

大腸癌肝転移に対する適切な切除術

横浜市立大学第2外科

田中 邦哉 渡会 伸治 大田 貢由 藤井 義郎
永野 靖彦 遠藤 格 関戸 仁 嶋田 紘

大腸癌肝転移切除後の残肝再発機序の検討から至適術式を考察した。肝転移切除後の残肝再発危険因子は、tw 陽性 ($p < 0.01$)、術後肝動注非施行 ($p < 0.01$) であった。一方、再肝切除後の再々発危険因子は、tw 陽性 ($p < 0.05$)、非系統切除 (1 区域未満) ($p < 0.05$) であった。再発、再々発形態を両葉多発 (多発)、切離面より離れた部位 (遠隔)、切離面近傍 (近傍) に分類すると、再発例では多発が 47.4% と多く、再々発例では近傍が 50.0% と多かった。転移成立最小径を 100μ と仮定し、再発腫瘍径と Doubling time から、転移成立時期を類推すると、原発巣切除後が、再発例では 7.5% であったのに対し、再々発例では 64.3% と高率であった。以上の結果より、残肝再発は主に原発巣由来の多発再発が多いため、初回切除は tw を確保した肝実質温存手術にとどめる。一方、再々発では肝転移巣由来の近傍再発が多くなるため、再肝切除は tw を確保した 1 区域切除以上の系統切除が望ましい。

緒 言

大腸癌肝転移に対する肝切除は唯一、治癒の期待できる治療法である。しかし、肝切除後の残肝再発率は 30 ~ 60%^{1)~4)} と高率である。このため残肝再発の予防とその治療を確立させることが治療成績の向上には必要である。

残肝再発の成立には、肝切除の際、潜在性に存在する原発巣に由来した occult metastases の顕在化、あるいは肉眼的肝転移巣に由来する satellite focus の顕在化といった 2 通りの経路が存在する⁵⁾。

このため肝切除に際しては、これら再発機序を念頭に置いた術式を選択しなければならない。

そこで今回、肝転移切除後の残肝再発機序を検討し、適切な切除術式を考察した。

対象と方法

1992年1月より1998年12月までに治癒的肝切除を施行した106例を対象とした。このうち切除後2年以上経過した80例で、残肝再発の有無および残肝再々発の有無で臨床病理学的因子 (転移個数, H 程度, 転移時期, 最大腫瘍径, 安井ら⁶⁾の肉眼型分類, 肝転移巣周囲の脈管侵襲 (原発肝癌取扱い規約⁷⁾の vp, vv, im, b に相当), doubling time (DT), 肝切除術式, surgical margin (tw), 術後予防的肝動注, 門注の有無など) を

比較し、再発危険因子を明らかにした。再発例では、再発部位、個数により再発形態を分類し、さらに再発巣の由来を DT により時間学的に類推した。これら再発危険因子、再発形態、類推される再発巣の由来をもとに至適切除術式を検討した。

DT による解析には、原則として CEA-DT を用い、CEA 非上昇例では CT 上の腫瘍径の経時的推移から算出した腫瘍 DT を用いた。DT は藤井の報告⁸⁾に準じて算出した。

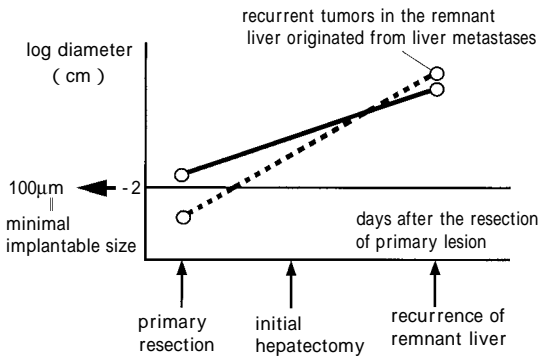
転移成立の最小単位は 100μ と仮定した⁸⁾。再発・再々発時の腫瘍径から DT を用いて解析した原発巣切除時の類推腫瘍径が 100μ 以上の病巣は、原発巣手術時、すでに肝転移が存在していたものであり、原発巣、肝転移巣由来のいずれもが考えられる再発巣と仮定した。一方、原発巣切除時の類推腫瘍径が 100μ 未満になる病巣は、原発巣切除後に転移した肝転移巣由来の再発と仮定した (Fig. 1)。

なお、肝切除は、原則として系統、非系統にこだわらず、切離面に腫瘍が露出しない術式を選択した。また、切除後の予防的肝動注は Seldinger 法で留置したポートより 5FU 1,500mg を 24 時間持続投与し、これを週 1 回、計 8 回行うことを目標とした。予防的肝動注施行中、日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準⁹⁾の副作用の記載様式にしたがった Grade 3 以上の副作用が認められた場合、あるいは胃十二指腸潰瘍を併発した場合、投与中止とした。

