

a) S状結腸間膜の切離に際しては、辺縁動脈を損傷しないように距離を保って切離しなくてはならないが、下腸間膜動脈に近づきすぎると郭清が損なわれるので注意する。

b) 途中でS状結腸動脈が分枝していれば良好な血流を保つために温存したい。

図5 下腸間膜動脈根部切断とS状結腸間膜、S状結腸の切離

る（リンパ漏を予防するためである）。さらに左側に切離して下腸間膜静脈および左結腸動・静脈を結紮・切離する（図5）。

腫瘍から10 cm以上離して、腸管の切離部位を決め、腸間膜を切離する。S状結腸動脈は最低1枝は必ず切除腸管側に含める。この際、腸管に近づきすぎると辺縁動脈を損傷する。一方、辺縁動脈から離しすぎると切離線が下腸間膜動脈に近寄りすぎて周囲脂肪組織を削ってしまい、不適当な郭清になるので注意する。

辺縁動脈の切離：温存する直動脈を損傷しないように注意して腸管壁を露出し、S状結腸を切離する。

d) 直腸の剝離

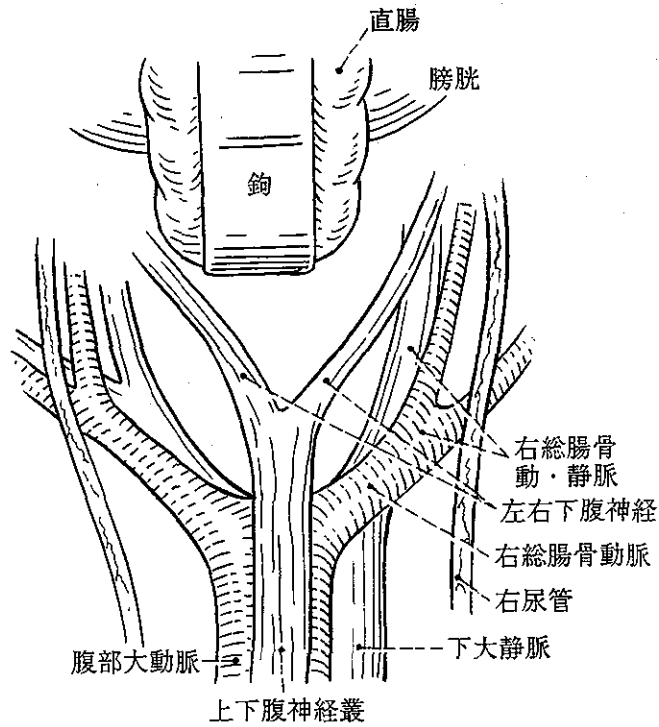
直腸を長い鉤で尾側前方へ引きながら直腸固有筋膜に沿って（固有筋膜を確認して露出するように）後方を剝離する（図6a）。時に、下腹神経が直腸固有筋膜に癒着しているので注意

を要す。

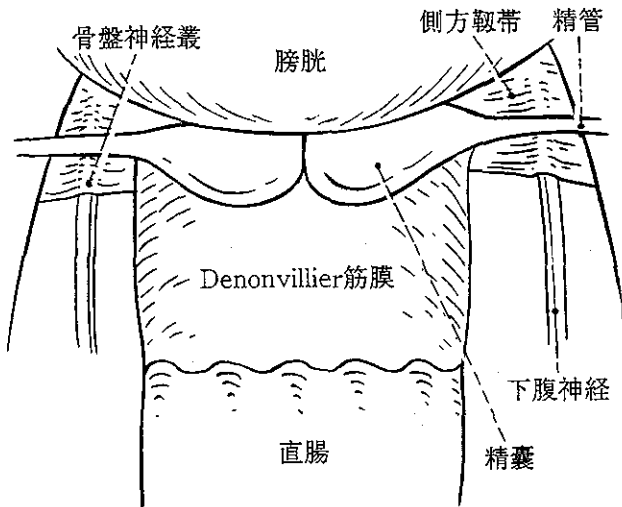
腫瘍下縁から肛門側6 cmの直腸間膜内のリンパ節を郭清範囲とするので、直腸を腹膜翻転部よりも肛門側へ剝離することも多い。腸管の切離線を腹膜翻転部に予定した高位前方切除の場合でも無理に直腸の剝離を腹腔内で止めようとせず、剝離は腹膜翻転部よりも肛門側まで行うことをためらわないほうがよい。

直腸後壁の剝離：固有筋膜に沿って剝離を進める。骨盤腔が狭く操作がしにくい患者では直腸を引き出すために肛門拳筋近傍まで剝離する場合もある。

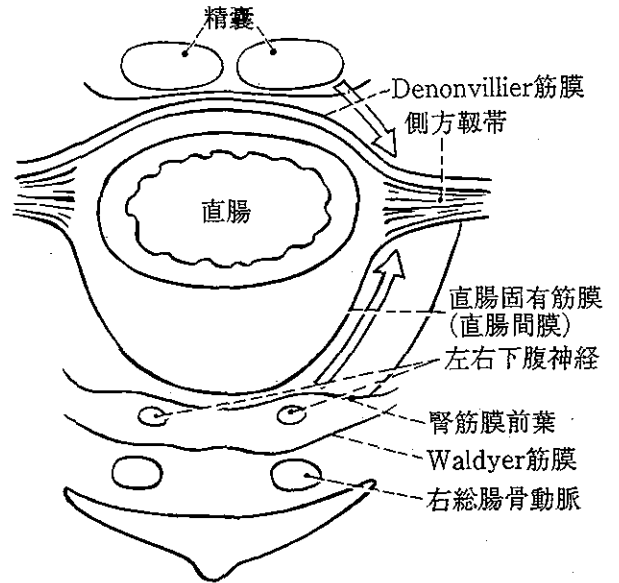
直腸前壁の剝離：鉤を精囊腺（女性では腔後壁）の膨らみを一部確認できる位置に置いて膀胱を上方へ引き、直腸を手前背側に向かって牽引する。膀胱（腔・子宮）直腸窩を進展させて腹膜翻転部でU字型に漿膜を切り込み、さらに進展を加えて精囊（腔後壁）を露出させ



