0.05$ をもって有意差ありとした。多変量解析は重回帰分析を用いて $p<0.05$ をもって有意差ありとした。なお、各因子の検定には χ^2 検定またはt検定を用いた。臨床病理学的事項に関し

ては大腸癌取扱い規約第6版¹³⁾に準じて記載した。

II. 成績

1. 治癒度別生存率

累積生存率はI群>II群>III群の順で有意差をもってI群が良好であった。特にI群・II群間のp値がII・III群間と比較してより小さかった。I群の2年生存率は77.2%、5年生存率51.7%、10年生存率28.7%であった(Fig. 2)。

2. 完全切除群の背景因子

予防的動注群は18例で男性が14例と多く平均年齢は63.8歳、原発巣は結腸癌11例、直腸癌7例、原発巣転移リンパ節数は0個が7例と最も多かった。原発巣のDukes分類はAが4例、Bが3例、Cが11例であった。肝転移時期は同時性転移が7例・異時性転移が11例、肝転移程度はH1が11例・H2が7例であり切除法は部分切除が最も多かった。動注平均期間は16.8か月、動注平均総5FU量は $25,653 \pm 15,164$ mgであった。観察期間中央値は45.5か月であった。非動注群は28例で男性17例・女性11例、平均年齢60.9歳、原発巣は結腸癌12例・直腸癌16例、原発転移リンパ節数は0個が11例と最も多かった。肝転移時期は同時性転移が15例・異時性転移は13例、肝転移程度はH1が24例・H2が4例、切除法は部分切除が19例と最も多かったが両群間に有意差はみられなかった。観察期間中央値は25.5か月であった(Table 1)。

3. 完全切除群での肝切除後動注有無別生存率

原発巣・肝転移巣完全切除群を肝切除後に予防的肝

Table 1 Characteristics of radical resection in both site (primary & liver)

	Hepatic artery infusion (-)	Hepatic artery infusion (-)	
number of cases	18	28	
sex	male : 14 female : 4	male : 17 female : 11	n.s
median age	63.8	60.9	n.s
location	colon : 11 rectum : 7	colon : 12 rectum : 16	n.s
number of metastatic LNs	0 : 7, 1-2 : 6, 3- : 5	0 : 11, 1-2 : 7, 3- : 10	n.s
Dukes' staging	A : 4, B : 3, C : 11	A : 3, B : 4, C : 21	n.s
time of hepatic metastases	synchronous : 7, metachronous : 11	synchronous : 15, metachronous : 13	n.s
degree of hepatic metastases	H1 : 11, H2 : 7	H1 : 24, H2 : 4	n.s
hepatic resection	partial : 9, segmentectomy : 7, lobectomy : 2	partial : 19, segmentectomy : 5, lobectomy : 4	n.s
median time of infusions	16.8month	-	
median volume of infusion (5FU)	25,653mg	-	
median follow up (month)	45.5	25.5	n.s

LN : Lymph Node

Fig. 3 Survival rate of curative cases

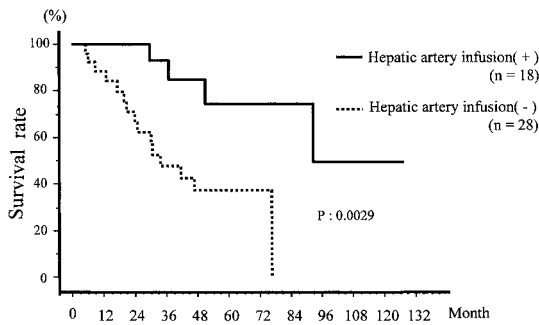
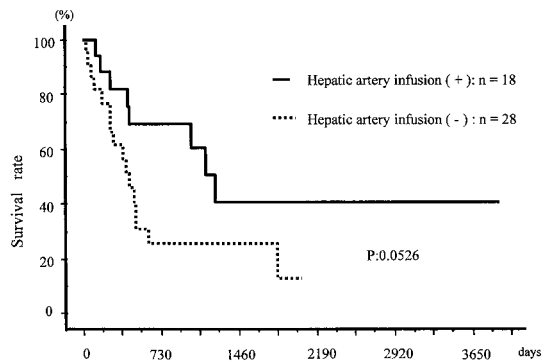


Fig. 4 Recurrent free survival rate of curative cases



動注を施行有無別に予後を検討したところ、有意差をもって予防的動注群が非動注群よりも良好であった。予防的動注群の2年生存率は100%、5年生存率は74.5%、10年生存率は49.7%であり、非動注群の2年生存率は62.1%、5年生存率は37.2%であった (Fig. 3)。完全切除群の各因子を3年生存の有無を指標に重回帰分析すると予防的肝動注療法に有意差を認めた (Table 2)。しかし、4年、5年生存では有意差を予防的肝動注療法に認めなかった。

4. 完全切除群の無再発生存率

予防的動注群は非動注群と比較して無再発生存率に有意差は認めなかったが、良好な傾向にあった (Fig.

