

大腸疾患NOW

監修 武藤徹一郎
編集 渡辺英伸
杉原健一
多田正大

2004

8 大腸癌肝転移に関する研究

——大腸癌の肝転移に対する外科治療

加藤 知行 安井 健三 平井 孝
金光 幸秀

はじめに

大腸癌治癒切除例の累積5年生存率は80%近くに達しており、増加しつつある大腸癌の治療成績向上のためには今後、転移・再発例に対する治療成績を上げることが重要となってきた。なかでも肝転移は全症例の約20%を占めて^{1),2)} もっとも多い転移・再発であり、その無治療例の natural history³⁾ は1年生存率31%，2生率7.9%，3生率2.6%，4生率0.9%とされ、また5年生存率2%⁴⁾ とする報告もある。いずれにしてもその予後は不良で⁵⁾、転移・再発大腸癌治療の最大の対象である。

肝転移に対する治療は、5-FUを主体とした全身化学療法と肝転移巣切除、抗癌剤の肝動注療法、肝動脈塞栓療法、マイクロ波凝固壊死療法、ラジオ波熱焼灼療法などの肝局所療法が行われる。非切除例の50%生存期間は、進行度により異なるが6~16カ月であり⁶⁾、外科治療の対象となる肝転移症例で非切除とした場合の長期生存例はほとんどない⁴⁾。大腸癌では血行性転移の頻度が高いが、腹部内臓器癌の血行性転移はまず門脈から肝

臓へ転移するものが多く、次いで肺に転移し、さらに肺から全身に癌細胞が散布される⁷⁾。したがって肝転移巣から肺などへ二次性転移を起こす前に根治的治療を行えば治癒の可能性がでてくる⁸⁾。

1980年代に入って外科的切除がもっとも有効な治療法であるとの報告が多く⁹⁾の施設からなされており、現在では肝切除は適応患者であれば標準治療とされるようになった^{4),9)}。

I. 肝切除のための診断

転移性肝癌の手術に際しては術前および術中にその局在、大きさ、形状が明瞭に描出されることが術式、適応を決定するうえで重要である。肝転移の術前診断には一般に、CT、造影CT、MRI、腹部超音波検査(US)などが行われる。US、CTはスクリーニングとして有用¹⁰⁾である。肝切除の適応、術式を決定するための診断法としては経動脈性門脈造影下CT(CTAP)がもっとも sensitivityが高い診断法と評価されており、とくに2cm以下の小病変に対する診断率は、CTとUSでは著明に低下するのに対しCTAPでは良好である²⁾。しかし specificity

が低い欠点がある^{10),11)}。稲葉ら¹²⁾は、CTAPに肝動脈造影下CT (CTHA)を併用することで specificity の向上をはかっている。

超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide) を用いた造影MRI (SPIO-MRI) の sensitivity は従来もっとも有用であるとされるCTAPと同等であり、specificity はCTAPよりも優れている²⁾。肝硬変では非腫瘍部へのSPIOの取り込みは不良¹⁰⁾となり、また微小病変の検出に関してはCTAPよりやや劣るものの、術前の非侵襲的診断法として他の検査法を凌駕すると評価されている^{10),13)}。詳細な診断にはCTAP, SPIO-MRIを行う。

最近、臨床でよく行われるようになった positron emission tomography (PET) は、CTと比べて sensitivity と accuracy が高く^{11),14)~16)}、sensitivity の点ではCTAPに劣るものの、accuracy はPETがもっとも高い¹⁷⁾。PETは解剖学的画像の点でCTより劣り¹⁸⁾、その役割は他の画像で検出できない肝転移巣の検出と他の肝外転移の検出^{17),19)}に優れている。

術中のUS (IOUS) は術前のPTAP, SPIO-MRIよりも sensitivity が高く¹³⁾、病巣と血管や胆管との関係を見ることができて²⁰⁾肝転移の存在診断にもっとも優れ必須である^{21)~23)}。術前の画像診断で発見されなかった転移巣がIOUSにより15~25%にもみつき²⁴⁾、Zacherlら²²⁾は、治療方針が変わったものが23%に上ったと報告した。そこで適応決定のための腹腔鏡下USを行うものもある^{20),24)}。

そのほかの診断法としてカラードプラー²⁵⁾、超音波造影剤 Livovist® を使用した造影USによる診断法²⁶⁾がある。

大腸癌肝転移の術前病理診断のための生検方法には放射線下の fine needle aspiration biopsy, 腹腔鏡あるいは開腹下の切除生検や core needle biopsy などがあるが、どの生検法でも10%²⁷⁾あるいは16%²⁸⁾と高頻度の腫瘍の dissemination が認められ、行うべきではない²¹⁾。Ohlssonら²⁷⁾によれば、fine needle aspiration の場合、良悪性の正診率は87%、腫瘍 type の正診率は1/3である。

II. 肝切除の適応と術式

肝切除の適応基準として、①外科切除のリスクが少ないこと、②原発巣がコントロールされていること、③適度な残肝量を残して肝転移巣が完全に切除できること、④肝転移以外の遠隔転移がないこと、⑤肝所属リンパ節転移がないこと、が一般に挙げられ、さらに肝転移巣の条件として、⑥肝転移個数4個以下、⑦切除断端の clear margin (tw) が10 mm以上切除できること、が手術の standard criteria とされてきた^{5),24),29)~31)}。肝転移症例のうち、切除可能なものは25~50%とされる⁶⁾。

Schimanskiら³²⁾は、非肝転移巣の肝実質のK-rasを測定して16例中8例に disseminated tumor cells を認め、そのような症例の予後は不良であり、両葉に disseminated tumor cells があるものは手術非適応としている。

肝切除術式は部分切除、区域切除、葉切除、拡大葉切除 (3区域切除) などが行われ³³⁾、大きく分けて、解剖学的肝系統切除と非解剖学的肝局所切除とに分類される。手術に関係するいくつかの問題点について考察する。

1. 切除時期

同時性肝転移に対しては、原発巣と同時に切除する意見と、まず原発巣を切除して、その後3カ月ほど待って肝転移巣を切除する意見とがある。

同時切除を行う理由としては、①経過観察をしても予後には変わりはない^{31),34)}、②IOUSで小病巣も把握できるから遅らせる必要はない、③3カ月遅らせることで肝転移巣からの二次転移の危険性がある、④多発肝転移に対し3カ月遅らせることで肝切の時期を逃すなどである。Martinら³⁵⁾は、同時性肝転移の分割手術では肝切除、腸切除それぞれの合併症の率は変わらないが全体の合併症率は高くなり、合計の手術時間、出血量、輸血量、入院期間が大きくなるとしている。

異時切除を行う理由としては^{33),36)}、①肝転移状況の精査、②肝外転移の精査、③肝切除を同時に行うことによる死亡率や合併症率が高い、④同時に行うと微小転移を診断できないことがあるので隠れた転移巣が明らかになるまで待って肝切除を行うというものである。高橋ら³⁷⁾は、5 cm以上の肝転移例では画像で捉えられない転移の頻度は低いのに、2 cm未満例ではむしろ比較的早期に肝転移巣が見つかったために、肝以外の部位に画像で捉えられない転移巣がある可能性があると指摘し、Sugiharaら³⁸⁾、井石ら³⁹⁾は最大径2 cm以下は3カ月経過観察し、新しい病変の出現を待って一括して切除し、最大径5 cm以上のものや肝静脈、下大静脈、肝門に近いものは切除の機会を逃さずただちに手術するとしている。また、1年以内の再発例も3カ月間、経過観察をするとしている。

