

症例報告

直腸切断術後，肝動注化学療法が奏功し肝切除しえた 直腸癌多発性肝転移の1例

京都第一赤十字病院外科¹⁾，同 救急部²⁾，同 放射線科³⁾，同 検査部⁴⁾

谷口 史洋¹⁾²⁾ 出口 勝也¹⁾ 山下 哲郎¹⁾ 小出 一真¹⁾
塩飽 保博¹⁾ 池田 栄人¹⁾²⁾ 武藤 文隆¹⁾ 栗岡 英明¹⁾
竹内 義人³⁾ 細川 洋平⁴⁾

症例は64歳の男性で，多発性肝転移を伴う直腸癌に対して2001年8月直腸切断術を施行した (well. a2, ly2, v3, n1, H3, P0, M0)。術後，肝動脈にカテーテルを挿入留置し，間歇的大量5FU肝動注療法 (WHF) を開始した。外来通院にて5-FU 1,500mg/body を5時間かけて毎週1回投与した。動注回数は46回，5FU総投与量は64gであった。S5, 8病変を除いてすべて消退した。左肝動脈が狭小化し，本人が手術療法を希望したため，他臓器転移巣および局所再発を認めないことを確認し，残存する肝転移巣に対して，直腸癌術後1年10か月後，肝右3区域切除を施行した。現在外来で，肝動注化学療法を月1回施行中である。切除不能大腸癌肝転移に対して肝動注化学療法と手術療法を組み合わせる治療戦略は有効であると考えられた。

はじめに

大腸癌肝転移は全大腸癌症例の約20%に認められ，治癒切除後再発例のうち40%余りの再発形式が肝転移である¹⁾²⁾。近年，多発性肝転移を有する大腸癌の治療法として積極的な肝切除術，肝動注化学療法，全身化学療法を施行することにより，予後の改善が認められている。すなわち，大腸癌の手術成績の向上には，肝転移巣に対する治療が重要であると考えられるが，今回，われわれは，初回大腸癌手術時には切除不能であった多発性肝転移に対して，肝動注化学療法を行い，肝切除しえた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：65歳，男性

主訴：下血

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1年前から，慢性の下痢，少量の下血を認めていたが，放置していた。2001年7月近医で大腸内視鏡検査を施行されたところ直腸癌と診断

され当院紹介となった。

入院時現症：身長164cm，体重47kgで栄養状態は良好。胸部および腹部所見に異常は認めなかった。

入院時血液生化学検査：CEA 280ng/dlと高値であった。

注腸検査：Ra-Rbの直腸に約5cmにわたり全周性狭窄を認めた。

大腸内視鏡検査：歯状線より9cmに全周性腫瘍を認め，高分化型腺癌であった。

腹部CT所見：肝S3に45×40mm，S4に45×40mm，S6に40×30mmとS5, S8にわたる多結節が集簇する最大径85×75mmのlow density areaを認めた (Fig. 1A, B, C)。

腹部血管造影検査：CTで描出された腫瘍に一致して腫瘍濃染を認めた (Fig. 1D)。

治療経過：Ra-Rb, a2, N1, H3, M0, P0, stage IVの進行直腸癌と診断し，2001年8月下旬，直腸切断術を施行した。病理組織診断は高分化型腺癌，a2, ly2, v3, n1であった。術後，左鎖骨下動脈より肝動脈にカテーテルを挿入留置し，間歇的大量5FU肝動注療法 (WHF) を開始した。外来通院に

<2004年10月19日受理>別刷請求先：谷口 史洋
〒605-0981 京都市東山区本町15-749 京都第一赤十字病院外科

Fig. 1 Computed tomography revealed multiple liver metastasis in S3, S5, 8 (A), S4 (B), S6 (C). Angiography revealed tumor stains (D).