a) 直腸後壁の剝離は直腸固有筋膜に沿って(固有筋膜を目で確認して)露出する。下腹神経が固有筋膜に密接していることが少なくないので注意する。

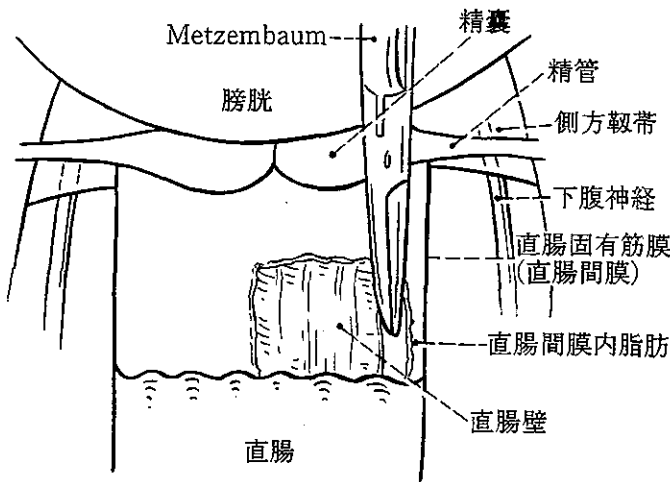


b) 直腸前壁の剝離は、腹膜翻転部を切開した場合にDenonvillier筋膜を直腸側につけて剝離する。

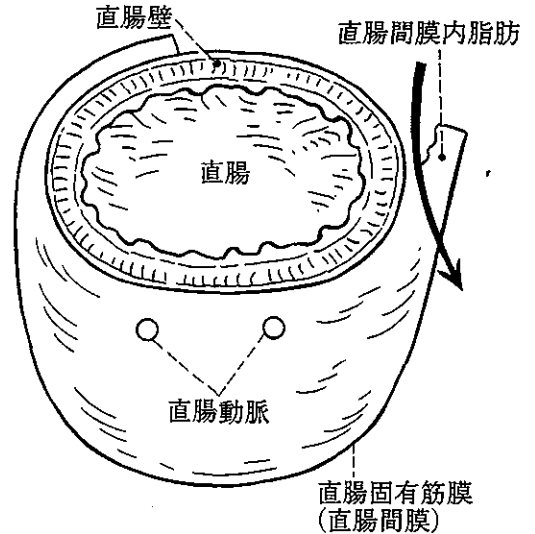


c) 模式図：直腸後壁，前壁ともに直腸に沿って側方靭帯まで剝離する(白矢印)。側方靭帯を切離す場合にはこの剝離層を延長する。

図 6 直腸の剝離



a) 直腸前壁で間膜を切開して直腸前壁を露出する。直腸壁を視認しながら直腸壁から間膜内脂肪組織を環状に剝離し、結紮・切離する。



b) 模式図：a) の操作を繰り返して直腸全周を露出するが、直腸動脈は確認して結紮・切離する。

図 7 直腸間膜の切離と直腸壁の露出

Denonvillier 筋膜の外側で同筋膜を直腸側につけて前立腺の後床（腔後壁 1/2 位）に向けて剝離を進める（図 6 b）。高位前方切除ではそれよりも尾側，前立腺まで剝離を進める必要はない。骨盤神経叢から泌尿生殖器への自律神経の臓側枝は精囊（腔）の外側に接するように走行するので損傷しないように注意する。

直腸側壁の剝離：前壁の剝離を固有筋膜に沿って側方靱帯の腹側縁まで進める（図 6 c）。側方靱帯の付着する直腸領域は固有筋膜がないので，前壁と後壁の固有筋膜の層から直腸壁を想定して側方靱帯を電気メスで切離する。骨盤神経叢は側方靱帯の起始部に存在するが，下腹神経に続く骨盤神経叢の位置を想定して骨盤神経叢を温存しながら直腸固有筋膜に沿って側方靱帯を切離する。直腸を内側へ牽引すると骨盤神経叢が引っ張られるので損傷しないように注意する。必要な距離を剝離できれば側方靱帯の切離を終了する。中直腸動脈は切離しなくてもよい。

e) 直腸間膜の環状切離

前壁の Denonvillier 筋膜を切開して直腸前壁を露出。その部を起点として直腸壁を視認し

ながら直腸間膜内脂肪を直腸壁から Metzembbaum で剝離する（図 7）。脂肪組織は Kelly 鉗子で挟んで結紮・切離する。電気メスで切離すると，時に脂肪組織の切離端から後出血を起こすことがある。直腸の後面では上直腸動・静脈を露出して結紮・切離する。これを繰り返して直腸全周を剝離する。直腸間膜内脂肪組織約 3 cm を直腸側へ郭清する。腫瘍の肛門側で鉗子を掛けて，直腸内を 2,000 ml の微温湯で洗浄する。腫瘍下縁から 3~4 cm 離して直腸を電気メスで切離する。

f) S 状結腸・直腸の吻合

S 状結腸が吻合部まで余裕をもって引き下げられることを確認する。もし緊張するようであれば下行結腸および結腸脾彎曲部より結腸を授動する。

S 状結腸間膜を右側に置いて，S 状結腸・直腸の端端吻合を行う。高位前方切除では Gambee 一層吻合を基本としている。器械吻合を行ったとき往々にして生ずる吻合部狭窄は術後に示指で容易に拡張できるが，吻合部が腹膜翻転部よりも口側にあると，示指が届かないばかりでなく，届いても腸管が押し上げられてしまっ

て狭窄部を拡張できないことがある。吻合部が翻転部およびそれよりも肛門側になる場合には機械吻合も行う。

g) 閉 腹

吻合部近傍、仙骨前面に腹膜外から直径8 mmのドレーン1本を挿入する。骨盤底および後腹膜を閉鎖する。十二指腸近傍の後腹膜は、十二指腸およびTreitz 靱帯が引っ張られないように留意する。左側も壁側腹膜断端とS状結腸間膜付着部とを縫合して後腹膜の欠損部分が裸のままで残らないようにする。腸管壁に針をかけないように注意する。腹壁は3層に閉鎖する。

h) 術後管理

術後1日目はベッド上で体動自由とし、2日目に歩行を開始している。経口摂取は、Gambbee 吻合を行った症例では排ガスがあれば開始しているが、機械吻合を行った症例では1週間以後に固形物を摂取させている。早期に経口摂取を開始して固い便塊が吻合部を押し広げて起こす縫合不全は、器械吻合では複数のステイプルが跳んで起きることがある。また、ステイプルが腸管軸に横にかかる器械吻合を行った症例ではステイプルが跳んで縫合不全を起こすとその穴は縫合糸が腸管軸に縦にかかる手縫いよりも大きくなるためである。ドレーンは縫合不全がないと判断でき、そして再度挿入したいときに抜去後の瘻孔から再挿入できる、すなわち瘻

孔がほぼ完成した術後1週以後に抜去する。

おわりに

直腸高位前方切除術は直腸癌手術における解剖学的剝離層と温存する神経系を確認するのにもっとも適した手術であり、本術式をマスターすればより複雑な低位前方切除術や下部直腸癌における自律神経を温存した側方リンパ節郭清もその延長として行うことができる⁵⁾⁶⁾。どんな手術でも同様であるが、剝離する箇所は確実に剝離し、切離する臓器は確実に露出・視認して切離する手術の基本を身につけて欲しい。

文 献

- 1) 加藤知行ほか：直腸癌・長期予後とQOLからみた神経温存手術の適応. 日臨外 56：1079—1087, 1995
- 2) 加藤知行ほか：骨盤内臓器の手術に伴う性機能障害. 臨床成人病 29：785—790, 1999
- 3) 加藤知行ほか：癌外科治療の標準化に向けての展望；大腸癌. 日外会誌 104：422—426, 2003
- 4) 加藤知行ほか：大腸癌治療のプロトコール. 臨外 55：99—106, 2000
- 5) 加藤知行ほか：直腸切断術. 外科 58：1603—1608, 1996
- 6) 加藤知行ほか：下部直腸癌における拡大郭清の適応と成績. 外科 59：553—558, 1997

6. 大腸癌腹膜播種性転移の治療とその成績*

平井 孝 加藤知行 金光幸秀**

【要旨】大腸癌腹膜転移の頻度，治療について報告する．同時性腹膜転移の頻度は99例(5.6%)で，非治癒要因が単独，根治度B，結腸癌であることが有意な予後良好因子であった．治療切除後の累積腹膜再発率は24例(1.7%)であった．可及的切除を行った結果，再発後5年生存率は17%で再発巣の切除ができたものの成績が良好であった．術後全身化学療法は必要であるが，今後は日本における腹腔内化学療法の評価を定めることが課題である．

はじめに

大腸癌は年々増加し，その罹患推定数は厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班の推計値(『平成14年度報告書』)によれば，1998年には年間約12万人に達したとされ，一方死亡者数は厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態集計によれば2001年で約3万7,000人で対象患者数の多い疾患である．本稿で対象とする腹膜転移・再発は血行性転移に次いで多い転移・再発形式でありながらコンセンサスの得られた特殊な治療法は現在，存在していない．胃癌の腹膜転移とは異なる大腸癌の腹膜転移に対する治療方針を確立する

ことが望ましい．

本稿では，現時点でのわれわれの治療方針，治療成績を述べ，文献的に治療法の考察を行う．大腸癌に関する記載は大腸癌取扱い規約¹⁾に従う．

I. 自験例の検討

すでに開院(1964年)以来の成績は報告済みである²⁾．われわれは遺残なく切除しうる非治癒要因はできる限り切除を行う方針できた．これは腹膜転移も同様で，さらに複数要因も切除を基本方針としてきた．しかし，抗癌薬の腹腔内投与は現在まで治療原則としてきていない．対象は1987～2000年の大腸癌初回手術例1,762例で，治療切除1,435例，姑息手術327例(18.6%)であった．

