

診療内容（病状）説明書

患者様御署名 _____
御家族御署名 _____

診療内容（病状）についての説明

胃上部にある早期胃癌に対する外科的切除には、切除する範囲の広い順に胃全摘、胃噴門側切除、胃局所切除があり、それぞれ長所（良い点）と短所（悪い点）があり、それを分かり易く説明した表を以下に示します。

胃上部早期癌の胃切除範囲別長所と短所

	切除範囲	長所（利点）	短所（欠点）
1	胃全摘	根治性が優れている。 （再発が少ない）	ビタミン B ₁₂ 吸収障害による貧血 （術後 4～5 年以上経ておこる。ビタミン B ₁₂ の注射でよくなる）。
2	胃噴門側切除 （胃上部 1/2）	根治性は胃全摘とほぼ同じ。 ビタミン B ₁₂ 吸収障害による貧血にならない。	残胃の内視鏡検査ができず、残胃の早期癌の発見が困難。
3	胃局所切除	ビタミン B ₁₂ 吸収障害による貧血もなく、残胃の内視鏡検査も可能で、残胃の早期癌発見も可能。 手術の負担は最も軽い。	根治性が 1, 2 より劣る。 根治性が劣ると再発の可能性が高くなる。再発癌の根治的治療の可能性は極めて低い。切除後の病理検査で癌が残っていると判断されれば再手術となる。再手術は 1 か 2 の手術方法となる。

術後の食事摂取量は 1 と 2 はほぼ同じで、3 が最も良好。
根治性が劣るということは再発の可能性が上がるということ。
胃癌の再発に対する根治的治療の可能性は極めて低い。

平成 17 年 月 日

説明にあたった医師 消化器外科 _____
独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター

図 2 胃上部早期癌に対する術式選択についての患者説明書

T2 以下で脾門部以外のリンパ節転移がない、またはあっても少数と判断された場合には、脾門部リンパ節は脾摘を行うことなく可及的に郭清するにとどめている。脾尾部は癌の浸潤がない限り予防的 11 番リンパ節郭清の目的での合併切除は行わない。

また当施設では、術中の腹腔洗浄細胞診と同時に洗浄水中の CEA, CA19-9, CA125, STN の 4 種類の測定を行っている。腹腔洗浄水中の CEA 値は、特に腹膜再発を予測するために有用である

（表 3）⁶⁾。

幽門側胃切除術の際には、基本的には十二指腸授動は行わない。再建法は Billroth-I 法（B-I 法）を原則として用いている。B-I 法の利点としては、吻合が 1 か所であり食物が十二指腸を通過し生理的であることが挙げられる。なお、十二指腸授動を行わず吻合に緊張がなければ、B-I 再建後の胆汁逆流も少なく、吻合部炎もきたさないか軽度であるという印象があり、検討中である。残胃と十二指腸との間に過度の緊張があるようであれ

表1 脾門部リンパ節転移症例の検討

部位	深達度			全体	p-value
	mp	ss	se		
大彎	0/0	0/7	8/21	8/28 (28.6%)] <0.006
小彎	0/7	0/35	9/62	9/104 (8.7%)	
後彎	0/4	0/7	4/17	4/28 (14.3%)	
全体	0/1	1/2	4/29	5/32 (15.6%)	
前壁	0/5	0/8	0/14	0/27	
全体	0/17	1/59 (1.7%)	25/143 (17.5%)	26/219 (11.9%)	
p-value	<0.003				

表2 脾門部リンパ節以外のリンパ節転移からみた脾門部リンパ節転移率の検討

	T2		T3		p-value
	陰性	陽性	陰性	陽性	
N0	42	0	27	2 (7.4%)] <0.001
N1	21	0	43	4 (8.5%)	
N2~3	12	1 (7.7%)	48	19 (28.4%)	

陽性：脾門部リンパ節転移 (+), N1：リンパ節1個から6個に転移を認めた症例
陰性：脾門部リンパ節転移 (-), N2~3：リンパ節7個以上に転移を認めた症例

表3 腹腔洗浄水中 CEA 値からみた胃癌根治手術後の再発形式

再発部位	CY-CEA 高値群	CY-CEA 低値群	p-value
	(n=24)	(n=172)	
リンパ節	2 (8.3)	10 (5.8)	NS
肝臓	3 (12.5)	3 (1.7)	<0.005
腹膜	5 (20.8)	3 (1.7)	<0.00001
その他	0	2 (1.2)	NS

CY-CEA 高値群：0.5 ng/ml 未満, CY-CEA 低値群：0.5 ng/ml 以上

ば、無理して B-I 法は行わず Roux-en Y 法を用いる。B-I 法を行う場合、十二指腸の吻合径を測り、それより数 mm 長く大彎側に直角に断端鉗子をかけメスで切離ののち、小彎側は Linear Cutter で切離する。小彎側切離縁は 3-0 吸収糸にて全層連続縫合で止血を行い、ナイロン糸で漿膜筋層結節縫合を行い埋没する。胃十二指腸吻合は 3-0 吸収糸による全層連続、3-0 ナイロン糸による漿膜筋層結節縫合にて施行している。胃全摘術の場合には、原則的には Roux-en Y 法を採用しているが、若年者、特に早期癌の場合には、膵液・胆汁の分泌、さらには消化吸収能に考慮し、十二指腸にも食物が通るように double tract 法をなるべく採用するようにしている。

胃全摘術の食道空腸吻合の場合に、自動吻合器本体は可能な限り、あとで行う空腸空腸吻合予定部から通して吻合をするようにしている。この方法で吻合部が直線化するようにし、なるべく食物が空腸盲端に流れないようにしている。吻合器の通過が困難な場合には、空腸空腸吻合口から自動吻合器本体挿入を諦め、切離できるようにしていた空腸に断端鉗子をかけて切離し、切離端から自動吻合器を挿入し食道と吻合する。この場合、なるべく盲端を小さくなるようにし、断端は Linear Cutter で閉じ漿膜筋層縫合を追加している。

吻合後は、手技上の問題の有無の確認のために、幽門側胃切除術、胃全摘術のいずれの場合も全例に吻合部リークテストを施行している。

パウチによる代用胃の作製は、術後の食事摂取量の増加、体重増加を期待する術式であるが、有用性についてはまだ controversial であり、当施設でも以前施行していたが成績は一定せず、現在は行っていない。

4. 拡大手術

他臓器浸潤 (T4) がみられても根治性のある場合は、2~3 群リンパ節郭清と他臓器合併切除を伴う拡大胃切除術を行っている。癌の十二指腸浸潤や膵頭部への浸潤がある場合でも、16 番リンパ節転移がなく腹膜播種もない場合には、根治度 B が得られると判断されれば膵頭十二指腸切除術を行っている。

また、肉眼的に腹膜播種が広範にある場合には胃切除術は行わない。肉眼的に腹膜播種が胃周囲に限局し腹腔洗浄細胞診にて癌細胞が陰性の場合、腹膜播種を含めて切除することで肉眼的に根治切除が可能であれば、積極的に胃切除術を施行している。当施設ではこのような場合でも 5 年生存例を経験している。

肝転移 (同時性、異時性) に対しても、胃切除術とともに肝切除術やラジオ波焼灼を行っている。その適応は明確ではないが、現時点では 2~3 個までなら積極的に拡大手術を試みている⁷⁾。脾臓転移についても同様である。

5. 切除不能胃癌に対する姑息的手術

術前に腹膜播種が強く疑われる症例に対しては、開腹せず最初に腹腔鏡を行い播種の有無を確認する。腹腔鏡では明らかではなくても、開腹後に小腸間膜などに広範な腹膜播種があり根治切除不能な場合もあるが、通過障害のない症例であればそのまま閉腹する。

通過障害がありバイパスが可能な場合には、原則として胃・空腸吻合を行っている。従来から胃・空腸の側々吻合術が行われてきたが、空腸への食物排出は十分でなく、また食物による機械的刺激による癌部からの出血が生じやすい。このことから最近では、胃健常部を大彎から小彎へ向けて楔状に切除し、空腸を Roux-en Y 吻合する Devine 変法に基づく方法を用いている。幽門側からの逆流のために小彎と楔の頂点は 2 cm 程度あ

け、ルートを確保している。さらに胃を亜分断することで、空腸への食物の排出を促すとともに、幽門側への流出を防止し胃癌への機械的刺激を防いでいる。

スキルス胃癌などで通過障害がありバイパスがおけない場合、可能ならば経口摂取の改善を目的に単純胃全摘を行う。また、腫瘍からの出血が高度な場合も胃切除の対象となるが、多くの場合、絶食・IVH 管理で出血をある程度コントロールできるため、近年ではそのような症例は減少している。

術後治療・処置のプロトコール

1. 術直後の全身管理

クリニカルパスにしたがって、バイタルサイン、呼吸循環状態、尿量のチェックなどを行う。手術直後に創部およびドレーンからの後出血の有無を確認している。疼痛管理は術後 3~4 日目までは硬膜外麻酔を併用している。輸液管理は術後 2~3 日目までは細胞外液と維持液を用い、それ以後は維持液を中心としており、バイタルサイン、尿量、排液量、不感蒸泄などを考慮して輸液量を適宜調節している。糖尿病合併例では血糖、尿糖検査は必須であるが、耐糖能正常例でも術後は surgical diabetes となるので尿糖をチェックし適宜血糖測定を行っている。血液検査と胸腹部 X 線検査は術後 1 日目、3 日目、7 日目を基本としている。予防的抗生物質投与として、第 1 世代セフェム系抗生物質を術中から用いて 3 日間のみ投与としている。明らかな深部感染症のある場合は、速やかに細菌検査を行い、感受性のある抗生物質を投与する。深呼吸の指導、吸入・排痰を指導し、通常、翌日から歩行訓練を開始して早期離床に努めている。術直前から弾性ストッキングと intermittent pneumatic compression による深部静脈血栓症、肺塞栓症の予防を立位歩行ができるまで続けている。低分子ヘパリンなどによる血栓の予防は全例には行ってはいないが、肥満症例などには術後の数日間、低分子ヘパリンを投与している。