2. 他臓器転移は適応か

肝外転移例は禁忌とする報告が多いが^{39),40)}、

肝転移時の同時性の他臓器転移例は5生率16%で、他臓器転移がないものの41%と比べて予後不良であるが⁴¹⁾、非切除例よりは明らかに良い。現在では、他の遠隔転移があっても、それが外科的にコントロール可能と判断されれば肝切除の適応としている施設も少なくない²⁹⁾。他臓器転移があって肝切除を行った報告例のほとんどが肺転移との合併である。肝転移後の肺転移切除が10~50%の5生率^{42)~45)}に対し、肺転移先行例あるいは肝・肺同時転移例の切除成績は5生率30~40%程度である^{45)~48)}。

3. $tw > 1$ cm は必要か

いままで切除断端の clear margin (tw) が10 mm以上あることは重要な予後因子とされて、肝切除時の主要な目標であった^{5),30)}。Yamamotoら⁴⁹⁾は肝転移巣周辺の衛星病変の頻度は少なく、存在する範囲も転移巣からわずかの距離であり、肝実質を必ずしも10 mm切除する必要はないとしている。Kokudoら⁵⁰⁾は、K-ras, p 53の測定結果から肝内微小転移は、グリソン中は14.3%にも存在するが肝転移巣周囲実質中は2%であり、さらにtwが10 mm以上例では全再発、肝再発率ともやや少ないが、断端再発はtwが2 mm以下で13%、2~4 mmで3%、5 mm以上では認めないので最低2 mm以上切除すればよいとしている。

4. 系統切除か部分切除か

解剖学的系統切除か非解剖学的部分切除かについてはずっと討議されてきた問題であり、基本術式としてどちらを選択すればよいかについては見解が統一されていない。

系統切除派の意見は、3 cm以上の転移巣では衛星病変や後に述べる肝転移進展因子が

40%以上、6 cm を超えると 60%にも出現するが、系統切除はこれらを一括して切除できて予後が良い^{40),51)~53)}とするものである。ただ、3 区域切除を行わなくてはならないような症例は肝転移程度が大きく、このような症例では系統切除を行っても予後は不良である^{36),54),55)}。

部分切除派の意見は、肝転移巣では非連続性進展の頻度は低いので⁴⁹⁾、IOUS を行って断端(-)あるいは surgical margin を 10 mm とって部分切除を行えば部分切除でよく⁵⁵⁾、残肝量を多くして再肝切除に備えるというものである⁴⁹⁾。ただし転移巣近傍のグリソンへの進展率は 55%⁵⁶⁾あるいは 14%⁵⁷⁾と高く、主腫瘍から進展最先端までは 23 mm に及ぶ⁵⁶⁾ので、肝実質と違い十分に切除する必要がある。さらに部分切除の予後は系統切除と差はない^{21),58)}、あるいは部分切除のほうが良好であり^{36),54),56)}、合併症が系統切除と比べて少ない²¹⁾と主張している。ただし、部分切除症例は小さな転移巣が選ばれるという selection bias を考慮しなくてはならない^{54),59)}。田中ら⁶⁰⁾は、初回は原発巣からの転移であり tw を確保した部分切除、残肝再発では肝転移巣からの転移であり系統切除を行うとしている。

5. 肝所属リンパ節郭清は必要か

肝門部リンパ節転移は他部位へ転移している signal であるとされ²⁹⁾、その予後は不良で、1988 年に US Registry of Hepatic metastases が肉眼的リンパ節転移 (859 例中 24 例) を切除して 5 生例が 1 例のみだったこと (Elias ら⁶¹⁾ より引用) から、肝門リンパ節転移例は手術適応外とすることが世界的な consensus となった。適応の項で挙げたように、肝所属リンパ節転移は非適応の条

件とするものが多い^{24),30),39),62)~64)}。

Elias ら⁶¹⁾ は最近の報告から、肝所属リンパ節の転移率 1~7%、5 生率 0~27%、系統的 en bloc リンパ節郭清を行った場合の転移率 13~25%、5 生率 0~42%とまとめている。また Rodgers ら⁶⁵⁾ は 15 報告例から 145 例の肝門部リンパ節転移陽性例を集積し、その 5 年生存率は 5%であると報告した。Kato ら⁴¹⁾ の報告では、転移陽性 18 例の 5 生率は 12.5%である。転移陽性例の 5 生率は低いものの、肝門部リンパ節郭清を行うことで生存期間が延長するという報告も多い^{53),59),66)}。

予防的肝門部リンパ節郭清の意義についても評価は定まっていない。山本ら⁶⁴⁾ は、リンパ節転移例の予後は不良であり、予防的郭清は残肝再発が多い大腸癌肝転移では(再肝切除が行いにくくなり)むしろ弊害が多いと述べている。Elias ら⁶⁷⁾ は、100 例の肉眼的に転移陰性と判断したもののうち 14 例が顕微鏡的に転移陽性であり、肝門部~腹腔動脈まであらゆる部位に転移していたと報告しており、Kane ら⁶⁸⁾ は、isosulfan blue dye を腫瘍周囲に注入して注入前にわからなかったリンパ節の染色を 7 例中 3 例 (全例転移なし) に認めた。転移リンパ節が必ずしも腫大しているわけではないので、郭清する以上は系統的郭清を行うべきと考えられる。Jaeck ら⁶⁹⁾ は、160 例に郭清を行い 17 例のリンパ節転移を Area 1 (肝十二指腸靱帯・脾後部) と Area 2 (総肝動脈・腹腔動脈転移) に分け、Area 1 (8 例) の 3 生率 38%に対して Area 2 (9 例) では 1 年以上生存例がなかった。

肝所属リンパ節の郭清は系統的郭清を行うのがよく、転移例については予後の向上が期待できるが、転移の有無に関係なく郭清/非郭清で生存率をみた場合、両者間に差はな

く⁴¹⁾、予防的郭清の意義は不明である⁶¹⁾。

6. 再肝切除

肝転移巣切除後の残肝再発についても根治を得る可能性があれば、初回手術と同じ基準で切除の対象となる^{70)~72)}。ただ Wanebo ら⁷²⁾は、残肝再発は全身転移の初期像であることがあるので、4~8週間の経過観察後に手術するのがよいとしている。再肝切除の成績は、5生率は30~50%^{73)~75)}と良好であり、再肝切除は肝転移の治療成績を向上させる重要な因子である^{30),33),53)}。

III. 予 後

肝切除後の5生率は20~50%である^{6),40),65)}。症例を前期と後期に分けて分析した報告では近年の予後は向上している。その理由は、後期では術前画像診断が進歩し、IOUSによる

確実な進行度診断ができるようになったこと²³⁾、aggressiveな手術が安全にできるようになり、また再肝切除を行うようになったこと³⁰⁾が挙げられる。

肝切除後の再発は残肝再発が40%以上、次いで肺転移が20~30%にみられて^{41),62)}、肝切除後はこの二つの再発の予防法が現在の課題である。

IV. 予後因子

肝転移切除後の予後に関係すると思われる因子を表I-8-1に示した。

1. 原発巣因子

原発巣因子として原発巣の進行度（壁深達度、リンパ節転移度、リンパ節転移個数、Dukes分類）、組織型^{37),40),41)}が挙げられる。原発巣リンパ節転移例^{9),40),76)}、またはリンパ

表 I-8-1 肝転移切除後の予後因子

1. 原発巣因子 根治度 C リンパ節転移陽性 組織型 低分化/粘液 ly ₂₋₃ budding あり	3. 肝転移切除後の予後因子：手術因子 断端陽性 tw < 10 mm 肝転移巣の遺残
2. 肝転移巣因子 肝転移組織型 低分化/粘液 肝転移個数 局在（両葉） 肝転移程度（H ₃ ） 腫瘍最大径 衛星病変あり 肝転移進展因子：門脈腫瘍塞栓、肝静脈腫瘍塞栓、胆管内腫瘍進展、門脈浸潤、神経周囲浸潤 腫瘍周囲偽被膜形成 liver cell entrapment 肉眼型 肝所属リンパ節転移陽性	4. 肝転移切除後の予後因子：背景因子 術前遠隔転移 肝転移時の他臓器転移 同時性 無病期間 < 1年 肝切除前 CEA 高値 肝切除後 CEA 高値 肝切除後 CA 19-9 高値