1. 姑息手術における腹膜転移

a) 頻度(表1)

腹膜転移を優先した集計処理で，全体で99例(5.6%)の頻度，さらに姑息手術における非治癒因子の割合をみると，非治癒切除の約50%は血行性転移(単独因子)である．腹膜転移は

キーワード：大腸癌，腹膜転移，腹膜再発，腹腔内化学療法，治療成績

* Incidence and treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer

** T. Hirai(副部長)，T. Kato(院長)，Y. Kanemitsu(医長)：愛知県がんセンター消化器外科(☎464-8681 名古屋市中種区鹿子殿1-1)．

表1. 姑息手術における腹膜転移の頻度

	腹膜転移		腹膜転移以外						計
	単独	複数	肝	肺他血行性	LN	他臓器浸潤	poor risk	複数	
非治癒切除	25 (8.2%)	57 (18.8%)	133 (43.8%)	13 (4.3%)	38 (12.5%)	4 (1.3%)	0 (0%)	34 (11.2%)	304 (100%)
非切除	1 (4.3%)	12 (52.2%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (17.4%)	5 (21.7%)	23 (100%)
計	26 (8.0%)	69 (20.8%)	133 (40.4%)	14 (4.3%)	38 (11.0%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	39 (11.9%)	327 (100%)

LN: リンパ節転移

表2. 腹膜転移例の予後因子(Cox ハザードモデル)

要因	リスク比	下側信頼限界	上側信頼限界	p
腹膜転移: 1	0.863723	0.667098	1.107516	0.2511
根治度: B	0.663466	0.464157	0.919403	0.0127
非治癒多重要因: 単独	0.627086	0.460825	0.835553	0.0012
部位: 結腸	0.667582	0.493091	0.915137	0.0128
化学療法: あり	0.993713	0.70871	1.333666	0.9685
年齢	0.99971	0.980333	1.019633	0.9769

8.2%で少ないが、リンパ節転移(12.5%)に次ぐ単独因子で、肺他血行性転移より多い。さらに腹膜転移単独に腹膜転移を含めた複数要因例を合せると27%となり、肝転移に次ぐ頻度になる。非切除率(非切除例/全手術例)は全体で0.7%と少ないが、非切除例内では腹膜転移を含んだ複数非治癒要因例が52.2%を占め、非切除にせざるをえない高度進行例では腹膜播種が大きくかかわってくるといえる。非治癒切除の場合、腹膜転移と併存する複数因子では肝転移のみの併存が46%を占めて重要であるが、非切除の場合、2個以上の非治癒因子および理由(肺他血行性転移、他臓器浸潤、poor risk)のさまざまな組み合わせが71%を占め、単純な病態でないことが推測できる。

b) 転帰

腹膜転移度別の転帰(それぞれKaplan-Meier法による5年生存率、生存期間中央値)はP1 8.8%, 531日, P2 0%, 414日, P3 0%, 197日であった。さらに①腹膜転移度別(P1: 2+3),

②根治度別(根治度B: 根治度C+非切除), ③部位別(結腸: 直腸), ④組織型別(高・中分化: 低分化+粘液+印環細胞癌), ⑤非治癒要因多重性別(単独: 複数), ⑥化学療法(肝動注あるいは全身化学療法)の有無別でCox比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、表2のごとく根治度Bであること、結腸であること、単独要因であることが有意な予後因子であり、腹膜転移度は有意な予後因子とはならなかった。また術後の化学療法は肝転移があるものは肝動注療法が優先され、全身化学療法もmitomycin C(MMC)+UFT, fluorouracil(5-FU)単独, 5-FU+ methotrexateなどさまざまな方法で行われていた。

2. 治癒切除後の腹膜再発

a) 頻度

治癒切除と判断された1,435例のうち、腹膜再発が初再発形式と診断された症例は24例で、Kaplan-Meier法による累積5年腹膜再発率は

表3. 腹膜再発の危険因子(ロジスティック回帰)

要因	リスク比	下側信頼限界	上側信頼限界	p
深達度: ss, a1 以浅	0.238774	0.098137	0.564998	0.0012
n : n(-)	0.481851	0.193513	0.114755	0.1035
組織型: 粘液癌以外	5.328015	0.460825	0.835553	0.0012
性: 男	0.785734	0.336059	1.849683	0.5745

1.7%であった。20/24(83%)が2年以内の再発であった。腹膜単独再発は17例、他の7例は肝、遠隔リンパ節転移などを合併していた。

b) 診断方法

再発診断は、再発初徴候はCEA上昇11例ともっとも多く、次に直腸診などの身体所見6例が多く、確認手段は組織診断12例、CTによる画像診断7例、身体所見3例、手術時の肉眼所見1例、不明1例であった。

c) 腹膜再発危険因子(ロジスティック回帰, 表3)

単変量解析では性、年齢では差がなく、ss以浅の深達度ではmpとss, a1の頻度はかわらず、それぞれ3/273例(1.1%)、5/497例(1.0%)の腹膜再発頻度でse以深では13/297(4.3%)と増加し有意である。n(-)9/906例(1%)に対してn(+)
14/504例(2.8%)と有意に増加。組織型では粘液癌で3/33(8.3%)と他の組織型を合せた頻度20/1,378(1.4%)と有意に高かった。さらに組織型(粘液癌:その他)、深達度(ss, a1以浅:se, a2以深)、リンパ節転移[n0:n(+)]で多変量解析を行ったところ、深達度se, a2以深と粘液癌であることが腹膜再発をきたしやすい予後因子となった。

d) 転帰

腹膜再発例の生存曲線を再発確認日からの時間でみた。5年生存率が17%、中央生存期間が307日であった。3年以上の生存例が4例のうち3例は5年以上無再発生存している。この3例は①腹膜単独転移切除例³⁾、②MMC+UFTによるDouglas窩腫瘍CR後、肝・肺転移切除例、③腹膜・肺転移切除例で複数回の多部位転移巣の切除により長期生存が可能であった。腹腔内抗癌薬投与は施行していない。他臓器転移併存の有無、再

発巣に対する切除の有無、化学療法の有無でKaplan-Meier法でみると、数値が少ないため有意差はいずれも出ていないが、再発巣に対する切除の有無で切除した症例の曲線が交わることなく常に優位であった。

II. 腹腔内洗浄細胞診

初回手術時、腹腔内洗浄細胞診を通常のPapanicolaou染色による細胞診とCEA RT-PCR法による検索を107例に施行した。RT-PCRは感度86%、特異度90%で、細胞診は感度43%、特異度100%であった。RT-PCR法のみ陽性であったP0の1例が腹膜再発を起したが、いまだ長期間の観察結果は得られておらず、大腸癌における有用性の結論に達していない。

III. 考 察

1. 大腸癌における腹膜転移・再発

Brodskyらによるレビュー¹⁾によれば、臨床経過、再開腹所見、剖検報告を総合すると治癒切除後腹膜再発は結腸癌再発形式の25~35%を占めるとされる。また他の再発と併存することが多い。当院での成績との乖離を認める。検索方法や初再発と続発再発の分類の違いが考えられる。

2. 腹膜再発予測(洗浄細胞診)

術中洗浄細胞診により腹膜再発高危険群としての特化が考えられてきたが、洗浄細胞診の陽性率はT3からT4で5.5~7.2%と低い^{5,6)}。胃癌32~35%に比べて非常に低い^{7,8)}。一方、陽性例の予測確立が陰性例に比べれば約50%と高いため、腹膜再発予測因子として有用とされている^{9,10)}。さらにCEA RT-PCRによる洗浄腹膜細胞診は陽性率が約20%と上昇する¹¹⁾。CEA RT-

PCRは予後因子としての有用性も一部報告され始めている。予後因子として確立された場合、予防的治療の選択が重要であるが、全身化学療法、腹腔内化学療法(+温熱療法)の予防的効果が報告されている^{12,13)}。