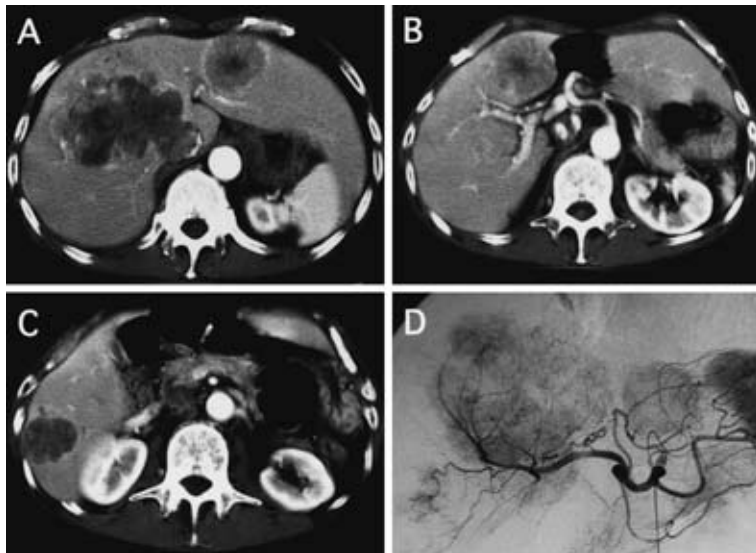
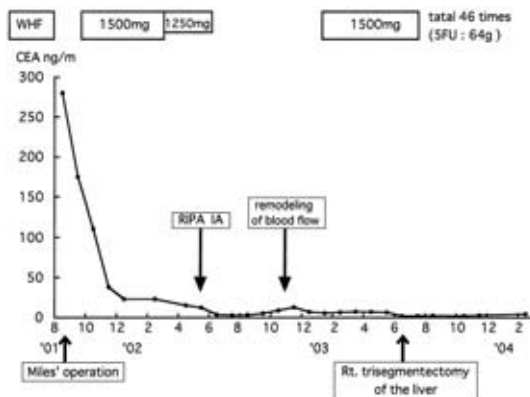


Fig. 2 Changes of CEA level



て5-FU 1,500mg/bodyを5時間かけて毎週1回投与した(Fig. 2). 動注開始後約3か月で一部の肝転移巣はPRとなり, CEAも20ng/dlまで減少した(Fig. 3A, B, C). しかし, S5, 8を中心とした大きな転移巣の縮小は悪いため, 側副血行路の存在による薬剤不均等分布が生じていると考え, 2002年5月血管造影を施行した. 右下横隔動脈より腫瘍濃染が認められ, MMC 16mg, DSM 300mgを動注した(Fig. 3D). 2002年11月右下横隔動脈をヒストアクリルで鑄型状に塞栓し, 血流改変を行った. 一時投与量減量や中断を含め, WHF

を計46回(5FU総投与量: 64g)施行した. 2002年6月CEA値は3.5ng/dlまで低下し, その後CEA値は5から8ng/dlの間を推移した. S3, S4, S6の転移巣は順調に縮小し, 2003年6月のCTでは消失した. しかし, S5, 8の病変はCRには至らなかった(Fig. 4A, B). CT上肝臓全体の体積は40%に萎縮していた. 右3区域は6%に萎縮(非癌部も7%に萎縮)し, 外側区域は130%に代償性に肥大していた. リザーバーからの造影では左右肝動脈の閉塞は認めなかったが, 右肝動脈末梢では不整形螺旋状の走行および狭小化を認めた. また, 左肝動脈根部にわずかに狭窄を認めた(Fig. 4C). CTの門脈相では門脈2次分枝まで閉塞は認められなかった. また, 全過程で胆道系酵素, 肝酵素とも異常は認めなかった. 新たに, 外側区域に2か所小さな低吸収域が出現したため, 造影MRIおよび腹部超音波検査で検討した結果, 嚢胞もしくはbilomaと診断し, S3の転移巣がCRとなったことより肝右3区域切除で腫瘍を完全に切除可能と判断した. 術前のICGは20%であったが, 右3区域の切除率は10%であり, また肝機能, 凝固機能検査も正常であったので, 安全に切除可能と判断した. 他臓器転移巣および局所再発を認めないことを確認し, 2003年6月中旬手術を

Fig. 3 Computed tomography revealed the obvious reduction of the tumor size in S3, S4, and S6 (A, B, C). Angiography revealed tumor stain from right inferior phrenic artery (D).

