

原 著

大腸癌肝肺転移再切除例の検討

独立行政法人国立病院機構西札幌病院外科

米山 重人 宇根 良衛 伊藤 美夫
小池 能宣 今 裕史 佐々木彩実

はじめに：大腸癌肝肺転移に対しては積極的切除が行われてきているが，転移巣切除後再発もみられ，再切除の適応，術式につき当科における大腸癌肝肺転移切除症例を検討した。方法：最近5年間に当科で切除した大腸癌肝肺転移症例36例，肝転移のみ16例，肺転移のみ5例，肝肺転移15例（うち肝肺転移同時切除6例）につき解析した。結果：原発巣切除後再発までの期間は，肝転移2~35か月で平均8.5か月，肺転移7~43か月で平均15.4か月であった。肝転移はH1（27例），H2（4例）で，切除術式はHr0（17例），Hr1（4例），Hr2（10例）であった。肺転移はLM1（12例），LM2（7例）で，切除術式は部分切除（16例），葉切除（3例）であった。肝転移切除後の再発率は46.6%（14/30例）で，14例中9例に再切除を施行した。肺転移切除後の再発率は47.3%（9/19例）で，9例中6例に再切除を施行した。肝肺転移切除後3生率は69.7%，5生率は44.6%で，肝肺転移の程度，切除術式による有意差は認めなかった。肝肺転移切除後，残肝残肺転移に対し再切除を施行した症例も21~59か月と長期生存している。考察：大腸癌肝肺転移切除後の再発率は約47%と高いが，再発を繰り返す症例でも再切除を行うことにより3生率69.7%，5生率44.6%が得られ積極的切除の意義は大きいと考えられる。

緒 言

根治術施行後の大腸癌再発症例のなかで，肝肺転移に対しては積極的切除が行われてきている^{1)~5)}。しかし，切除後再発もみられ，再切除の適応，術式が問題となる。そこで当科における大腸癌肝肺転移切除症例につき検討した。

方 法

対象は最近5年間に当科で切除した大腸癌肝肺転移36例で，肝転移のみ16例，肺転移のみ5例，肝肺転移15例（うち6例に対し肝肺同時切除を施行）につき検討した。統計学的解析はStat View Version 5を用い，累積生存率はKaplan-Meier法に従い，有意差検定はLogrank testを用い，棄却率は $p < 0.05$ とした。

結 果

症例は男性16例，女性20例，平均年齢64歳で，

観察期間は9~61か月であった。原発巣の部位は結腸21例，直腸15例であった。

原発巣切除時の根治度はstage I，IIはすべてcur Aで，stage IIIa，IIIbにcur Bが1例ずつであった。stage IVでcur Cが3例あったが，これは前医で原発巣切除後，当科で肝肺転移巣を切除した症例である。進行度別にみると，stage IIの1例（H1，LM1）を除き肝肺転移を来したのはstage IIIa以上で，stage IIIa 5例，stage IIIb 2例，stage IV 7例であった。最も多かった転移形式はstage IVのH1，LM0の8例であった（Table 1）。

原発巣切除後肝肺転移までの期間は，肝転移が2~35か月，平均8.5か月で，12か月以内が56%，24か月以内が81%であった。肺転移が7~43か月，平均15.4か月で，12か月以内が43%，24か月以内が75%と肝転移に比べて長い傾向がみられた。

肝転移についてみるとH1が27例，H2が4例で，最も多く施行した術式はともに部分切除であ

<2005年9月28日受理>別刷請求先：米山 重人
〒063-0005 札幌市西区山の手5条7-1 独立行政法人国立病院機構西札幌病院外科

Table 1 Clinical stage and metastasis

	H0		H1				H2		
	LM1	LM2	LM0	LM1	LM2	LM3	LM0	LM1	LM2
Stage I	1		1						
Stage II	5		1	1					
Stage IIIa	10	1	2	2	1	1	1		1
Stage IIIb	4		2		1	1			
Stage IV	16		8	5	1		1		1

Table 2 Sequence of hepatic and pulmonary metastases

		Sequence of pulmonary metastases	
Hepatic metastases	Synchronous	6	Synchronous 2
			Metachronous 4 6 ~ 15 months (10.5 ± 4.2)
	Metachronous	9	Synchronous 1
			Metachronous 8 6 ~ 26 months (13.2 ± 7.1)