節転移個数の多い症例^{56),63),75),77)}の予後が不良とする報告は多い。肝転移巣の組織型でも低分化の予後は不良である^{30),41),58)}。そのほか、原発巣の budding や癌の壁内進展距離も予後に関係する因子である⁷⁶⁾。

2. 肝転移巣因子

肝転移巣因子として、転移個数、転移巣の分布(片葉か、両葉か)、転移巣の最大径、転移巣周辺の衛星病変、各種の肝転移進展因子、肝所属リンパ節転移の有無、肝転移程度が挙げられる。転移個数の多いものは、それ以下のものと比べて予後は不良である^{9),23),36),41),56),62),77)}。一般に単発例が多発例よりも予後がよい^{9),21)}が、多発転移個数を2個以上、3個以上、4個以上と分類してみると、それぞれ、それ以下のものと比べて予後は不良である^{36),76),77)}。Sasson ら²⁴⁾は、転移個数が多いものでは tw を十分に取れないことが予後不良の理由ではないかと推測している。一方、転移個数と予後とは関係ないとする報告も少なくない^{33),40),78)}。

占居部位について Wanebo ら³⁶⁾は、両葉の予後は不良としている。「大腸癌取扱い規約」の肝転移度による5生率は H₁ 42.6%、H₂ 39.2%、H₃ 16.5%で確実に肝転移巣が切除できれば H₁ と H₂ は同等の成績が得られるが、H₃ は切除してもその予後は不良だった⁴¹⁾。

肝転移巣最大径は3 cm ごと^{62),78)}、4 cm で分類するもの⁷⁹⁾、5 cm で分けるもの^{21),40),57)}などいくつかの分類があり、それぞれの報告で生存率に差をみているが、切除断端の距離(tw)を十分にとって切除すれば予後には関係ないとする報告もある⁴¹⁾。

肝転移の進展因子として肝所属リンパ節転移の有無、肝内微小転移(衛星病変)^{30),40),75)}、

その他の進展因子(門脈腫瘍塞栓、肝静脈腫瘍塞栓、胆管内腫瘍進展、隣接臓器浸潤、門脈浸潤、神経周囲浸潤)などが挙げられている^{40),78)}。これらの進展因子陽性例は腫瘍径が大きくなるほど多くなり、陽性例の予後は不良である^{80),81)}。胆管浸潤については Okano ら⁸²⁾や Kubo ら⁸³⁾は、肉眼的胆管浸潤のあるものは高分化腺癌の頻度が高く、静脈侵襲が少なく肉眼的胆管浸潤のないものよりも予後が良いとしている。

原発性肝癌において予後良好の指標の一つであるとされる腫瘍周囲の偽被膜形成は大腸癌の肝転移では乏しいとされ、Ambiru ら⁷⁷⁾は28%に認めている。偽被膜陽性例の5生率は良好であり、残肝再発率は低率である。偽被膜形成は物理的および化学的なバリアーとして癌細胞の転移巣からの局所浸潤を抑制し、残肝再発を抑制して予後を良好とする可能性が示唆される^{77),81),84),85)}。また Koike ら⁸⁶⁾は、転移巣の間質内に正常肝細胞が遺残する liver cell entrapment の所見があるものは予後不良であると報告している。

Yasui ら⁸⁷⁾は肝転移巣の肉眼型を、表面が smooth で一つの結節に見える単純結節型(simple nodular type; SN)と、いくつかの結節が融合したように見える融合結節型(confluent nodular type; CN)とに分類して、CN は SN と比べて肝転移進展因子の頻度が高く予後が不良であると報告している。

3. 手術因子

手術因子について、手術術式別の予後に差がないことは先ほど述べた。

切除断端に癌が露出しているものの予後は不良である^{9),23),30),55),58),78)}。切除断端が陰性でも tw が短いと切除後の予後は不良であり、1 cm 以上の tw を確保する必要があるとき

れる^{21),40),75),77),78)}。一方、切除断端から1 cm以上離れて微小転移巣が存在することはほとんどない⁴⁹⁾ので、1 cm以上ものtwは必要がないとする意見もある。Eliasら⁸⁸⁾は、断端陰性であればtwが0~9 mmの間では差はなく、9 mmを超えるとやや予後が良くなるとしている。

4. 背景因子

背景因子のうち性、年齢は5生率に差はない。

再発時期は、原発巣と同時に肝転移が存在した同時性^{21),40),56),75),89)}あるいは1年以内に再発した症例の予後は不良とされる^{9),76)}が、差がないとする報告もある⁴¹⁾。

術前CEA値が200 ng/ml^{9),90)}、100 ng/ml²³⁾、50 ng/ml^{21),40),63)}あるいは正常値以上⁴¹⁾と高いものは予後が不良である。Katoら⁴¹⁾は、CEAおよびCA 19-9値は術前値よりも肝切除後3カ月以内の正常化の有無のほう重要であり、肝切除後の値が正常に復さないものの予後は不良であると報告した。肝外転移例の予後は不良である^{9),21),30),40),41),62),78)}。

以上をまとめると、切除後の予後不良因子として異論がないのは、剝離面に癌が露出しているような不完全切除、肝所属リンパ節転移陽性、衛星病変など肝転移進展因子陽性例、肝外転移巣を有することである。予後に大きく影響を与える因子は、肝転移個数、tw、肝転移切除後のCEA値とCA 19-9値などである。

V. 補助療法

肝切除後の再発は残肝再発がもっとも多く、次いで肺転移再発が多い。したがって、肝切

除後の残肝再発と、肺転移を主とした他臓器への二次再発の制御法を確立することが肝切除に関連した問題である。肝切除後の補助療法はおもに残肝再発の予防を目的として5-FUを主体とした肝動注療法が行われてきたが、有効性は確立していない。最近の報告例を表I-8-2に示したが、症例数が少なくpilot的な報告が多い。亀山ら⁹⁸⁾はアドリアマイシン、マイトマイシンCと抗ガストリン剤を併用した肝動注療法の有用性を報告している。肝転移例では10~27%に微小転移がある^{99),100)}とされ、またUchikuraら¹⁰¹⁾は肝部分切除16例に門脈、末梢血、大静脈血中のCEAmRNAを測定して7例(43.8%)が陽性で、そのうち6例が1~3年に血行性転移、1例がCEA上昇を認め、陰性の9例は再発なしと報告している。Weitzら¹⁰²⁾は、肝切除中のcytokeratin血中濃度を測定して血中63%、骨髄中27%に出現を認めた。これは肝切除の範囲が大きいほど高率であり、全身補助療法の必要性を示唆している。これらの報告を裏づけるようにKemeny Nら⁹²⁾およびKemeny MMら⁹⁵⁾、今岡ら⁹⁶⁾は、肝動注と全身化学療法併用の有用性を報告している。

断端陽性例²⁰⁾あるいはtwが1 cm未満の症例¹⁰³⁾に同部の凍結療法、マイクロ波凝固壊死療法やラジオ波熱凝固療法などの凝固療法を行う報告もある。

VI. 切除不能肝転移例の対応

腫瘍が大きい、多発肝転移、転移場所が悪いなどの理由で切除不能となった症例に対して肝動注療法を行い、腫瘍の縮小が得られたものに切除を行った報告もされている^{73),104)~107)}。Bismuthら¹⁰³⁾は、5FU/