< 2001年3月28日受理 > 別刷請求先: 田中 邦哉
〒236 0004 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学医学部第2外科

Fig. 1 Calculated diameter of remnant liver metastases at the time of resection of the primary lesion

The continuous line shows the growth of tumor whose size is calculated to be 100 μ m or more in diameter at the time of the primary resection, the broken line shows the tumor ; less than 100 μ m in diameter suggesting that this recurrent tumor originates from liver metastasis, not from the primary colorectal tumor.



生存率, 再発率の検討は Kaplan-Meier 法, generalized Wilcoxon 検定を用い, 病理因子の比較は student-t 検定により解析し, それぞれ $p < 0.05$ をもって有意と判定した.

結 果

1. 再発危険因子

(1) 残肝再発

残肝再発は106例中41例, 38.6%に認められ, 5年累積残肝無再発率は47.5%であった (Fig. 2).

再発危険因子は, 腫瘍側因子では転移個数, H 程度を除き, 転移時期, 最大腫瘍径, 安井ら⁶⁾の肉眼型分類, 肉眼的肝転移巣周囲の脈管侵襲の有無で差はなかった. 一方, DT では45日未満のものは45日以上に比較し再発率は高率であった. 治療側因子では肝切除術式 (系統・非系統) で差は認めないものの, tw が5mm 未満の切除では5mm 以上に比較し再発率は高率であり, また術後予防的肝動注の5FU 総投与量が5g 未満あるいは肝動注非施行の症例では5g 以上に比較し高率であった (Table 1). なお, 再発が原因で予防的肝動注を中断し, 5FU 総投与量が5g 未満となった症例はなかった.

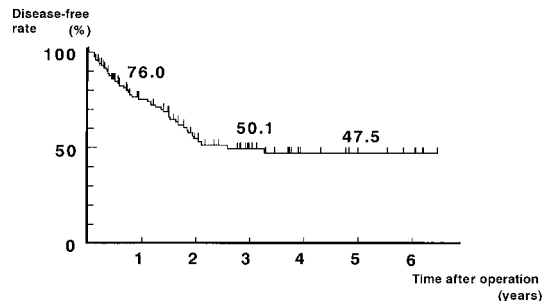
(2) 残肝再々発

残肝再発41例中, 再肝切除を14例に施行した. 再肝切除後の残肝再々発は4例, 28.6%で認められ, 再肝切除後5年累積残肝無再発率は60.6%であった (Fig. 3).

先の残肝再発例の検討と同様に臨床因子別に残肝

Fig. 2 Disease-free rate of remnant liver after hepatectomy (n = 106)

5-year-disease-free rate of remnant liver after initial hepatectomy was 47.5%.



再々発率を比較し, 再々発の危険因子を検討した. 再々発率は個数, 最大腫瘍径, 安井らの肉眼型, 転移巣周囲の脈管侵襲の有無で差は認めず, 切除後の肝動注施行の有無でも差はなかった. 一方, tw が5mm 未満の切除では5mm 以上に比較し高率であり, 非系統的切除例では系統切除に比較し高率であった (Table 2).

2. 再発形態

(1) 残肝再発

残肝再発形態を再発部位, 個数により3型に分類した. すなわち, 再発巣を両葉に4個以上認めるものを多発再発, 4個未満で切除部位より1垂区域以上離れた部位に再発したものを遠隔再発, 切除断端あるいは隣接区域に再発したものを近傍再発と定義すると, 不明3例を除き, 多発が38例中18例47.4%とほぼ過半数を占め, 近傍は12例, 31.6%であった. このうち tw が5mm 未満の25例に限った検討でも近傍が40.0%と若干多くはなるものの, 多発あるいは遠隔がそれぞれ48.0%, 12.0%と過半数を占めていた (Table 3).

(2) 残肝再々発

残肝再々発4例の再発形態は, 2例が近傍, 1例が近傍と遠隔の併存, 1例が多発であった. 全例 tw は5mm 未満であり, 切除術式はいずれも部分切除であった.

一方, 再々発を認めなかった6例は1例を除き全例 tw は5mm 以上であり, 再発巣の切除術式はいずれも1区域以上の系統的切除であった.

