日消外会誌　34（10）：1506～1511，2001年

原　著

大腸癌肝転移切除後予後に寄与する因子の確立とそれに基づく治療戦略

防衛医科大学校第１外科
初瀬　一夫　上野　秀樹　相原　司　大渕　康弘　川原林伸昭
渡辺　覚文　石川　啓一　橋口陽二郎　望月　英隆

目的：大腸癌肝転移切除後の予後規定因子から肝切除に意義ある症例を明らかにすること．**方法**：大腸癌肝転移切除92例を対象とし，予後因子として，1. 原発巣因子；存在部位，主組織型，壁深達度，リンパ節転移，簇出，2. 肝転移巣因子：転移時期，転移個数，存在部位，最大径，3. 治療因子：切除術式，予防的肝動注をとりあげ予後を規定する因子を解析した．つぎにその予後規定因子をもとに階層化モデルを作成しその予後を検討した．**結果**：単変量解析では簇出，壁深達度，リンパ節転移，肝転移時期，肝転移個数，予防的肝動注が有意であった．Stepwise 変数選択法では簇出2，3（簇出陽性），壁深達度 se（a2）以深（壁深達度陽性），同時性肝転移（肝転移時期陽性）の３因子が独立して予後を不良にしていた．これらをふまえ A 群：３因子陰性 or 簇出以外１因子陽性（39例），B 群：簇出陽性 or 他２因子陽性（21例），C 群：簇出かつ他１因子陽性 or ３因子陽性（32例）に階層化した．A，B，C 群の５生率は55.5%，17.5%，0%であった．肝外再発率は A 群に比べ B，C 群で，残肝再発率は A，B 群に比べ C 群で高率であった．３因子陽性では３年以内に全例死亡した．**考察**：大腸癌肝転移に対し簇出，壁深達度，転移時期に基づく階層化から３因子陰性あるいは簇出以外１因子陽性は積極的な切除対象であるが，３因子陽性では何らかの補助療法が確立されない限り切除対象外と考える．

はじめに

大腸癌肝転移に対する最善の治療法は切除であることは広く認識されている．報告によれば肝転移切除後の５年生存率は20～54%である[1)2)]．しかしながらほぼ80%の症例は残肝，局所などに再発をきたす．そのためこれまでに多くの施設でその予後に関与する因子の解析が試みられてきた[3)4)]．それらを検討してみると断端陽性以外はおのおのの因子の予後への関与率に大きな差はなく，原発巣因子，肝転移巣因子，治療因子が複合して予後に関与していることが推察される．これら複合した背景因子からいかなる大腸癌肝転移症例が切除対象に適しているか，また切除後の補助療法はどうすべきか，など大腸癌肝転移に対する治療戦略はいまだ確立されていない．

本研究は教室で経験した大腸癌肝転移切除症例をもとに　1）大腸癌肝転移切除後予後に寄与する因子の解析，2）階層化モデルの作成，3）階層化モデルの予後解析から肝切除に意義を認める大腸癌肝転移症例を明らかにすることを目的としたものである．

対象と方法

対象は1998年12月までに肝切除を施行し，１年以上経過観察しえた92例である．

まず肝切除92例を対象とし予後因子と生存率を検討した．予後因子としては 1. 原発巣因子，2. 肝転移巣因子，3. 治療因子をとりあげた（**Table 1**）．原発巣因子としては腫瘍存在部位（直腸/結腸），主組織型（高分化/高分化以外），壁深達度（ss（a1）以浅/se（a2）以深），リンパ節転移程度１群以下（n0，1）/2群以上（n2，3），簇出軽度（budding0，1）/中等度以上（budding2，3），肝転移巣因子としては転移時期（同時性/異時性），転移個数（3個以上/2個以下），肝転移分布（両葉/片葉），腫瘍径（5cm 以上/5cm 未満），治療因子としては切除術式（系統的/非系統的），肝切除後予防的肝動注（無/有）とした．なお壁深達度，リンパ節転移程度は大腸癌取扱い規約に従い分類した[5)]．簇出（budding：bd）は通常の Hematoxylin and eosin 染色（H-E 染色）で腫瘍先進部において低～未分化な癌細胞が個々に散