2. 術後栄養管理

術前の栄養状態の評価および手術侵襲の大きさ

表4 胃癌術後フォローアップのプロトコール

	早期癌	進行癌
血液検査 (腫瘍マーカー)	6 か月	3 か月
腹部骨盤超音波検査	1 年 (6 か月*)	3~6 か月
腹部骨盤 CT	1 年	1 年
胸部 X 線検査または胸部 CT	1 年	3~6 か月
上部消化管内視鏡検査	1 年	3~6 か月
便潜血検査	1 年	1 年
逆行性注腸造影検査 (大腸内視鏡検査)	2 年	2 年

* : 胆嚢がある場合

に応じて、末梢静脈栄養、中心静脈栄養を施行する。経鼻胃管の排泄量を確認し、通常は翌日に抜去する。ガス排泄の確認後、発熱、炎症所見、ドレーン排液の性状などから縫合不全がないことを確かめ、幽門側胃切除術では術後4日に、胃全摘術では術後7日目に水分摂取を開始する。特に問題がなければ流動食、3分粥、5分粥、7分粥、全粥、軟飯、常食と1日上がりで経口摂取を進める。水溶性経口造影剤による術後消化管造影はルーチンには行っていない。発熱やドレーン排液の性状で吻合不全が疑われる場合にのみ造影を行っている。経口摂取が十分に可能になったら、栄養師による栄養指導を行っている。

3. 術後化学療法

現時点では根治切除後の胃癌に対する標準的術後補助化学療法は確立しておらず、現在でも様々な臨床試験が行われているのが現状である。筆者らの施設では、患者へ(1)現在はまだ術後の標準的補助化学療法が確立されていないこと、(2)しかし一部 stage IIIでは有用であるとの報告もあることなどを説明のうえ、患者の希望があれば stage I~IIでも脈管侵襲を認める症例や stage III以上の症例では術後補助化学療法として、主としてUFTを投与している。腹膜播種症例、他臓器合併切除症例など再発の可能性が高いと判断された症例には、術後補助療法としてTS-1を投与している。根治度Cや切除不能の症例は、すでに化学療法による延命効果が証明されているため、それを説明したうえで化学療法科に転科して、主としてTS-1単独かTS-1+CDDPやCPT-11との併用で化学療法が施行されている。大部分は

外来での化学療法となる。

4. 退院後の患者のフォローアップ

当施設では胃癌手術退院後は、表4のようなプロトコールで経過観察している。問診や診察とともに血液生化学検査を行い、全身状態、栄養状態、貧血など胃癌術後障害の評価を行う。早期癌では6か月ごとに、進行癌では2~3か月ごとに、4種類の腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, CA125, STN)の推移を観察している。また、入念な診察による再発の早期発見に努める。早期癌と進行癌で検査の間隔が異なるが、腹部骨盤部の超音波およびCT検査、上部消化管内視鏡検査(早期癌では残胃の初発癌のスクリーニングでもある)、胸部X線検査(進行癌の場合には胸部CT検査)で再発のチェックを行っている。また進行度にかかわらず、脈管侵襲が高度な症例では、肝再発、リンパ節再発の有無を評価する目的で検査の間隔を短くしている。胆嚢を温存し迷走神経肝枝を切離した場合は、胆嚢機能低下による胆汁うっ滞、胆泥貯留、胆石の発生が予測されるので、最初の3か月後と以後の半年ごとに腹部超音波検査で胆嚢を評価している。胆泥があればウルソを投与する。さらに、便潜血反応と大腸内視鏡検査を施行し、大腸癌の早期発見に努めている。

文献

- 1) 日本胃癌学会(編):胃癌治療ガイドライン. 第2版, 金原出版 2004
- 2) Endo K, Kawamoto K, Baba H, et al: Endoscopic mucosal resection for early cardia cancer by minimim laparotomy. Am J Surg 185: 285-287, 2003
- 3) Okamura T, Tsujitani S, Korenaga D, et al: Lymphade-

nectomy for cure in patients with early gastric cancer and lymph node metastasis. Am J Surg 155 : 476-480, 1988

- 4) 高山澄夫, 青木照明: 胃癌の縮小手術—適応と迷走神経温存術式. 癌の臨床 45 : 647-656, 1999
- 5) Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y, et al : Prognostic significance of tumor markers in peritoneal lavage in advanced gastric cancer. Oncology 67 : 19-26, 2004
- 6) Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y, et al : Postoperative

morbidity/mortality and survival rates after total gastrectomy, with splenectomy/pancreatosplenectomy for patients with advanced gastric cancer. Hepato-Gastroenterol 51 : 298-302, 2004

- 7) Shirabe K, Shimada M, Matsumata T, et al : Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection : a multi-institutional study of the indications for resection. Hepato-Gastroenterol 50 : 1560-1563, 2003

日本化薬の抗癌剤ラインナップ

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
ランダ錠
 Randa Inj.
 シスプラチン製剤
 Randa® Inj.

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
動注用アイエコール50・100mg
 シスプラチン製剤
 IA-cel® 50・100mg

前立腺癌治療剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
オダイン錠
 フルタミド製剤
 Odyne® Tab.

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
フェアストン錠40・60
 ケエンロドリン製剤
 Farostin® Tab. 40・60

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
ラステッドS50・S25
 エトモシチン製剤
 Lestor® S50・S25
ラステッド錠
 エトモシチン製剤
 Lestor® Inj.

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
カルボメルク注射液1%
 カルボプラチン製剤
 Carbomerck

その他の生物学的製剤, 抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
膀注用イムリスト
 IMMUcysr® Intravesical
 膀胱BCG膀胱内用(コンノート株)

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
ピルルビン注
 注射用塩酸ピルルビン
 Pinorubin® Inj.

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
カルセド注射用20・50mg
 注射用塩酸アムルピシン
 Calsed® for Inj. 20・50mg

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
ハイカムチン注射用
 HYCAMTIN® for Injection
 塩酸ノギテカン製剤

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
プレオ
 塩酸ノギテカン製剤
 Diao
 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
ペプレオ錠5・10mg
 塩酸ノギテカン製剤
 Popleo Inj. 5・10mg

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
塩酸エビルピリン注10・50mg「メルク」
 注射用塩酸エビルピリン

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
オンコビン注射用1mg
 注射用塩酸ビンブラスチン
 Oncovin® for Inj. 1mg

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
エクザール注射用10mg
 日本薬局方 注射用塩酸ビンブラスチン
 Exal® for Inj. 10mg

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
ハスタチン10・30カプセル
 ワベニメクス製剤
 Bestatin® 10・30 Cap.

抗悪性腫瘍剤 別名・指定医薬品・処方せん医薬品
スタラシドカプセル100・50
 シクラピリン製剤
 Storalid® Cap. 100・50

・注意・医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

資料請求先

日本化薬株式会社
 東京都千代田区富士見一丁目11番2号

警告、禁忌を含む使用上の注意
 の改訂に十分ご留意ください。

2005年7月作成

※警告、禁忌、効能・効果、用法・用量、使用上の注意などは、製品添付文書をご参照ください。

IV 新しい検診法の可能性

(2) PET

山口 茂樹* 古川 敬芳** 森田 浩文*
石井 正之* 大田 貢由*

I. FDG-PET とは

PET(positron emission tomography)はポジトロンによる断層撮影で、1970年代に実用的装置の開発、FDG(2-deoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose; ¹⁸FDG)の合成がなされた。FDGはD-glucoseと同様に細胞内に取り込まれリン酸化されるが、D-glucoseのように速やかに水と二酸化炭素には分解されず細胞や組織内に蓄積する。したがって糖代謝の盛んな細胞に集積する。このFDGをPETカメラで撮影し集積部位を診断するのがPET検査である。はじめFDGは脳代謝の研究に使用されたが、1980年代に腫瘍へも応用された。2002年には癌にも保険適応され、再発部位不明大腸癌、質的診断として良性悪性の鑑別、腫瘍のバイアビリティ評価(治療効果判定)などに有効である。

これまでの画像診断とまったく異なる点は、たとえばCTではX線透過性を、MRIでは磁気を利用して形態診断を行うが、FDG-PETではglucose代謝を利用して細胞の機能から異常部位の診断を行うことである。したがってまったく新

しい原理の検査法として期待も大きい。

しかしながらFDG-PETを行うためには¹⁸Fを製造するサイクロトロン(ポジトロン放出核種¹⁸Fの物理学的半減期は110分と短いため)、FDG合成装置、PETカメラ(図1)が必要である。導入のために莫大な経費がかかるため保有施設は限られる。また核医学検査は高価な検査で、検診利用では全額自費となるため受診者の負担も大きい。また現在、院内で製造されるFDGは薬事法の規制を受けないため、各施設が薬剤の衛生管理、品質管理について責任をもつことを要求されるなど大変手間もかかる。