3. 全身化学療法

現在の転移・再発に対する全身化学療法の標準的治療法はcalcium folinate+5-FU, CPT-11である。すでにNational Cancer Institute home page physician data query(NIH-PDQ)でも第一選択がcalcium folinate+5-FU+CPT-11¹⁴⁾であるが、本邦での臨床試験の成績が出ておらず、われわれの施設を含めた本邦での標準治療はcalcium folinate+5-FU^{15,16)}であろう。Calcium folinate+5-FUは経口薬が転移・再発に対しては同等の効果との報告で認可された。TS-1も新しく大腸癌に認可され、選択肢が増えている。しかしながら、腹膜転移・再発に対してのみ奏効率を報告している文献はない。

4. 腹膜転移巣切除+腹腔内化学療法

現在もっとも有力視されている腹膜再発に対する治療法はcytoreduction+heated intraperitoneal chemotherapy 腹膜転移巣切除+温熱併用腹腔内化学療法である。もっとも精力的に本法を採用してきたのがSugarbaker¹⁷⁾で、最近の主張は大きさと部位から計算されるperitoneal cancer indexが10以下となった場合、5年生存率は初発100%(ただし5例)、再発50%と良好な成績を報告している。Cytoreductionは大小網切除、付属器摘除、転移のある部位の腹膜切除、さらに胃や肝などの表面結節は電気メスによる焼灼を行う。術中はMMC 10~12.5 mg/m²を腹腔内を温熱灌流させ、術後5-FU 650 mg/m²を腹腔内灌流させる。手術死亡はないが熟練したスタッフで行っているが、瘻孔形成23%の合併症率である。Cullifordらも可及的腹膜転移切除と腹腔内にdoxifluridine(5'-FUDR 1,000 mg/m²/日3日間)とcalcium folinate 240 mg/m²を投与された。合併症発生率は46%であった。外科的完全切除となったグループの5年生存率は54%、不完全であった群は16%で外科的に完全切除できること

がもっとも重要な予後因子と報告している。他にも大腸癌腹膜転移は腫瘍の完全摘除が治癒の必要条件であると思わせる報告が散見される^{3,18,19)}。また、腹腔内温熱化学療法を支持する報告²⁰⁻²²⁾もあるが、その合併症発生率の高さから有効性を認めながらも第III相の臨床試験を必要とする報告²³⁾もある。

おわりに

化学療法を含めた他の治療法でCRが期待できない現時点では、大腸癌の再発治療の原則は再発巣切除である。頻度は少ないが、転移再発形式としては無視できない腹膜転移、再発に関してはことのほか検討されていない。腹膜転移は多発することがほとんどであり、切除の意義がないとするためである。大腸癌は胃癌と同じ腺癌でありながら細胞診陽性例の腹膜再発頻度を考えると、転移着床能の違いを考えざるをえない。単発腹膜転移は切除(+化学療法)によって予後の向上、場合によっては治癒も考えられる。多発腹膜転移は切除のみでは治癒までを期待することはできない。また、他臓器転移・再発の頻度も高くなる。Sugarbaker, Cullifordの報告からは可及的に腹膜転移を切除(cytoreduction)し、腹腔内化学療法が治癒を期待できる方法かもしれない。しかし、腹腔内化学療法に関連した合併症の多さは簡単に導入できる手技ではなく、術後化学療法の煩雑さも新しいチーム医療を必要とするであろう。腹腔内投与に起因する副作用、至適量など臨床の現場で使用するにおいて日本で標準治療とするにはデータが少ない。したがって、単独施設であってもcytoreduction+腹腔内化学療法(+温熱)治療を行う場合は臨床試験としての申請が必要であろう。そうでなければ外科的可及的切除は行うものの、抗癌薬の腹腔内投与はしにくく、全身化学療法を選択するのがよいと思われる。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 大腸癌研究会(編):大腸癌取扱い規約,第6版,金原出版,東京,1998
- 2) 加藤知行,平井 孝,金光幸秀:大腸癌腹膜播

種性転移の治療とその成績. 臨外56 : 781-788, 2001

- 3) 井内武和, 平井 孝, 金光幸秀ほか: 直腸膀胱窩再発に対し治療切除をしえたS状結腸癌の1例. 日消外会誌36 : 1630-1635, 2003
- 4) Brodsky JT, Cohen AM : Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma ; implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 34 : 723-727, 1991
- 5) Yamamoto S, Akasu T, Fujita S et al : Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 33 : 33-37, 2003
- 6) 加藤知行, 近藤三隆, 安井健三ほか: 大腸癌患者における術中腹腔細胞診の検討. 日消外会誌17 : 1865-1869, 1984
- 7) Iitsuka Y, Shiota S, Matsui T et al : Relationship between the cytologic characteristics of intraperitoneal free cancer cells and the prognosis in patients with gastric cancer. *Acta Cytol* 34 : 437-442, 1990
- 8) Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S et al : Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 14 : 2131-2134, 1994
- 9) Vogel P, Ruschoff J, Kummel S : Prognostic value of microscopic peritoneal dissemination ; comparison between colon and gastric cancer. *Dis Colon Rectum* 43 : 92-100, 2000
- 10) Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E et al : Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 46 : 535-539, 2003
- 11) Aoki S, Takagi Y, Hayakawa M et al : Detection of peritoneal micrometastases by reverse transcriptase-polymerase chain reaction targeting carcinoembryonic antigen and cytokeratin 20 in colon cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 21 : 555-562, 2002
- 12) Sugarbaker PH, Gianola FJ et al : Prospective randomized trial of intravenous vs intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Semin Oncol* 12 [3 Suppl 4] : 101-111, 1985
- 13) 亀山雅男, 福田一郎, 今岡真義ほか: 大腸癌手術時の腹腔細胞診陽性例に対する腹腔内MMC投与の意義. 癌と化療18 : 1808-1811, 1991
- 14) Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer ; Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343 : 905-914, 2000
- 15) 吉野正曠, 太田和雄, 栗原 稔: 多施設共同研究による大量l-leucovorin・5-FU併用療法の進行結腸・直腸癌に対する後期第II相試験(東日本グループ). 癌と化療22 : 785-792, 1995
- 16) 小西孝司, 藪下和久, 田口鐵男: 多施設共同研究によるl-Leucovorin・5-FU併用療法の進行結腸・直腸癌に対する後期第II相試験. 癌と化療22 : 925-932, 1995
- 17) Sugarbaker PH : New responsibilities in the management of colorectal cancer with peritoneal seeding. *Cancer Invest* 20 : 1118-1122, 2002
- 18) 米村 豊, 木下一夫, 高橋 滋ほか: 腹膜播種に対するperitonectomyを用いた新しい集学的治療. 癌と化療29 : 2178-2183, 2002
- 19) 内藤春彦, 折茂達也, 皆川のぞみほか: 大腸癌の腹膜転移再発に対する診断的開腹術及び腫瘍摘除の意義. 日消外会誌37 : 345-349, 2004
- 20) Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A et al : Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 3 : 44-50, 1996
- 21) Cintron JR, Pearl RK : Colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis. *Semin Surg Oncol* 12 : 267-278, 1996
- 22) Yamaguchi A, Tsukioka Y, Fushida S et al : Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 35 : 964-968, 1992
- 23) Gilly FN, Beaujard A, Glehen O et al : Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis ; phase I-II study. *Anticancer Res* 19 : 2317-2321, 1999

*

*

*

連載

外科医のための輸血医学講座⑦
Type and screen と輸血準備量

津野寛和

臨床経験

乳腺 invasive micropapillary carcinoma
の3例

石井辰明

小腸炎瘻に対する腹腔鏡補助下手術の意義

池田英二

外科

特集 転移性肝癌

— どこまで challenge すべきか —

南江堂

I. 大腸癌肝転移の生物学的特性

2. 大腸癌肝転移の腫瘍辺縁形態と予後*

安井 健三
平井 孝清水 泰博
金光 幸秀

加藤 知行**

〔要旨〕原発巣と同様に、大腸癌肝転移巣も個々に生物学的悪性度は異なる。その指標となる転移巣および周囲の臨床病理学的特徴として、2次的局所進展因子(門脈腫瘍塞栓、肝静脈内腫瘍塞栓、胆管内腫瘍進展、隣接臓器直接浸潤、神経周囲侵襲および肝所属リンパ節転移)があり、肝転移巣断面の肉眼型分類およびentrapped liver cell (ELC)という新しい概念がある。肝切除例の予後判定と術後補助化学療法の必要性判定に考慮すべき所見の一つと考えられる。