3. 時間学からみた転移巣の由来

DT により再発巣の転移成立時期を検討し, 再発巣の由来を類推した. 原発巣切除の際の腫瘍径が100 μ m 未満であったものは再発29例67病巣では7.5%のみであったのに対し, 再々発4例14病巣では64.3%と高率

Table 1 Prognostic factor of remnant liver recurrence

variables	number	disease-free rate			Kaplan-Meier p-value	
		1(year)	3	5		
Types	synchronous	41	61.1	38.5	35	N.S.
	metachronous	39	81.4	52.0	52	
Diameter	< 20 mm	24	78.8	44.9	38.5	N.S.
	20 50 mm	38	72.6	49.1	49.1	
	50 mm <	18	55.9	35.0	35.0	
Number	2	50	83.2	57.8	57.8	< 0.01
	3	30	51.0	25.0	18.8	
H-factor	1	46	79.3	49.9	49.9	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> < 0.05 </div> < 0.01
	2	24	74.4	45.5	37.9	
	3	10	23.3	23.3	23.3	
Vascular permeation	(+)	26	76.2	57.8	57.8	N.S.
	(-)	38	72.2	37.5	37.5	
Yasui 's classification	CN	28	67.3	35.7	35.7	N.S.
	SN	41	77.0	52.3	52.3	
Doubling time	45(days)	14	35.7	21.4		< 0.01
	45 <	27	84.3	51.2	40.9	
Tumor free margin	5(mm)	45	81.9	66.7	66.7	< 0.01
	< 5	35	56.7	15.5	10.3	
Hepatectomy procedure	systematic	25	62.4	51.4	51.4	N.S.
	limited	55	74.4	43.1	40.0	
HAI	5FU 5 g	38	86.8	67.8	67.8	< 0.01
	< 5FU 5 g	42	55.4	20.2	15.2	
PVI	(+)	18	82.2	21.7	21.7	N.S.
	(-)	62	68.0	51.3	48.1	

(*) Vascular permeation :

factors of vp, vv, im, and b according to the general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer

CN : confluent nodular types

SN : simple nodular types

HAI : hepatic arterial infusion of 5-FU

PVI : infusion of 5-FU via portal vein

であった (Fig. 4).

考 察

大腸癌肝転移の治療成績は、転移巣の積極的な切除により著しく向上したが、系統切除か部分切除かの術式に関しては、一定した見解が得られていない。

一般に、肝切除後の残肝再発には原発巣に由来した病巣の遺残と、肝転移巣から肝内転移性に散布された

病巣の遺残の 2 通りの経路があると推測される⁵⁾。临床上、再発経路の鑑別は困難であるが、治療成績向上のためには、これら再発機序を考慮した術式の選択が必須である。

そこで本論文では、再発形態および時間学的解析により、再発機序を類推し、適切な切除術式を考察することを目的とした。

術式に関する一般的な考え方は、可能な限り解剖学的切除を行い十分な切除断端を確保すべきであるとするもの^{10)~12)}と、部分切除を基本とし、断端は陰性であればよく切除断端までの距離はこだわらないとするもの¹³⁾の2通りに大別される。

系統的切除およびtwの確保は、肉眼転移巣周囲の微小転移などの局所進展因子を確実に切除すること¹⁴⁾

を根拠としており、部分切除は、肝転移では経門脈的な肝内散布がないこと¹⁵⁾、断端再発が低率であること¹⁶⁾、および多発転移例に対する切除適応拡大¹⁵⁾を根拠としている。

残肝再発危険因子に関する今回の検討では、治療側因子としてtw5mm未満の肝切除、術後予防的肝動注非施行が再発危険因子に挙げられたが、系統切除施行の有無では再発率に差はなく、肝転移巣周囲の脈管侵襲の有無でも差は認めなかった。

tw 5mm 未満の肝切除が再発の risk factor であった理由として、tw 不足により肉眼転移巣周囲の微小転移が高率に遺残したことが挙げられる。教室の先の微小転移巣に関する検討¹⁷⁾でも、肝転移の50%以上で転移巣から最大約3cmの範囲にわたり微小転移が確認された。すなわち、この結果からは再発機序として肝転移からの肝内散布が否定できない。

しかし、再発がtw不足により転移巣周囲の微小転移に由来する場合、切離面近傍再発が高率と予想されるが、実際には近傍再発は多発再発より少なく、twが5mm未満の症例に限った検討でも低率であった。

さらに、経門脈性の肝内散布に由来する再発には系

Fig. 3 Disease-free rate of remnant liver after second hepatectomy (n = 14)
5-year-disease-free rate of remnant liver after second hepatectomy for the residual liver recurrence was 60.6%.

