症 例

肝動脈 TAE と肝動注の併用により完全壊死した 直腸癌多発性肝転移の 1 例

国立鯖江病院外科, 福井医科大学第 1 外科*

泉 俊 昌 岡 田 章 一 斉 藤 貢 牧 本 和 生*
田 口 誠 一* 石 田 誠* 山 口 明 夫*

肝動脈 TAE と肝動注の併用後に切除し組織学的に完全壊死を確認した直腸癌多発性肝転移の 1 例を報告する。症例は 62 歳女性。直腸癌で高位前方切除術を施行も、術後 3 カ月にて肝右葉に 2 個の転移巣が出現した。ADR30mg, MMC10mg および Lipiodol 5 ml にて肝動脈 TAE を施行, その後リザーバーを留置し間歇的動注療法を施行した (5-Fu 2,000mg/m²/48hrs qw を 4 回, 5-Fu 1,000mg/m²/5 hrs qw を 5 回, さらに 5-Fu 1,000mg/m²/5 hrs qw に CDDP20mg を加え 4 回施行し, 総投与量は 5-Fu21.3g, CDDP 80mg であった)。しかし CT 所見上有効な肝転移巣の縮小は得られず肝切除術を施行した。組織学的検索では肝転移巣はいずれも著明な変性壊死像を示し viable な腫瘍細胞は認めなかった。肝切除後 4 年 10 カ月を経過し, 再発なく健在である。本症例では肝転移巣の画像上の縮小率と組織学的効果の解離が認められ, 肝動注療法での効果判定の困難さが示唆された。

索引用語: 大腸癌肝転移, 肝動注化学療法, 肝切除

緒 言

大腸癌は高率に肝転移をきたし, 肝転移は予後規定因子として最も重要である。治療は治癒切除が可能であれば肝切除が第 1 選択であるが, disease free interval が短いものでは早期の残肝再発や肝外再発が危惧される。今回われわれは, 直腸癌術後 3 カ月での多発性肝転移の症例に対し肝動脈塞栓術 (TAE) と肝動注の併用後に肝切除を行い組織学的に viable な腫瘍細胞の消失を確認し, 長期生存を得た症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 初診時 62 歳, 女性。

主訴: 下腹部痛, 嘔吐。

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成 5 年 8 月 31 日下腹部痛, 嘔吐にて緊急入院した。腹水を伴う腸閉塞であり内視鏡にて直腸癌 (Rs) と診断, 同日 S 状結腸に loop colostomy を造設し, 9 月 17 日高位前方切除術 D₃ を施行した。肉眼的には 4 × 5 cm の全周性 2 型 (図 1 A) で, 病理組織学的

には中分化型腺癌, ss, ly₂, v₁, n₁(+), stage IIIa であった (図 1 B)。補助化学療法として, 術中 Mitomycin C (MMC) 10mg を静脈内投与し, 術後 14 病日より UFT300mg を連日経口投与した。CEA は術前 9.7ng/ml と高値であったが, 術後 1 カ月には 1.2 ng/ml と正常範囲内となった。同年 12 月, 腹部 CT 検査にて肝 S₆, S₇ に 2 個の腫瘤の出現を認め (図 2 A, B), 肝転移と診断した。CEA は 2.4ng/ml で, 以後全経過を通じて正常範囲内であった。平成 6 年 1 月腹部血管造影を施行し, 肝 S₆, S₇ に境界明瞭な腫瘍濃染像を認めた (図 3)。胃十二指腸動脈を金属コイルで塞栓し血流改変を行い, Adriamycin (ADR) 30mg, MMC10 mg および Lipiodol 5 ml にて肝動脈 TAE を施行した。肝転移巣への Lipiodol の沈着は極めて良好であった。さらに 2 週間後, 左鎖骨下動脈より総肝動脈に皮下埋め込み式リザーバーを留置し間歇的肝動注療法を開始した。入院にて 5-Fluorouracil (5-Fu) 2,000mg/m²/48hrs qw を 4 回, 外来にて 5-Fu 1,000mg/m²/5 hrs qw を 5 回, 5-Fu 1,000mg/m²/5 hrs qw に Cisplatin (CDDP) 20mg を加え 4 回施行した。5-Fu の総投与量は 21.3g, CDDP は 80mg であった。CT 所見

