大腸癌肝再発例に対する肝切除例の検討

千葉大学第2外科¹⁾, 川鉄病院外科²⁾, 国立佐倉病院外科³⁾, 清水厚生病院外科⁴⁾
沼津市立病院外科⁵⁾, 長生病院外科⁶⁾, 千葉社会保険病院外科⁷⁾

奥山 和明	小野田昌一	唐司 則之	坂本 昭雄
小出 義雄	山本 宏	松原 久裕	木下 弘寿
佐野 友昭 ¹⁾	関 幸雄 ²⁾	横山 健郎	天野 穂高 ³⁾
原 壮	高橋 敏信	谷口 徹志 ⁴⁾	小沢 弘侑
木村 正幸 ⁵⁾	野村 庸一	長島 通 ⁶⁾	西島 浩 ⁷⁾
磯野 可一 ¹⁾			

HEPATIC RESECTION FOR COLORECTAL CANCER WITH METACHRONOUS LIVER METASTASIS

Kazuaki OKUYAMA, Shoichi ONODA, Noriyuki THONOSU,
Akio SAKAMOTO, Yoshio KOIDE, Hiroshi YAMAMOTO,
Hisahiro MATSUBARA, Tomoaki SANO¹⁾, Yukio SEKI²⁾,
Kenroh YOKOYAMA, Hodaka AMANO³⁾, Tsuyoshi HARA,
Toshinobu TAKAHASHI, Tetsushi TANIGUCHI⁴⁾, Kohuke OZAWA,
Masayuki KIMURA⁵⁾, Kouichi NOMURA, Touru NAGASHIMA⁶⁾,
Hiroshi NISIJIMA⁷⁾ and Kaichi ISONO¹⁾

- 1) Second Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
- 2) Surgical Department of Kawasaki Steel Corporation Self Insurance Society Hospital
- 3) Surgical Department of National Sakura Hospital
- 4) Surgical Department of Simizu Corporate Hospital
- 5) Surgical Department of Numazu City Hospital
- 6) Surgical Department of Chousei Hospital
- 7) Surgical Department of Chiba Social Insurance Hospital

大腸癌肝再発例の肝切除例19例を対象として、肝切除方針につき検討した。

肝切除は、切除肝の細切による転移巣の数とその予後の検討から、転移の個数が3個以内の症例に適応があると思われた。

主たる転移巣の大きさからの肝切除方針の検討では、大きさ6cm未満なら66.7%が部分切除か、1区域以内の肝切除である。しかし、6cm以上になると、90%に2区域以上の広範囲肝切除が施行されており、これら両群間の予後にも有意差がないことから、肝切除範囲決定には肝転移巣の大きさを十分に考慮する必要があると思われた。

索引用語：大腸癌肝再発例, Couinaud の分類, 大腸癌再発形式, 肝切除, 動注療法

はじめに

<1989年2月15日受理> 別刷請求先：奥山 和明
〒280 千葉市亥鼻 1-8-1 千葉大学医学部第2
外科

大腸癌の再発で最も多いのは肝転移再発である。戸部ら¹⁾は76例の大腸癌再発例の内、肝再発例は30例(47.4%)と報告している。教室例においても、1988年

5月までに臨床的に確認できた大腸癌再発例84例の内肝再発は45例であり、その頻度は53.6%〔結腸癌25/45(55.6%), 直腸癌20/39(51.3%)〕と高率である。したがって大腸癌切除例の予後向上のためには、この肝再発例をいかに早期に発見し、治療するかにかかっている。

肝再発例の発見については最近の画像(ultrasonography; US, computed tomography; CT)の進歩と腫瘍マーカー(carcinoembryonic antigen; CEA)の定期的検査により比較的容易に質的診断までもが可能になった時代になってきた。

しかし、治療面では、ようやく肝切除が積極的に行われ、良好な成績の報告も散見されるようになって来ているが、肝の切除方針に関してはいまだ一定の見解がないのが実情である。

そこでわれわれはこれら大腸癌肝再発例に対して、肝切除例の肝を細切し、転移巣の数の詳細な検討を行い、肝切除範囲を転移巣の大きさから検討し若干の治療を得たので報告する。