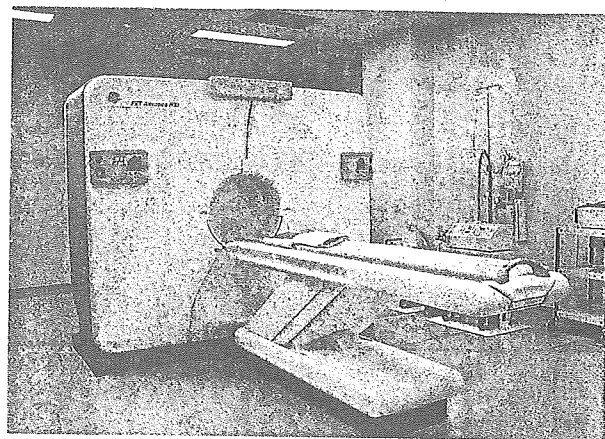


図1 PET撮影装置

*静岡県立静岡がんセンター大腸外科 **同 画像診断科
(〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007)

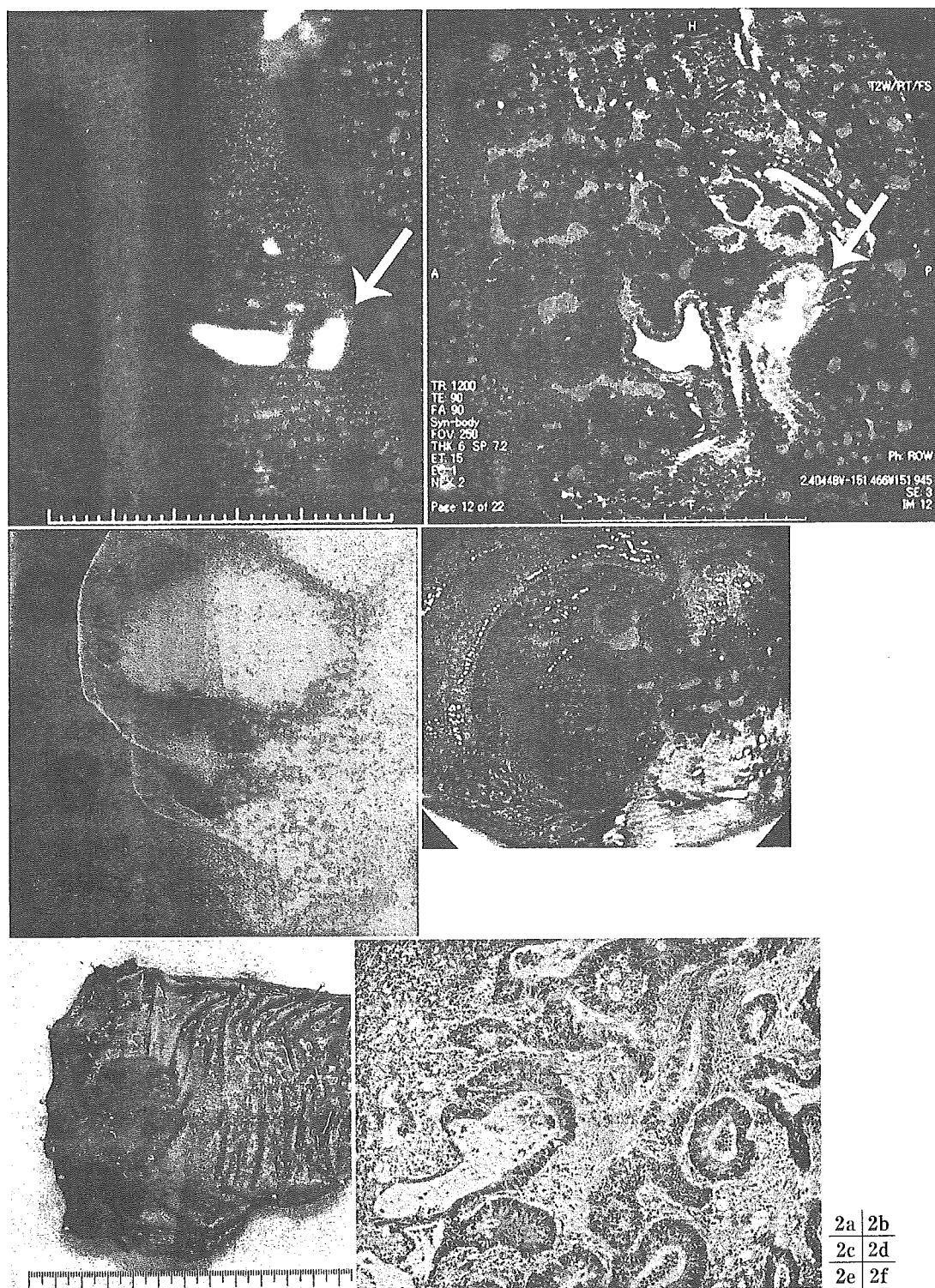


図2 直腸癌症例の FDG-PET

- a : FDG-PET 矢状断. 膀胱の生理的集積の背側に著明な集積を認める.
- b : MRI 矢状断. 下部直腸の進行癌を認める.
- c : 注腸 X 線像
- d : 内視鏡像
- e : 切除標本肉眼像
- f : 病理組織像 (×10)

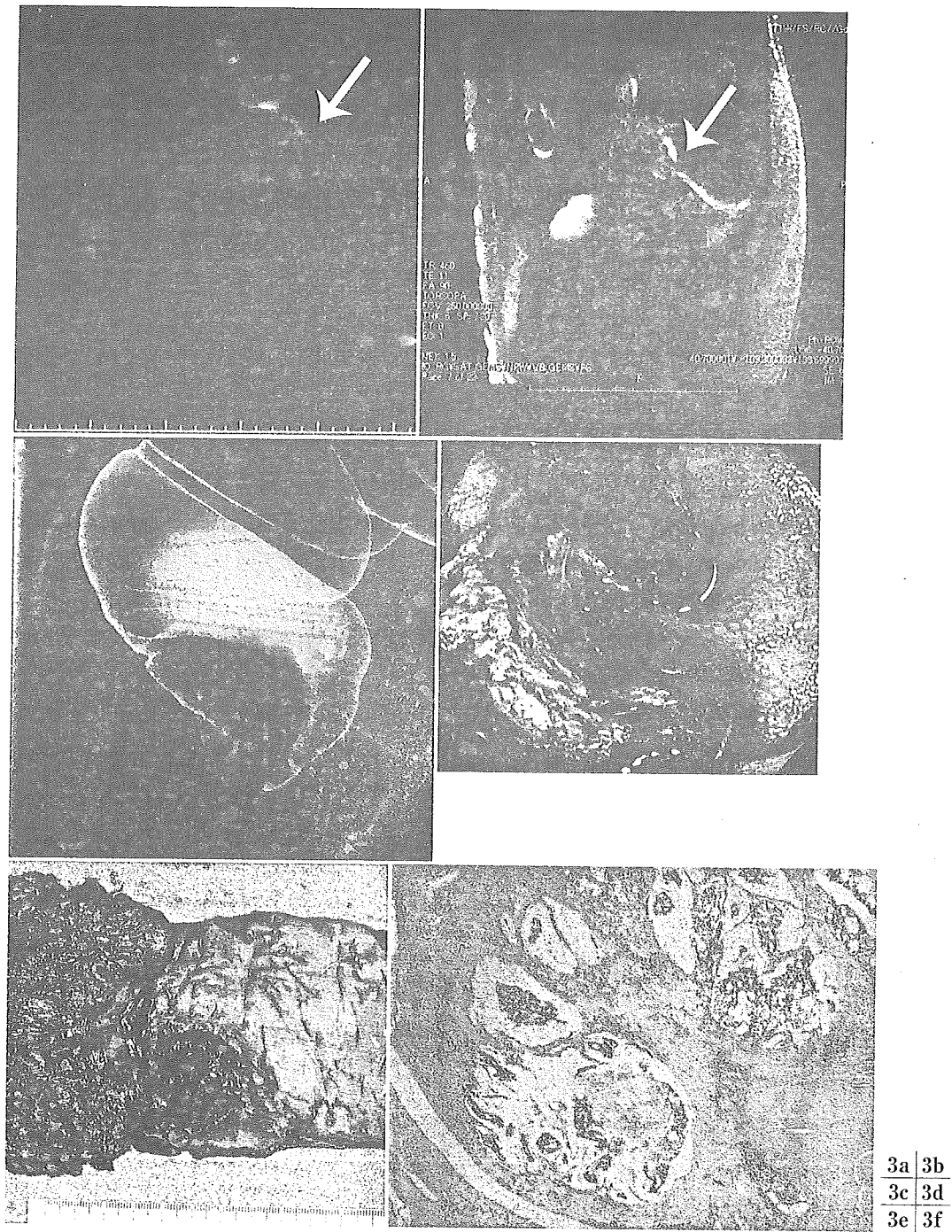


図3 直腸癌側方リンパ節転移症例のFDG-PET

- a: FDG-PET 矢状断. 骨盤壁に異常な集積を認める.
- b: MRI 矢状断. 内腸骨領域に2 cm 大の転移リンパ節を認める.
- c: 注腸 X 線像
- d: 内視鏡像
- e: 切除標本肉眼像
- f: 病理組織像

II. FDG-PET によるがん検診

現在のがん検診は胃, 大腸, 肺, 乳腺など臓器

別に行われている. FDG-PET の特徴は, 前処置を含め苦痛がない, 標的臓器がない(一度にほぼ全臓器が対象となる), 存在診断とともに転移についても診断が可能などである.

