

緒方 裕、 <u>白水和雄</u>	大腸癌術後補助化学療法 の個別化と分子標的治療剤	外科治療	95	549-50	2006
<u>山口茂樹</u> 、ほか	直腸癌に対する腹腔鏡下低 位前方切除術	消化器外科	29	989-1000	2006
石井正之、 <u>山口茂樹</u> 、 ほか	外肛門括約筋に浸潤あるい は近接する直腸癌の術前 MRI 診断	日本大腸肛門病 会誌	88	367-372	2006
Furukawa H, <u>Yamaguchi S</u> , et al.	Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector herical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer	GUT	55	1007- 1011	2006
Kimura H, <u>Yamaguchi</u> <u>S</u> , et al	Colonic J-pouch decreases bowel frequency by improving the evacuation ratio	Hepato-Gastroe nterology	53	854-57	2006
大田貢由、 <u>山口茂樹</u> 、ほ か	術後 8 ヶ月で port site metastasis を含めた腹膜播 種再発をきたした進行 S 状結 腸癌の 1 例	日本内視鏡外科 学会雑誌	11	181-84	2006

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 第5章 転移性大腸癌の治療

## 1 大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の実況

小森 康司\* 加藤 知行\* 平井 孝  
 金光 幸秀\* 安井 健三 清水 泰博\*  
 森 武生\* 杉原 健一\* 望月 英隆\*  
 亀岡 信悟\* 亀山 雅男\* 河原 正樹\*  
 小林 薫\*

(\*大腸癌研究会 大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究班)

### はじめに

大腸癌肝転移の治療法は肝切除が第一選択とされている<sup>1),2)</sup>。しかし、転移巣の状態によっては肝切除の対象は制限される。切除不能肝転移巣に対して、従来は抗癌剤の肝動注療法、あるいは全身化学療法などが行われてきたが、近年、マイクロ波凝固療法(以下、MCT)、ラジオ波凝固療法(以下、RFA)が行われるようになってきた。MCTは肝切除の切開の道具として日本で開発されたのに対し、RFAは1990年代前半から欧米で導入された<sup>3)</sup>ものであるが、ともに肝細胞癌の根治的治療法として普及しており、それに関する報告が多い。一方、SolbiatiらのRFAに関する117症例の報告があるが<sup>4)</sup>、MCTとRFAを比較検討した報告はなく<sup>5)-8)</sup>、適応基準、予後などに関して、大腸癌肝転移治療における位置付けは明らかでない。

本稿では、大腸癌研究会「大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究」のアンケート情

報を解析して、大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の実況を把握し、肝転移治療における位置付けを考察した。

### I 対象, 方法

大腸癌研究会「大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究」および日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の大腸癌外科グループに参加している51施設にアンケート用紙を送り、25施設(49.0%)から回答を得(表V-1-1)、その結果をもとに解析した。アンケートの対象は1992年1月1日から2003年12月31日(12年間)までの期間に大腸癌肝転移に対しMCTあるいはRFAが施行された症例とした。

### II アンケート結果

MCT単独47例、RFA単独67例、MCTとRFA併用6例、不明20例が集積された。そのうちMCT単独47例、RFA単独67例を対象と

表V-1-1 アンケート協力施設 (25 施設)

- 愛知県がんセンター中央病院消化器外科
- 大分大学医学部附属病院第1外科
- 大阪市立総合医療センター消化器外科
- 大阪府立成人病センター第1外科
- 岡山済生会総合病院外科
- 神奈川県立がんセンター消化器外科
- 久留米大学医療センター外科
- 国立がんセンター東病院消化器外科
- 国立病院九州がんセンター消化器外科
- 国立病院四国がんセンター外科
- 財団法人癌研究会附属病院消化器外科
- 自治医科大学附属大宮医療センター外科
- 千葉県がんセンター消化器外科
- 東京医科歯科大学外科
- 東京医科大学第3外科
- 東京女子医科大学第2外科
- 東邦大学医学部附属大橋病院第3外科
- 栃木県立がんセンター外科
- 都立駒込病院外科
- 広島大学医学部附属病院第2外科
- 藤田保健衛生大学消化器外科
- 防衛医科大学校病院第1外科
- 北海道厚生連札幌厚生病院外科
- 山形県立中央病院外科
- 横浜市立大学医学部附属病院市民総合医療センター消化器病センター