図1 A 原発巣切除標本所見：直腸(Rs)に4×5 cmの全周性2型の腫瘍を認めた。

B 原発巣病理組織所見 (HE 染色×200)：中分化型腺癌，ss，ly₂，v₁，n₁(+)，stage IIIaであった。

図2 腹部CT検査：A 1993年8月（直腸癌術前）；肝転移巣は認めない。B 1993年12月（直腸癌術後3カ月）；肝S₅に径2.1cm，肝S₇に径1.8cmの転移巣を認めた。C 1994年5月（肝動注療法終了時）；肝S₅の転移巣は径2.1cmと変化なく，肝S₇の転移巣は径2.5cmと増大した。肝右葉に動注療法の副作用と思われるびまん性の低吸収域を認めた。D 1994年6月（肝動注療法終了後1カ月）；肝右葉びまん性の低吸収は消失した。

図3 腹部血管造影：動脈相の早期(A)から肝S₅，S₇に境界明瞭な腫瘍濃染像を認め，毛細血管相(B)でも tumor stain が残存していた。

上肝動注療法前後での肝転移巣の最大径は，肝S₅では径2.1cmと変化なく，肝S₇では径1.8cmから径2.5cmと増大した。この時点で肝右葉実質にびまん性の低吸収域が出現し（図2 C），肝機能の低下（ヘパプラスチンテスト35%）を認めたため，肝動注療法を終了した。終了後1カ月にCT所見上の肝実質の低吸収域は消失（図2 D）し，肝機能は改善した。動注療法にて有効な肝転移巣の縮小は得られなかったが，新しい肝内再発巣および肝外再発の出現を認めないため，平成6年7月23日肝切除術を施行した。

手術所見：肝内・肝外のグリソン鞘の結合組織は厚くて硬い瘢痕組織となっており前区域枝グリソン鞘のテーピングはかなり困難で，肝動注療法の影響と思われた。まず胆嚢摘出術および肝S₅亜区域切除を行い，ついで肝S₇腫瘍核出術を施行した。

切除標本所見：転移巣の大きさは肝S₅が1.5×1.4 cm，肝S₇が2.2×1.6 cmであった。腫瘍の断面は黄白色で境界明瞭，内部は壊死し一部cysticであった（図4）。

図4 肝転移巣切除標本所見：転移巣は肝S₅が1.5×1.4 cm, 肝S₇が2.2×1.6cmであった。腫瘍の断面は黄白色で境界明瞭，内部は壊死し一部 cystic であった。

病理組織学的所見：腫瘍は著明な変性・壊死像を示し，器質化した線維組織に置き換えられ，全断面にて viable な腫瘍細胞は認められなかった。（図5）。

術後経過：合併症なく良好に経過し，肝動注にて 5-Fu 2,000mg/m²/48hrs qw を2回施行し，同年9月3日退院した。肝切除後4年10ヵ月を経過し，再発なく外来通院中である。

考 察

大腸癌において肝転移は予後を規定する最も重要な因子である。肺癌や乳癌では肝転移は全身転移の一部で systemic disease として対処しなければならないのに対し，大腸癌では門脈を介した第一次転移臓器であることが多く，現段階では転移巣の切除が最も有効な治療法である。しかし肝転移切除後の残肝再発率は60～70%と高率であり¹⁾，これを防止することが生存率の向上に重要である。大腸癌肝転移に対する Kemeny ら²⁾，Hohn ら³⁾の無作為比較試験の結果によると肝動注での奏効率は42～50%，全身投与では10～19%であり奏効率では肝動注が優れていたが，平均生存期間では差を認めなかったと報告されている。しかし最近になり Allen-Merish ら⁴⁾は肝動注は全身投与に比べ奏効率が優れているのみならず平均生存期間をも有意に延長すると述べており，また本邦でも肝転移切除後の予防的肝動注療法が残肝再発を減少させる^{5,6)}との報告が相次いでいる。このことは肝動注療法により残肝の微小転移巣の治療が可能であり，予後を向上させる可能性を示唆するものである。