実際のがん検診への利用は1994年の山中湖クリニックに始まる。井出の報告¹⁾によると、1994～2003年に7,793人の受診で104人(1.3%)のFDG-PET陽性癌を発見し、その内訳は腺腫内癌を含む大腸癌24人、肺癌22人、甲状腺癌21人、乳癌12人、胃癌6人などとなっている。一方、同時期に併用検査にて100人(1.28%)とほぼ同数のFDG-PET陰性癌も発見しており、内訳と検査法は前立腺癌29人(PSA)、肺癌12人(ヘリカルCT)、大腸癌8人(便潜血、このうち6人は腺腫内癌)、膀胱癌8人(US, MRI)、胃癌4人(US, HP)などである。

FDG-PETは検診として万能ではないため、ほかの検査の併用を必要としている。しかしながらFDG-PET陽性癌発見率1.3%の数字は、一般のがんドックでの発見率に勝っている。本邦における高齢化社会の進行、癌死亡数の増加を考えれば、身体への負担が少なく全身を検診できその検出率が高いことから、今後期待される方法の一つといえる。

III. 大腸癌検診としてのPET(図2, 3)

宇野らの報告²⁾によると、2000年から3年間の約8,000例のFDG-PET検診で1.71%の癌を発見し、上位は甲状腺、肺、大腸、乳腺の順で70%がFDG-PET陽性癌だった。このうち大腸癌は90%近くがFDG-PET陽性で、進行度はstage 0(粘膜内癌)20%、stage I 14%、stage II 47%だった。一部の症例では便潜血陰性のものをFDG-PETで検出できた。高い陽性率から今後、FDG-PETが大腸癌検診として有力な武器になる可能性が示唆されている³⁾。

参考までに平成14年度静岡県大腸がん地域検診の報告⁴⁾では、検診対象者数816,341人、受診者数210,858人(25.8%)、要精検者数14,047人(要精検率6.7%)、精検受診者7,812人(精検受診率55.6%)で、精検方法の80%が大腸内視鏡検査だった。癌発見者272人、ポリープ発見者2,581人であり、受診者に対する大腸癌発見率は0.13%、ポリープ発見率1.2%だった。静岡県の

受診率は全国平均の約15%より10%ほど高くなっているが、大腸癌発見率は約0.1%で、便潜血+大腸内視鏡による精検の限界と思われる。これを年齢階層別にみると40～50歳代では0.1%未満、60歳代0.14%、70～80歳代は0.15%を超えている。この傾向は大腸癌の年齢調整死亡率でもみられ、50～60歳代を境に若年者では死亡率は減少傾向、高齢者では増加傾向であることが示されており⁵⁾、年齢に応じた検診方法も今後考慮すべきと思われる。

平成14年度に静岡県大腸がん地域検診で発見された272人の大腸癌のうち155人は早期癌、78人が進行癌であった(39人は記載なしや不明)。また治療は114人がEMRまたはポリペクトミーのみ、115人が外科手術だった(43人は不明など)。検診発見癌は早期癌が多く大腸内視鏡で治療完了するものが約半数を占めていたことになり、早期癌の比率は前述のFDG-PETを併用した宇野らの報告²⁾よりも便潜血+内視鏡精検が高かった。早期癌の治癒率は非常に高いため、大腸癌の早期発見は重要である。この点ではFDG-PETは便潜血+内視鏡に置き換わるものではないと思われる。言い換えれば、検診としてのFDG-PETの位置付けは便潜血+大腸内視鏡検査とは別のものとすべきである。

IV. PET 検診の問題点

1. コスト

まず高いコストが第一の問題となる。サイクロトロン、薬剤合成装置、PETカメラを装備のうえ、薬剤師やサイクロトロン運転士も必要である。最近では需要増加に伴いFDGのデリバリーも考慮されているようであるが、まだまだ限られた施設の高価な検査である。

2. 被曝と効率

次に被曝と効率性の問題がある。癌発見率が一般の臓器別の検診よりも高く、何より1回の検査でほぼ全身のチェックができることは大変有用であるが、検診では対象は健常者となるため、癌発

見のために全員にFDGで放射線被曝させる必要性があるかは問題である。定期的検診の必要性まで考慮すると被曝量を極力減らす必要がある。またFDG-PET陰性癌も相当数存在するので、ほかの検査との併用も必要となる。

3. 読影, 鑑別, 他

PETの読影も問題である。唾液腺, 咽頭喉頭, 心, 胃, 腸管, 腎臓, 膀胱には生理的集積がある。この対策として検査前の絶食, 注射前後の安静, 撮影直前の排尿などが行われている。泌尿器系への生理的集積により骨盤内の癌, とくに膀胱癌は診断率が低いため, 最近では水分摂取させて排尿を促す試みもされているようだが, 未だ一定の見解はない。また大腸ポリープ, 子宮筋腫など良性腫瘍や炎症にも集積するので, 癌との鑑別にはほかの検査の併用が必要になる。

PET読影の際にはCT, MRIなどとの対比が必要となる。この点でPET-CT検査ではPETとCTが同一画面上で確認できるため診断能力, および労力の面で格段すぐれる。さらに外部線源による吸収補正に要する時間が短くなるため検査時間は30分程度となり, 通常PETより約20分短縮される。今後はPET-CTの需要が増えていくと思われる。

医療従事者に対する被曝の問題もある。従来の放射性医薬品よりもエネルギーの高い消滅光子を扱うため, これは大きな問題である。現在は遮蔽励行や自動注入器などで被曝軽減がはかられているが, 今後, 検査頻度が増すとさらなる対策が必要となる。

おわりに

FDG-PETは形態ではなく機能から得られる画像診断であるため, 既存の検査法とは異なる新しいものである。被曝を除くと受診者の身体的負担は非常に少なく全身のスクリーニング検診として期待されるが, 未だ有効性に関する科学的評価は出されていない。また一部マスコミ報道にみられるような万能の検査ではなく, かなりの偽陰性が

存在するのも事実である。しかしながらこれまでのPET検診で発見される癌のうち大腸癌の占める割合は比較的大きく, 費用の問題とPETの特徴を十分理解したうえで, 今後, 大腸癌検診の一つの選択肢となりうるものと考えている。

文 献

- 1) 井出 満: FDG-PETを中心とした成人病検診. 臨床放射線 49; 835-840, 2004
- 2) 宇野公一, 呉 勁, 鈴木天之, 他: FDG-PET検査によるがん検診では何が問題になるのか? 臨床放射線 49; 841-846, 2004
- 3) 宇野公一: PETによる大腸癌の診断. 大腸癌の診断と治療; 最新の研究動向. 168-172, 日本臨牀社, 大阪, 2003
- 4) 平成15年度静岡県成人病検診管理指導協議会大腸がん部会資料, 2004
- 5) 吉見逸郎, 祖父江友孝: わが国のがん死亡動向. 癌と化学療法 31; 832-839, 2004

Summary

Colorectal cancer screening using PET

Shigeki Yamaguchi*, Hiroyoshi Furukawa**
Hirofumi Morita*, Masayuki Ishii*
and Mitsuyoshi Ota*

FDG-PET is a new examination method using glucose and cellular functions. The advantages of PET screening are ; no pain, no preparation, and not specific to any organ. The disadvantages are ; high cost and exposure to radiation. Colorectal cancer was one of the most detectable diseases in Japanese PET screening trials. However, one third of colorectal cancer was PET negative. Also, the early cancer ratio is smaller than that observed using fecal occult blood and colonoscopy. In the Japanese advanced-aged society, PET may have an important role in cancer screening. In the mean time, we need to understand the characteristics of PET.

*Division of Colorectal Surgery, **Divison of Radiology, Shizuoka Cancer Center Hospital, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi, Shizuoka 411-8777, Japan

Key words : cancer screening, colorectal cancer, PET

原 著

切除不能消化器癌患者の消化管閉塞に対する減圧手術の検討

静岡県立静岡がんセンター大腸外科, 同 肝胆膵外科*, 同 胃外科**

石井正之 山口茂樹 森田浩文 大田貢由
長田俊一 上坂克彦* 前田敦行* 坂東悦郎**

【目的】人工肛門造設あるいはバイパス手術を行った切除不能消化器癌による消化管閉塞（悪性消化管閉塞）症例を対象とし、手術により経口摂取が可能となったかを調査し、その成否を分ける要因に関して検討した。【方法】悪性消化管閉塞に対して人工肛門造設あるいはバイパス手術を行った60例を術後経口摂取の成否で2群に分類し、原疾患、狭窄部位、術中所見での腹水の有無、腹膜播種結節の有無、遠隔転移の有無、術式、術前化学療法の有無、術前の血清アルブミン値、術前パフォーマンス・ステータス各々の因子が経口摂取の成否に及ぼす影響を検討した。【結果】術後経口摂取が1カ月以上可能となった症例は34例であった。原疾患が膵癌、血清アルブミン値3.0g/dl以下および腹水の存在する場合に術後経口摂取状況は有意に不良であった。【結論】原疾患、腹水の存在、血清アルブミン値は、術後経口摂取の成否を推測する因子となる可能性がある。