Fig. 1 Change of CEA value

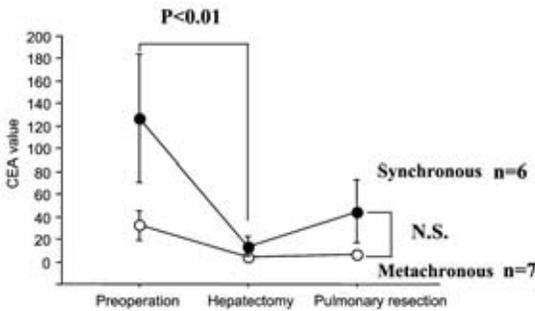


Table 3 Recurrence after hepatic metastasectomy and type of repeated resection

Metastasis		Type of resection		
		Hr0	Hr1	Wedge
Hepatic alone	7	2/7		
Pulmonary alone	3			3/3
Combined hepatic and pulmonary	4	3/4	1/4	4/4

Wedge : wedge resection

り、H1 に対しては2区域切除を9例に施行した。腫瘍最大径は1~13cm, 平均4.25cmであった。

肺転移についてみるとLM1が12例, LM2が7例で, LM1 に対しては部分切除を9例に葉切除を3例に施行した。LM2は全例, 部分切除を施行した。腫瘍最大径は0.5~2.5cm, 平均1.4cmであった。部分切除はすべてvideo assisted thoracic surgery (以下, VATS) であるが, 葉切除は1例がVATSで, 他の2例は左斜め胸切り開胸開腹下に肝肺同時切除を施行した症例である。

肝肺転移15例についてみると, 肝転移に肺転移が先行した例はなく, 同時性肝転移が6例, 異時性肝転移が9例であった。同時性肝転移後肺転移

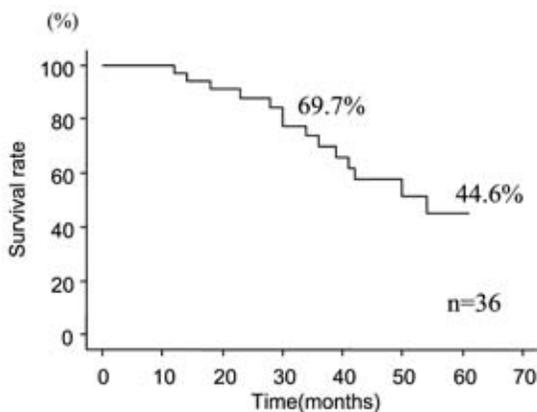
出現までの期間は6~15か月, 平均10.5か月であった。異時性肝転移後肺転移出現までの期間は6~26か月, 平均13.2か月で, 肺転移出現までの期間は異時性が長い傾向がみられた (Table 2)。またCEA値の変動をみると, 肝転移切除前後で同時性異時性ともに有意な減少を示したが(p<0.01), 肺転移出現時までは有意な増加を認めなかった (Fig. 1)。

肝転移切除後再発についてみると, 再発率は46.6% (14/30) であった。残肝再発は部分切除後31%, 1区域切除後25%, 2区域切除後60%であった。再発は肝転移のみ7例, 肺転移のみ3例, 肝肺転移4例で可及的切除を施行した (Table 3)。

Table 4 Recurrence after pulmonary metastasectomy and type of repeated resection

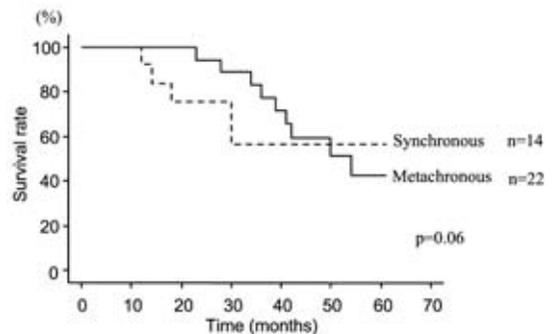
Metastasis	Type of resection			
	Hr0	Hr1	Wedge	Lobe
Pulmonary alone	4			2/4
Hepatic alone	2	2/2		
Combined hepatic and pulmonary	3	2/3	1/3	2/3

Wedge : wedge resection Lobe : lobectomy

Fig. 2 Cumulative survival rate of hepatic and pulmonary metastasectomy

肺転移切除後再発についてみると、再発率は47.3% (9/19)であった。残肺再発は部分切除後43%、葉切除後0%であった。再発は肺転移のみ4例、肝転移のみ2例、肝肺転移3例で可及的切除を施行した (Table 4)。