高橋ら⁶⁾は肝転移切除後の肝動注療法の検討で，肝外再発がない群の5年生存率は70.9%であるのに対

図5 肝転移巣の病理組織所見：（Aルーペ像とB HE染色×400）：腫瘍は著明な変性・壊死像を示し，器質化した線維組織に置き換えられ，全断面にて viable な腫瘍細胞は認めなかった。

し，肝外再発率は14.1%であり，肝外再発例の予後は極めて不良であったと述べている。本例は多発性肝転移でありしかも disease free interval も3ヵ月と短く，早期の残肝再発および肝外再発が危惧された。このため再発当初より肝転移巣の治療切除は可能であったが，ほかに存在するかもしれない微小肝転移巣の治療と肝外再発巣の出現を考慮し肝動注療法を先行させた。治療切除可能な肝転移巣に対しては肝切除後に予防的肝動注療法を行うのが一般的と思われるが，disease free interval が短い症例に対しては肝動注療法後に肝切除を行うことも考慮されるべき方法であると思われた。

大腸癌の肝転移巣は hypovascular なものが大部分であるが，本例の肝転移巣は極めて vascularity が豊富であった。このためまず肝動注 TAE を行い，その後リザーバーを留置し肝動注療法を開始した。レジメンは外来通院での治療を考慮し，間歇的大量 5-Fu 肝動注療法⁷⁾を選択した。肝動注療法により著効（CR）を

得たとする報告は散見される。しかし肝動注療法後に肝転移巣を切除し組織学的に viable な腫瘍細胞の消失を確認したとの報告⁸⁾⁹⁾は本例を含め極めて少ない。肝動注および肝動脈 TAE 後の切除例の検討で、丸尾ら¹⁰⁾は 4 例すべてに効果が認められたが著効例でも硝子化を伴う広汎な線維化巣の中に癌組織が点在し残存する状態であったと述べ、前田ら¹¹⁾は 5 例中 4 例に効果が認められたが、すべてに viable cell が存在したと報告している。また肝動注療法の組織学的効果について、山本ら⁹⁾は癌巣全体の壊死と石灰化および癌部—非癌部境界の線維組織の硝子化を伴った肥厚が特徴的所見であると報告している。

本例において肝動注塞栓療法が奏効した理由としては、第 1 に肝動脈 TAE において肝転移巣の vascularity が極めて豊富であり肝転移巣への lipiodol の沈着が良好であったこと（すなわち血流途絶による阻血効果と徐放性抗癌剤の効果）、第 2 に動注療法において十分な量の薬剤（総量 5-Fu 21.3g, CDDP 80mg）が投与できたことがあげられる。新井ら¹²⁾肝動注療法にて最大の治療効果を示した時点での平均薬剤投与量は 5-Fu 14.5g, CDDP 82.2mg であり、予防的・治療的動注療法の指標として重要であると報告している。

本例の肝動注塞栓療法の効果は CT 所見上不変（NC）と判断されたが、組織学的検索では腫瘍細胞の残存を全く認めず retrospective には肝切除は不要であったことになる。棚田ら¹³⁾は肝動脈 TAE 施行後の切除例の検討にて、5 病巣で画像上の腫瘍縮小率は 7～33% で治療効果判定は NC であったが、腫瘍壊死率は 90% 以上が 3 病巣、60% が 2 病巣で、組織学的効果と画像所見の解離が認められたと報告している。本例においても、肝動注塞栓療法後の効果判定の困難さが示唆された。

結 語

肝動脈 TAE と肝動注の併用後に肝切除を行い組織学的に viable な腫瘍細胞の消失を確認し長期生存を得た直腸癌異時性肝転移症例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