表 I-8-2 肝切除後の補助肝動注療法

報告者 (年)	症例 数	投与法	成績	備考
Lorenz ⁹¹⁾ (1998)	226	5-FU 1,000 mg/m ² /24 hrs 5日間 folinic acid 200 mg/day 5日間 shot iv の併用 28日ごと6カ月間	MPT 動注群 14.2月 手術単独 13.7月	残肝再発, 無病期間 ともに無効
Kemeny ⁹²⁾ (1999)	156	SYS (fluorouracil+leucovorin) ± HAI (FU DR+dexamethazone)	2年生存率 SYS+HAI 85% SYS 単独 69%	生存率, 肝無再発で 有効
Tono ⁹³⁾ (2000)	19	5-FU 500 mg/24 hrs 4日間/w 6週間	5生率 動注群 77.8% 手術単独 50.0%	有効
森 ⁹⁴⁾ (2001)	67	5-FU 250 mg/24 hrs×7日間 1週間休 薬 総量 15g を目標とする	MPT 動注群 630日 手術単独 420日	有効
森 ⁹⁴⁾ (2001)	137	5-FU 1,000 mg/m ² /5 hrs/2週間 16回	3年残肝無再発率 動注群 62.0% 手術単独群 51.1%	生存率に差なし
Kemeny ⁹⁵⁾ (2002)	75	HAI (FU DR 14日間動注・14日間休を4 クール) SYS (5-FU 持続静注, HAI 第1クール と HAI 休薬時, HAI 終了後は14日投 薬, 14日休を8クール)	4年無再発率 SYS+HAI 46% 手術単独 25%	無再発, 無残肝再発 率 ともに有効
今岡 ⁹⁶⁾ (2002)	72	HAI 5-FU 250 mg/day 1週間持続1 週間休を1年間 以後 SYS 5'FU 800 mg/day 2年間	5生率 HAI+SYS 79% SYS 27% 手術単独 16%	
栗原 ⁹⁷⁾ (2002)	56	5-FU 1,000 mg/m ² /5 hrs/2週間	5生率 動注群 82.1% 手術単独 46.4%	有効

MPT: 50%無再発期間, SYS: 静注, HAI: 肝動注

folinic acid/oxaliplatin の chronomodulated iv chemotherapy を切除不能 53 例に行い、腫瘍の縮小および CEA 低下が plateau になり局所的に根治切除が可能となったおよそ 8 カ月後に肝切除を行った。46 例は肉眼的根治切除が可能だったが、7 例は非治癒切除となったので、門脈塞栓術により残肝の増大をはかり化学療法を続けて第 II 期切除を行った結果、5 生率は 40%、残肝再発 66%、肝外再発 47% と報告した。

肝切除の適応に残肝の予備能が十分であることがある。Shoup ら¹⁰⁸⁾ は CT で肝切後の残肝容積 (%) を計算し、残肝量はプロトロンビン時間、ビリルビン値とほぼ一致し、残肝の容積% は解剖学的拡がりよりも肝障害をよく表すとした。3 区域切除後の残肝容積が 25% 以下の場合、90% が肝機能障害を起こすのに対し 25% 以上では 1 人も肝障害を起こさなかった。正常肝の場合、非腫瘍部の肝を 40% 以上温存できない場合¹⁰⁹⁾、あるいは非

癌部肝切除率が50~70%¹¹⁰⁾に及ぶ場合には、術前に門脈塞栓術を行い予定残肝容積増大を促す適応となる。

Adamら¹¹¹⁾は、多発肝転移で切除不能と思われる症例に対して術前化学療法、門脈塞栓術を行ってもone stageで完全切除ができない場合はtwo stage手術を提唱している。第I期手術ではできるだけ多くの転移巣を切除して、残肝の増大を待つ間、全身化学療法で遺残腫瘍の増大と転移を防ぎ、完全切除ができるようになれば第II期手術を行うものである。3生率は35%であるが、第I期手術ではなかった術死が15%にあり、合併症も第II期手術では多い。

今後このような方法による切除適応の拡大が検討されよう。

VII. 大腸癌肝転移の病期分類

肝転移に対する治療の第一選択が肝切除であることはconsensusが得られているものの、肝切除後の5年生存率は50~20%と施設間で大きく異なる。治療内容の違い以上に肝転移の進行度が異なっていることが最大の原因と考えられる。一方、切除不能肝転移例に対しては肝動注療法が行われ、長期生存例も出てきている。しかし、肝切除や肝動注療法の適応に関しては一致した見解がないのが現状である。そこで、個々の肝転移症例に対し効果的な治療法を選択するために、また各施設で異なる大腸癌肝転移症例を同一の基準で評価するために、肝転移の病期分類を確立する必要がある。

本邦では『大腸癌取扱い規約』のH numberによる分類が使われてきたが、肝転移に対して適切な肝切除が行われればH₁とH₂では差がなく、一方、H₃では治療法の違い

により大きく予後が異なり治療法の選択には適さない。そこで、肝切除を前提とした治療の指針となる新しい分類案が必要である。いままでもGayowskiら¹¹²⁾(予後規定因子: 転移個数, 腫瘍径, 腫瘍局在, 肝所属リンパ節転移, 肝外転移, 隣接臓器浸潤), Dociら⁵⁴⁾(予後規定因子: 肝転移個数, 腫瘍局在, 腫瘍の肝占居率), 初瀬ら¹¹³⁾(予後規定因子: 原発巣のbudding, 深達度, 同時/異時)のstage分類や, Nordlingerら¹¹⁴⁾(予後規定因子: 原発巣の深達度, リンパ節転移, 無病期間, 肝転移個数, 最大径, tw, 年齢, CEA値), Fongら⁹⁰⁾(予後規定因子: 原発巣リンパ節転移, 無病期間, 転移個数, 腫瘍最大径, CEA値), 上野ら¹¹⁵⁾(予後規定因子: 原発巣budding, リンパ節転移, 肝転移個数, 無病期間)のscore分類などが提唱されているが、いずれの分類案も再検討してみると難点がある。これは分類案を作成するための対象とした症例数が少なかったり、古い症例まで入れたり、あるいはbuddingのような施設間で普遍性に欠ける因子を採り入れたりしたためと考えられる。肝転移巣切除のための病期分類の作成は、平成10年から4年間にわたった厚生労働省がん研究助成金10-11「大腸がんの肝・肺転移例に対する治療法の確立に関する研究」班(主任研究者: 加藤知行)で18施設から集積された763症例をもとに作成に取りかかり、班終了後は大腸癌研究会の「大腸がん肝転移に関するプロジェクト研究」グループに引き継がれた。10ほどの病期分類案を検討したが、最終案を示す。

図I-8-1は肝転移巣を転移個数と最大径からT1, 2, 3に分け、原発巣のリンパ節転移とを組み合わせたものである¹¹⁶⁾。ここでリンパ節転移は大腸癌研究会リンパ節委員

	T 1	T 2	T 3
n ₀	A	B	
n ₁			
n ₂	B	C	
n ₃			
M (+)			

予後規定因子：肝転移因子

- T 1=肝転移 4 個以下&最大径 5 cm 以下
- T 2=T 1, T 3 以外
- T 3=肝転移 5 個以上&最大径 5 cm を超える

stage	全症例	肝転移切除例	非切除例
A	50.3	52.9	14.3
B	24.5	29.6	7.7
C	6.7	10.4	0

原発巣因子：リンパ節転移

- n₀=リンパ節転移なし
- n₁=所属リンパ節転移 1~3
- n₂=所属リンパ節転移 4 以上
- n₃=側方リンパ節転移 (+), 253 転移 (+)