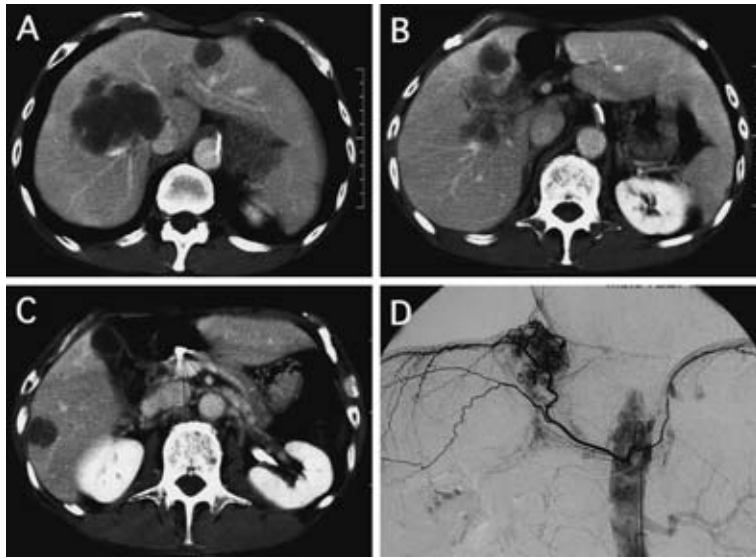


Fig. 4 Complete remission of the liver tumor was observed in both S3, S4 and S6. But the liver tumor in S5, 8 did not disappeared completely (A, B). Angiography revealed the irregular and spiral shape of hepatic artery (C).



施行した。

肝転移巣手術所見：右下横隔動脈の塞栓による右葉の横隔膜面への癒着を認めた。肝右葉は萎縮・硬化し、肝被膜は白色調であった。

一方、外側区域は代償性に肥大し、色調および硬さは正常肝に近かった。術前確認された外側区域の低吸収域を生検し、迅速凍結病理検査でbilomaと診断した。残肝に転移巣がないことを術中エコーで確認し、肝右3区域切除を施行した。肝切除時、肝実質の脆弱性は認めず、出血量も500gであった。切除肝重量は115gであった(Fig. 5)。

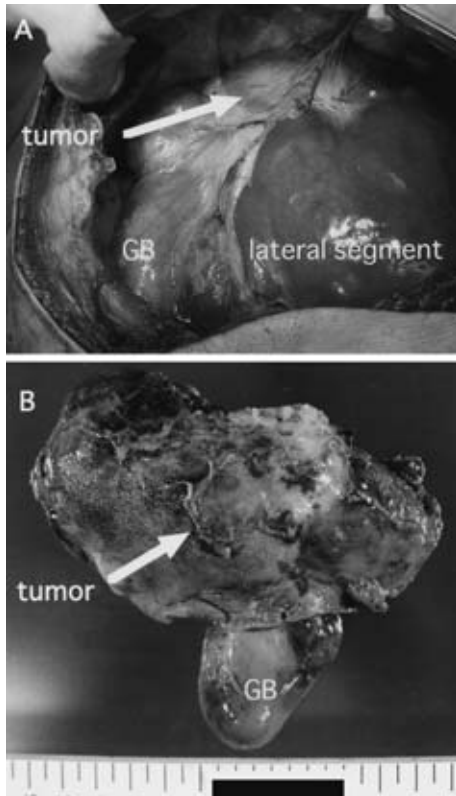
切除標本所見：腫瘍内部は黄白色で被膜形成は

認めなかった。非癌部の萎縮部分は著明に萎縮硬化し、正常肝実質は島状に残存しているのみであった(Fig. 6)。

病理組織学的所見：腫瘍部分は肝動注療法が著効し、ほとんどが硝子化を伴う線維性癒痕組織を呈し、その中にわずかに高分化型腺癌の細胞を認めた。最大腫瘍残存部位でも面積的に85%が壊死と線維化に置換されていた。非癌部では肝細胞は高度の変性壊死におちいり、線維化および偽胆管の増生を認めた。また細動脈は内膜の肥厚により内腔の狭小化を認めた(Fig. 7)。

2004年2月血清CEA値は4.1ng/dlであり、現

Fig. 5 Intraoperative findings revealed the atrophy of the right lobe and the compensatory hypertrophy of the lateral segment (A). Macroscopic findings of surgical resected specimen (B).