4)。

5. 完全切除群の肝切除後再発について

完全切除群46例のうち術後経過の詳細が判明した44例で初回再発について検討した。再発は腫瘍マーカー、腹部CT/USにて診断した。残肝再発率は肝転移切除全症例中、予防的動注群38.8%、非動注群53.6%であった。再発部位別に検討すると残肝および肺単独再発率で両群間に大きな相違は認められないが、予防的動注群と比較して非動注群に残肝+他臓器再発(特に肝門部リンパ節)が多く認められた (Table 3)。

6. 残肝単独再発症例の背景因子

Table 2 P-value of multiple regression analysis in curative cases

End-point	3 years survival
Number of cases	41
Degree of hepatic metastasis (1st)	0.338877
Age	0.989039
Sex	0.57671
Location of primary cancer	0.563935
Depth of invasion (primary)	0.74894
Differentiation (primary)	0.198865
Number of metastatic LNs (primary)	0.697
Degree of pathological lymphoid invasion (primary)	0.16229
Degree of pathological vascular invasion (primary)	0.410334
Dukes classification (primary)	0.742109
Opportunity of hepatic metastasis	0.686689
Method of 1st hepatectomy	0.471295
2nd hepatectomy	0.537539
Hepatic artery infusion chemotherapy	0.026404

Table 3 Location of the first recurrence after hepatic resection

1st recurrent site	Hepatic artery infusion (+) (n=9)	Hepatic artery infusion (-) (n=20)
Liver	5 (27.7%)	8 (28.6%)
Liver + hepatic hilus LN	0	4
Liver + local	0	1
Liver + peritoneum	1	1
Liver + lung	1	1
Lung	2	4
Local	0	1

LN : Lymph Node

Table 4 Characteristics of hepatic recurrences after hepatic resection

	Hepatic artery infusion (+)	Hepatic artery infusion (-)	
number of cases	5	8	
sex	male : 5 female : 0	male : 4 female : 4	p<0.01
median age	65.4	58.1	n.s
location (primary)	colon : 3 rectum : 2	colon : 2 rectum : 6	n.s
depth of invasion (primary)	ss / a1 : 5	ss / a1 : 5, a2 : 3	n.s
level of dissection (primary)	all D2	all D2	n.s
time of hepatic metastasis	synchronous : 0 metachronous : 5	synchronous : 5 metachronous : 3	p<0.05
degree of hepatic metastasis	H1 : 4, H2 : 1	H1 : 6, H2 : 2	n.s
hepatic resection	partial : 2 segmentectomy : 3	partial : 5 segmentectomy : 1 lobectomy : 2	n.s

完全切除群のうち、肝切除後に残肝単独再発をきたした症例は予防的動注群5例、非動注群8例であった。予防的動注群は全て男性であったが、非動注群は男女共に4例ずつであった。平均年齢は動注群65.4歳、非動注群58.1歳、大腸癌原発巣の部位は動注群が結腸に多かったが非動注群は直腸が多かった。原発巣深達度は動注群は全例ss/a1であり非動注群はss/a1 5例・a2 3例であった。郭清度は全例D₂以上で、肝転移時期は動注群が全例異時性、非動注群は同時性5例、異時性3例であった。初回肝転移程度は動注群でH1/4例・H2/1例、非動注群はH1/6例・H2/2例であった。肝切除術式は動注群で部分切除2例・外側区切除3例、非動注群では部分切除5例、外側区切除1例・右葉切除2例であったが性差と肝転移発見時期に差がみられたが他の因子においては差を認めなかった (Table 4)。

7. 残肝単独再発症例の残肝再発までの期間

残肝単独再発症例の初回肝切除から残肝再発までの期間を動注群と非動注群で Mann-Whitney の U 検定を行ったところ、症例数が少ないが有意差をもって動注群のほうが延長していた (Fig. 5)。

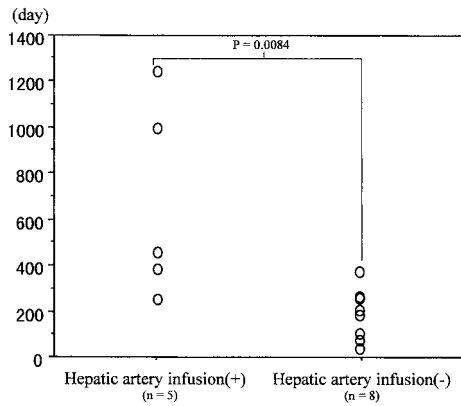
8. 残肝単独再発症例の CEA doubling time

残肝単独再発症例で残肝のみに再発した期間を限定し CEA doubling time を測定した。ただし、非動注群の2例は CEA 値の測定回数不足のため CEA doubling time の測定が困難であったため除外した。Mann-Whitney の U 検定を行ったところ、非動注群に比べ動注群に CEA doubling time の有意な延長を認めた (Table 5)。