図 I-8-1 大腸癌肝転移病期分類

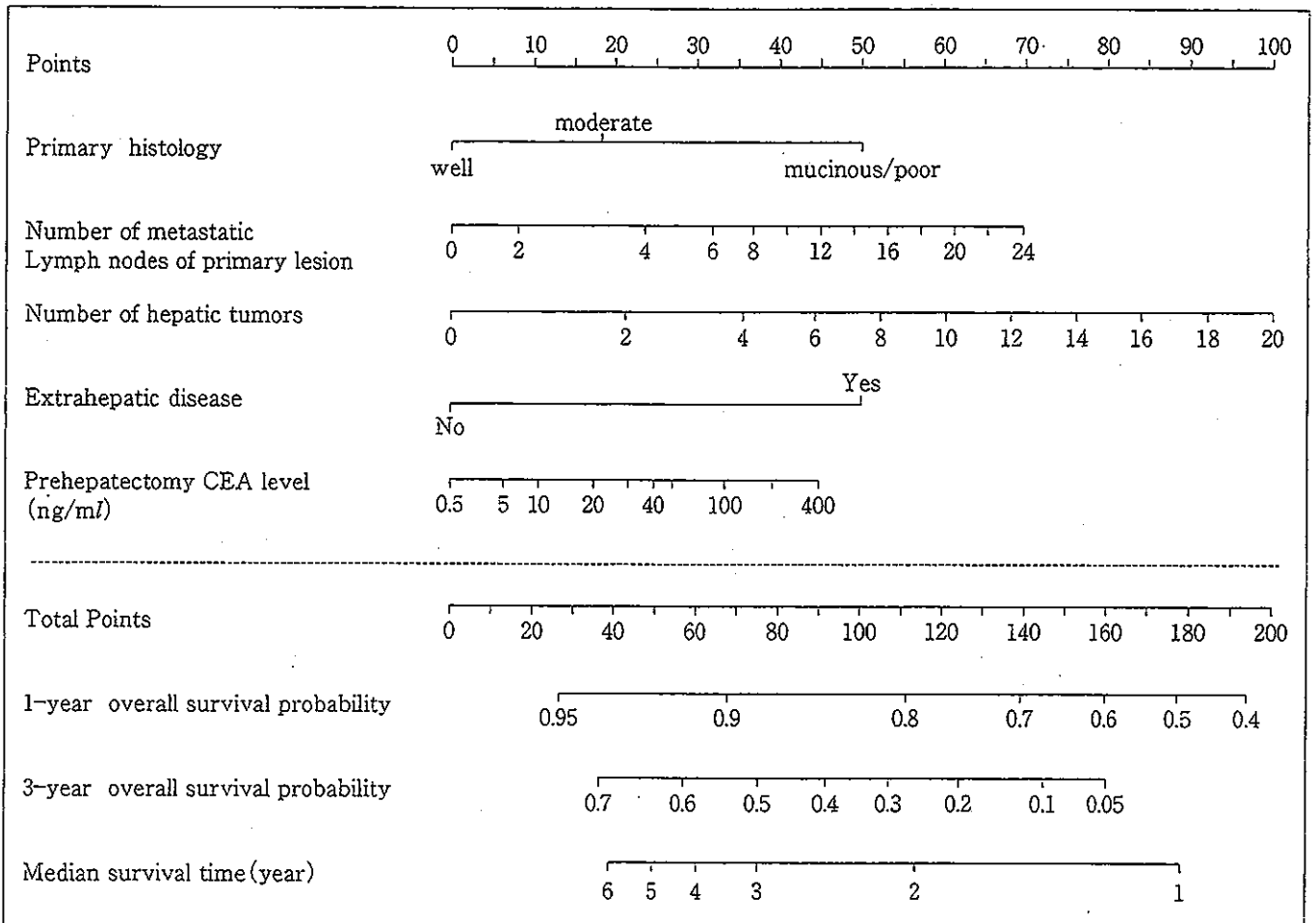


図 I-8-2 Preoperative Nomogram

患者の各項目の臨床データ値に相当する各 point (最上段) を合計して total points を算出し、そこから垂直に降ろしたところが予測 1 年生存率、3 年生存率、50% 生存期間となる。たとえば、粘液癌、原発巣リンパ節転移 2 個、肝転移個数 2 個、肝外転移なし、CEA 値 40 ng/ml の場合、total points = 50 + 8 + 20 + 0 + 25 = 103 となり、予測 1 年生存率 82%、3 年生存率 34%、50% 生存期間 2 年 4 カ月となる。

図 I-8-3 の postoperative nomogram も同様である。

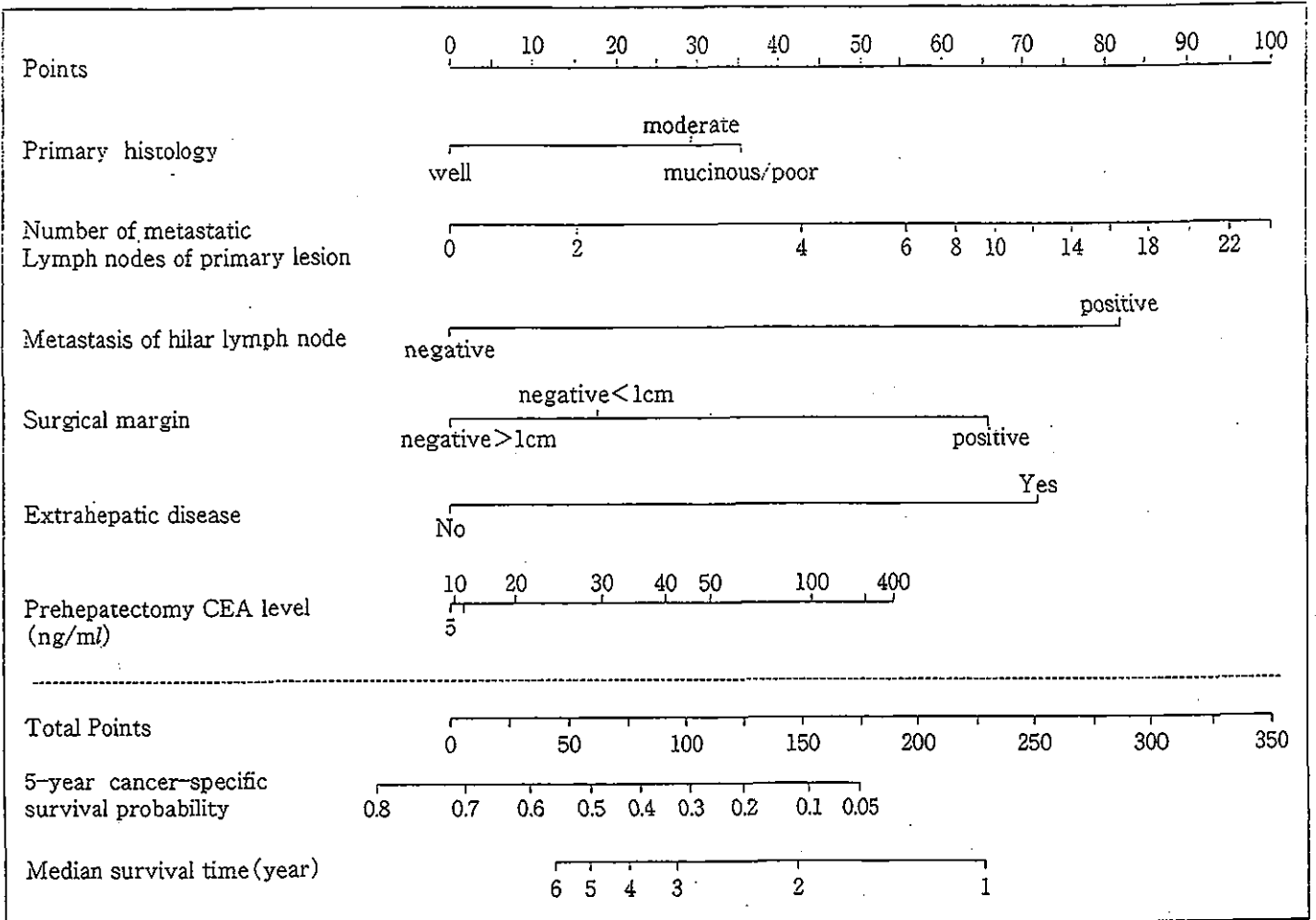


図 I-8-3 Postoperative Nomogram

会で次期リンパ節分類案とされているものである。

categorizeした病期分類は集団を扱うときにはよいが、実際に一つひとつの症例で年齢などの連続変数を当てはめるときに問題がある。Kanemitsuら¹¹⁷⁾は、個々の患者の予後に関する連続変数をcategorizeすることなく、多変量解析を行って得られた術前および術後の独立した予後因子を用いて予後を予測するnomogramを作成した。術前の予測モデル(図I-8-2)については肝切除前の段階で判明している原発巣組織型、原発巣リンパ節転移個数、術前肝転移個数、肝外転移、肝切除前CEA値の5因子、肝切除後の予測モデル(図I-8-3)では原発巣組織型、原発