稿を終えるにあたり、本例の手術を御指導頂きました横浜市立大学第 2 外科嶋田敏教授に深謝申し上げます。

なお、本論文の要旨は第 58 回日本臨床外科医学会総会（1996 年、京都）において発表した。

文 献

- 1) 東野 健, 柳生俊夫, 三嶋秀行 他: 大腸癌肝転移症例に対する肝切除例の検討。日臨外医会誌

56: 497—502, 1995

- 2) Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al: Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 107: 459—465, 1987
- 3) Horn 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
- 4) Allen-Merish TG, Earlam S, Fordy C, et al: Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 344: 1255—1260, 1994
- 5) 辻 寧重, 浜田弘巳, 橋本道紀 他: 大腸癌肝転移切除後の予防的肝動注の治療成績。癌と化療 25: 1382—1384, 1998
- 6) 高橋慶一, 森 武生, 高橋 孝: 大腸癌肝転移切除後持続肝動注療法の効果。癌と化療 21: 2165—2168, 1994
- 7) 荒井保明, 曾根康博, 稲葉吉隆 他: 大腸癌肝転移に対する間歇的大量 5-Fu 肝動注療法の治療成績。癌と化療 20: 1527—1530, 1993
- 8) 名取志保, 大木繁男, 山口茂樹 他: 肝動注化学療法が奏効した大腸癌多発性肝転移の 1 例。日臨外会誌 59: 1604—1609, 1998
- 9) 山本順司, 坂元亮子, 森谷宣浩 他: 大腸癌肝転移に対する肝動注療法の効果の組織学的検討。癌と化療 20: 1546, 1993
- 10) 丸尾啓敏, 小坂昭夫: 肝動注療法後に切除された転移性肝癌症例の検討。癌と化療 21: 2143—2146, 1994
- 11) 前田耕太郎, 橋本光正, 片井 均 他: 大腸癌肝転移に対する TAE 療法。癌と化療 20: 1542—1544, 1993
- 12) 新井健広, 岡部 聡, 丸山祥司 他: 切除不能大腸癌肝転移に対する Weekly High Dose 5-Fu + CDDP, 持続 5-Fu + CDDP 肝動注療法の検討。癌と化療 23: 1447—1450, 1996
- 13) 棚田 稔, 横山伸二, 栗田 啓 他: 大腸癌肝転移に対する塞栓療法の効果—塞栓療法施行後切除例の検討より一。癌と化療 24: 1745—1748, 1997

A CASE OF MULTIPLE HEPATIC METASTASES OF RECTAL CANCER IN WHICH
COMPLETE NECROSIS WAS CONFIRMED BY HEPATIC RESECTION AFTER
INTRAHEPATIC ARTERIAL INFUSION THERAPY

Toshimasa IZUMI, Shoichi OKADA, Mitsugu SAITO, Kazuo MAKIMOTO*,
Seiichi TAGUCHI*, Makoto ISHIDA* and Akio YAMAGUCHI*

Department of Surgery, Sabae National Hospital

*First Department of Surgery, Fukui Medical University

A case of multiple hepatic metastases of rectal cancer in which histologic complete necrosis was confirmed by hepatic resection after intrahepatic arterial infusion therapy is reported.

A 62-year-old woman had two metastatic lesions in the right lobe of the liver 3 months after a high anterior resection for rectal cancer. Intrahepatic arterial infusion therapy with 30mg of ADR, 10mg of MMC, and 5ml of lipiodol was performed. Thereafter intermittent intrahepatic arterial infusion therapy was performed through an indwelling reservoir; and the total doses amounted to 21.3g for 5-Fu and 80mg for CDDP, comprising of 4 times of 5-Fu 2000mg/m²/48 hrs qw, 5 times of 5-Fu 1000mg/m²/5 hrs qw, and 4 times of 5-Fu 1000mg/m²/5 hrs qw added 20mg CDDP. No shrinkage of hepatic metastatic foci was revealed on CT findings. A hepatectomy was performed. Histopathological exploration revealed that hepatic metastatic foci showed prominent degenerative necrosis and no viable tumor cells were demonstrated. There have been no signs of recurrence, as of 4 years and 10 months after the hepatic resection.

In this case, the degree of shrinkage on imaging of the metastatic foci did not compatible with histological effects of the infusion therapy, and hence the difficulty in evaluating the effect of intrahepatic arterial infusion therapy has been suggested.