初回肝肺転移切除後累積生存率は3生率69.7%、5生率44.6%であった (Fig. 2)。同時性、異時性転移切除後の累積生存率は異時性が良好な傾向がみられたが、統計学的な有意差を認めなかった ($p=0.06$) (Fig. 3)。肝転移の程度と術式別による累積生存率では、H1がH2に比べて良好な傾向がみられたが、いずれも統計学的な有意差を認めなかった (Fig. 4)。詳細に検討した肝肺転移14例について初回肝切除時のVp、Vv因子をみると、Vp (+) ($n=10$)、Vp (-) ($n=4$)の再発率はそれぞれ70%、50%でVp (+)に高い傾向

Fig. 3 Cumulative survival rate of synchronous and metachronous metastases

がみられたが有意差はなかった。Vv (+) ($n=6$)、Vv (-) ($n=8$)の再発率はそれぞれ67%、62%で有意差はなかった。またVp、Vv因子別にみた累積生存率に有意差を認めなかった。転移個数別にみると単発7例、多発7例で累積生存率に有意差を認めなかった。大きさ別では3cm未満7例、3cm以上7例で累積生存率に有意差を認めなかった。

転移巣に対し繰り返し切除を施行したのは12例であった (Table 5)。症例3、6は原発巣切除後、肝肺転移を切除し、さらに残肝残肺転移を再切除した症例である。症例6はさらに腹壁再発を切除し、計6回の手術後54か月生存中である。症例5は原発巣切除後肝転移に対し左2区域切除を施行、肺転移に対し部分切除後、残肺転移に対し左下葉切除術施行し59か月生存中である。また症例数は少ないが、繰り返し切除例の2回目切除後の累積生存率は3生率49.2%であった (Fig. 5)。

考 察

大腸癌肝肺転移に対しては、転移巣の切除が有効であることが指摘されている。本邦においても2003年大腸癌研究会の同時性肝転移に対する全国集計の結果、H stageにかかわらず外科的切除が最も有効と結論づけられている⁶⁾。また、ステージの進行した症例では動注療法、全身化学療法の有効性も示唆されている。消化器外科領域において大腸癌肝転移に対しては、外科的切除が安全で根治の期待できる唯一の治療法として確立される

Fig. 4 Cumulative survival rate of stage of hepatic metastasis and type of operation

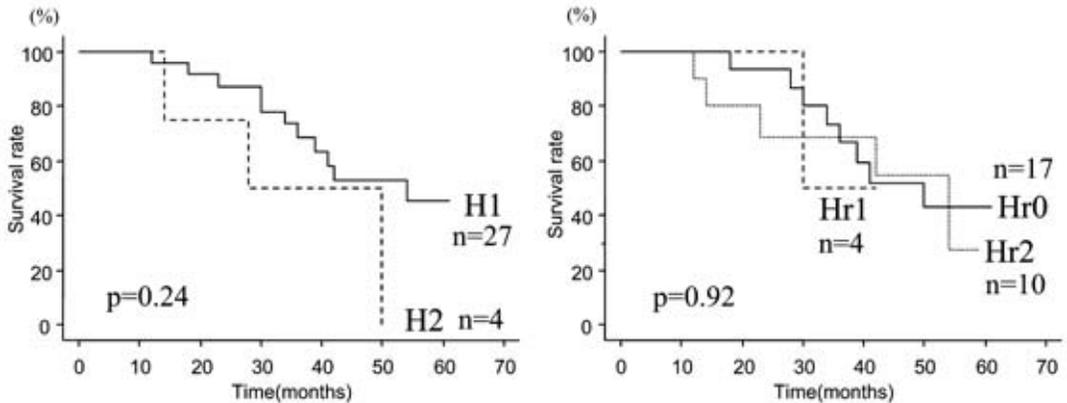
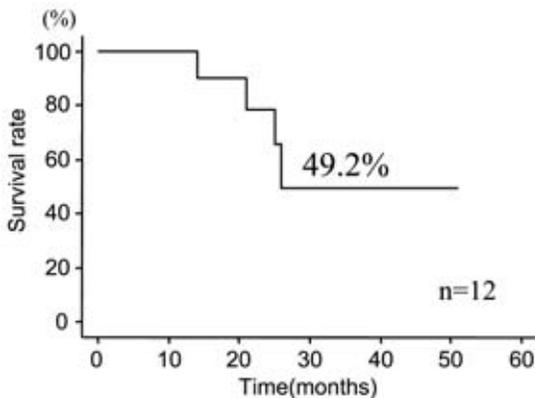