巣リンパ節転移個数、肝門部リンパ節転移、tw、肝外転移、肝切除前CEA値の六つの因子を採り上げている。

nomogramは個別化した予測であるがゆえに、このままの形では治療戦略に生かすのは困難である。図I-8-4は、肝切除後の実際の生存曲線をnomogramから予測されたmedian survival timeを基準に4分位点でグループ化した生存曲線である。四つの生存曲線はクロスすることなく十分に開いており、nomogramの高い予測能力を示すとともに、nomogramを基準にしてステージ分類を作成することが可能で、肝切除後の補助療法、follow-upの計画に利用できる。

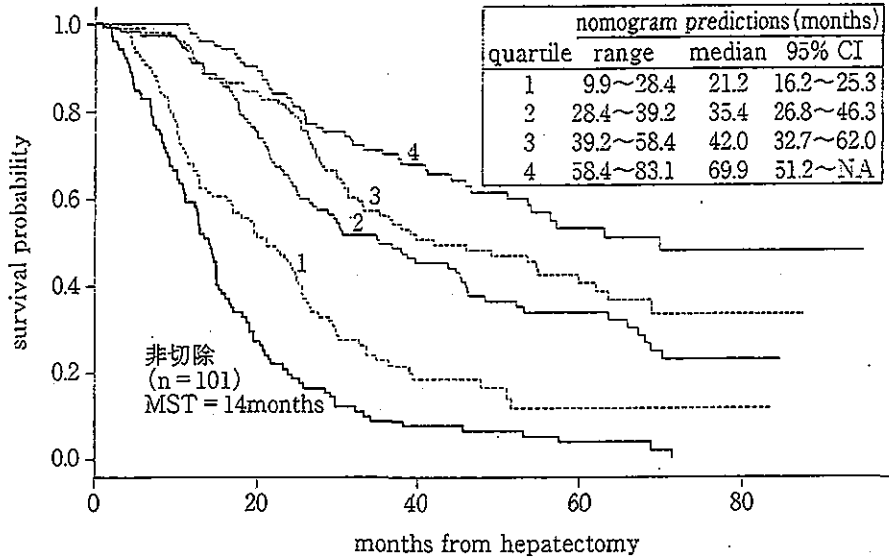


図 I-8-4 Postoperative Nomogram の階層化モデル
(quartiles of nomogram median survival predictions)

文 献

- 1) 杉原健一：大腸癌肝転移総論. 早期大腸癌 7 ; 205-210, 2003
- 2) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝, 他：大腸癌の肝転移に対する外科治療. 消化器外科 24 ; 1341-1347, 2001
- 3) Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, et al: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet 343 ; 1405-1410, 1994
- 4) Ravikumar TS and Gallos G: Resection of liver metastases; State of the art. Oncology 16 ; 1240-1260, 2002
- 5) Penna C and Nordlinger B: Colorectal metastasis (liver and lung). Surg Clin North Am 82 ; 1075-1090, 2002
- 6) 山本順司, 杉原健一：肝転移；外科治療. 日本臨床腫瘍研究会編：臨床腫瘍学 second ed. 第1版. 1645-1657, 癌と化学療法社, 東京, 1999
- 7) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al: Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma; an analysis of 1541 necropsies. J Pathol 150 ; 195-203, 1986
- 8) Nims TA: Resection of the liver for, metastatic cancer. Surg Gynecol Obstet 158 ; 46-48, 1984
- 9) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al: Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 15 ; 938-946, 1997
- 10) 小川真平, 矢野美弥, 板橋道朗, 他：画像診断：US・CT・血管撮影・MRI. 早期大腸癌 7 ; 211-217, 2003
- 11) 伊藤健吾, 加藤隆司：腫瘍の FDG-PET ; 大腸癌. 臨床画像 17 ; 566-574, 2001
- 12) 稲葉吉隆, 荒井保明, 松枝 清, 他：肝転移診断における CTAP, CTHA. 消化器画像 1 ; 509-516, 1999
- 13) 廣橋伸治, 廣橋里奈, 上田耕司, 他：超常磁性酸化鉄 (SPIO) 製剤を用いた MRI と肝疾患. 消化器外科 25 ; 1973-1981, 2002
- 14) 加藤隆司, 伊藤健吾：FDG-PET による癌の診断. 臨床放射線 47 ; 1121-1129, 2002
- 15) 鳥塚莞爾：公表された文献による FDG-PET 検査の臨床的有用性に関する調査報告. 核医学 38 ; 363-372, 2001
- 16) Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al: Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 53 ; 759-770, 2000
- 17) 加藤隆司, 伊藤健吾：画像診断：PET. 早期大腸癌 7 ; 223-227, 2003
- 18) Glover CG, Douse P, Kane P, et al: Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. Dis Colon Rectum 45 ; 476-484, 2002
- 19) Lonneux M, Reffad A, Detry R, et al: FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med 29 ; 915-921, 2002
- 20) Ruers T and Bleichrodt RP: Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and

- results. *Eur J Cancer* 38 ; 1023-1033, 2002
- 21) Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, et al: Liver resection for hepatic metastases; 15 years experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9 ; 607-613, 2002
 - 22) Zacherl J, Scheuba C, Imhof M, et al: Current value of intraoperative sonography during surgery for hepatic neoplasms. *World J Surg* 26 ; 550-554, 2002
 - 23) Choti MA, Sitzmann JV, Tibuli NF, et al: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235 ; 759-766, 2002
 - 24) Sasson AR and Sigurdson ER: Surgical treatment of liver metastases. *Semin Oncol* 29 ; 107-118, 2002
 - 25) Leen E: The detection of occult liver metastases of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6 ; 7-15, 1999
 - 26) 井上達夫, 小川 力, 工藤正俊, 他: 大腸癌肝転移の存在診断, 治療法選択, 進行度診断における造影 US の有用性について. *早期大腸癌* 7 ; 218-222, 2003
 - 27) Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, et al: Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumors. *Br J Surg* 89 ; 757-762, 2002
 - 28) Rodgers MS, Collinson R, Desai S, et al: Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 46 ; 454-459, 2003
 - 29) Hughes K, Scheele J and Sugarbaker PH: Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver; Optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 69 ; 339-359, 1989
 - 30) Ohlsson B, Stenram U and Tranberg K: Resection of colorectal liver metastases; 25-year experience. *World J Surg* 22 ; 268-277, 1998
 - 31) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al: Indications of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 110 : 13-29, 1991
 - 32) Schimanski C, Linnemann U, Galle PR, et al: Hepatic disseminated tumor cells in colorectal cancer; UICC stage 4 patients: Prognostic implications. *Int J Oncol* 23 ; 791-796, 2003
 - 33) Bolton JS and Fuhrman GM: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 231 ; 745-751, 2000
 - 34) Vogt P, Raab R, Ringe B, et al: Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 15 ; 62-67, 1991
 - 35) Martin R, Paty P, Fong Y, et al: Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 197 ; 233-242, 2003
 - 36) Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, et al: Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 131 : 322-329, 1996
 - 37) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道: 大腸癌肝転移に対する切除の適応と限界. *消化器科* 25 ; 633-640, 1997
 - 38) Sugihara K and Yamamoto J: Surgical treatment of colorectal liver metastases. *Ann Chirurg Gynecol* 89 ; 221-224, 2000
 - 39) 井石秀明, 杉原健一: 大腸癌の肝転移; 予知~治療まで. *外科治療* 83 ; 449-455, 2000
 - 40) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19 ; 59-71, 1995
 - 41) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy; Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 46 (Suppl) ; S 22-S 31, 2003
 - 42) Regnard J, Grunenwald D, Spaggiari L, et al: Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 66 ; 214-219, 1998
 - 43) Labow DM, Buell JF, Yoshida A, et al: Isolated pulmonary recurrence after resection of colorectal hepatic metastases; Is resection indicated? *Cancer J* 8 ; 342-347, 2002
 - 44) Ike H, Shimada H, Togo S, et al: Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer. *Br J Surg* 89 ; 1164-1168, 2002
 - 45) 亀山雅男, 村田幸平, 佐々木洋, 他: 肝切除; 肝・肺同時切除. *早期大腸癌* 7 ; 255-258, 2003
 - 46) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 82 ; 274-278, 1998
 - 47) Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al: Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 71 ; 975-980, 2001