＜2001年６月26日受理＞別刷請求先：初瀬　一夫
〒359-8513　所沢市並木3―2　防衛医科大学校第１外科

Table 1 Prognostic indicators for patients undergoing a resection of colorectal liver metastases

Characteristics		Categories	Patients
Primary tumors	Location	Rectum/Colon	49/43
	Histological type	Differentiated type/other	23/69
	Tumor depth	ss(a1)≧/se(a2)≦	59/33
	Involved lymph node	n0, 1/n2, 3	66/26
	Tumor budding	Budding0, 1/Budding2, 3	46/46
Metastases	Time to diagnosis	Synchronous/metachronous	47/45
	Number of metastases	1, 2/3 or more	76/16
	Distribution of metastases	Unilateral/bilateral	72/20
	Maximum diameter	5cm＞/5cm≦	70/22
Treatment	Type of resection	Anatomical/atypical	54/38
	Arterial infusion	No/yes	50/42

在性に，あるいは4～5個以下の細胞が小塊状，索状細胞群を形成して組織間隙へ散布するように認められる所見とした[6]．bd0は簇出を認めないもの，bd1は極めて軽微に認めるもの，bd2は中等度認めるもの，bd3は高度に認めるものとし[7]，共著者の1人が92例全例評価した．転移時期の同時性，異時性に関しては原発巣切除時に肝転移が存在した場合を同時性と定義した．切除術式の系統的切除とは肝癌取扱い規約[8]の1区域切除以上とした．術式は転移巣が表面の場合は部分切除としグリソン鞘や主肝静脈に接している場合は1区域以上の切除とした．大腸癌肝転移切除後の抗癌剤予防的肝動注に関しては残肝再発抑制効果が認められることから[9]，患者の同意のもと原則的に施行してきた．肝動注を施行し得なかった理由は肝動脈走行異常で肝動脈挿管ができなかったり，遠隔地居住で短期間の外来受診が不可能な症例，ならびに患者のインフォームドコンセントがとれなかった症例である．なお肝切除断端は今回対象92例全例肉眼的に1cm以上離れていたので検討項目から除外した．

生存率はKaplan-Meier法で算出し，logrank testで有意検定後，各因子の影響をCox比例ハザードモデルで単変量解析した．さらにstepwise変数選択法によりその重み付けを行い，多変量解析に適さない因子を除外した後に多変量解析を施行し予後規定因子を選択した．これら予後規定因子が数因子重複することでそのハザード比は変化するが，それはそれぞれの回帰係数の和の指数で表現されることから[10]，回帰係数の和をリスクスコアとし算出した．そのリスクスコアに基づき予後予測のための階層化モデルを作成し，生存率や再発率を検討した．

これら系統学的解析はStatview for Macintosh（Ver 5.0）を使用し，$p<0.05$を有意とした．

結　果

I．予後因子の確立

1．単変量解析

原発巣因子，肝転移巣因子，治療因子で生存率に関与する因子の単変量解析では原発巣因子としての簇出，壁深達度，リンパ節転移，肝転移巣因子としての転移個数，転移時期，治療因子としての予防的肝動注の6因子が有意であった（**Table 2**）．すなわち簇出中等度以上（budding2, 3）は軽度（budding0, 1）に比べ，se（a2）以深はss（a1）以浅に比べ，リンパ節転移2群以上は1群以下に比べ，肝転移個数3個以上は2個以下に比べ，同時性は異時性に比べ，予防的肝動注無しは有りに比べそれぞれ有意に予後が不良であった．

2．Stepwise変数選択法による予後因子選択

単変量解析で有意となった6因子をstepwise変数選択法で意味ある予後因子選択を行った．結果的には原発巣因子としての簇出，壁深達度，肝転移巣因子としての転移時期が選択された．リンパ節転移程度，肝転移個数，予防的肝動注は選択されなかった．これらの結果から簇出2, 3の症例は簇出0, 1の症例に比べ2.81倍，se（a2）以上の症例はss（a1）以下の症例に比べ1.706倍，同時性症例は異時性症例に比べ1.843倍それぞれ死亡率が高いことが示された（**Table 3**）．