検索対象と検索方法

(1) 検索対象

教室と一部の関連病院で1959～1988年5月まで大腸癌切除術施行後の臓器再発58例の内肝再発例は45例で77.6%(結腸癌83.3%, 直腸癌71.4%)を占める(表1)。

肝再発例の内、斜線の丸内に示すごとく、肝単独再発例では、結腸癌12例、直腸癌5例の計17例に肝切除を、その他直腸癌で肝と肺同時再発に肝切除と肺切除を1例に、肝と局所同時切除1例を加えた19例を今回の検索対象とした。なお検索対象19例の肝切除例はすべて1981年以後の症例である。

(2) 検索方法

切除された肝臓は全例ハムのスライサーを用いて横

断面で2～3mmに細切して肝転移巣の結節数を詳細に検索した。肝転移巣の結節の大きさは、主たる転移巣の大きさで2cmごとに10cmまでの5群と、10cm以上の群を加えた6群に分けた。

肝切除範囲は肝癌取り扱い規約²⁾のごとく、Couinaud³⁾の分類に従って亜区域切除、1区域切除、2区域切除、拡大2区域切除の4群に分類した。

生存率はKaplan Meier 曲線にて現し、生存率曲線間の有意差検査はCox Mantel test にて行った。

成 績

I. 肝転移の程度と転移結節数

検索対象19例を大腸癌取り扱い規約⁴⁾に従い肝転移の程度(H)別に分けると表2のごとくである。すなわち、H₁は17例(結腸癌12例、直腸癌5例)、H₂は2例(全例直腸癌)であった。

今回はこれら対象例を転移結節の数を考慮にいれて、実際の転移結節の数で1個群、2～3個群と4個以上群の3群に分けて検討すると、転移結節1個の症例は19例中わずか3例15.8%に過ぎず、残りはすべて多発性であり、その中でも2～3個の症例が63.2%と最も多かった。なお結腸、直腸の占居部位別でも同様で、双方とも多発性転移が多かった。

II. 肝転移結節数別生存率

対象例19例の内、肝切除後胆汁性腹膜炎から多臓器不

表2 肝転移の程度と転移結節数

肝切除例	肝転移の程度	転移結節数
19例 [○内直腸癌]	H ₁ : 17例 (89.5%)	1個: 3例 (15.8%)
		2～3個: 12例 (63.2%)
	H ₂ : 2例 (10.5%)	4個以上: 4例 (21.0%)

表1 大腸癌臓器再発例の臓器別頻度

—臓器再発58例—

(千大2外1959～1988.5.)

疾患名	症例数	○内肝切除例				他臓器
		単独	他臓器	局所	その他	
結腸癌	30	17 ¹²	2	1	5	5 (16.7)
直腸癌	28	10 ⁵	6 ²	2 ¹	2	8 (28.6)
計	58	27 ¹⁷	8 ²	3 ¹	7	13 (22.4)

図1 肝転移結節数別生存率

全 (MOF) となり 2 か月で死亡した 1 例と肝硬変合併例で肝切除後食道静脈留破裂のため 4 か月で死亡した 1 例の他病死 2 例を除いた 17 例について転移結節数別生存率をみると、図 1 のごとくであり、転移結節数 1 個の症例群では、1 生率 100%，2 生、3 生率 75% の値であるが、少数例のためか、他の 2 群との間に有意差を認めていない。一方 2～3 個群では、1 生率 100%，2 生 83.3%，3 生、4 生率 50% であり、4 個以上群が 2 年以内に全例死亡しているのに比較して有意 ($p < 0.05$) に予後良好である。