Fig. 5 Cumulative survival rate of repeated resection



一方で、呼吸器外科領域でも大腸癌肺転移の切除の有効性が指摘され肝転移の存在は肺切除の妨げにならないとされている¹⁴⁾。当科における大腸癌肝肺切除後の再発率は約 47% と高いが、再発を繰り返す症例でも再切除を行うことにより、初回肝転移切除後 3 生率 69.7%、5 生率 44.6% が得られ、積極的切除の意義は大きいと考えられる。また、繰り返し切除の有効性に関する報告もみられ、Lehnert ら⁴⁾、Penna ら⁷⁾の肝転移繰り返し切除の 3 生率はそれぞれともに 30% で、Saito ら⁸⁾の肺転移繰り返し切除の 5 生率は 52.1% であった。症例数は少ないが当科の繰り返し切除例でも 2 回め切

除後 3 生率 49.2% を得ており、諸家の報告に劣らない成績と考えられる。

切除に際しては、術後の良好な QOL 確保のため残肝、残肺機能を考慮した小範囲切除が望ましい。そのためには thin slice CT、PET などを用いた微小転移巣の早期発見に努めなければならない⁹⁾。

しかし、肝肺転移切除によっても予後を改善できない症例も存在し、肝肺転移切除における予後規定因子について多くの報告がなされている⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾。転移巣の分布、転移個数、転移巣の大きさ、術前 CEA 値などが検討されているが残念ながら一定の見解はない。唯一絶対的な予後不良因子とされているのは、肝切除に際しては肝所属リンパ節転移¹¹⁾¹²⁾、肺切除に際しては肺門ならびに縦隔リンパ節転移⁸⁾の存在である。したがって、この両リンパ節転移のない症例では、切除後の残肝、残肺機能を考慮しつつ積極的肝肺切除を行うべきである。しかしながら、残肝、残肺転移切除後の再々発例ではすでに残存容積が少なく、また肝肺静脈、下大静脈といった主要血管への浸潤を認め、切除を断念せざるをえない場合もある。この場合、肝切除に代わる治療としてラジオ波焼灼術、マイクロ波凝固療法を選択したり、術後補助療法として肝動注療法、全身化学療法に期待することになる⁷⁾。また、肝転移切除後の肺転移に対して、気管支動脈からの動注療法により腫瘍の縮小を図った

Table 5 Cases underwent repeated resection

case	age, sex	1st hepatectomy	1st pulmonary resection	2nd hepatectomy	2nd pulmonary resection	other recurrence	Survival month status
1	65M	H1 Hr0	LM1 W		LM3	para Aortic LN	38 alive
2	75F	H1 Hr1	LM1 W				22 dead
3	67F	H1 Hr2	LM1 W	H1 Hr0	LM1 W		21 alive
4	27F	H1 Hr0	LM1 W		LM1 L		13 alive
5	68M	H1 Hr2	LM1 W		LM1 L		59 alive
6	52M	H1 Hr0	LM1 W	H1 Hr0	LM1 W	abd wall	54 alive
7	57M		LM1 W		LM1 L		61 alive
8	53M	H2 Hr1	LM2 W	H1 Hr0			42 alive
9	52F	H1 Hr2	LM1 W	H1 Hr0		ovary, bone	45 dead
10	64M	H1 Hr0		H1 Hr0			61 alive
11	70F	H2 Hr0	LM2 W	H1 Hr1	LM2	bone	42 dead
12	81F	H1 Hr0	LM1 W		LM3		31 dead

W : wedge resection L : lobectomy

のち肺切除を施行し、長期生存を得た報告¹³⁾もあり今後の検討課題である。

大腸癌肝転移の治療の第1選択は外科的切除である。そして肝外病変としての肺転移の存在も治療の妨げとはならず、同時切除を含めた外科的切除が可能である。切除が困難な症例においても可及的切除に補助療法を組み合わせることで予後を改善しようと考えられる。