9. 残肝単独再発様式について

残肝単独再発症例で再発様式を検討した。再発様式は残肝再発巣の切除が curative にできるか、あるいは non-curative または non-resectable になるかの予想を

Fig. 5 The interval between 1st recurrence and hepatectomy in the residual liver



画像診断上で行い、この3つを再発様式の種類とした。Non-curativeはH₂症例で肝静脈分岐部・下大静脈・肝門部広範囲浸潤例、残肝容量過小例とし、non-resectableはH₃症例とした。再発様式は残肝再発例では根治可能再発は予防的動注群では100%であったのに対して、非動注群は37.5%であった。非動注群では再肝切除が困難な再発・切除不能再発が合わせて62.5%と予防的動注群と比較して著明に多かった。残肝単独

再発に対する再肝切除率は手術の承諾が得られなかった動注群1例を除き、動注群80%、非動注群25%と動注群が高かった (Table 6)。

III. 考 察

大腸癌肝転移は全大腸癌の約20~30%に発生し、予後を左右する重要な因子である。現在、大腸癌肝転移に対しては肝切除が第1選択であり、良好な成績をおさめている¹⁾²⁾。しかし、肝切除後の再発様式のうち、残肝再発も多く肝切除後の予防・治療はきわめて重要である。大腸癌肝転移切除後の残肝再発率(残肝+他臓器再発含む)は全肝転移切除症例中、杉原ら¹¹⁾は28.8%と報告し、諸家の報告¹⁾²⁾³⁾でも29~69%となっている。われわれの結果も動注群38.8%、非動注群53.6%とほぼ諸家の報告に一致した。再発様式については全再発症例中、Nordlingerら¹¹⁾は残肝単独再発が41%、残肝+他臓器再発が26%、肝外単独再発が33%と報告し、Bozzettiら¹⁴⁾は39.3%、17.9%、42.9%と報告し、Butlerら⁹⁾は全て33.3%と報告している。われわれの結果は表に示さなかったが全再発症例中、残肝単独再発は動注群55.6%、非動注群40%、残肝+他臓器再発は動注群22.2%、非動注群35%、肝外単独再発は動注群22.2%、非動注群25%であり高橋ら¹⁵⁾の報告とほぼ一致した。動注の有無で比較すると残肝単独再発は動注群のほう

Table 5 CEA doubling time of residual hepatic recurrence (days)

Hepatic artery infusion (+) (n=5)		Hepatic artery infusion (-) (n=6)	
case 1	43.0	case 1	30.1
case 2	75.3	case 2	33.5
case 3	75.3	case 3	37.6
case 4	100.3	case 4	37.6
case 5	150.5	case 5	43.0
		case 6	100.3

P<0.05

Table 6 Hepatic recurrent pattern following hepatic resection

Resectability of recurrent hepatic metastases	Hepatic artery infusion (+) (n=5)	Hepatic artery infusion (-) (n=8)
Curative	5/5 (100%)	3/8 (37.5%)
Non-Curative	0/5 (0%)	1/8 (12.5%)
Non-resectable	0/5 (0%)	4/8 (50%)
Second hepatectomy	4/5 (80%)	2/8 (25%)