索引用語：末期癌、腸閉塞、経口摂取、血清アルブミン、腹水

緒 言

切除不能の悪性腫瘍による消化管閉塞（以下、悪性消化管閉塞）は消化器癌患者の終末期にみられる病態のひとつである。悪性消化管閉塞は経口摂取を困難とするだけでなく、消化管減圧チューブの長期留置を強いるなど、生活の質（以下、QOL）を損なう深刻な病態である。人工肛門造設術あるいはバイパス手術といった症状緩和手術は、悪性消化管閉塞において消化管減圧チューブからの離脱および経口摂取を可能とする治療法である。近年では内視鏡的胃瘻造設や内視鏡的ステント留置、あるいはソマトスタチン製剤であるOctreotide投与により、手術を行わずに消化管減圧チューブから開放される場合もあるようになった¹⁾。従って、症状緩和手術においては経口摂取が可能となるかどうかにより重要な課題となってきた。しかし癌の進行状況や全身状態は患者によって様々であり、手術により経口摂取が可能になるかどうかを術前に的確に判断することは非常に困難である。これまで終末期の悪性消化管閉塞に対して行う人工肛門造設やバイパス

手術の適応およびその成績を論じた報告は少ない²⁾。今回われわれは、切除不能消化器癌患者の悪性消化管閉塞に対して人工肛門造設あるいはバイパス手術を行い、経口摂取が可能となったかを調査し、どのような要因がその成否を分けるかを検討したので報告する。

対象と方法

対象は、2002年9月から2004年12月までに遠隔転移あるいは局所浸潤により根治切除不能と判断された進行消化器癌患者のうち、悪性消化管閉塞のため人工肛門造設あるいはバイパス手術が行われた患者60例である。その内訳は大腸癌20例、膵癌7例、胃癌25例、胆管癌5例、十二指腸乳頭部癌3例であった。原疾患に対する初回手術例は33例、2回目以降の手術例は27例であった。手術適応は狭窄症状と全身状態に応じて判断し、手術により経口摂取の再開が期待できるものとした。

これらの患者の術後経口摂取状況を retrospective に調査し、術後1カ月以上にわたり五分がゆ以上の固形物の経口摂取が可能であった症例（以下、経口良好群）と不能であった症例（以下、経口不良群）に分類した。年齢、性別、原疾患、術式、今回の手術時期（原疾患に対する初回手術であるか、二回目以降の手術であるか）、狭窄原因（原発巣による狭窄、原発巣以外に

2005年6月16日受付 2005年8月3日採用

〈所属施設住所〉

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪1007

表 1 術後経口摂取良好群・不良群二群間の因子別患者数

因子		経口良好： 経口不良：		p
		n=34	n=26	
性別	男性	18	15	p=0.712
	女性	16	11	
疾患	膵癌以外	33	20	p=0.016
	膵	1	6	
手術	バイパス	23	14	p=0.549
	バイパス+人工肛門	2	2	
	人工肛門	9	10	
手術時期	初回	16	17	p=0.157
	二回目以降	18	9	
閉塞原因	原発巣	15	12	p=0.875
	原発巣以外	19	14	
狭窄部位	胃・十二指腸	12	9	p=0.654
	小腸	11	6	
	大腸	11	11	
腹水	あり	10	19	p=0.001
	なし	24	7	
腹膜播種結節	あり	24	23	p=0.096
	なし	10	3	
播種以外の遠隔 転移	あり	12	12	p=0.395
	なし	22	14	
術前減圧チューブ	イレウス管	10	10	p=0.385
	胃管	5	7	
	経肛門イレウス管	3	2	
	なし	16	7	
術前化学療法	あり	15	12	p=0.875
	なし	19	14	
アルブミン値	3.0以上	30	11	p=0.001
	3.0未満	4	15	
PS	1あるいは2	32	20	p=0.052
	3	2	6	

よる狭窄), 狭窄部位, 術中所見での腹水の有無, 腹膜播種結節の有無, 腹膜播種以外の遠隔転移の有無, 術前消化管減圧チューブの有無, 術前の化学療法の有無, 術前の血清アルブミン値 (3.0g/dl 以上あるいは3.0g/dl 未満), 術前パフォーマンス・ステータス (以下 PS) の各因子を設定し, 経口良好群と経口不良群間を単変

量解析にて比較検討した。PS に関しては The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の評価方法³⁾を用いて判定した。次に単変量解析で有意な因子について多変量解析を行い, 経口摂取を悪化させる因子について検討した。経口不良群では画像所見にて通過障害が残存するかを含めて経口不良の理由を調査した。

表 2 術後経口摂取状態に影響する因子 (多変量解析結果)

因子	ハザード比	95%信頼区間	有意確率
肺癌	18.6	1.6~217.9	0.02
腹水	5.8	1.5~23.8	0.012
血清アルブミン 3.0g/dl 未満	11.0	2.5~48.8	0.001

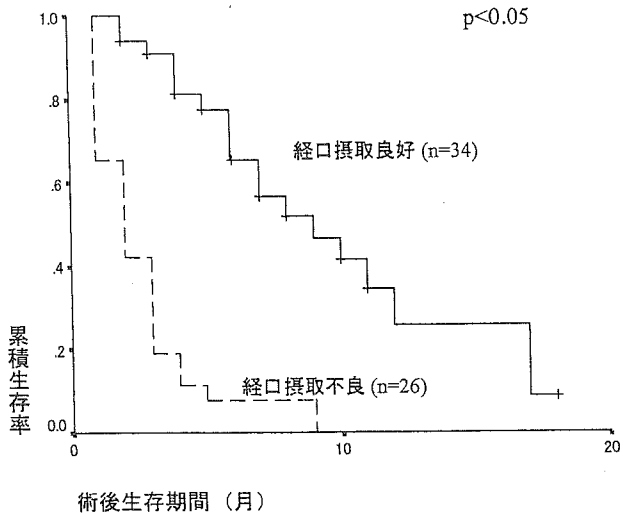


図 1 術後経口摂取良好群・不良群二群間における術後生存期間の比較

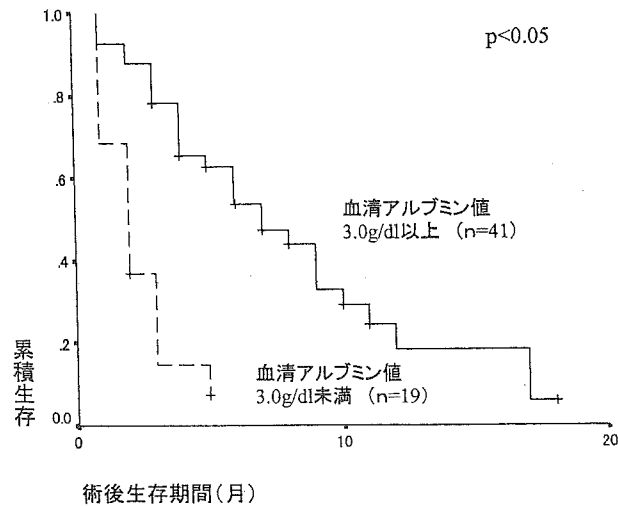


図 2 術前血清アルブミン値 3.0g/dl 以上・未満二群間における術後生存期間の比較

さらに手術後の生存期間に関して経口良好群, 不良群の 2 群間で比較検討を行った。多変量解析において有意な因子については, その因子の有無によって術後生存期間に有意差が存在するかを比較検討した。

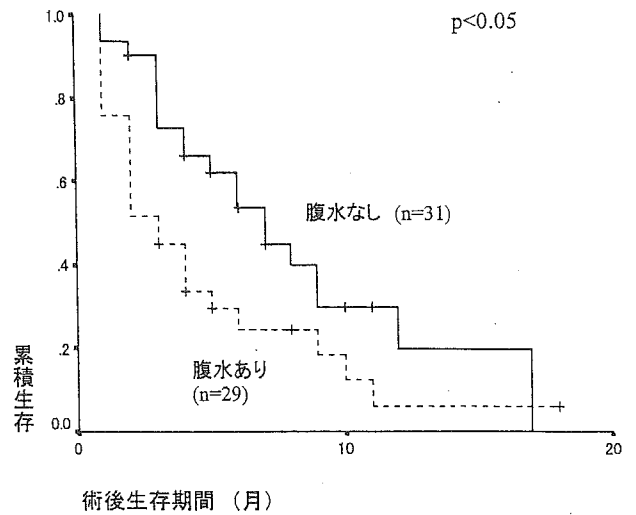


図 3 腹水あり・なし二群間における術後生存期間の比較

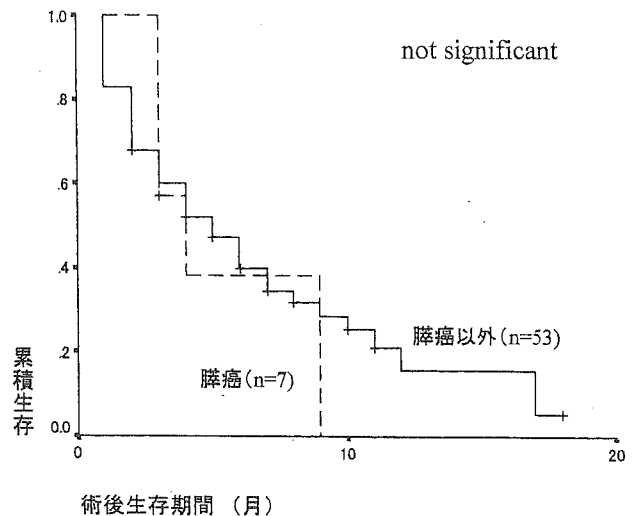


図 4 原疾患が肺癌・肺癌以外二群間における術後生存期間の比較

経口良好群・不良群の 2 群間の統計学的検討はカイ二乗検定を用いた。多変量解析はロジスティック回帰分析, 尤度比変数減少法を用いて行った。予後に関しては Kaplan-Meier 法, log-rank 検定にて比較検討した。統計的有意差は $p<0.05$ とした。