III. 転移結節数別にみた無再発期間 (Disease free interval) と肝切除後の生存期間との相関

10 例の再発死亡例で無再発期間と肝切除後の生存期間との相関を検討したところ、おのおのの転移結節数群間では症例数が少数のため相関を認めなかった (図 2)。

しかし、10 例全例での検討では、相関係数 0.708, $y = 2.5x - 1.92$ で有意 ($p < 0.02$) の相関を認めた。

つまり、再発までの期間が長いほど肝切除後の予後も良好であった。

IV. 肝転移巣の大きさと肝切除範囲

肝再発例に対する肝切除の範囲はどの程度にするのが妥当であるかについて、まず肝切除後の肝転移巣の

図 2 Disease free interval と肝切除後の生存期間

表 3 肝転移巣の大きさと肝切除範囲

転移巣の大きさ (cm)	症例数	肝 切 除 範 囲			
		亜区域	1 区域	2 区域	拡大 2 区域
< 2	1	1			
2 ≤ < 4	5	3		2	
4 ≤ < 6	3	2	1		
6 ≤ < 8	6		1	5	
8 ≤ < 10	2			1	1
10 ≤	2			1	1
計	19	6	2	9	2

大きさ (最大長径) から肝切除範囲を検討した。

肝切除を葉切除以内にすることが、葉切除以上にするかの境界は、大きさでは 6cm、肝切除範囲では 1 区域と 2 区域の間で区切ると表 3 の斜線と太線で囲んだごとくになる。

すなわち、6cm 未満の大きさでは 1 区域以内の肝切除が、6cm 以上になると 2 区域以上の肝切除が行われる割合が多かった。

しかし、2 区域にわたる多発性転移の症例では転移巣の大きさが 2～4cm と比較的小さめでも別々の区域に転移巣が離れて存在する場合には 2 区域切除が必要であった。

また逆に 6～8cm 台の大きな転移巣でも外側区域にある場合には外側区域切除で切除可能な症例もあった。

V. 肝転移巣の大きさと肝切除範囲からみた生存率

そこで、前述した例外的な症例と他病死を除いた表 3 の斜線と太線で囲んだ 2 群、すなわち図 3 の実線で示した肝転移巣の大きさ 6cm 未満で肝亜、または 1 区域切除群 (7 例) と点線で示した大きさ 6cm 以上で肝 2 区域以上切除群 (7 例) の間で生存率を比較すると、2 群間に有意差を認めなかった。

したがって、予後の面からは肝転移巣の大きさに合わせて肝切除の範囲を決定すれば良いということがわかった。

VI. 肝切除後の再々発形式

図 3 転移巣の大きさと肝切除範囲からみた生存率

表 4 肝切除後の再々発形式

肝切除範囲	症例	再々発	再 発 形 式						
			臓 器					局 所	腹 膜
			残肝	肺	肋骨	甲状腺	脳		
亜区域 又 1 区域	8	4 (50.0%)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (12.5)	0	1	2	2 (50.0)
2 区域 又 2 区域以上	9	8 (88.9)	1 (12.5)	4 (50.0)	0	1 (12.5)	0	1	2 (25.0)
計	17	12 (70.6)	3 (25.0)	6 (50.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1	3	4

肝切除範囲別に肝切除後の再々発形式を調べてみると表4のごとくである。

肝亜区域、または1区域切除群(8例)の再々発率は8例中4例50.0%である。

その再発形式の内訳をみると、臓器再発の臓器別では残肝、肺が2例、肋骨1例であり、局所と腹膜再発はそれぞれ4例中2例となっている。

一方肝2区域以上切除群(9例)の再々発率は1区域以内肝切除群よりむしろ再々発率が88.9%と高く、臓器再発では残肝に1例、肺に4例、甲状腺に1例となっている。この内斜線で示した円内の残肝、肋骨、甲状腺への再々発巣をそれぞれ1例ずつ切除することが出来た。

V. 肝切除後の再々発巣切除例

ここで再々発巣を切除出来た症例を呈示する(表5)。

症例1は直腸癌手術2年後、後下区域(S_6)の肝部分切除(Hr_0)を行ったが、4か月後同じ S_6 に再発し、これを再切除したが、また残肝に今度は多発性に再発し、肝切除後1年3か月肝不全で死亡した。