- 48) 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
- 49) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, et al: Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 221; 74-78, 1995
- 50) Kokudo N, Miki Y, Sugai S, et al: Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma; Minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 137; 833-840, 2002
- 51) 安井健三, 加藤知行, 森本剛史, 他: 大腸癌肝転移の予後因子を考慮した肝切除. *消化器科* 23; 302-308, 1996
- 52) Yasui K, Hirai T, Kato T, et al: Major anatomical hepatic resection with lymph node dissection for liver metastases from colorectal cancer. *J Hep Bil Panc Surg* 2; 103-107, 1995
- 53) Nakamura S, Yokoi Y, Suzuki S, et al: Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 79; 35-38, 1992
- 54) Doci R, Gennari L, Bifnami P, et al: One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection; analysis of prognostic determinations. *Br J Surg* 78; 797-801, 1991
- 55) Fujita S, Akasu T and Moriya Y: Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 30; 7-11, 2000
- 56) 山本順司, 小菅智男, 島田和明, 他: 転移性肝癌の外科治療; 適応と治療成績. *消化器外科* 18; 1655-1662, 1995
- 57) 皆川正巳, 幕内雅敏: 大腸癌肝転移・肝切除術; 転移性肝癌・いくつまで取るべきか. *外科* 62; 611-614, 2000
- 58) Okuno K, Yasutomi M, Hida J, et al: Longterm effects of hepatic arterial interleukin-2-based immunochemotherapy after potentially curative resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 187; 271-275, 1998
- 59) 安井健三, 清水泰博, 金光幸秀, 他: 肝切除; 系統的肝切除. *早期大腸癌* 7; 241-245, 2003
- 60) 田中邦哉, 度会伸治, 太田貢由, 他: 大腸癌肝転移に対する適切な切除術. *日消外会誌* 34; 1289-1294, 2001
- 61) Elias DM and Ouellet J: Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 12; 221-229, 2003
- 62) 横井佳博, 鈴木昌八, 中村 達: 大腸癌肝転移に対する外科的治療. *癌と化学療法* 29; 848-855, 2002
- 63) 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
- 64) 山本順司, 阪本良弘, 関 誠, 他: 肝切除; 局所切除 (非系統的肝部分切除). *早期大腸癌* 7; 246-254, 2003
- 65) Rodgers MS and NcCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement; a systematic review. *Br J Surg* 87; 1142-1155, 2000
- 66) Beckurts KTE, Holscher AH, Thorban S, et al: Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 84; 1081-1084, 1997
- 67) Elias D, Saric J, Jaeck D, et al: Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 83; 942-945, 1996
- 68) Kane JM, Kahlenberg MS, Rodriguez-Bigas MA, et al: Intraoperative hepatic lymphatic mapping in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Am Surgeon* 68; 745-750, 2002
- 69) Jaeck D, Nakano H, Bachelier P, et al: Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases; A prospective study. *Ann Surg Oncol* 9; 430-438, 2002
- 70) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, et al: Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 178; 275-281, 1999
- 71) Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH, et al: Repeat liver resections from colorectal metastasis. *Surgery* 117; 296-304, 1995
- 72) Wanebo HJ, Chu QD, Avradopoulos KA, et al: Current perspectives on hepatic resection for colorectal carcinoma; A review. *Surgery* 119; 361-371, 1996
- 73) 岡部 聡, 杉原健一: 大腸癌血行性転移の外科治療. *臨外* 56; 767-773, 2001
- 74) Petrowsky H, Gonen M, Jamagin W, et al: Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from

- colorectal cancer; A bi-institutional analysis. *Ann Surg* 235; 863-871, 2002
- 75) Sugarbaker PH: Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6; 30-38, 1999
- 76) Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, et al: Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 231; 59-66, 2000
- 77) Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, et al: Hepatic resection for colorectal metastases. *Dis Colon Rectum* 42; 632-639, 1999
- 78) 安井健三, 加藤知行: 系統的肝切除 (広範囲). *肝胆膵* 37; 613-618, 1998
- 79) Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer, et al: Resection of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37; 1078-1082, 1994
- 80) Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, et al: Prognostic significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 95; 105-111, 2002
- 81) Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, et al: Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 86; 332-337, 1999
- 82) Okano K, Yamamoto J, Moriya Y, et al: Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer. *Surgery* 126; 829-834, 1999
- 83) Kubo M, Sakamoto M, Fukushima N, et al: Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension. *Pathol Int* 52; 514-518, 2002
- 84) Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, et al: Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. *Cancer* 89; 267-275, 2000
- 85) Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, et al: Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 127; 193-199, 2001
- 86) Koike M, Yasui K, Torii A, et al: Prognostic significance of entrapped liver cells in hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 232; 653-657, 2000
- 87) Yasui K, Hirai T, Kato T, et al: A new macroscopic classification predicts prognosis for patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 226; 582-586, 1997
- 88) Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al: Resection of liver metastases from colorectal cancer; the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 24; 174-179, 1998
- 89) Irie T, Itai Y, Hatsuse K, et al: Does resection of small liver metastases from colorectal cancer improve survival of patients? *Br J Radiol* 72; 246-249, 1999
- 90) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 230; 309-321, 1999
- 91) Lorenz M, Muller H, Schramm H, et al: Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 228; 756-762, 1998
- 92) Kemeny N, Cohen A, Huang Y, et al: Randomized study of hepatic arterial infusion (HAI) and systemic chemotherapy (SYS) versus SYS alone as adjuvant therapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 263 a, 1999
- 93) Tono T, Hasuike Y, Ohzato H, et al: Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Cancer* 88; 1549-1556, 2000
- 94) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. *消化器外科* 24; 313-319, 2001
- 95) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al: Combined-modality for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver; Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy; An intergroup study. *J Clin Oncol* 20; 1499-1505, 2002
- 96) 今岡真義, 亀山雅男, 村田幸平, 他: 大腸癌肝転移の肝切除後生存率向上への経肝動脈的動注療法と残肝再発に対する再肝切除の評価. *日本外科系連合会誌* 24; 49-53, 2002
- 97) 栗原聰元, 中崎晴弘, 渡邊正志, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除および動注化学療法による治療. *癌と化学療法* 29; 2104-2107, 2002
- 98) 亀山雅男, 村田幸平, 津川猛士, 他: 大腸癌肝転移切除後の残肝再発制御を目的とした抗ガストリン剤併用予防肝動注療法. *癌と化学療法* 25;