(50 音順)

した。検定は Mann-Whitney's test, Fisher's exact probability test を用いた。

### III 結 果

#### 1. 各施設における MCT, RFA の施行状況と対象

各施設の症例数は少なく、25 施設中 13 施設 (52%) は症例数 0 であり、MCT, RFA いずれも症例数が一桁の施設が大半であった (表 V-1-2)。また開始時期は MCT は 1991 年から MCT が施行されているのに対し、RFA は 1997 年から施行されていた (表 V-1-3)。対象症例は MCT, RFA いずれも男性に多く、7 割以上は自施設で原発巣手術を施行していた (表 V-1-4)。

表 V-1-2 施設症例別施設数

MCT		RFA	
施行症例数	施設数	施行症例数	施設数
0	13 (52.0%)	0	13 (52.0%)
1 ≤ x < 5	7 (28.0%)	1 ≤ x < 5	7 (28.0%)
5 ≤ x < 10	5 (20.0%)	5 ≤ x < 10	2 (8.0%)
10 ≤ x < 15	0	10 ≤ x < 15	3 (12.0%)
15 ≤ x	0	15 ≤ x	0

表 V-1-3 当該治療開始時期

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	不明
MCT	1	1	0	0	0	2	3	6	9	8	6	6	4	1	0
RFA	0	0	0	0	0	0	1	3	3	6	9	20	21	2	2

表 V-1-4 検討対象の内訳

	MCT	RFA	p-value
n	47	67	
男性	30 (63.8%)	39 (58.2%)	N. S.*
女性	17 (36.2%)	27 (40.3%)	
不明	0	1 (1.5%)	
原発巣手術			N. S.*
自施設	35 (74.5%)	50 (74.6%)	
他施設	10 (21.3%)	16 (23.9%)	
不明	2 (4.3%)	1 (1.5%)	

\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

表V-1-5 大腸癌原発巣の状況

		MCT	RFA	p-value
肝転移	H <sub>0</sub>	17 (36.2%)	31 (46.3%)	N. S.*
	H <sub>1</sub>	11 (23.4%)	14 (20.9%)	
	H <sub>2</sub>	11 (23.4%)	10 (14.9%)	
	H <sub>3</sub>	8 (17.0%)	11 (16.4%)	
	不明	0	1 (1.5%)	
リンパ節転移	n <sub>0</sub>	10 (21.3%)	16 (23.9%)	N. S.*
	n <sub>1</sub>	15 (31.9%)	24 (35.8%)	
	n <sub>2</sub>	10 (21.3%)	17 (25.4%)	
	n <sub>3</sub>	2 (4.3%)	3 (4.5%)	
	n <sub>4</sub>	7 (14.9%)	0	
	不明	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
腹膜播種	P <sub>0</sub>	40 (85.1%)	63 (94.0%)	N. S.*
	P <sub>1</sub>	4 (8.5%)	3 (44.8%)	
	P <sub>2</sub>	1 (2.1%)	0	
	P <sub>3</sub>	1 (2.1%)	0	
	不明	1 (2.1%)	1 (1.5%)	
他の遠隔転移	M (-)	43 (91.5%)	58 (86.6%)	N. S.**
	M (+)	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
	不明	1 (2.1%)	2 (3.0%)	
組織型	高分化	18 (38.3%)	22 (32.8%)	N. S.*
	中分化	24 (51.1%)	33 (49.3%)	
	低分化	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
	粘液	0	1 (1.5%)	
	カルチノイド	0	1 (1.5%)	
	不明	4 (8.5%)	7 (10.4%)	
根治度	A	14 (29.8%)	26 (38.8%)	N. S.*
	B	16 (34.0%)	14 (20.9%)	
	C	14 (29.8%)	25 (37.3%)	
	不明	3 (6.4%)	2 (3.0%)	