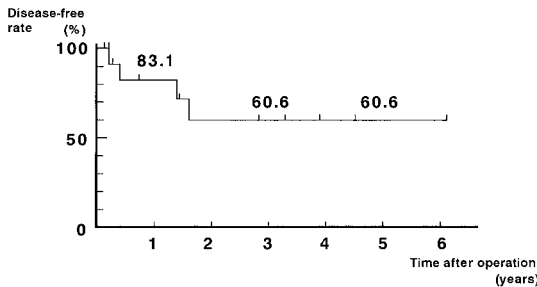


Table 2 Prognostic factor of remnant liver recurrence after second hepatectomy

variables	number	disease-free rate			Kaplan-Meier p-value
		1(year)	3	5	
Vascular permeation (+)	1	100.0	0.0	0.0	N.S.
(-)	5	60.0	40.0	0.0	
Yasui 's classification CN	6	83.3	50.0	0.0	N.S.
SN	2	50.0	50.0	0.0	
Tumor free margin ≥ (mm)	5	100.0	100.0	100.0	< 0.01
< 5	5	60.0	20.0	0.0	
Hepatectomy procedure systemic	5	100.0	100.0	100.0	< 0.01
limited	5	60.0	20.0	0.0	
HAI 5FU 5 g	5	60.0	30.0	0.0	N.S.
< 5FU 5 g	5	100.0	80.0	80.0	

(*) Vascular permeation : factors of vp, vv, im, and b according to the general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer
CN : confluent nodular types
SN : simple nodular types
HAI : hepatic arterial infusion of 5-FU

Table 3 Pattern of recurrence

	multiple	far	near
total cases(n = 38)	47.4(%)	21.1	31.6
tw-positive cases (n = 25)	48.0	12.0	40.0

(*) multiple : multiple recurrence in bilateral lobes
 far : recur at one segment far from the resected surface
 near : recur near the resected surface
 tw-positive : surgical margin < 5mm

統的切除が有効であるが、今回の検討では切除術式で再発率に差はなかった。転移巣周囲の脈管侵襲の有無でも差はなく、これらの結果は再発に肝内散布の関与が少ないことを示唆すると思われた。

転移可能な最小腫瘍径を100 μ 以上とし、DTを用いて時間学的に検討した結果でも同様であり、原発巣切除の際には100 μ 未満であり原発巣切除以降に100 μ となる再発巣、すなわち肝転移巣から転移したものは少数であり、ほとんどは原発巣切除以前に、転移が形成されていた。

ちなみに、現時点で転移可能な最小単位を明らかにすることは困難である。高橋らは¹⁹転移形成最小単位を2⁵個 \times 10 μ と仮定しているが、今回100 μ と設定した理由は、教室の先の微小転移の検討¹⁷⁾で確認された最小のものが100 μ であったことによる。

以上の結果より、残肝再発の主な成立機序は原発巣に由来する遺残病巣の顕在化であると推測された。

したがって、初回転移に対する肝切除術式として、twを追求した系統切除を行ったとしても、過半数の症例では残肝再発の危険性が高いと判断された。

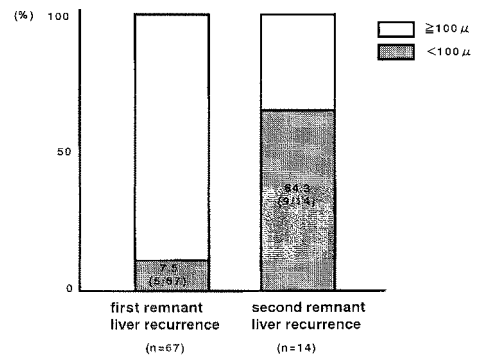
一方、残肝再々発の危険因子に関する検討では初回再発のrisk factorと同様にtw 5mm未満の肝切除に加えて、新たに1区域未満の非系統的切除が挙げられた。一方、術後の予防的肝動注施行の有無は再々発に関与せず、初回に比較し効果が乏しいと判断された。

再々発形態の検討では、再発巣に対し部分切除を行った4例のうち3例がtw不足により、切離面近傍に再々発した。一方、1区域以上の切除を行った症例では1例がtw陽性となったものの、全例無再発であった。

1区域未満の非系統的切除がrisk factorとして挙げられたこと、および再々発形式として切離面近傍再発が多いことから、再々発は初回再発とは異なり、主に

Fig. 4 The rate of the lesions which the diameter were determined to have been less than 100 μ at the time of the primary resection

According to the chronological examination for the on-set of metastasis, the rate of recurrent tumors whose diameter was calculated to be less than 100 μ at the time of the primary resection was higher in the second remnant liver recurrence than in the first remnant liver recurrence (p < 0.01)