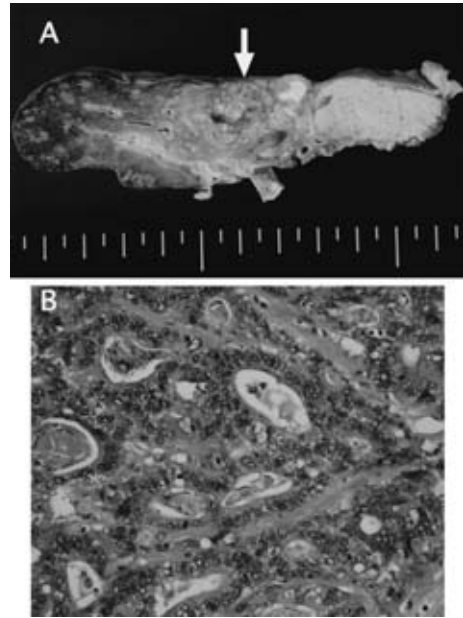


在，外来で肝動注化学療法を 5-FU 1,500mg/body で毎月 1 回施行中である。

考 察

大腸癌は高率に肝臓に転移するばかりでなく、多臓器に転移をきたすため、予後を改善するには、肝転移も含めて他臓器転移巣の制御が極めて重要である。近年、肝転移巣に対して積極的な肝切除が行われ、5年生存率が30～50%と報告されている^{3)~5)}。特に単発性の場合には肝切除により良好な予後が得られることは従来より指摘されている¹⁶⁾。当院でも肝切除後5年以上生存例のほとんどがH1症例である。しかし、初診時すでに切除不能な多発性肝転移を来していることも多い。そのような症例に対して肝動注化学療法や全身化学療法などのさまざまな治療戦略が企てられている。本邦では荒井ら⁷⁾が5-FUの間歇的大量肝動注療

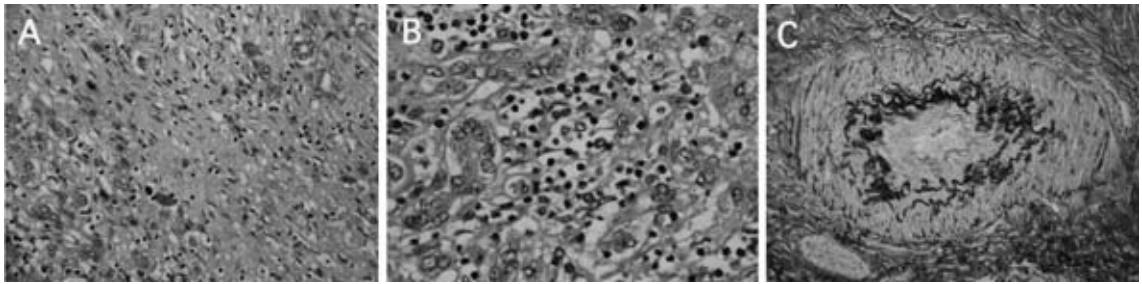
Fig. 6 The cut surface of the resected liver tumor revealed a whitish solid pattern without clear border (arrow) (A). Histological findings of the tumor: The most part of the tumor revealed fibrous degeneration with scar. Only a few cancer cells existed in the area (B). (H.E. stain)