\* : Mann-Whitney's test, \*\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

## 2. 大腸癌原発巣の状況

大腸癌原発巣の状況は、MCT, RFA いずれも腹膜播種、遠隔転移は認めない症例が多かった。組織型では中分化型腺癌、また第1群リンパ節に転移を認める症例が多かった〔『大腸癌取扱い規約』(改訂第6版)〕。しかし、MCTとRFAの間では、いずれの項目も差を認めなかった(表V-1-5)。

## 3. 肝転移治療時の状況

肝転移・再発巣の状況はMCTでは同時性肝転移が多いのに対し、RFAは異時性肝転移が多かった。肝転移個数の中央値はMCT, RFAいずれも2個で、転移巣の最大径はMCT, RFAそれぞれ中央値2.1 cm, 2.7 cmであった。またMCT, RFAいずれも5 cmを超える症例にも施行されていた。遠隔転移ではMCT, RFAと

表V-1-6 肝転移治療時の状況

		MCT	RFA	p-value
肝転移発症時期	同時	30 (63.8%)	35 (52.2%)	N. S.**
	異時	17 (36.2%)	31 (46.3%)	
	不明	0	1 (1.5%)	
肝転移個数	中央値	2	2	N. S.*
	1個	15 (31.9%)	28 (41.8%)	
	2~4個	18 (38.3%)	28 (41.8%)	
	5個以上	12 (25.5%)	11 (16.4%)	
	不明	2 (4.3%)	0	
転移巣最大径 (cm)	中央値 (cm)	2.1	2.7	N. S.*
	x < 2	12 (25.5%)	15 (22.4%)	
	2 ≤ x < 3	19 (40.4%)	21 (31.3%)	
	3 ≤ x < 4	8 (17.0%)	12 (17.9%)	
	4 ≤ x < 5	2 (4.3%)	12 (17.9%)	
	5 ≤ x	3 (6.4%)	7 (10.4%)	
	不明	3 (6.4%)	0	
他の遠隔転移	なし	32 (68.1%)	40 (59.7%)	N. S.**
	あり	14 (29.8%)	23 (34.3%)	
	不明	1 (2.1%)	4 (6.0%)	
遠隔転移部位	肺	4 (8.5%)	13 (19.4%)	N. S.*
	腹膜	4 (8.5%)	2 (3.0%)	
	遠隔リンパ節	3 (6.4%)	5 (7.5%)	
	骨	0	1 (1.5%)	
	卵巣	0	1 (1.5%)	
	不明	3 (6.4%)	1 (1.5%)	

\* : Mann-Whitney's test, \*\* : Fisher's exact probability test

N. S. : no significant

もに肺が多かった (表V-1-6).

#### 4. 当該治療前治療

当該治療の前治療はMCTの約4割(20/47), RFAの約6割(40/64)に施行されていた。いずれも前治療法は肝切除, 肝動注が多かった。しかし, その効果判定については記載が不明なものが多く解析できなかった (表V-1-7)。

#### 5. 治療時平均年齢

治療時年齢 (mean ± s. d.) はMCT, RFAともに65 ± 11歳であった。

#### 6. 原発巣手術から肝転移当該治療開始までの期間

原発巣手術から肝転移当該治療開始までの期間 (mean ± s. d.) は, MCTは360 ± 478日, RFAは680 ± 763日であり, 有意差を認めた (p = 0.0129)。

#### 7. 当該治療を選択した理由

肝転移巣が切除可能と判断された症例で当該治療を選択した理由は, 他臓器転移合併がもっとも多く, 次いで全身状態不良, 手術手技困難, 患者希望であった。肝転移巣切除不可能例では