肝転移巣からの肝内散布が関与すると考えられた。

DTによる時間学的検討でも、約60%が原発巣切除後に転移が成立したものであった。つまり過半数の再々発は肝転移巣に由来すると思われた。

以上の結果より、初回は再発に対する再肝切除を考慮してtw 5mmを確保した肝実質温存術式を選択し、肉眼的に明らかでない遺残病巣に対して術後肝動注を行うべきであり、再発巣に対しては、twを十分確保した1区域以上の系統的切除を行うべきであると思われた。

文 献

- 1) Nordinger B, Quilinchini MA, Parc R et al : Hepatic resection from colo-rectal liver metastases. Influence on survival of pre-operative factors and surgery for recurrence. 80 cases. Ann Surg 205 : 256-263, 1989
- 2) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al : Resection of the liver for colorectal carcinomametastases : A multiinstitutional study of patterns of recurrence. Surgery 100 : 278-284, 1986
- 3) Fortner JG : Recurrence of colorectal cancer after hepatic resection. Am J Surg 155 : 378-382, 1988
- 4) Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S : Resection of the liver for colorectal carcinomametastases, A multiinstitutional study of long term survivors. Dis Colon Rectum 31 : 1-4, 1988

- 5) Shimada H, Nanko M, Fujii S et al : Treatment strategies for hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Hepatobiliary pancreat Surg* 2 : 116 121, 1995
- 6) Yasui K, Hirai T, Kato T, et al : A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 226 : 582 586, 1997
- 7) 日本肝癌研究会編 : 臨床・病理・原発性肝癌取扱い規約 . 改訂第3版 . 金原出版 . 東京 , 1992
- 8) 藤井正一 : CEA ダブリングタイムからみた大腸癌肝転移の発育 . *横浜医* 45 : 627 635, 1994
- 9) 小山善之, 斉藤達雄 : 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準 . *日癌治療会誌* 21 : 943 953, 1986
- 10) Ekberg H, Trangerg KG, Andersson R et al : Determinations of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 73 : 727 731, 1986
- 11) Registry of Hepatic Metastasis. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases : a multi-institutional study of indications for resection. *Surgery* 103 : 278 288, 1988
- 12) Cady B, Stone MD, McDermott WV Jr et al : Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* 127 : 561 569, 1992
- 13) 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
- 14) Yasui K, Hirai T, Kato T et al : Major anatomical hepatic resection with regional lymph node dissection for liver metastases from colorectal cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2 : 103 107, 1995
- 15) 山本順司, 杉原健一 : 大腸癌肝転移の治療方針 . *消化器科* 23 : 309 315, 1996
- 16) 多淵芳樹, 斉藤洋一 : 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
- 17) Nanko M, Shimada H, Yamaoka H et al : Microscopic colorectal cancer lesions in the liver. *Surg Today* 28 : 707 713, 1998
- 18) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一 : 胃癌肝転移症例の natural history よりみた検討 . *日消外会誌* 16 : 2067 2073, 1987

Suitable Hepatectomy Procedure for the Liver Metastasis of Colorectal Cancer

Kuniya Tanaka, Shinji Togo, Mituyoshi Ota, Yoshirou Fujii, Yasuhiko Nagano,
Itaru Endo, Hitoshi Sekido and Hiroshi Shimada
Department of Surgery II, Yokohama City University School of Medicine

Patterns of residual liver recurrence after hepatectomy were examined to determine suitable hepatectomy for liver metastasis in colorectal cancer. Positive tumor margin and no adjuvant chemotherapy via the hepatic artery (HAI) were risk factors for residual liver recurrence after initial hepatectomy. Positive tumor margin and minor hepatectomy smaller than 1 segmentectomy were risk factors for liver recurrence after a second hepatectomy. Recurrent patterns were classified into 3 types based on the location of recurrent tumors, with multiple recurrence the most common pattern after initial hepatectomy. In contrast, recurrence close to the resected surface was most common for the second hepatectomy. Chronological examination for the onset of recurrence showed that a recurrent tumor originated in the primary colorectal tumor the initial hepatectomy. Conversely, a recurrent tumor occurred from a metastatic liver tumor after the second hepatectomy. We concluded that partial hepatectomy with tumor-free margin followed by postoperative HAI is most appropriate for the first hepatectomy. Segmentectomy or further surgery may be necessary, however, for a second hepatectomy for residual liver recurrence.

Key words : liver metastasis from colorectal cancer, hepatectomy, residual liver recurrence

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 34 : 1289 1294, 2001]

Reprint requests : Kuniya Tanaka Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine
3 9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236 0004 JAPAN