はじめに

現在、大腸癌肝転移治療は適応があれば外科的切除がもっとも有効であり、第一選択となっている。もっとも、大腸癌肝転移症例全体からみれば一部が外科的治療の対象となっているにすぎず、血行性転移である肝転移は基本的には全身疾患である。しかし、局所療法である肝切除がときとして肝転移の完全治癒をもたらす^{1,2)}ことがあるのは、結果的に転移巣が肝局所のみ限定されて存在したためと考えられる。

大腸癌肝転移は、胃癌、肝胆膵癌など他の消化器癌の肝転移と比較すれば生物学的悪性度が低

く、進行が比較的穏やかで限局した症例が多いと考えられ、肝切除の対象となる症例が多く治療成績も良好である。また、肝転移増大のスピードや浸潤傾向が症例によって異なり、同じような肝転移に対して同じような肝切除を行っても予後が大きく異なる場合があることから、大腸癌肝転移のあいだでも個々に生物学的悪性度が異なることは明らかである。したがって、その生物学的悪性度の違いを示す指標を見出すことは肝転移外科治療を行ううえでたいへん重要なことである。

ここでは、肝切除例において治癒となりうる症例を予測し、あるいは肝切除後の経過観察や補助化学療法を実施する場合に必要な予後因子のうち、主として大腸癌肝転移の生物学的特性を示す臨床病理学的な所見である肝転移巣の肉眼型³⁾、entrapped liver cell (ELC)⁴⁾および局所進展因子^{5,6)}と予後について述べる。

I. 対象と方法

愛知県がんセンターにおいて1983年4月～

キーワード：大腸癌肝転移，肝切除，肝転移巣肉眼型分類，予後因子

* Morphologic expression of colorectal liver metastasis as a prognostic indicator

** K. Yasui(副部長), Y. Shimizu(医長), T. Hirai(副部長), Y. Kanemitsu(医長), T. Kato(院長)：愛知県がんセンター消化器外科(☎464-8681 名古屋市千種区鹿子殿1-1)。

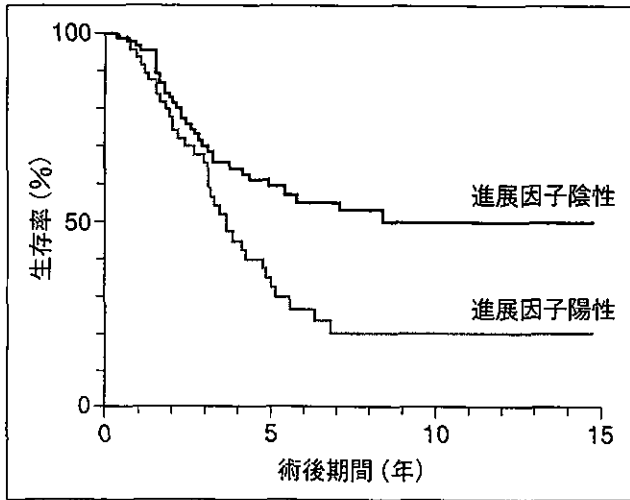


図1. 大腸癌肝転移根治切除例における進展因子有無による肝切除後累積生存率

進展因子陰性($n=87$): 5年生存率58.2%, 10年・15年生存率48.6%

進展因子陽性($n=56$): 5年生存率33.7%, 10年・15年生存率19.2%

両群間の有意差は $p=0.005$

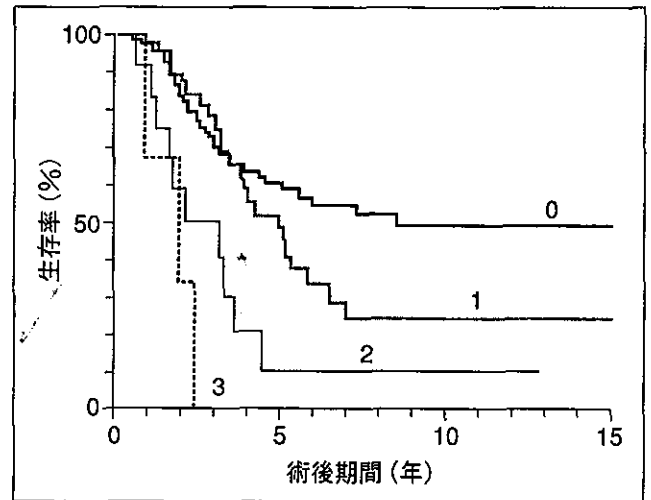


図2. 大腸癌肝転移根治切除例における進展因子数による肝切除後累積生存率

各群間に有意差あり($p<0.015$)

2003年7月に、大腸癌肝転移215例に肝切除を行った。215例中5例が手術・在院死亡した(mortality rate 2.3%)。非治癒因子のない根治的肝切除は156例に行われ、切除術式は系統的肝切除126例、部分肝切除31例であった。原則的に3 cm未満の肝転移例のみが部分切除の適応とした。

根治的肝切除を行った156例について切除術式、手術時期、転移巣最大径、転移数、肉眼的肝転移巣進展因子⁵⁾(門脈腫瘍栓、胆管内腫瘍進展、リンパ節転移、隣接臓器直接浸潤など)、肉眼型Yasui分類(Yasui's classification³⁾)、entrapped liver cell(ELC)⁴⁾および再発時期、再発部位、肝転移切除からの累積生存率(Kaplan-Meier法)について検討した。統計学的有意差検定はlog-rank検定を用いた。

II. 臨床病理学的所見からみた大腸癌肝転移の生物学的特性

1. 大腸癌肝転移の局所進展因子と予後

大腸癌肝転移の局所進展様式については以前から報告^{5,6)}しているが、肉眼的所見があり病理学

的にも確認された門脈腫瘍塞栓、肝静脈内腫瘍塞栓、胆管内腫瘍進展、隣接臓器直接浸潤、および肝所属リンパ節転移⁷⁾を転移巣局所進展因子としている。これらは原発巣からの転移ではなく、主として肝転移巣からの2次的局所進展様式であると考えられる⁸⁾。肝切除対象となる肝局所に限局していると予測される肝転移にとって、その有無と進展範囲が外科的治療上大きな問題となる。これらの進展因子の存在と範囲を予測して肝切除術式を決定することが必要であることは理論的にも妥当である。

当施設での根治切除143例中、局所進展因子陰性群87例の5年生存率は58.2%、10年生存率は48.6%と、進展因子陽性群56例の5年生存率33.7%、10年生存率19.2%に比べ有意に生存率が高かった(図1)。また、進展因子数による5年・10年生存率は、1個では44.3%、23.4%であり、2個ではともに10.0%であり、2個以上では5年生存率10%ときわめて低く、進展因子数が多いほど予後不良であった(図2) [$p<0.015$]。すなわち、局所進展因子存在の有無および因子数が大きく予後を左右することがわかる。