成 績

経口良好群は 34 例, 経口不良群は 26 例であった。平均年齢は良好群が 60.6 歳 (40~84 歳), 不良群では 60.2 歳 (43~79 歳) であり, 有意差はなかった。設定した各因子についての単変量解析の結果を表 1 に示す。経口摂取状況を有意に不良とする因子は腹水, 術前アルブミン値 (3.0g/dl 未満) と原疾患 (肺癌) の 3 つであった。また有意差はないものの PS も経口摂取状況に

影響を与える傾向がみられた。

多変量解析では、これら3因子が全て術後経口摂取状況に影響を及ぼす独立した因子となった(表2)。

次に経口不良群において患者ごとに経口摂取状況が改善しない原因を検討した。複数の原因がある場合は一番影響があったものをその原因として挙げた。腹水穿刺を必要とする高度な腹水の貯留8例、尿路感染症、胆道感染症、消化管通過障害、胆管閉塞に伴う黄疸、腫瘍からの消化管出血が各1例であった。残り13例は腹水・消化管狭窄など明らかな原因が存在しないか軽微であり、また術前に比べPSの低下があるため、癌の進行に伴う全身衰弱が原因と判断した。

経口良好群・不良群における予後に関して検討した。平均追跡期間は5.1カ月(1~18カ月)であった。生存期間の中央値は経口良好群では9カ月、経口不良群では2カ月であった。経口良好群では不良群に比べて有意に予後が良好であった(図1)。次に腹水、術前アルブミン値(3.0g/dl未満)および原疾患(膵癌)の3因子の有無が術後生存期間に影響を与えるかを検討した。腹水、術前アルブミン値(3.0g/dl未満)の2つの因子に関しては予後に有意差を認めた。しかし原疾患が膵癌か否かで予後に有意差を認めなかった(図2~4)。

考 察

終末期の悪性消化管閉塞に対する人工肛門造設あるいはバイパス手術の主たる目的は、消化管を減圧し経口摂取を可能とすることである。しかし、症例によっては手術を行っても経口摂取に関して十分な効果を得られないことがあるため、症例の選択および手術適応の判断が重要な課題である²⁾。今回の著者らの検討では、腹水の存在、術前血清アルブミン値3.0g/dl以下および原疾患が膵癌であることの3つの因子が、術後の経口摂取を不良とする有意な因子であることが明らかとなった。

切除不能悪性消化管閉塞に対する手術と術後経口摂取状況に関するこれまでの文献では、①腹水が存在する症例^{2)4)~7)}、②PSの低下した症例⁸⁾⁹⁾において、手術による経口摂取の改善が困難との報告が散見される。これらの結果は、今回の著者らの検討結果とも合致する。すなわち、腹水の存在した症例における術後経口摂取状況は有意に不良であり、また一方、PSの低下も術後経口摂取状況を悪化させる傾向が認められた。

さらに重要なことは、経口良好群と不良群の間で予後に有意差があり、経口不良群の術後生存期間の中央

値はわずか2カ月であったことである。Blairら²⁾も、悪性消化管閉塞に対する手術により経口摂取良好となった症例では不良な症例に比べ術後生存期間は有意に延長しており、摂取不良群の生存期間が中央値2カ月であったと報告しており、著者らの結果とも合致する。経口摂取を悪化させる因子に着目しても、腹水と低アルブミン血症の2つの因子は術後生存期間を有意に悪化させた。すなわち、悪性消化管閉塞症例においてこうした因子を有する場合は、すでに疾患の終末期にある場合が多いと考えるべきであろう。

このことは、経口摂取が不良であった理由の大半が「癌の進行に伴う全身衰弱」と「高度の腹水の貯留」であったことから裏付けられる。こうした状況はいわゆる悪液質や高度な腹膜播種を有している状態と解すべきと思われる。悪液質は終末期癌患者において食欲不振を引き起こし、仮に消化管閉塞が存在しなくても経口摂取が不良となる状態である¹⁰⁾。悪液質は予後にも影響を及ぼし¹¹⁾、また今回抽出された因子とも関連がある。すなわち悪液質では筋肉における蛋白質の貯留・産生が減少し、また全身での蛋白異化が進むことより低蛋白血症や低アルブミン血症をきたす^{10)~12)}。低蛋白血症や低アルブミン血症は腹水貯留の一因となる。また切除不能膵癌は固形癌の中でも悪液質に陥る頻度が高く、悪液質の早い段階から食欲不振に陥ることが多い¹³⁾¹⁴⁾。以上のことから経口不良群の多くの症例はすでに悪液質や癌性腹膜炎など癌の終末期にあった可能性が高く、今回抽出された3因子はその状態の判断に有用と考えられた。

悪性消化管閉塞に対する減圧手術には、経口摂取の改善のほかに腸管穿孔の予防、消化管減圧チューブからの離脱などの目的がある。しかし予後が短い場合は手術以外の治療法を選択することが良い場合もある。今回抽出された3因子により経口摂取が困難と予測される症例では、手術を行うことで得られるメリットや予後を十分考慮しつつ、治療法を選択を行う必要があると考えられた。

結 語

切除不能進行消化器癌患者の悪性消化管閉塞に対して、人工肛門造設あるいはバイパス手術を行う場合の手術適応を術後の経口摂取状況から検討した。原疾患が膵癌、術前血清アルブミン値3.0g/dl以下および腹水の存在する場合に、術後の経口摂取状態が有意に不良であった。手術適応を決定する際にはこれらの因子を十分考慮に入れる必要性が示された。

文 献

- 1) Khoo D, Hall E, Motson R: Palliation of malignant intestinal obstruction using Octreotide. *Eur J Cancer* 30: 28—30, 1994
- 2) Blair SL, Chu DZ, Schwarz RE: Outcome of palliative operations for malignant bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis from nongynecological cancer. *Ann Surg Oncol* 8: 632—637, 2001
- 3) Oken MM, Creech RH, Tormey DC: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5: 649—655, 1982
- 4) 佐野開三, 木元正利: 再発胃癌の対症療法. *消外* 12: 1555—1561, 1989
- 5) Jong P, Sturgeon J, Jamieson CG: Benefit of palliative surgery for bowel obstruction in advanced ovarian cancer. *Can J Surg* 38: 454—457, 1995
- 6) 島田昌明, 岩瀬弘明, 後藤秀美: 緩和医療における主な症状に対するマネージメント. *臨消内科* 19: 33—39, 2004
- 7) Higashi H, Shida H, Ban K, et al: Factors affecting successful palliative surgery for malignant bowel obstruction due to peritoneal dissemination from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 33: 357—359, 2003
- 8) Tang E, Davis J, Silberman H: Bowel obstruction in cancer patients. *Arch Surg* 130: 832—836, 1995
- 9) Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al: Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. *Cancer* 63: 364—367, 1989
- 10) Bruera E, Sweeney C: Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncology* 1: 138—147, 2000
- 11) Jaskowiak NT, Alexander R: The pathophysiology of cancer cachexia. Ed. by Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, *Palliative Medicine*, Oxford University press, Oxford, 1998, p534—539
- 12) Fearon KCH, Barber MD, Falconer JS, et al: Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg* 23: 584—588, 1999
- 13) Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, et al: Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 75: 106, 1997
- 14) Sadechi B, Arvieux C, Glehen O, et al: Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic: result of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88: 358—363, 2000

PROGNOSTIC FACTORS AFFECTING OUTCOME OF PALLIATIVE SURGERY
FOR MALIGNANT BOWEL OBSTRUCTION IN ADVANCED GASTROENTEROLOGICAL
CANCER PATIENTS

Masayuki ISHII, Shigeki YAMAGUCHI, Hirofumi MORITA, Mitsuyoshi OHTA,
Syunichi OSADA, Katsuhiko UESAKA*, Atsuyuki MAEDA* and Etsuro BANDO**
Divisions of Colon and Rectum Surgery, Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, and Gastric Surgery**,
Shizuoka Cancer Center Hospital

We assessed the food intake in terminal cancer patients who underwent palliative surgery (ostomy placement or bypass operation) for malignant bowel obstruction, and evaluated the factors affecting the outcome of palliative surgery. Sixty patients who underwent palliative surgery for malignant bowel obstruction were enrolled in this study and they were divided into two groups, depending on the ability to tolerate solid foods. We analyzed the two groups for the following clinical factors: primary diagnosis, obstruction level, preoperative albumin level, performance status, surgical procedure, presence of ascites, dissemination, remote metastases and pre-operative chemotherapy. Thirty-four patients were able to tolerate solid foods for one month or longer after surgery. Patients with preoperative serum albumin level of < 3.0g/dl, with the presence of ascites or whose primary site was the pancreas, could not tolerate solid foods significantly. A multiple logistic regression analysis indicated that the pancreas primary, preoperative low albumin level and the presence of ascites are the independent predictors for an unfavorable postoperative outcome of food intake. Those three clinical factors would be important for predicting the outcome of palliative surgery.