II．予後因子に基づく階層化と生存率

1．リスクスコアの作成とそれに基づく階層化

stepwise選択法で採用された3予後因子の回帰係数は簇出2, 3が1.034，壁深達度se（a2）以深が0.534，転移時期として同時性が0.611であった．これら回帰係数の指数がハザード比にあたるわけでハザード比が1の簇出0, 1，ss(a1)以浅，転移時期としての異時性は回帰

Table 2　Univariate analysis of prognostic factors

Variables	Coefficient	Hazard ratio	95% Confidence limits	p value
Location	−0.145	0.865	0.518−1.445	0.5779
Histological type	0.279	1.321	0.713−2.450	0.3765
Tumor depth	0.778	2.178	1.303−3.640	0.0030
Involved lymph node	0.827	2.286	1.320−3.959	0.0032
Tumor budding	1.038	2.823	1.656−4.182	0.0001
Time to diagnosis	0.572	1.772	1.059−2.965	0.0294
Number of metastases	0.678	1.969	1.077−3.602	0.0278
Distribution of metastases	0.457	1.580	0.889−2.807	0.1192
Maximum diameter	0.320	1.379	0.754−2.516	0.2970
Type of resection	−0.124	0.884	0.523−1.493	0.6443
Arterial infusion	0.528	1.688	1.006−2.832	0.0476

Table 3　Three variables selected by stepwise analysis

Variables	Coefficient	Hazard ratio	95% Confidence limits	p value
Tumor budding	1.034	2.811	1.611−4.904	0.0003
Tumor depth	0.534	1.706	1.002−2.905	0.0493
Time to diagnosis	0.611	1.843	1.080−3.145	0.0250

Table 4　Stratification based on three prognostic factors

Classification	Risk score	Group	Patients
All negative or one factor positive other than budding	0−0.611	A	39
Budding positive or two factors positive other than budding	1.034−1.145	B	21
Budding positive and other one positive or all positive	1.568−2.179	C	32

Risk score was estimated by tumor budding, tumor depth and time to diagnosis

係数0に相応することになる．都合上，予後因子として簇出2, 3, 壁進達度 se（a2）以深，同時性をそれぞれ因子陽性，簇出0, 1, ss（a1）以浅，異時性をそれぞれ因子陰性と呼称した場合リスクスコアは以下のごとくなる．すなわち簇出0, 1かつ ss（a1）以浅かつ異時性の3因子陰性では0, se（a2）以深で他2因子陰性では0.534, 同時性で他2因子陰性では0.611, 簇出2, 3で他2因子陰性では1.034, se（a2）以深かつ同時性で簇出0, 1では1.145, 簇出2, 3かつ se（a2）以深で異時性では1.568, 簇出2, 3かつ同時性で ss（a1）以浅では1.645, 簇出2, 3かつ se（a2）以深かつ同時性の3因子陽性では2.179と算出された．

このように算出されたリスクスコアに基づき階層化を行った．3因子陰性あるいは壁深達度か肝転移時期の1因子のみ陽性の場合，リスクスコアは0, 0.534, 0.611となるが，これをA群とすると39例であった．簇出陽性あるいは壁深達度 se（a2）以深かつ同時性肝転移の場合リスクスコアは1.034, 1.145となるが，これをB群とすると21例であった．簇出陽性かつ se（a2）以深，簇出陽性かつ同時性肝転移，あるいは3因子陽性の場合，リスクスコアはそれぞれ1.568, 1.645, 2.179となるが，これをC群とすると32例であった（**Table 4**）．

2．階層化に基づく生存率の比較

A群の5年生存率は55.5%であるのに対し，B群17.5%，C群0%であった．ハザード比からするとC群すなわち簇出かつ他1因子陽性あるいは3因子陽性では，A群の3因子陰性あるいは簇出以外の1因子陽性の場合に比べ，5.3倍の死亡リスクであった（**Fig. 1**）．