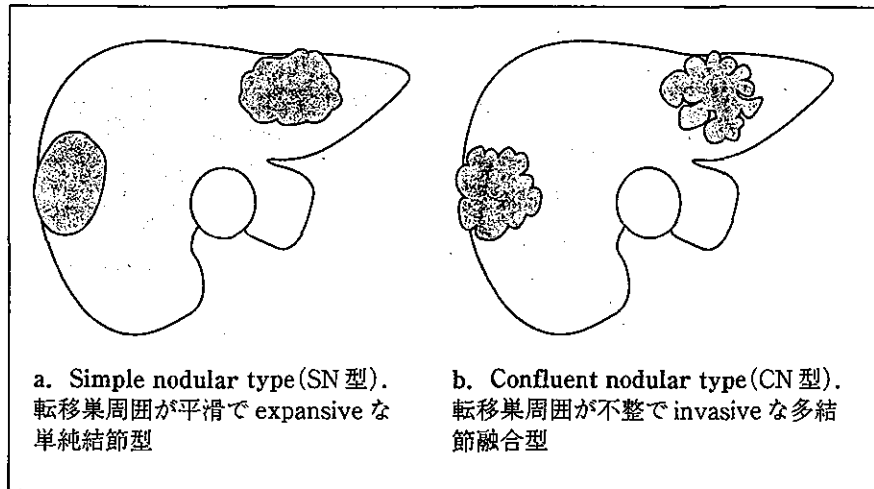


図3. 肝転移巣肉眼型分類模式図

Yamamotoら⁹⁾は肝転移切除症例について病理組織学的に検討し、門脈、肝静脈、胆管、そして神経への侵襲が55%に認められたと報告し、いずれも転移巣から離れた進展はなかったとしている。そのため、肝転移切除術式として系統的切除は不要で部分切除で十分であると結論している。しかし、切除肝標本をみて研究する限り、Yamamotoらが推奨する肝部分切除では切除範囲が狭く、切除範囲を越えて転移巣から離れた部位に存在した進展因子は決して確認できないという矛盾がある。竹並ら⁸⁾は病理学的門脈侵襲の頻度は81.6%とむしろ高い頻度を報告し、これらの所見を考えると肝転移は系統的肝切除が望ましいと結論している。

われわれはこのような進展因子を可及的に切除することで、再発(とくに残肝再発)を防止するため、1983年以後肝葉切除を行う系統的肝切除⁷⁾を原則として行い、同時に切除標本内の進展因子についても検討してきた。われわれの検討では顕微鏡的な脈管侵襲あるいは胆管侵襲所見は、とくに転移巣が大きくなればなるほど転移巣周囲で高頻度にあるため、その有無が肝転移個々の症例の予後因子としての指標にはなりにくい。しかし、報告^{5,6)}したように肉眼的局所進展因子は予後因子となり、今回の検討でも、肉眼的局所進展因子数が多く存在するほど肝切除後の生存率が低くなり、その因子数が3個の場合、3年以上生存する

患者はいなかった(図2)。

2. 大腸癌肝転移の肉眼型分類と生物学的悪性度

大腸癌肝転移の転移巣最大断面における肉眼型 Yasui分類³⁾(図3)は、筆者らが転移巣の形態によって大きく二つに分類定義したものである。一つは転移巣周囲が平滑で expansive な単純結節型 (simple nodular type : SN型)であり、他方は転移巣周囲が不整で invasive な多結節融合型 (confluent nodular type : CN型)である。

この分類に従うと、根治切除157例中、肉眼型分類SN型77例の5年生存率は61.3%、10年生存率は52.9%であるが、CN型80例の5年生存率は36.9%、10年生存率は21.5%と、統計学的にも有意差のある生存率であった(図4) [$p=0.0022$]。両者のこのような生存率の差は、先に述べた局所進展因子の発現頻度から説明することができる。すなわち、SN型では進展因子発現頻度は36%であるのに対し、CN型では52.5%と高く、この差が悪性度の差を示しているともいえる。このように両者は、転移巣の最大断面の形態が異なり、肉眼的に悪性度が鑑別でき、SN型は生物学的悪性度が比較的低く、CN型は悪性度が高いといえる。ただし、腫瘍径が小さい場合はその鑑別が困難な場合もある。これは腫瘍が小さいあいだは生物学的悪性度が形として明確に出現しない可能性がある。

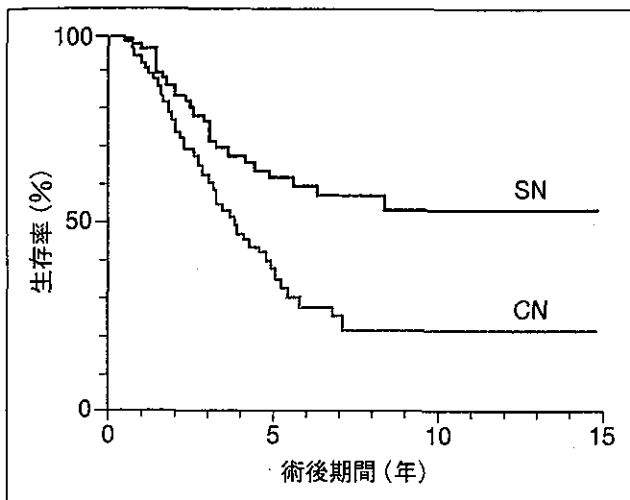


図4. 大腸癌肝転移根治切除例における肉眼型分類による肝切除後累積生存率

SN型($n=77$) [進展因子陽性率36.0%]: 5年生存率61.3%, 10年・15年生存率52.9%

CN型($n=80$) [進展因子陽性率52.5%]: 5年生存率36.9%, 10年・15年生存率21.5%

両群間の有意差は $p=0.0022$

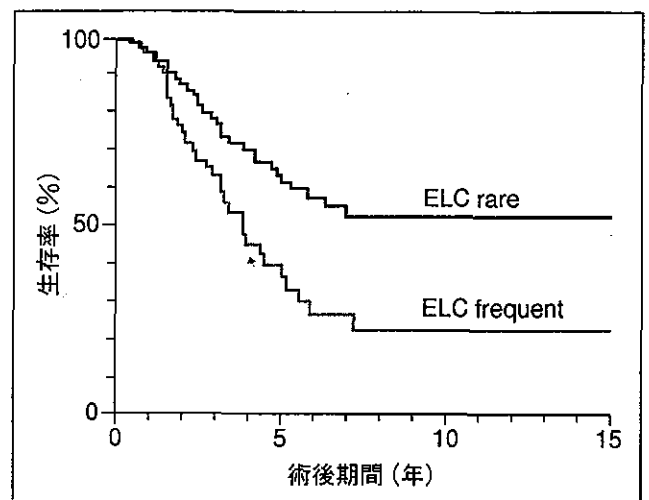


図5. 大腸癌肝転移根治切除例における entrapped liver cell(ELC)による累積生存率

ELC rare group($n=75$): 5年生存率61.3%, 10年・15年生存率52.3%

ELC frequent group($n=65$): 5年生存率35.9%, 10年・15年生存率21.8%

両群間の有意差は $p=0.0027$

Jaeckら¹⁰⁾も肝転移巣の辺縁についての所見を、その定義は不明であるが、infiltrativeとexpansiveとに分けて報告し、前者が予後不良の傾向にあるデータを示している。竹並ら⁹⁾も少数例ではあるが、肝実質境界部での発育様式として膨張性を71%、浸潤性発育を28%に認め、浸潤性発育を示す6例に門脈浸潤を認めたと報告している。

3. 大腸癌肝転移巣先端部の新しい病理学的概念と生物学的悪性度

肝転移を顕微鏡的に検索すると、門脈侵襲などの脈管侵襲や微小胆管内浸潤、あるいは神経周囲浸潤⁹⁾などが頻繁に見出されるが、これらはほとんどの肝転移巣に存在するため個別の予後判定には有用ではない。そこで筆者らは、肝転移巣の進展が激しい場合には正常肝細胞が脈管内に進展した癌細胞にとり囲まれる所見をELC⁹⁾とした。

転移巣最大断面におけるELCの数が0と1をrare groupとし、2および3以上をfrequent groupとした。根治切除例のうち未検査例と判定不能例を除いた140例において、5年・10年生存率はrare group 75例ではそれぞれ61.3%、52.3%であり、frequent group 65例ではそれぞれ

35.9%、21.8%と有意な予後の差があった(図5) [$p=0.0027$]。また、進展因子発現率はrare groupにおいて30.7%であり、frequent groupのそれは44.6%と大きく異なったことから、両者の生物学的悪性度は明らかに異なることがわかる。