法で75%の高い奏功率を報告している。また、H3症例においても肝動注化学療法により、CRを得られた症例が散見される。一方で、1980年代後半に欧米で施行された大腸癌肝転移に対する全身化学療法と肝動注化学療法の比較試験において、平均生存期間は、全身化学療法で6～14か月、肝動注化学療法で12～17か月であり、肝動注療法の高い奏功率そのまま長期予後に反映されないと報告された^{8)~10)}。ただし、肝動注療法の場合、治療成績がIVRの技術に依存する要素が大きく、適切な薬剤分布を定期的にfollowし、十分量の薬剤が投与完遂される必要がある。また、大腸癌の予後が肝外病変に規定される頻度が高く、当然肝動注療法は、肝転移病変を制御できても、肝外病変を制御することは極めて困難である。以上のことから、単純に肝動注療法の有効性が否定されるものではなく、肝転移の制御が予後の延長に寄与する症例が存在すると考える。

手術療法としては、野田ら¹¹⁾が切除不能大腸癌

Fig. 7 Histological findings of the atrophic part. The part of atrophic liver revealed degeneration and necrosis (H.E. stain) (A). The proliferation of pseudocholeangioliar existed in the area (H.E. stain) (B). The arteriole revealed stenosis and hypertrophy of intima (E.V.G. stain) (C).



肝転移に対して肝動注化学療法により肝転移巣を縮小させた後、肝切除を行い、累積3年生存率53%と報告している。Bismuthら¹²⁾は肝切除不能と判断された53例に5-FU/Leucovorin/CDDPの持続動注で腫瘍縮小を待った上で肝切除を行い、5年生存率40%、残肝再発率64%の成績を報告している。

肝動注療法において抗癌剤を長期にしかも大量に動注することにより肝の局所毒性が問題となっており、欧米ではFluoxuridineが主に使用され肝障害が多く報告されている。本邦では5-FUが汎用されているためか、硬化性胆管炎など重篤な副作用の報告は少ない。山野ら¹³⁾が大量5-FU肝動注症例の肝毒性について検討しており、肝萎縮の程度と5-FUの総投与量の間には明らかな相関関係は認めないものの、動注開始約35週、5-FU投与量約35g前後を超えると高率に非癌部の肝萎縮が発現すると報告している。本症例は全経過中に肝機能異常、黄疸は認めないにも関わらず、動注開始35週目、5-FU投与量45gで肝萎縮が出現している。肝萎縮が生じる機序として、血管障害による低酸素血症やperibiliary vascular plexusを介した胆管障害により引き起こされるとされている。また非癌部が局所的に萎縮する原因のひとつにlaminar flowによる肝内薬剤分布の不均一性が報告されており¹⁴⁾、本症例に関しても、右葉が著明に萎縮した理由のひとつと考えている。肝動注後の肝切除の時期に関して確立した基準はないが、腫瘍の縮小が頭打ちになり、切除可能となった時点で、肝動注の肝毒性も考慮し、早期に肝切除に踏み切

るべきと考える。

肝切除後の高い残肝再発率に対する対策も必要である。adjuvant chemotherapyとしての有効性については、現時点では研究段階であり意見が分かれるところである。山田ら¹⁴⁾は、予防的肝動注化学療法を行い、肝切除単独群と比較して、予後が良好であったと報告している。一方で、初瀬ら¹⁵⁾は、予防的肝動注は残肝無再発生存率では良好であったが、3年生存率では有意差はなかったと報告している。しかし肝動注療法が奏効し、CT上CRと判断されていても肝切除後の標本にてvisibleな腫瘍細胞が認められたと報告しているので¹⁶⁾¹⁷⁾、動注療法後切除可能となった肝切除症例は残肝のCR病巣に対して術後肝動注療法の継続は必要と考える。

本症例のように、同時性多発性肝転移であっても、flow check CTを定期的に行い、適切な薬剤分布を確認し、肝動注を継続することにより、肝切除が可能となるので、あきらめることなく、肝動注化学療法と積極的な肝切除を組み合わせることが、最も有効な治療法となりうると考える。

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, 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
- 3) 杉原健一, 森谷宜皓, 赤須孝之ほか: 治療法の選択. 切除療法—同時性肝転移 大腸癌. *肝・胆・膵* 33: 245—248, 1996
- 4) 山本順司, 小菅智男, 島田和明ほか: 転移性肝癌の外科治療: 適応と治療成績. *消外* 18: 1655—