症例2は肝切除後2年2か月で肋骨のみの再発が確認され、肋骨を切除したが、その3か月後に両肺への

表5 肝切除後の再々発巣切除例

症例	年・性	原発巣 (占拠部位)	再発巣切除後の経過 (Hr_0 :肝部分切除、 Hr_1 :亜区域切除、 Hr_2 :2区域切除)	
			経過	経過
1	56才 女	直腸癌 (Rb)	2年 → Hr_0 (S ₆) → 4月 → 残肝 → 3月 → 再発 → 1年3月 → 死亡	
2	59. 女	結腸癌 (S)	2年7月 → Hr_1 (S ₆) → 2年2月 → 肋骨(切除) → 3月 → 両肺 → 1年10月 → 死亡	
3	59. 女	結腸癌 (C)	8月 → Hr_2 (A.P.) → 1年9月 → 右肺(上葉切除) → 4年3月 → 生存中	
4	50. 女	直腸癌 (Rb)	2年1月 → 肋骨(切除) → 3月 → Hr_2 (L.M.) → 3月 → 甲状腺(左半切除) → 5月 → 甲状腺(全摘) → 1月 → 生存中	9月

再発が発見され、これに対し気管支動脈への one shot 動注療法 TAI (Lipiodol 5ml と ADM30mg 懸濁液動注) を主体にした集学的治療を施行することにより、肝切除からでは4年3か月生存した。

症例3は結腸癌切除8か月後、CEAの上昇により肝再発が発見され、肝右葉切除 Hr_2 (AP) を行い、肝切除後全身補助免疫化学療法(免化療)を施行したが、再度 CEA の上昇により、右肺孤立性再発が確認され、右肺上葉切除を行った。

肺切除後 Cisplatin (CDDP) 主体の免化療で1年6

図4 症例. 50歳, 女

直腸癌(Rb) → 1985. 7. 17直腸切断術

病理所見: 肉眼型2型, 5.5×10cm, Well diff, ad, a₂, n₂, ly₂v₂, stage III

肺 CT (右中葉)

肝 CT (S₄)

1987. 9. 1 右肺中葉切除剖面

1987. 10. 30 肝左葉切除剖面

か月生存中であり、肝切除後からは3年3か月経過しているが、CEAは正常範囲内である。

症例4は直腸癌切除後2年1か月で右肺と肝に同時に再発巣が発見されたが、肝再発巣には術前肝動脈塞栓療法TAEを施行したため、まず右肺中葉切除を行い、肝は肺切除1か月後に肝左葉切除を施行した。肝切除後一たんは正常域にまで低下したCEAがすぐ再上昇し、諸検査により甲状腺再発が発見されたため甲状腺左葉切除を施行したが、5か月後残存甲状腺にまた再発をきたし、今度は甲状腺全摘を行い現在生存中の症例である。

この症例を供覧する。

図4左上段は右肺中葉のCTであり、白矢印の部位に転移巣を示す。左下はその切除標本であり、転移巣の大きさは 2.8×2.1 cmである。

右上は肝CTであるが、内側区域S₄に黒矢印で示すごとく肝転移巣があり、転移巣の周辺にTAEによるLipiodolの集積を認める。

右下は切除肝断面であり、転移巣の大きさは 2.5×2.0 cmである。

図5左は頸部横断US像であるが、矢印の部位にlow echoicで示される甲状腺内の腫瘍を認める。

中央は切除された甲状腺左半の肉眼標本である。

右はその組織像であるが、正常甲状腺組織内に腺癌が浸潤している像であり、転移性と診断出来る。

考察

大腸癌取り扱い規約⁴⁾では、大腸癌肝転移の分類を一葉に限局するか、両葉にあるかによってH₁、H₂、H₃の3つに分類している。このうちH₂の症例までを肝切除の適応としている施設が多く、その治療成績については諸家により多数の報告がある。

本邦では1987年、第26回、大腸癌研究会の集計でH₁症例に対する肝切除152例の累積5年生存率は約30%である⁵⁾。

欧米においては、Hughesら⁶⁾による欧米24施設、607例の集計において、5年生存率33%の成績であり、本邦の成績は欧米のそれとほぼ同様である。しかし、H₂の成績となるとH₁に比べ明らかに不良である。