また、著者らは肝転移周囲の線維化所見が予後因子として有用と考えて検討した¹¹⁾。しっかりと線維化は症例の約20%に認められ、線維化のない症例に比べて線維化のある症例は予後良好であった。この転移巣周囲の線維化は、とくに残肝再発を低くする要因であると考えられた。この線維化所見のある肝転移はELC rare groupの一部を構成するものである。したがって、ELCは肝転移の辺縁部における浸潤傾向が強く、予後不良の症例ほど認められると考えられ、ELC所見は病理所見として総合的な生物学的悪性度判定に有用と考えられる。

おわりに

局所治療でしかない肝転移外科切除の絶対的適応は、肝に限局したと考えられる肝転移で、進展

因子を含めた転移巣すべてをとり残すことなく切除可能な症例である。肝切除によって治癒率を向上させるためには、肝転移の術前診断精度を高くして早期発見し、肝転移のみならずその局所進展様式を十分に理解し、もっとも適切な肝切除術式を選択すべきである。現時点ではそれを確実に術前診断することは困難ではあるが、肝転移の生物学的悪性度を表す肉眼型分類やELCによって、肝切除後になんらかの有効な補助化学療法を行う必要のある患者と不必要な患者を選別することは可能であり、患者個々に応じた予後改善へ通じるものである。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG et al : Ninety-six five-year survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer. J Am Coll Surg 185 : 554-559, 1997
- 2) 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
- 3) Yasui K, Hirai T, Kato T et al : A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 226 : 582-586, 1997
- 4) Koike M, Yasui K, Torii A et al : Prognostic significance of entrapped liver cells within hepatic metastases from colorectal cancer. Ann Surg 232 : 653-657, 2000
- 5) 安井健三, 鳥井彰人, 上坂克彦ほか : 転移性肝がんの危険因子と臨床病理. 消外 18 : 1637-1644, 1995
- 6) 安井健三, 加藤知行, 森本剛史ほか : 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
- 7) Yasui K, Hirai T, Kato T et al : Major anatomical hepatic resection with regional lymph node dissection for liver metastases from colorectal cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2 : 103-107, 1995
- 8) 竹並和之, 高崎 健, 山本雅一 : 大腸癌肝転移肝転移病巣の2次の肝内進展に関する研究. 日消外会誌 30 : 729-734, 1997
- 9) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T et al : Pathological support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 221 : 74-78, 1995
- 10) Jaeck D, Nakano H, Bachellier P et al : Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patient with colorectal liver metastases ; a prospective study. Ann Surg Oncol 9 : 430-438, 2002
- 11) 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

*

*

*



続 EBM 実践ワークブック

— 今、できる限りの医療を —

●著 名郷直樹 横須賀市立うわまち病院 臨床研修センター長

「EBM実践ワークブック」の応用・実践編であり実例に基づいた解説。EBMを日々の診療で実践するとき実感すること、「勉強する時間がない」・「目の前の患者にすぐに対応しなくてはならない」などに応える効率的な実践法を教示。日常診療とEBMをつなぐ最短の道を示し、根拠のある自信のつく診療を伝える。

■A5判・230頁 2002.5.
定価3,150円(本体3,000円+税5%)

nko 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6
(営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230
《http://www.nankodo.co.jp》

I 総 論

(1) 大腸癌の遠隔転移・リンパ節転移再発に対する外科的切除の実際

加藤 知行* 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(5生率)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。大腸癌の転移・再発臓器を表1に示したが、今回はそのうちの主要な転移・再発である肝転移、肺転移およびリンパ節転移の外科的切除の意義について述べる。

I. 肝転移の外科治療

肝転移無治療例の4生率は0.9%¹⁾、5年生存率2%²⁾とされ、あるいは非切除例の50%生存期間は6~16カ月であり³⁾、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²⁾。大腸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⁴⁾。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出てくる。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^{2), 5)}。

1. 肝切除のための診断

肝転移発見のスクリーニングにはCT、造影CT、腹部超音波検査(US)などが行われる⁶⁾。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)、CTAPと肝動脈造影下CT(CTHA)の併用⁷⁾、超常磁性酸化鉄(superparamagnetic iron oxide)を用いた造影MRI(SPIO-MRI)^{6), 8)}などが行われるが、詳細な診断にはCTAP、SPIO-MRIを行う。positron emission tomography(PET)は、CTと比べてsensitivityとaccuracyが高いが解剖学的画像の点でCTより劣り⁹⁾、その役割はほかの画像で検出できない肝転移巣の検出とほかの肝外転移の検出^{10), 11)}に優れている。

術中のUS(IIOUS)は術前のCTAP、SPIO-MRIよりもsensitivityが高く⁸⁾、病巣と血管や胆管との関係を診ることができて肝転移の存在診断にもっとも優れており、必須である¹²⁾。

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

*愛知県がんセンター消化器外科部
(〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1)

表1 大腸癌症例の手術根治度と転移(1965~1993)

1. 手術例の根治度					
	A	B	C	非切除	
結腸癌 (1,084 例)	786 (72.5 %)	38 (3.5 %)	178 (16.4 %)	82 (7.6 %)	
直腸癌 (1,415 例)	1,078 (76.2 %)	43 (3.0 %)	146 (10.3 %)	148 (10.5 %)	
計 (2,499 例)	1,864 (74.6 %)	81 (3.2 %)	324 (13.0 %)	230 (9.2 %)	
2. 非治癒切除の理由					
	肝転移	肺転移	腹膜転移	リンパ節転移	
全例 (705 例*)	353 (50.1 %)	59 (8.4 %)	200 (28.4 %)	93 (13.2 %)	
単因子のみ (128 例)	66 (51.6 %)	10 (7.8 %)	34 (26.6 %)	18 (14.1 %)	
3. 治癒切除例での初再発形式					
	局所	肝転移	肺転移	腹膜転移	その他
結腸癌 (786 例)	14 (1.8 %)	49 (6.2 %)	11 (1.4 %)	25 (3.2 %)	24 (3.1 %)
直腸癌 (1,078 例)	143 (13.3 %)	90 (8.3 %)	72 (6.7 %)	12 (1.1 %)	51 (4.7 %)
計 (1,864 例)	157 (8.4 %)	139 (7.5 %)	83 (4.5 %)	37 (2.0 %)	75 (4.0 %)

* : 重複あり

biopsy などがあるが、どの生検法でも 10 %¹³⁾ あるいは 16 %¹⁴⁾ と高頻度の腫瘍の dissemination が認められ、行うべきではない¹²⁾。

2. 肝切除の適応

肝切除の適応基準として一般に、① 外科切除のリスクが低いこと、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挙げられる。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^{15)~17)}。肝転移症例のうち、切除可能なものは 25~50 % と

される³⁾。

切除時期について、同時性肝転移に対しては、原発巣と同時に切除する意見^{15), 18)}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^{19), 20)}とがある。また 2 cm 未満の小さな転移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ため、3 カ月後に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、ただちに手術するものもある²¹⁾。

他臓器転移例は禁忌とする報告が多いが^{5), 22)}、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²³⁾、非切除例よりは明らかに良い。現在では、ほか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。

肝転移巣切除後の残肝再発についても根治を得られる可能性があれば、初回手術と同じ基準で切除の対象となり、その5生率は30~50%^{24)~26)}と良好である。ただWaneboら²⁷⁾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。

3. 肝切除術式

肝切除術式は局所切除、区域切除、葉切除、拡大葉切除(3区域切除)などが行われ¹⁹⁾、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。系統切除の長所^{22), 28)}は衛星病変や肝転移進展因子を一括して切除できる点であり、短所は残肝量が少なくなり、手術の合併症が多いことである¹²⁾。部分切除の長所と短所はこの裏返しであり、3 cm以下の小さな肝転移巣では非連続性進展の頻度は低いので^{22), 29)}、術中USを行って断端陰性、あるいはsurgical marginを10 mmとって局所切除を行えば局所切除でよいとも考えられる。ただし転移巣近傍のグリソンへの進展率は55%³⁰⁾あるいは14%³¹⁾と高いので、肝実質と違い十分に切除する必要がある。報告からは部分切除の予後は系統切除と差はない^{12), 20), 30)}。