3．階層化にもとづく再発率の比較

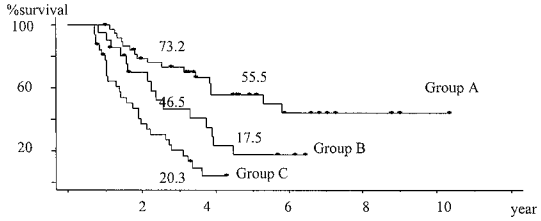
肝外ならびに残肝再発率は大部分のものは3年以内に認められた．肝外1,3年再発率はA群12.8%，36%であるのに対し，B群では41.9%，82.9%，C群では42.9%，83.2%と高率であった．また残肝1,3年再発率はA群20.5%，34.8%，B群23.8%，42.5%であるのに対しC群では47.6%，64.7%と高率であった．すなわちC群は肝外ならびに残肝再発が，B群は肝外再発が3年以内に高率に発生していた（**Fig. 2**）．

考　察

大腸癌肝転移に対しては肝切除が有用であるが，どのような症例が積極的な肝切除対象になるのかの基準確立が急務と考える．そのためいろいろな施設から肝転移切除適応の階層化が提案されている．Cady[11]らは原発巣切除後の肝転移までの期間，肝転移個数，CEA値，肝切除断端の4因子，Gayowskiら[12]は肝転移の大きさ（2cmを基準），個数（単数と複数），分布（片葉か両葉か）の3因子，さらにはNordlinger[13]らは年齢（60歳を基準），原発巣進展度，肝転移個数（4個を基準），同時性か異時性か，肝転移巣の大きさ(5cmを基準)，CEA値(30ng/mlを基準)，肝切除断端の7因子から階層化を試みている．さらに1施設でのまとまった報告としてFong[3]らは原発巣リンパ節転移の有無，肝転移時期，肝転移個数，肝転移巣の大きさ，術前CEA値の5因子から階層化を呈示し，これら因子がすべて陰性の場合肝切除後5年生存率は60%，5因子陽性では14%に留まるとしている．

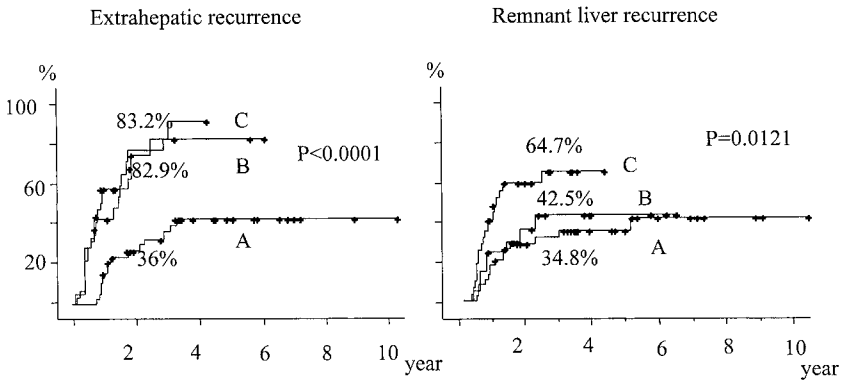
今回の検討では単変量解析で原発巣因子では深達度，リンパ節転移，それに悪性度を表現するといわれる簇出が，肝転移巣因子では転移個数，転移時期が，さらには治療因子としての肝動注の有無が予後に関与する因子として選ばれた．さらにstepwise変数選択法で予後因子の重み付けをすると簇出，深達度，肝転移時期が意味ある予後因子として選択された．すなわちリンパ節転移程度，肝転移個数，予防的肝動注の有無は不採用となった．簇出と深達度が選択されたことは原発巣因子が肝転移切除後の予後を左右する大きな因子であることを示していることに他ならない．先に述べた報告でも指摘されているが，原発巣因子としてはリンパ節転移の有無が大きな因子となっている[3]．しかし，今回の検討においては単変量解析では確かにリンパ節転移は有意な予後因子であったものの，stepwise変数選択法では選択されなかった．spearmanの順位相関を用いた検討でも簇出，深達度，リンパ節転移の3因子のうち簇出とリンパ節転移とには相関関係が確認された(データ未提出)．すなわち簇出と深達度は独立した因子であるものの，リンパ節は簇出に左右

Fig. 1　Survival curves and hazard ratio of the groups stratified by three prognostic factors



Group	Hazasrd Ratio	95%Confidence Limits	P Value
A	1		
B	2.245	1.118-4.509	0.0230
C	5.337	2.813-10.125	<0.0001