本論文の要旨は第59回日本消化器外科学会総会(2004年7月21日、鹿児島)にて発表した。

文 献

- Patel NA, Keenan RJ, Medich DS et al : The presence of colorectal hepatic metastases does not preclude pulmonary metastasectomy. *Am Surg* **69** : 1047—1053, 2003
- Hamy A, Baron O, Bennouna J et al : Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* **24** : 607—609, 2001
- Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T : Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **118** : 1090—1096, 1999
- Lehnert T, Knaebel HP, Duck M et al : Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* **86** : 241—243, 1999
- Robinson BJ, Rice TW, Strong SA et al : Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* **117** : 66—75, 1999
- 河原正樹, 加藤知行, 森 武生ほか : 本邦における大腸癌同時性肝転移に対する治療の現況 (第2報). *日本大腸肛門病会誌* **56** : 55—61, 2003
- Penna C, Nordlinger B : Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* **82** : 1075—1090, 2002
- Saito Y, Omiya H, Kohno T et al : Pulmonary metastectomy for 165 patients with colorectal carcinoma : a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* **124** : 1007—1013, 2002
- Willkomm P, Bender H, Bangard M et al : FDG PET and immunoscintigraphy with 99mTc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. *J Nucl Med* **41** : 1657—1663, 2000
- Nakajima Y, Nagao M, Ko S et al : Clinical predictors of recurrence site after hepatectomy for metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* **48** : 1680—1684, 2001
- Zink S, Kayser G, Gabius HJ et al : Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg* **19** : 908—913, 2001
- 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 of our experience. *Ann Surg* **231** : 487—499, 2000
- Suzuki M, Kadoyama C, Otsuji M et al : Long-term survival achieved by resection of metastases in the liver and lung in a patient with recurrent colonic cancer : report of a case. *Surg Today* **30** : 1037—1040, 2000

Repeated Resection of Pulmonary and Hepatic Metastasis of Colorectal Cancer

Shigehito Yoneyama, Yoshie Une, Yoshio Ito,
Yoshinobu Koike, Hirohumi Kon and Ayami Sasaki
Department of Surgery, West Sapporo National Hospital

Introduction : Recurrence after aggressive surgical resection for hepatic and pulmonary metastasis in colorectal cancer is a major clinical problem. We retrospectively studied on indications and operations for such repeated resection. **Methods** : We reviewed 36 cases of colorectal cancer involving hepatic and pulmonary metastasectomy at our hospital in the last 5 years : 16 involved hepatic metastasis alone, 5 pulmonary metastasis alone, and 15 combined hepatic and pulmonary metastases (six with synchronized resection). **Results** : The interval from resection of the primary lesion to hepatic metastasis was 2–35 months (mean : 8.5 months), and that to pulmonary metastasis 7–43 months (mean : 15.4 months). The stage of hepatic metastasis was H1 (n = 27), H2 (n = 4) and hepatic metastasectomy Hr0 (n = 17), Hr1 (n = 4), Hr2 (n = 10). The stage of pulmonary metastasis was LM1 (n = 12), LM2 (n = 7) and pulmonary metastasectomy was wedge resection (n = 16), lobectomy (n = 3). The recurrence ratio after hepatic metastasectomy was 46.6% (14/30) and 9 of 14 cases underwent repeated resection. The recurrence ratio after pulmonary metastasectomy was 47.3% (9/19) and 6 of 9 cases underwent repeated resection. Cumulative survival 3 years after first hepatic and pulmonary metastasectomy was 69.7% and 44.6% at 5 years. No significant difference was seen between metastasis stage and operation type. Patients undergoing repeated resection for metastasis of the residual liver and lung showed the longest survival at 21–59 months. **Conclusion** : The recurrence ratio after hepatic and pulmonary metastasectomy of colorectal cancer was high at about 47%, that patients treated by aggressive resection showed a favorable prognosis of 69.3% survival at 3 years survivals, and 44.6% at 5 years. Repeated metastasectomy in metastasized colorectal cancer thus appears justifiable.

Key words : colorectal cancer, hepatic metastasis, pulmonary metastasis, repeated metastasectomy, aggressive surgical resection

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 133–138, 2006]

Reprint requests : Shigehito Yoneyama Department of Surgery, West Sapporo National Hospital
5–7–1 Yamanote, Nishi-ku, Sapporo, 063–0005 JAPAN

Accepted : September 28, 2005