H₁でも転移の数は孤立性でない症例もあり、またH₂といえども右葉1個、左葉1個わずか2個の症例もあり、必ずしも大腸癌取り扱い規約のH₁、H₂、H₃の分類で肝切除の適応を論ずるには不適當と思われた。

そこでわれわれは肝転移の分類を転移の数で分けて検討してみた。

すなわち、切除肝をハムのスライサーで2~3mmに細切し、実際の転移数を検索した。

その結果、孤立性(1個)転移の症例は自験例のH₁肝切除17例中3例(17.6%)と以外に少なかった。

孤立性転移の割合は高橋ら⁷⁾によればH₁肝切除10例中8例(80%)、西田ら⁵⁾は17例中12例(70.6%)と

図5 症例。T.F., 50歳, ♀
1985. 7. 17: 直腸癌→直腸切断術
2年1か月後 { : 右肺再発→右中葉切除術
 : 肝再発→左2区域切除術

頸部US

甲状腺組織像

報告しており、われわれの症例に比較して明らかに高率である。

その予後を見ると、自験例では転移数2～3個群が4個以上群に比較して有意に良好である。Cady⁸⁾も1～3個群の平均生存25か月に比べ4個以上群のそれは13か月と不良であり、転移数3個以内と4個以上では癌自体の生物学的特性が異なっているのではないかと述べている。

したがって肝切除の適応は肝に限って述べるならば、転移の程度が肝一葉にとどまるH₁で、かつ転移の個数が3個以内の症例に適応があると考えられる。

大腸癌肝再発例の予後向上のためには肝切除の適応を厳密に決めることも大事であるが、その他に肝の切除範囲をも考慮する必要がある。

肝切除範囲に関して、これまでいくつかの報告がみられる^{9)~14)}。

報告者の多くは肝部分切除で十分であると述べている。すなわちWilson⁹⁾は肝切除例の65%に、wanebo¹⁰⁾は79%に部分切除を行っている。

またFoster¹⁵⁾は肝切除面から腫瘍までの距離を1~2cmの切除でよいとし、Fortner¹¹⁾、August¹²⁾は葉切除と楔状切除群間の予後に有意差は認められなかったとしている。

自験例19例の異時性肝転移切除例での肝部分切除の割合は6/19(31.6%)と、諸家に比べ低率であるが、これは転移巣の大きさが関係していると思われる。

転移巣の大きさを加味した報告の中で、Attiyeh¹³⁾と高橋⁷⁾は3cmまでの転移巣なら楔状切除術の方が成績が良好であったとし、Adson¹⁴⁾は肝広範囲切除を施行した症例はいずれも6cm以上の転移巣であったとしている。

自験例19例について転移巣の大きさと肝切除範囲との関係でみると、6cm未満の症例には部分切除が6/9(66.7%)と多くなっているが、6cm以上の10例ではAdson¹⁴⁾と同様全例1区域以上切除が施行されていた。

これら6cm未満で肝亜、また1区域以内肝切除群(肝小範囲切除群)と6cm以上で2区域以上肝切除群(肝広範囲切除群)の2群間の予後には有意差がなく、Fortner¹¹⁾、August¹²⁾の成績と同様で、肝切除範囲の大小と予後との間に相関を認めなかった。

肝切除範囲別に肝切除後の再々発形式を詳細に検討した報告は2、3見られるに過ぎないが、そのなかで西田⁵⁾は肝部分切除に残存肝再々発を3/5(60%)の

高率に発生したと報告している。

Cady⁸⁾と高橋⁷⁾は肝切除範囲と残存肝再々発とは相関せず、肝転移の個数がむしろ重要であり、4個以上の症例は残存肝再々発と複合再発¹⁴⁾で死亡する割合が90%以上の高率であったと述べている。