Fig. 2　Cumulative recurrence curves of the groups stratified by three prognostic factors



される因子のため多変量解析により独立性が否定されたものと考える．

簇出とは1949年今井[6]が報告した概念で，癌先進部の発育形式の一つである．その後の予後との関連に関する報告から癌の旺盛な浸潤能すなわち悪性度を反映する所見と考えられている[7]．著者らも長谷[7]に準じ，簇出（budding）を4段階に分類し，予後因子としてはbudding0, 1を陰性，budding2, 3を陽性として評価した．長谷によれば直腸癌において簇出はほかの病理学的諸因子とくらべ有意に強い予後規定因子であり，Dukes分類をも凌駕するとされる．諸富[14]は詳細な連続切片による検討から，簇出はリンパ管侵襲の初期の段階をとらえた組織学的所見であることを示しており，リンパ節転移と無縁でないことが報告されている．この点からも，従来の報告では指摘されているリンパ節転移の予後因子としての意義が今回の検討では簇出によってうち消された理由が理解された．癌では原発巣悪性度が予後を規定することは自明であり，大腸癌肝転移切除後も原発巣が予後を左右することは想像に難くない．しかるに今までの大腸癌肝転移切除後の予後因子に関する報告[11)12)]は原発巣因子よりも肝転移巣因子に重きが置かれていたきらいがある．今回の検討から原発巣における簇出程度は転移性肝癌切除後も重要な予後規定因子であることが示された．今日では腫瘍のPloidy pattern[11]や，癌遺伝子[15]などによる予後予知が試みられている．ただこのような分子生物学的ないし遺伝子的分析はすべての施設が行いえるものではない．しかるに通常のH-E染色で容易に観察しうる簇出はすべての施設で応用可能であり臨床的に極めて有用と考える．

さて大腸癌肝転移切除後の予後階層化において今までの報告は各因子陽性数での比較が大部分であった．先に共著者の上野は原発巣因子の多変量解析で有意な因子をまず選択し，選択された因子にさらに肝転移巣因子を加え多変量解析を施行するといった2段階の解析から臨床的に有用な肝切除後の予後規定因子を明らかにした[16]．ただこの検討では治療因子は含まれていなかった．本研究ではまず治療因子をふくめ，原発巣因子，転移巣因子を段階をわけることなく同一背景として多変量解析したこと，つぎに簇出の予後規定因子としての重要度が高いことを鑑み，それを表現する意味もこめ各予後規定因子の回帰係数を用いたリスクスコアで階層化を施行したことが従来の解析[3)12)13)16)]との違いである．

このような解析の結果からえた3因子陰性あるいは簇出以外の因子のうち1因子のみ陽性のA群は5年生存率55.5%と良好であり，積極的な肝切除対象といえよう．一方，簇出かつ他1因子陽性あるいは3因子陽性では5年生存はみられなかった．とりわけ3因子陽性では3年以内に全例死亡しており，何らかの術後補助療法の確立がない限り現時点では切除対象外とすべきと考える．

実際の臨床場面に即して考えてみるとまず同時性か異時性かで対応がわかれる．同時性の場合，原発巣切除時，肝転移巣をどうするかが問題となってくる．簇出と深達度の2因子が陰性の場合もありうるので肝転移巣が小結節で容易に切除可能であれば同時切除が許容されよう．しかしながら同時切除が系統的切除を要する広範囲な肝切除となる場合は原発巣因子の結果がでるまで待機する．簇出が高度，壁深達度がse(a2)以深であれば3因子陽性で切除適応はなくなるが，その他の場合は切除対象になる．一方，異時性転移では3因子陽性はないことから肝切除対象となる．ただし階層化B群では肝外再発率が高率であること，また階層化A群においても肝外，ならびに残肝再発がおこりうることから肝切除後の補助化学療法は必須と考える．いまだ肝切除後の標準化学療法は確立されていないが，Kemeney[17]らが指摘する肝動注と全身化学療法の併用を含め至適な薬剤の選択や投与法の検討が期待される．

文　献

1）Gennari DR, Bignami P, Montalto F 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

2）Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A et al：Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. Surgery **110**：13―29, 1991