- 1662, 1995
- 5) Fortner JG, Silva JS, Golbey RB et al : Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastasis from colorectal cancer. 1. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* **199** : 306—316, 1984
 - 6) Hughes KS, Simon R, Adson MA et al : Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases : A multi-institutional study of indications for resection. *Surgery* **103** : 278—288, 1988
 - 7) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y et al : Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5-FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **40** : 526—530, 1997
 - 8) Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA et al : A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver. The northern California Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* **7** : 1646—1654, 1989
 - 9) Martin JK, O' Connel MJ, Wiend HS et al : Intraarterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* **125** : 1022—1027, 1990
 - 10) Kemeny N, Daly J, Reichman B et al : Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Int Med* **107** : 459—465, 1987
 - 11) 野田雅史, 楠 正人, 柳 秀憲ほか : Second-look hepatectomy と pharmacokinetic modulating chemotherapy により長期生存中の切除不能大腸癌肝転移 (H3) の1例. *癌と化療* **28** : 99—103, 2001
 - 12) Bismuth H, Adam R, Levi F et al : Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* **224** : 509—520, 1996
 - 13) 山野理子, 高安幸生, 中尾宣夫ほか : 抗癌剤局所動注の肝毒性—大腸癌肝転移に対する大量5-FU動注症例の解析. *日本医放会誌* **60** : 94—102, 2000
 - 14) 山田靖哉, 西野裕二, 松岡 翼 : 大腸癌肝転移症例の治療成績および肝切除後肝動注リザーブ療法の有用性について. *日本大腸肛門病会誌* **49** : 36—42, 1996
 - 15) 初瀬一夫, 前村 誠, 庄野 聡ほか : 大腸癌肝転移切除後の早期間歇的肝動注療法の意義. *日消外会誌* **25** : 2337—2341, 1992
 - 16) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道 : 大腸癌肝転移に対する外科治療. *日外科系連会誌* **22** : 229—236, 1997
 - 17) 吉田 寛, 鈴木正徳, 海野倫明ほか : 肝動注抗癌学療法後肝切除を施行した大腸癌肝転移症例の検討. *日消病会誌* **97** : 1252—1260, 2000

A Case of Multiple Liver Metastasis from Rectal Cancer Effectively Treated with Hepatectomy after Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy

Fumihito Taniguchi¹⁾²⁾, Katsuya Deguchi¹⁾, Tetsuro Yamashita¹⁾, Kazuma Koide¹⁾,
Yasuhiro Shioaki¹⁾, Eito Ikeda¹⁾²⁾, Fumitaka Mutoh¹⁾, Hideaki Kurioka¹⁾,
Yoshihito Takeuchi³⁾ and Yohei Hosokawa⁴⁾

Department of Surgery¹⁾, Department of Emergency and Critical Care Center²⁾,
Department of Radiology³⁾ and Department of Anatomic Pathology
Laboratory Medicine⁴⁾, Kyoto First Red Cross Hospital

A 64-year-old man undergoing Miles' operation for rectal cancer with multiple liver metastasis (a2, ly2, v3, n1, H3, P0, M0) in August 2001 underwent postoperative hepatic artery infusion (HAI) at 5 FU (1,500mg/body/5 hr) weekly as an outpatient. HAI was done 46 times, with total 5 FU administered of 64g. Metastatic tumors at S3, S4 and S6 disappeared but those at S5, 8 remained. The left hepatic artery narrowed and he hoped for hepatectomy. Neither distant metastasis nor local recurrence was detected, so he underwent hepatectomy in July 2003. He continues to undergo HAI of 5 FU once a month as an outpatient. Hepatic resection after HAI chemotherapy is thus effective as a strategy in treating multiple liver metastasis from rectal cancer.

Key words : multiple liver metastasis from rectal cancer, hepatic arterial infusion chemotherapy, hepatectomy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 370—375, 2005]

Reprint requests : Fumihito Taniguchi Department of Surgery or Emergency and Critical Care Center,
Kyoto First Red Cross Hospital
15-749 Honmachi, Higashiyama-ku, Kyoto, 605-0981 JAPAN

Accepted : October 19, 2004