今まで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^{16), 17)}が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する意見も少なくない^{29), 32)}。

肝所属リンパ節郭清の是非については、従来、肝門部リンパ節転移例はその予後は不良で手術適応外とされてきた^{16), 33)}。肝所属リンパ節の転移率は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%である^{23), 34), 35)}。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^{28), 36)}。転移リンパ節

は肝門部~腹腔動脈まであらゆる部位に転移していたと報告されており^{37), 38)}、転移リンパ節が必ずしも腫大しているわけではない³⁹⁾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。

4. 予 後

肝切除後の5生率は20~50%である^{3), 22), 34)}。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%にみられる^{23), 33)}。

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。最近肝動注と全身化学療法併用の有用性の報告がみられる^{40)~42)}。肝転移例では10~27%に微小転移がある^{43), 44)}とされ、またUchikuraら⁴⁵⁾は肝部分切除16例に門脈、末梢血、大静脈血中のCEA mRNAを測定して7例(43.8%)が陽性であったとした。また、Weitzら⁴⁶⁾は肝切除中のcytokeratin血中濃度を測定して血中63%、骨髄中27%に出現を認めている。抗癌剤の肝動注と全身化学療法との組み合わせが重要かと思われる。

肝切除後の予後に関係すると思われる因子を表2に示した。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CA19-9値などである。

5. 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^{24), 47)}。さらには化学療法を行った後に肝切除を行い、完全切除ができなかった症例に対して門脈塞栓術により残肝の増大をはかって第二期切除を行う報告もある^{48), 49)}。

表2 肝転移切除後の予後不良因子

<p>1. 原発巣因子 根治度 C リンパ節転移陽性(転移個数多) 組織型 低分化/粘液 ly₂₋₃ budding あり</p>	<p>腫瘍周囲偽皮膜形成 liver cell entrapment 肉眼型 肝所属リンパ節転移陽性</p>
<p>2. 肝転移巣因子 肝転移組織型 低分化/粘液 肝転移個数(多発) 局在(両葉) 肝転移程度(H₃) 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</p>	<p>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</p> <p>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 CA19-9 高値</p>

II. 肺転移の外科治療

第55回大腸癌研究会アンケートで79施設から集計した肺転移非切除416例の5生率は2.4%, 50%生存期間は14.4カ月であり⁵⁰⁾, また厚生労働省班研究(10-11)で集計した11施設190例の5生率は3.0%⁵¹⁾と、非切除とした場合の予後は不良である。肺も肝臓と同様に血行性転移に対して門脈型の二次フィルター、大静脈型の一次フィルターであり、肺からの二次あるいは三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出てくる。大腸癌肺転移切除の予後は頭頸部癌、睾丸悪性腫瘍に次いで良好であるが⁵²⁾, 大腸癌の肺転移は他臓器癌と比べてslow growingで長期経過を示し、肺転移を切除することで良好な成績を期待できる。

1. 肺切除のための診断

肺転移の術前診断には一般に胸部X線写真、ヘリカルCT、MRIなどが行われる。Rizkら⁵³⁾は術前検査で25%がfalse negative, 17%がfalse positiveであり、また38%が画像で証明できな

い転移が対側肺にあるとしているが、画像検査では併存する微小肺転移を原発性肺腫瘍と鑑別できなかったり、時に微小肺転移を見つけえないことがある。そこで確定診断の目的で胸腔鏡を行うこともある。術中にも両側肺の潜在転移の検索が必要である。

2. 肺切除の適応

かつてはThomfordら⁵⁴⁾の提唱した肺切除の適応基準である、①手術に耐えうる、②原発巣が治癒している、③他臓器遠隔転移がない、④肺転移が片葉に局限している、ことが必須と考えられてきた。しかし、現在では肺外転移があっても、それが根治的に切除できれば肺転移についても切除対象とし、完全切除ができれば肺両葉転移に対しても切除が行われる。

3. 肺切除術式

肺切除術式には部分切除、肺葉切除、肺全摘がある。奥村(加藤班)⁵¹⁾は術式の決定には肺転移巣から肺所属リンパ節への二次転移と肺転移巣周囲の微小転移の局所因子の検討を行い、肺転移腫瘍径が3cm未満例では肺所属リンパ節転移は

表3 肺転移切除後の予後不良因子

<p>1. 原発巣因子 リンパ節転移陽性(転移個数多) リンパ節郭清<D₃ 組織型 中分化/低分化 術後補助療法あり</p>	<p>3. 肺転移切除後の予後因子：手術因子 切除断端陽性 非治癒切除 切除術式(肺葉切除のほうが良好) リンパ節郭清なし</p>
<p>2. 肺転移巣因子 肺転移個数(多発) 局在(両葉) 胸膜播種あり 腫瘍最大径 転移個数の増加 肺門・縦隔リンパ節転移陽性 胸腔内洗浄細胞診陽性</p>	<p>4. 肺転移切除後の予後因子：背景因子 肺転移時の他臓器転移 同時性 無病期間<2年 肺切除前 CEA 高値 肺切除後 CEA 高値 男性</p>

7%, 微小転移は7%にすぎないので部分切除でよく、3cmを超えるとそれぞれ36%, 43%と増加するのでリンパ節郭清を伴う肺葉切除を基本とするとした。Rizkら⁵³⁾の集計ではリンパ節転移は6~19%に認められ、肺門リンパ節転移郭清例の予後と比べて縦隔リンパ節転移例の予後は不良である⁵¹⁾。

部分切除では電気メスによる焼灼, staplerを使用した切除が行われるが、最近では数mmの転移巣に対してはNd:YAG laserが使われる⁵²⁾。

胸腔鏡手術(video assisted thoracic surgery; VATS)は3~2cm以下の小さな症例に行われるというselection biasがあるものの開胸手術と同等の成績が得られており⁵⁵⁾、低侵襲で術後の回復が早い、さらには再開胸のときに癒着が少ないので再切除を行う可能性が高い転移性肺腫瘍では望ましいとの理由で、最近よく行われるようになった。VATSの問題点あるいは欠点として、①視・触診が十分にできないため深い所にある病変や微小転移を見逃す⁵⁶⁾、②surgical marginが十分にとれない、③肺門処理が安全・確実にできない、④リンパ節郭清が確実にできない⁵⁷⁾、⑤port部再発⁵⁸⁾あるいは胸腔内播種の危険性、などが挙げられており、その適応は病変の大きさが3~2cm以下で肺表面近くにある転移巣⁵⁵⁾で1~2個のもの⁵⁹⁾とされる。

4. 予 後

肺転移切除後の5生率は厚生労働省研究班11施設150例43.3%⁵¹⁾、大腸癌研究会アンケート⁵⁰⁾79施設569例38.8%、あるいは文献集計16~62%⁵³⁾である。

100例以上の報告例^{50), 53), 60)~62)}でみられた肺切除後の予後に関係すると思われる因子を表3に示した。切除後の予後不良因子として異論がないのは断端陽性、あるいは非治癒切除となる不完全切除と所属リンパ節とくに縦隔リンパ節転移であり、予後に大きく影響を与えるものは原発巣組織型、術前CEA値、無病期間などである。一定期間内の転移個数の増加は予後の推測に重要であり⁵¹⁾、同時性肺転移では3カ月間経過観察するのが一般的である。従来重視されてきた転移個数や腫瘍最大径は予後と関係しないとする報告も多い。これは近年、肺転移の診断にヘリカルCTを用い、一定期間観察することで正確に手術適応が検討された結果と考えられる。

Higashiyamaら⁶³⁾は術中に胸腔内の洗浄細胞診を行い、陽性例では術後に胸膜炎再発が高いとし、また部分切除時に使用したstaplerのカートリッジの洗浄細胞診を行って肉眼的に断端陰性と思われた症例で細胞診陽性の4例中3例に切離面再発を認め⁵¹⁾。

肺切除後の再発は肺再発がもっとも多いが、肺