3）Fong Y, Fortner J, Ruth LS et al：Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg **230**：309―321, 1999

4）Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G et al：Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Long-term results. Ann Surg **231**：487―499, 2000

5）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

6）今井　環：剖検例と手術例とにおける胃癌組織像の比較．癌　**40**：199―201, 1949

7）長谷和生：直腸癌のbiological attitudeを示す組織学的所見の予後規定因子としての意義に関する研究．日外会誌　**94**：1022―1032, 1992

8）日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約．第3版．金原出版，東京，1992
9）初瀬一夫，村山道典，中村栄秀ほか：大腸癌肝転移巣切除後の残肝再発予防における間欠的肝動注療法の意義．日癌治療会誌 **28**：1―9, 1993
10）高橋善弥太：ロシスチック・Cox 回帰入門．日本医学館，東京，1997, p61―62
11）Cady B, Stone MD, McDermott et al：Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. Arch Surg **127**：561―569, 1992
12）Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR et al：Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer：analysis of clinical and pathological risk factors. Surgery **116**：703―711, 1994
13）Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al：Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Cancer **77**：1254―1262, 1996
14）諸富立寿：進行直腸癌における臨床病理学的研究―術前生検材料からみたリンパ節転移程度の予測―．日外会誌 **89**：352―364, 1988
15）Belluco C, Guillem JG, Kemeny N et al：P53 nuclear protein overexpression in colorectal cancer：a dominant predictor of survival in patients with advanced hepatic metastases. J Clin Oncol **14**：2696―2701, 1996
16）Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K et al：Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. Ann Surg **231**：59―66, 2000
17）Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al：Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Eng J Med **341**：2039―2048, 1999

Treatment Strategies for Colorectal Liver Metastases Based on Analysis of Prognostic Factors

Kazuo Hatsuse, Hideki Ueno, Tsukasa Aihara, Yasuhiro Oobuchi, Nobuaki Kawarabayashi, Akihumi Watanabe, Keiichi Ishikawa, Youjirou Hashiguchi and Hidetaka Mochizuki

Ist Department of Surgery, National Defense Medical College

Background：To clarify the beneficial candidates of hepatectomy for colorectal liver metastasis based on the analysis of survival predictors. **Patients and Methods**：Clinical, pathological, and outcome parameters were determined for 92 patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. Prognostic variables are（1）factors of the primary lesion, including site, dominant histological type, tumor depth, lymph node involvement and tumor budding；（2）factors of the metastatic lesion, including time to diagnosis, number, distribution, and size；and（3）factors of treatment, including resection type and hepatic arterial chemotherapy. **Results**：Univariate analysis showed that 6 variables were statistically significant risk factors influencing survival, namely tumor budding, tumor depth, nodal state, time to diagnosis, number of metastases and prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy. Of these, marked tumor budding（moderate or severe degree）, deeper tumor depth（serosa or invasion to other organs and time to diagnosis（synchronous metastasis）proved to worsen survival independently by stepwise regression analysis using Cox 's proportional hazards model. Based on the results of this multivariate analysis, we classified patients into 3 groups. Group A included 39 patients without 3 prognostic factors or with 1 unfavorable factor（tumor depth or time to diagnosis）. Group B included 21 patients with budding or 2 unfavorable factors other than budding. Group C included 32 patients with budding and 1 other unfavorable factor or all unfavorable factors. Cumulative 5-year survival was 55.5% in group A, 17.5% in group B, and 0% in group C, Extrahepatic recurrence was higher in groups B and C than in group A. Recurrence of remnant liver occurred more often in group C than in groups A or B. Group C, especially those with unfavorable 3 prognostic factors, had no advantege in survival. **Conclusion**：Patients without the 3 variables or with 1 unfavorable variable other than budding had a highly favorable outcome, and surgical resection is undoubtedly indicated for such patients. Patients with 3 positive variables had very poor prognosis, and resection without additional effective adjuvant therapy is highly questionable.

Key words：colorectal cancer, liver metastases, liver resection, prognostic factors

〔Jpn J Gastroenterol Surg 34：1506―1511, 2001〕

Reprint requests：Kazuo Hatsuse First Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359-8513 JAPAN