- 1385-1387, 1998
- 99) Bjornland K, Flatmark K, Mala T, et al: Detection of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with isolated liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 82: 224-227, 2003
- 100) Hosch SB, Steffani KD, Scheunemann P, et al: Micrometastases from HBP malignancies and metastatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9: 583-591, 2002
- 101) Uchikura K, Ueno S, Takao S, et al: Perioperative detection of circulating cancer cells in patients with colorectal hepatic metastases. *Hepato-Gastroenterol* 49: 1611-1614, 2002
- 102) Weitz J, Koch M, Kienle P, et al: Detection of hematogenic tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 232: 66-72, 2000
- 103) Bismuth H, Adam R, Levi F, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 234: 509-522, 1996
- 104) Akasu T, Moriya Y and Takayama T: A pilot study of multimodality therapy for initially unresectable liver metastases from colorectal carcinoma; Hepatic resection after hepatic arterial infusion chemotherapy and portal embolization. *Jpn J Clin Oncol* 27: 331-335, 1997
- 105) 吉田 寛, 鈴木正徳, 海野倫明, 他: 肝動注癌化学療法後肝切除を施行した大腸癌肝転移症例の検討. *日消誌* 97: 1252-1260, 2000
- 106) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道: 大腸癌多発性肝転移に対する動注後肝切除の適応について. *癌と化学療法* 27: 1934-1937, 2000
- 107) 本間重紀, 森 武生, 高橋慶一, 他: 大腸癌肝転移に対する手術の補助化学療法の意義について. *早期大腸癌* 7: 259-262, 2003
- 108) Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al: Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 7: 325-330, 2003
- 109) 皆川正巳, 幕内雅敏: 転移性肝癌; 大腸癌転移. *外科* 63: 1536-1540, 2001
- 110) 松倉 聡, 山本順司: 転移性肝癌に対する門脈塞栓術併用肝切除の適応と成績. *外科* 62: 643-647, 2000
- 111) Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al: Two-stage hepatectomy; A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 232: 777-785, 2000
- 112) Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer; Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 116: 703-711, 1994
- 113) 初瀬一夫, 上野秀樹, 相原 司, 他: 大腸癌肝転移切除後に寄与する因子の確立とそれに基づく治療戦略. *日消外会誌* 34: 1506-1511, 2001
- 114) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J, et al: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cancer* 77: 1254-1262, 1996
- 115) 上野秀樹, 橋口陽二郎, 望月英隆: 治療法の選択. *早期大腸癌* 7: 235-240, 2003
- 116) Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, et al: New classification for liver metastases from colorectal cancer. (投稿予定)
- 117) Kanemitsu Y, Kata T, Yasui K, et al: Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. (投稿中)

本稿の一部に、大腸癌研究会プロジェクト「大腸癌肝転移に関する研究」の研究内容を含む。

大腸疾患

NOW

監修 武藤徹一郎

編集 渡辺 英伸

杉原 健一

多田 正大

第一部 大腸癌診断と治療の最新情報

大腸癌の前癌病変とchemoprevention

大腸sm癌EMRと経過観察

大腸癌外科治療の現況

大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法的位置づけ

再発直腸癌の現況

大腸癌化学療法 of 現況

肛門扁平上皮癌の現況

第二部 炎症性腸疾患をめぐる最近の話題

炎症性腸疾患診断のピットフォール

炎症性腸疾患の病理診断のピットフォール

炎症性腸疾患の治療の変遷

炎症性腸疾患治療の新しい展開

2005

6

大腸癌化学療法の実況

島田 安博

はじめに

切除不能・転移性大腸癌に対する抗癌剤治療は、ここ数年で大きな進歩がみられている。すなわち、生存期間が延長するという第III相試験成績の報告が毎年のように米国臨床腫瘍学会(ASCO)で報告されている。臨床腫瘍学の歴史においても、このような革命的な変化は未だ経験したことがないことである。40年来のkey drugであった5-FU (5-fluorouracil)に加え、新規薬剤としてirinotecanやoxaliplatinが臨床導入され、さらに経口抗癌剤の臨床評価により、簡便性、安全性が客観的に検証された。最近では分子標的治療薬である抗体療法の大腸癌における有用性が示されることになり、臨床現場では適切な薬剤選択と治療継続の判断を行うことがますます重要となっている。国際的標準治療の変化を常にフォローしながら、最善の治療法を患者に提供することが求められている。

切除不能転移性大腸癌に対する 抗癌剤治療の適応

転移性大腸癌の予後は約8カ月とされ、抗癌剤治療により12カ月に延長することが可能で

あるというメタアナリシスの報告がある¹⁾。これを根拠として、全身状態のよい症例では、積極的に抗癌剤治療を行うことが勧められている。とくに肝転移、肺転移、リンパ節転移などの腫瘍縮小効果の指標である奏効率の向上のみならず、大腸癌では生存期間や無増悪期間の延長など治療法の評価として重要な指標において改善が認められていることは重要である。

大腸癌では、切除不能転移病巣を有する症例においても自覚症状や臨床検査値異常を認めることは少なく、食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、白血球減少などの抗癌剤治療に伴う有害事象による全身状態の一過性の低下との兼ね合いで治療を考慮する必要がある。とくに、手術適応のない多発性肝転移や肺転移で、個々の腫瘍径の小さい症例では、治療開始の適切なタイミングの判断は難しい。十分なインフォームド・コンセントのもとに、CTや腫瘍マーカーの変化について数カ月経過観察を行い、腫瘍増悪が明らかとなった時期に抗癌剤治療を開始するという選択も可能と思われる。

なお、骨転移や脳転移などを認める症例では、抗癌剤治療の選択よりも、局所症状のコントロールを目的として放射線照射や、適応がある場合には手術療法が選択される。

表 I-6-1 切除不能・転移性大腸癌に対する抗癌剤治療の第 III 相試験

レジメン	文献	症例数	生存期間	無増悪期間	奏効率
Mayo		448	56.8 W	22 W	14.4%
de Gramont	4)	433	62 W	27.6 W	32.6%
			p=0.067	p=0.0012	p=0.0004
Mayo		167	11.9 M	4.0 M	12%
AIO	5)	164	13.7 M	5.6 M	17%
			p=0.70	p=0.029	NS
BSC		90	6.5 M		
Irinotecan	6)	189	9.2 M		
(2nd Line)			p=0.0001		
Bolus 5-FU/LV		226	12.6 M	4.3 M	21%
Irinotecan+Bolus 5-FU/LV	8)	231	14.8 M	7.0 M	39%
			p=0.04	p=0.004	p<0.001
Infusional 5-FU/LV		188	14.1 M	4.4 M	31%
Irinotecan+	9)	199	17.4 M	6.7 M	49%
Infusional 5-FU/LV			p=0.031	p<0.001	p<0.001
LV 5-FU 2		210	14.7 M	6.2 M	22.3%
FOLFOX 4	13)	210	16.2 M	9.0 M	50.7%
			p=0.12	p=0.0003	p=0.0001
LV 5-FU 2		151		2.7 M	0.0%
Oxaliplatin		156		1.6 M	1.3%
FOLFOX 4	17)	152		4.6 M	9.9%
(2nd Line, EFC 4584)				p=0.03	p=0.50
				p<0.0001	p<0.0001
IFL		264	14.8 M	6.9 M	31%
FOLFOX 4		267	19.5 M	8.7 M	45%
Irinotecan+Oxaliplatin	18)	264	17.4 M	6.5 M	34%
(N 9741)			p=0.0001	p=0.0014	p=0.002
			p=0.04	p>0.05	p=0.03
IFL		411	15.6 M	6.2 M	34.8%
IFL+Bevacizumab	28)	402	20.3 M	10.6 M	44.8%
			p<0.001	p<0.001	p=0.004
Irinotecan		111	6.9 M	1.5 M	10.8%
Irinotecan+Cetuximab	29)	218	8.6 M	4.1 M	22.9%
(2nd Line)			p=0.48	p<0.001	p=0.007

II 切除不能転移性大腸癌に対する 抗癌剤の変遷 (表 I-6-1)

療法が臨床試験の積み重ねにより、いかにして
確立されたかを示す絶好のモデルである。

大腸癌の抗癌剤治療の臨床試験の変遷は、治