Adjuvant Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy after Curative Resection for Dukes C Colorectal Cancer: A Pilot Study

Mitsuyoshi Ota, Hiroshi Shimada, Hidenobu Masui, Kuniya Tanaka, Shigeki Yamaguchi
Yasushi Ichikawa, Shinji Togo, Hideyuki Ike, Shigeo Oki

Second Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama, Japan
Corresponding Author: Mitsuyoshi Ota, MD, Second Department of Surgery, Yokohama City University
School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004, Japan
Tel: +81 45 787 2650, Fax: +81 45 782 9161, E-mail: otakun@ra2.so-net.ne.jp

KEY WORDS:

Colorectal cancer;
Hepatic arterial
infusion
chemotherapy;
5-fluorouracil;
Liver metastasis

ABBREVIATIONS:

Hepatic Arterial
Infusion (HAI);
Hepatic Arterial
Infusion
Chemotherapy
(HAIC);
5-Fluorouracil
(5-FU)

ABSTRACT

Background/Aims: The aim of this study was to evaluate the effect and the toxicity of prophylactic adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) on liver metastases and on overall survival of Dukes C colorectal cancer patients.

Methodology: Ninety patients in whom Dukes C colorectal cancer was diagnosed and were treated with curative resection between 1993 and 1997 underwent HAIC. The HAIC regimen consisted of a 24-hour continuous infusion of 1500mg of 5-fluorouracil, administered once a week for 8 weeks, utilizing a portable infusion drug delivery system to ambulatory patients. Patients to whom 7g or more of 5-fluorouracil could be given were included in the HAIC group, which resulted in 70 of the 90 patients being in this group. The HAIC group overall survival and liver recurrence rates were compared with those of 62 non-treated cases of Dukes C, which formed the

non-HAIC control group.

Results: There were no serious toxic effects in this study. Significant differences were seen in the cumulative overall 5-year survival (HAIC group, 84.1%; non-HAIC group, 65.2%; $p=0.0369$). The cumulative 5-year liver metastasis-free rate was 92.7% in the HAIC group and 78.6% in the non-HAIC group ($p=0.0649$). In cases of distal lymph node metastasis, a risk factor for liver metastasis, the cumulative 5-year liver metastasis-free rate in the HAIC group (91.7%) was significantly higher than that in the non-HAIC group (58.6%; $p=0.0268$).

Conclusions: HAIC effectively prevents metachronous liver metastasis, especially in patients with pre-existing distal lymph node metastases, and improves the prognosis of advanced colorectal cancer.

INTRODUCTION

In Dukes C colorectal cancer, even when curative surgery is performed, the overall 5-year survival is only around 60% because of tumor recurrence. The liver is the most frequent site of recurrence, accounting for 40 to 50% of all colorectal cancer recurrences (1). The best treatment for liver metastases of colorectal cancer is major hepatic resection. The 5-year survival rate of cases with curative resection for liver metastasis is 25% (2), but in fact, only 10 to 20% of patients with liver metastases undergo surgical treatment. An effective adjuvant treatment should therefore be devised to prevent liver metastases.

Metachronous liver metastasis may arise from microscopic metastases that are undetected at initial surgery. Otherwise, it may originate from tumor cell emboli reaching the portal system via the mesenteric vein during the initial surgery. Consequently, previous studies have advocated portal injection of cytotoxic agents at the time of surgery and during the post-operative period to prevent metachronous liver metastasis (3,4). However, a large randomized trial of portal vein infusion of fluorouracil and heparin showed that they had no significant impact on survival (5).

In the present study, we investigated whether adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy could reduce the incidence of metachronous liver metastasis and prolong patient survival.

METHODOLOGY

At Yokohama City University Hospital, from 1993 to 1997, out of 191 patients with histologically confirmed Dukes C colorectal cancer who had had curative surgery, 90 patients received adjuvant hepatic arterial infusion therapy. Informed consent was obtained preoperatively from all patients eligible for the trial. Physical examination, computed tomography of the abdomen and pelvis, chest radiography or computed tomography were performed so as to demonstrate that there was no evidence of synchronous liver metastasis or other distant metastases.

During the operation, ultrasound sonography was also performed to confirm that no liver metastases were present. At the time of pump insertion, cholecystectomy was performed if it had not been done previously. The tip of an arterial catheter was placed at the point where the gastroduodenal artery branched off from the common hepatic artery. The right gastric

artery and small branches supplying the duodenum were ligated.

Arterial catheterization using an interventional radiologic procedure was performed in patients where lymph node metastases were confirmed for the first time by postoperative pathologic study,

Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) was performed in the Outpatient Department. The adjuvant treatment regimen used was as follows; from 1993 to 1995, 5-fluorouracil (5-FU) (350mg/24 h) was administered by continuous infusion pump for 5 days at two-week intervals, and was repeated six times. This regimen resulted in frequent catheter occlusion and was changed in 1996 to a weekly dose of 5-FU (1500mg/24 hours) for eight weeks. After completing the regimen, all patients were given oral fluoropyrimidine for two years.

During the 5-FU infusions, patients were checked every week for side effects. Assessment of toxicity was carried out according to the WHO criteria after each cycle of treatment. Computed tomography of the abdomen and pelvis, and chest radiography were performed every three months, and laboratory examinations, including tests for tumor markers, were performed every month to prove or exclude tumor recurrence.

As a historical study, the clinical courses of the HAIC group patients were compared with those of the 62 patients in the non-HAIC control group, in which patients were also given oral fluoropyrimidine for two years.

We drew Kaplan-Meier curves to estimate the overall duration of survival and of disease-free survival. Data for the two groups were compared by means of the log-rank test using a significance level of 5%.

RESULTS

Of the 90 patients who received adjuvant hepatic arterial infusion therapy, 20 were excluded because the total chemotherapy dosage of at least 7g of 5-FU could not be completed due to 15 cases of catheter occlusion, 4 of nausea and appetite loss, and 1 of stomatitis (Table 1). Therefore, analysis was performed using the 70 patients who formed the HAIC group. Toxic effects occurred in 14 patients (20%); nausea, appetite loss, or both developed in 12 patients, abdominal pain developed in 4 patients, and liver dysfunction developed in 2 patients. None of these toxic effects exceeded grade 2 of the WHO criteria. No diarrhea and bone-marrow suppression was observed in this study (Table 1). The background characteristics of the patients are presented in Table 2, and show no significant differences between the HAIC group and the non-HAIC group in terms of sex, age, location of tumor, depth of tumor, locations of positive lymph nodes, tumor pathology, tumor size, serum CEA level or median follow-up period.

There were recurrences in 18 of the 70 patients in the HAIC group and in 19 of the 62 in the non-HAIC group (Table 3). In the HAIC group, the site of initial recurrence was the liver in 5 patients, the lung in 7,

TABLE 1 Regimen and Toxicity

Regimen and toxicity	
5-FU 1750mg/5days/2weeks continuous i.a. x 6 (1993-1996) no. of patients 49	5-FU 1500mg/24hr/week continuous i.a. x 8 (1996-1997) no. of patients 41
Catheter occlusion 14 Nausea/appetite loss 2	Catheter occlusion 1 Nausea/appetite loss 2 Stomatitis 1
33 patients completed	37 patients completed
Nausea/ appetite loss 8 Abdominal pain 3 Liver dysfunction 2	Nausea/ appetite loss 6 Abdominal pain 1 Liver dysfunction 0

TABLE 2 Various Characteristics of the Two Groups

	HAIC group (n=70)	Non-HAIC group (n=62)
Sex	Male	47
	Female	23
Age	Average	60.1
	Range	29-83
Location	Colon	40
	Rectum	30
Depth of tumor	Within proper muscle	10
	Beyond proper muscle	60
Location of positive lymph nodes	Proximal	47
	Distal	23
Pathology	Well	34
	Moderately	26
	Poorly	2
	Mucinous	8
Tumor size (mm)	Average	48.2
	Range	12-130
Serum CEA level (ng/mL)	Average	9.5
	Range	0.5-69
Median follow-up period (month)	42.2	48.5

the brain in 1, local tissues in 4 patients and peritoneal dissemination in one. Nine of these 18 patients died of recurrent colorectal cancer. In three of the 5 patients who had liver metastases, metastatic lesions were resected. One of them still survives after 54 months. Five of the seven patients with lung metastases underwent surgery, and six of the seven are still alive. The cases with brain metastasis and peritoneal dissemination were all inoperable, and 2 of the patients were dead within 24 months.

Resection of the tumors was performed in 2 of the 4 cases of local recurrence, and the patients survive at this present time. The cumulative overall 5-year survival rate of the HAIC group was 84.1%, which was significantly higher than that of the non-HAIC group (65.2%, p=0.0369) (Figure 1). The cumulative 5-year liver metastasis-free ratio shows no statistical difference between the HAIC group (92.7%) and the non-

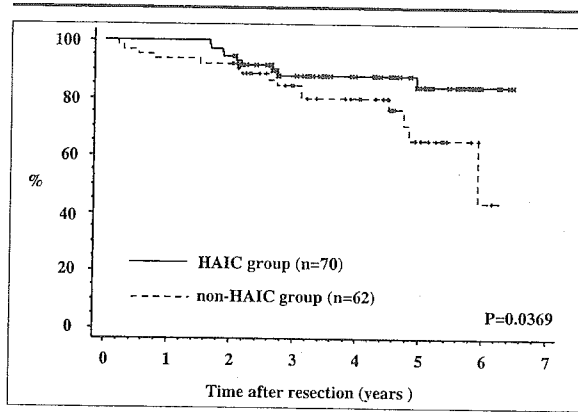


FIGURE 1 Survival curves after curative resection of Dukes C colorectal cancer.