が多いが、その再発パターンは全例再切除可能なものであった。また、残肝 + 他臓器再発のうち、動注群に肝門部リンパ節再発が認められなかったのに対して、非動注群では7例中4例(57.1%)に認められた。肝門部リンパ節は肝外転移と考慮しており、当施設でも切除の適応とはしていない。動注群に肝門部リンパ節転移を認めなかったことは、動注が残肝再発からの肝門部リンパ節転移を抑制したと考えられた。再肝切除の適応となる残肝単独再発率は文献^{9)~12)}上33~54%であり、再肝切除率は施設によって手術適応の相違もあるが、当教室の動注群80%は成績良好と思われる。また、再肝切除に影響する因子として腫瘍因子以外に残肝容量がある。杉原ら¹⁰⁾は部分切除で28.8%、安井ら¹⁶⁾は系統的切除で29.6%の残肝再発率であったと報告している。今回われわれは、予防的動注療法を施行したことにより残肝再発率、残肝再発量、肝門部リンパ節転移に抑制効果が認められた。この結果、初回肝切除が葉切除以上の系統的切除でなければ残肝容量をできるだけ確保でき、再肝切除率を上げられたと思われた。また、従来よりCEA doubling timeはtumor doubling time(腫瘍増殖速度)に相関すると報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。今回、動注群で有意にCEA doubling timeが延長していたことは、予防的肝動注療法によって肝転移巣の発育速度が遅くなったと考えられた。しかし、残肝再発に対する予防的肝動注の詳細を検討した報告はいまだない。今回の検討により、大腸癌肝転移症例に対して切除後の予防的肝動注療法を行うことにより予後が改善されることが示唆された。今回の検討は、retrospectiveな解析であり、患者の割付や動注レジメンの統一に問題がある。今後は多施設共同のprospectiveなrandomized studyが必要と考えられた。さらに症例を重ねるとともに薬剤の選択ならびに投与方法についても検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Scheele J, Stangl R, Althendorf A: Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 77: 1241-1246, 1990
- 2) 杉原健一: 転移性肝癌の診断と治療。消病セミナー 61: 167-181, 1995
- 3) August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT et al: Hepatic resection of colorectal metastases: influence of clinical factors and adjuvant intraperitoneal 5-FU via Tenckhoff catheter. *Ann Surg* 201: 210-218, 1985
- 4) Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD et al: Liver resection for metastatic colorectal cancer. *Surgery* 100: 804-810, 1986
- 5) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 100: 278-288, 1986
- 6) 奥山和明, 栗野友太, 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
- 7) 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とくに治療について。日本大腸肛門病会誌 46: 746-750, 1993
- 8) 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷宜皓: 大腸癌肝転移の治療: 治療法の選択部分肝切除。肝胆膵 37: 619-625, 1998
- 9) Butler J, Attiyeh FF, Daly JM et al: Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 162: 109-113, 1986
- 10) 杉原健一, 北條慶一, 森谷宜皓ほか: 大腸癌肝転移の外科治療。日消外会誌 24: 1147-1151, 1991
- 11) Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R et al: Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 205: 256-263, 1987
- 12) Holm A, Bradley E, Aldrete JS: Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. Morbidity, mortality, and pattern of recurrence. *Ann Surg* 209: 428-434, 1989
- 13) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約 第6版。金原出版, 東京, 1998
- 14) Bozzetti F, Bignami P, Morabito A et al: Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. Rationale for a multimodal approach. *Ann Surg* 205: 264-270, 1987
- 15) 高橋慶一, 森 武生, 高橋 孝: 大腸癌肝転移切除後持続肝動注療法の効果 第1報。癌と治療 21: 2165-2168, 1994
- 16) 安井健三, 加藤知行: 大腸癌肝転移の治療治療法の選択。系統的肝切除(広範囲)。肝胆膵 37: 613-618, 1998
- 17) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一ほか: 腫瘍マーカーを用いた肝転移巣の発育速度とその臨床的意義。日消外会誌 18: 927-931, 1985
- 18) 横溝 肇, 加藤博之, 遠藤俊吾ほか: 大腸癌異時性肝転移におけるCEA doubling timeの臨床的意義。日本大腸肛門病会誌 52: 305-309, 1999

Evaluation of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy after
Hepatectomy for Colorectal Hepatic Metastases

Yasushi Suzuki, Masashi Watanabe, Makoto Kikuchi, Yukitake Hasebe,
Haruhiro Nakazaki, Natsuki Tokura, Kimihiko Funahashi Kazunori Tsujita,
Tatsuo Teramoto, and Kazuo Kobayashi
First Department of Surgery, Toho University School of Medicine

The significance of hepatic artery infusion chemotherapy after hepatectomy for hepatic metastases of colorectal carcinoma was analyzed. From 1988 to 1998, 104 patients with liver metastases were examined. In 46 cases, who had undergone surgical curative resection of both colorectal carcinoma and liver metastases, two groups were analyzed : group I (18 cases) underwent hepatic artery infusion chemotherapy after hepatectomy, and group II (28 cases) underwent hepatectomy alone. The cumulative 5 year survival rate was significantly better in group I than group II. No statistical difference was noted in disease-free survival rates between the two groups. In hepatic recurrent cases, the interval between recurrence and hepatectomy was significantly longer in group I than in group II. In group I, the initial hepatic recurrence was removable in all cases, but in group II, many cases were nonresectable and associated with lymph node metastases in the hepatic hilus. In the hepatic recurrent cases, the carcinoembryonic antigen doubling time was significantly longer in group I than in group II. These findings suggest that hepatic artery infusion chemotherapy after hepatectomy impedes tumor growth, prolongs the interval between hepatic recurrence, and reduces the volume of hepatic recurrence.

Key words : hepatic metastases from colorectal cancer, residual hepatic recurrent, hepatic artery infusion chemotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 169 175, 2000]

Reprint requests : Yasushi Suzuki First Department of Surgery, Toho University School of Medicine
6 11 1 Ohmori-nishi, Ohtaku, Tokyo, 143 8541 JAPAN