自験例でも肝切除範囲別にみると、肝小範囲切除群に残存肝再々発と複合再発が多い傾向がみられた。

したがって、転移巣の大きさに合わせて肝切除範囲を決定し、術後の肝動脈内動注療法¹⁶⁾で残存肝の再々発予防を図ることが予後向上のためには大事であると思われた。

最近では肝に対する肝動脈内動注療法を主体にした治療法も急速に進歩し肝切除後の予後も良好となってきた¹⁷⁾。その結果として自験例のごとく、残肝再発は非常にうまく防止され、残存肝再々発は起ってこないが、代わりに他の再々発巣が発生してくる場合があり、なかにはこれら再々発巣も切除出来る症例がある。

自験例では肋骨、肺、甲状腺を切除し現在肺切除後3年3か月生存中を最高に、肋骨切除後1年3か月、甲状腺切除後9か月生存中と、予後向上の期待出来る症例もあるので積極的な再々発巣切除は有意義な治療法になり得ると考え今後も症例を増やして検討してゆくつもりである。

結 語

① 肝転移の数を詳細に検討してみると、H₁肝切除例でも転移数1個の症例は3例(17.6%)と少なく、2個以上の多発性転移症例が多かった。

② 無再発期間と肝切除後の生存期間とは有意な相関を認めた。

③ 肝転移巣の大きさ6cm未満では66.7%が部分切除か1区域以内の肝切除であり、6cm以上では90%に2区域以上の広範囲肝切除が施行されている事実から、肝切除範囲決定には肝転移巣の大きさを考慮に入れる必要がある。

④ 肝切除後の再々発巣でも切除可能ならば積極的切除が予後向上に有意義であると思われる。

なお本研究の一部は厚生省がん研究助成金(63-2)より行われたものであり、この論文の要旨は第32回日本消化器外科学会総会(1988. 7. 金沢)にて発表した。

また肺転移例の切除肉眼標本、病理組織標本は当院肺外科の御協力を得ましたことを感謝いたします。

文 献

- 1) 戸部隆吉, 前谷俊三, 西川俊邦ほか: 大腸癌再発の診断と治療. 日本大腸肛門病会誌 40: 435-441,

- 1987
- 2) 日本肝癌研究会編：肝癌取扱い規約。金原出版，東京，1983
 - 3) Couinaud C: Leber et segments hépatiques. *Pres Med* 62 : 709—712, 1954
 - 4) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。金原出版，東京，1983
 - 5) 西田 修，白戸博志，権藤 宏ほか：大腸癌拡大切除方針について。日消外会誌 21 : 1061—1067, 1988
 - 6) Hughes KS, Simon R, Songhorabodis S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 100 : 278—284, 1986
 - 7) 高橋利通，大木繁夫，大見良裕ほか：大腸癌肝転移切除例の成績。日本大腸肛門病会誌 41 : 128—134, 1988
 - 8) Cady B, Mcdemott MV: Major hepatic resection for metachronous metastasis from colon cancer. *Ann Surg* 201 : 204—209, 1985
 - 9) Wilson SM, Adson MA: Surgical treatment of hepatic metastases from colo-rectal cancers. *Arch Surg* 111 : 330—334, 1980
 - 10) Wanebo HJ, Semoglon C, Alliyeh F et al: Surgical management of patients with synchronous liver metastases. *Am J Surg* 135 : 81—86, 1978
 - 11) Fortner JG, Silva JS, Golbey RB et al: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 199 : 306—316, 1984
 - 12) August DA, Sugarbaker PH, Ohow RT et al: Hepatic resection of colorectal metastases: *Ann Surg* 201 : 201—217, 1985
 - 13) Attiye FF, Wanebo HJ, Stearns MW: Hepatic resection for metastasis from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 21 : 160—162, 1978
 - 14) Adson MA, Van Heerden JA: Major hepatic resection for metastatic colo-rectal cancer. *Ann Surg* 191 : 576—582, 1980
 - 15) Foster JH: Survival after liver resection for cancer. *Cancer* 26 : 493—502, 1970
 - 16) Okuyama K, Isono K, Juan I et al: Evaluation of treatment for gastric with liver metastasis. *Cancer* 55 : 2498—1505, 1985
 - 17) 奥山和明，小野田昌一，唐司則之ほか：大腸癌肝転移例に対する治療法の検討。日本大腸肛門病会誌 41 : 26—33, 1988
-