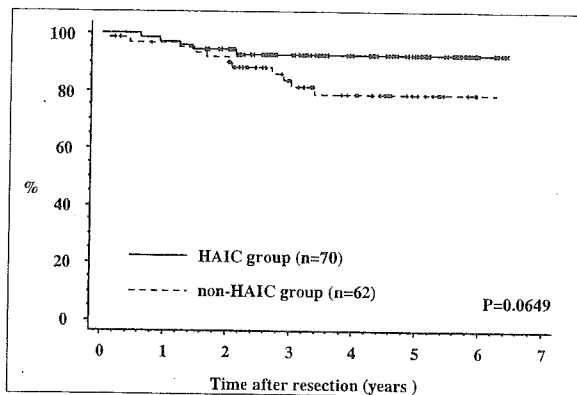


FIGURE 2 Liver metastasis-free curves after curative resection of Dukes C colorectal cancer.

TABLE 3 Location of First Recurrence and Treatment in the Two Groups

		HAIC group (n=70)	Non-HAIC group (n=62)
Location	Liver	5	11
	Lung	7	3
	Brain	1	0
	Local	4	3
	Bone	0	1
	Dissemination	1	1
	Total	18 (25.7%)	19 (30.6%)
Treatment	Surgery	10	9
	Radiation	5	6
	Chemotherapy	0	1
	No treatment	2	2

HAIC group (78.6%) (Figure 2). On the other hand, in the cases positive for distant lymph node metastasis, one of the risk factors of liver metastasis of colorectal carcinoma, the cumulative 5-year liver metastasis-free ratio of the HAIC group (91.7%) was significantly higher than that of the non-HAIC group (58.6%, $p=0.0268$) (Figure 3).

DISCUSSION

Approximately 50% of the patients who underwent curative resection for primary colorectal cancer died of metachronous liver metastasis. Reducing the number

of such metastases would result in improved survival (11). Most of the many attempts made to do so in previous prospective, randomized trials of adjuvant systemic chemotherapy (6-8) have failed to reduce the development of liver metastasis. It has been suggested that one reason for the lack of success of adjuvant systemic chemotherapy was that sufficiently high doses of drug could not be given because of systemic side effects. Previous researchers have described portal vein infusion of cytotoxic agents at the time of surgery and during the postoperative period as an effective method of preventing metachronous liver metastasis (3,4). However, a large randomized trial of portal vein infusion of fluorouracil and heparin revealed that it had no significant impact on survival (5). Even metastases too small for detection by the naked eye receive a blood supply from newly developed arterioles (12). Ridge *et al.* (13) demonstrated that portal infusion chemotherapy could not maximize drug delivery to hepatic metastases. Daly *et al.* (14) reported significant improvement of tumor response after hepatic artery infusion compared with portal vein infusion. These findings suggest that adjuvant chemotherapy via the hepatic artery is more effective. At the time of initial surgery, micrometastases may already exist in the liver, and if a circulating tumor embolus has caused micrometastasis, portal infusion adjuvant chemotherapy is probably not very effective. Hepatic regional infusion of anticancer drugs achieves high local and low systemic drug concentrations, with the potential for an increased local response rate and decreased systemic toxicity, because the administration of drugs into the hepatic artery may maximize the concentration of the drug in the liver, at least during the first pass through this organ (9,10) and because hepatic extraction and metabolism of the drug will in turn decrease systemic exposure (11).

In this study, the initial regimen was to infuse 5-FU over a five-day period. Because this protocol resulted in many cases of catheter occlusion and the regimen completion rate was only 71.4%, we were obliged to change the protocol to a 24-hour infusion method in 1996. The widely accepted method for effective HAIC administration of 5-FU has been the 5 or 7-day continuous infusion method. However, in 1996, Arai *et al.*

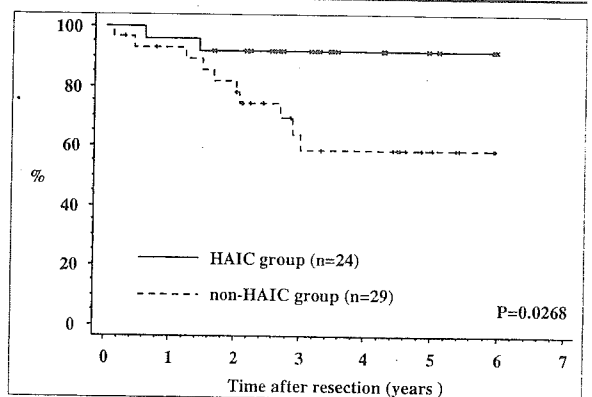


FIGURE 3 Liver metastasis-free curves in distal lymph node positive cases.

(15) reported that a weekly high-dose 5-FU infusion was effective for treating unresectable liver metastases. To treat ambulatory patients safely and to avoid catheter complications at the same time, we decided to alter the drug delivery protocol to the 24-hour infusion method.

In both protocols of this study, systemic toxicity was relatively mild and no patients developed chemical hepatitis or biliary sclerosis. The mean total dose of 5-FU administered in this course of HAIC was 11.2g and not more than 15g. We assessed the effects of HAIC against patients to whom 7g or more of 5-FU was given, and concluded that 12g of 5-FU could be given without presenting toxicity.

In this study, we found there was an impact on survival after HAIC as a result of decreased liver metastases, especially in the cases positive for distant lymph node metastases. This is a significant finding, because these cases had high potential of developing recurrent tumors in the liver, ultimately leading to death, whereas HAIC effectively prevented recurrence. In several randomized studies, other investigators have reported that HAIC after resection of liver metastases prevented liver recurrences and improved patient outcome (16-18). Based on these reports, we

can state that HAIC administered after local resection of tumor in Dukes C colorectal cancer patients had a prophylactic effect on hepatic metastases.

As is shown in **Table 3**, the effect of HAIC against extrahepatic metastases was limited. The total incidence of recurrence was almost the same in the two groups (25.7% vs. 30.6%) because of the increase of lung metastases in the HAIC group. This suggests the low systemic drug concentration produced during HAI would have little or no therapeutic effect on extrahepatic metastases. Thus, a combination of systemic and regional regimen is necessary for the effect of adjuvant chemotherapy to include other sites as well as the liver.

In conclusion, HAIC is an effective procedure for preventing metachronous liver metastasis and improving the prognosis in cases of advanced colorectal cancer, and this protocol we used in this pilot study can be safely employed in a prospective randomized study.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (10671205) from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan.

REFERENCES

- 1 **Cedermark BJ, Schultz SS, Bakshi S, Prthasarathy KL, Mittelman A, Evans JT:** The value of liver scan in the follow-up study of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144:745-748.
- 2 **Adson MA:** The resection of hepatic metastases. Another view. *Arch Surg* 1989; 124:1023-1024.
- 3 **Cruz P, McDonald GD, Cole HW:** Prophylactic treatment of cancer. *Surgery* 1956; 40:291-296.
- 4 **Morales F, Bell M, McDonald GD, Cole HW:** The prophylactic treatment of cancer at the time of operation. *Ann Surg* 1957; 146:588.
- 5 **Rougier P, Sahmoud T, Nitti D, Curran D, Docci R, Waele BD:** Adjuvant portal-vein infusion of fluorouracil and heparin in colorectal cancer: a randomised trial. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group, the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia, and the Japanese Foundation for Cancer Research. *Lancet* 1998; 351:1677-1681.
- 6 **Gastrointestinal Tumor Study Group:** Adjuvant therapy of colon cancer - results of a prospectively randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310:737-743.
- 7 **Lawrence W Jr, Terz JJ, Horsley S 3d, Donaldson M, Lovett WL, Brown PW:** Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colorectal cancer. *Ann Surg* 1975; 181:616-623.
- 8 **Higgins GA:** Adjuvant therapy for carcinoma of the colon and rectum. *Int Adv Surg Oncol* 1984; 7:77-111.
- 9 **Chen HS, Gross JF:** Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980; 64:31-40.
- 10 **Kemeny N, Niedzwiecki D, Shurgot B, Oderman P:** Prognostic variables in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Importance of medical assessment of liver involvement. *Cancer* 1989; 63:742-747.
- 11 **Ensminger WD, Gyves JW:** Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol* 1983; 10:176-182.
- 12 **Izumi B, Tashiro S, Miyauchi Y:** Anticancer effects of local administration of mitomycin C via the hepatic artery or portal vein on implantation and growth of VX2 cancer injected into rabbit liver. *Cancer Res* 1986; 46:4167-4170.
- 13 **Ridge JA, Bading JR, Gelbard AS, Benua RS, Daly JM:** Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the hepatic artery and portal vein. *Cancer* 1987; 59:1547-1553.
- 14 **Daly JM, Kemeny N, Sigurdson E, Oderman P, Thom A:** Regional infusion for colorectal hepatic metastases. A randomized trial comparing the hepatic artery with the portal vein. *Arch Surg* 1987; 122:1273-1277.
- 15 **Arai Y, Inabe Y, Takeuchi Y, Ariyoshi Y:** Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40:526-530.
- 16 **Kemeny N, Huang Y, Cohen AM:** Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341(27):2039-2048.
- 17 **Curley SA, Roh MS, Chase JL:** Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1993; 166(6):743-746.
- 18 **Lorenz M, Staib-Sebler E, Koch B:** The value of postoperative hepatic arterial infusion following curative liver resection. *Anticancer Res* 1997; 17:3825-3833.