表V-1-7 当該治療前治療

		MCT	RFA	p-value
前治療の有無	なし	27 (57.4%)	24 (35.8%)	N. S.*
	あり	20 (42.6%)	40 (59.7%)	
	不明	0	3 (4.5%)	
前治療法**	肝切	7 (14.9%)	26 (38.8%)	N. S.*
	MCT	1 (2.1%)	2 (3.0%)	
	RFA	0	5 (7.5%)	
	肝動注	5 (10.6%)	20 (29.9%)	
	全身化学療法	5 (10.6%)	3 (4.5%)	
	その他	1 (2.1%)	0	
	不明	1 (2.1%)	11 (16.4%)	
前治療の効果判定	CR	5 (10.6%)	0	N. S.*
	PR	3 (6.4%)	2 (3.0%)	
	NC	2 (4.3%)	0	
	PD	5 (10.6%)	0	
	不明	32 (68.1%)	65 (97.0%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

\*\*重複を含む

表V-1-8 当該治療を選択した理由

&lt;切除可能&gt;

	MCT	RFA	p-value
他臓器転移	9 (31.0%)	18 (42.9%)	N. S.*
全身状態不良	8 (27.6%)	7 (16.7%)	
手術手技困難	4 (13.8%)	8 (19.0%)	
患者希望	2 (6.9%)	3 (7.1%)	
不明	6 (20.7%)	6 (14.3%)	

&lt;切除不可能&gt;

	MCT	RFA	p-value
肝転移高度進展	18 (100%)	19 (76.0%)	N. S.*
不明	0	6 (24.0%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

肝転移高度進展が理由であった (表V-1-8).

## 8. 治療回数, 個数

治療回数は1回が大半であったが, 5回以上施行されている症例も, MCT, RFA 両方認められた. 治療個数が1個, 2個ではRFAのほうがMCTより多く, 3個以上ではMCTに多

かった. 全体としてはMCTのほうがRFAより若干多い傾向を認めた. しかし, 不明例を除いた頻度で比較すると, 治療個数が2個の場合, MCTとRFAでは差がなかった. 5個以上施行されている症例も, MCT, RFA 両方に認めたとくにMCTでは6個以上施行されている症例があった (表V-1-9).

表V-1-9 治療回数, 個数

	MCT	RFA	p-value
1回	22 (46.8%)	45 (67.2%)	N. S.*
2回	9 (19.1%)	13 (19.4%)	
3回	4 (8.5%)	3 (4.5%)	
4回	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
5回以上	9 (19.1%)	3 (4.5%)	
不明	2 (4.3%)	0	

  

	MCT	RFA	p-value
中央値	1.5	1	N. S.*
1個	18 (38.3%)	38 (56.7%)	
2個	7 (14.9%)	12 (17.9%)	
3個	4 (8.5%)	3 (4.5%)	
4個	1 (2.1%)	3 (4.5%)	
5個	2 (4.3%)	3 (4.5%)	
6個以上	4 (8.5%)	0	
不明	11 (23.4%)	8 (11.9%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

表V-1-10 凝固療法を施行した転移巣区域

	MCT	RFA
1区域	21 (44.7%)	31 (46.3%)
2区域	14 (29.8%)	19 (28.4%)
3区域	7 (14.9%)	11 (16.4%)
4区域	3 (6.4%)	4 (6.0%)
不明	2 (4.3%)	2 (3.0%)

&lt;1区域&gt;

	MCT	RFA
A (前区域)	10 (21.3%)	10 (14.9%)
P (後区域)	4 (8.5%)	9 (13.4%)
M (内側区域)	2 (4.3%)	6 (9.0%)
L (外側区域)	5 (10.6%)	5 (7.5%)
C (尾状葉)	0	1 (1.5%)

&lt;2区域&gt;

	MCT	RFA
A+P	2 (4.3%)	6 (9.0%)
A+M	0	2 (3.0%)
A+L	4 (8.5%)	2 (3.0%)
P+M	1 (2.1%)	1 (1.5%)
P+L	3 (6.4%)	5 (7.5%)
P+C	1 (2.1%)	1 (1.5%)
M+L	3 (6.4%)	2 (3.0%)

&lt;3区域&gt;

	MCT	RFA
A+P+M	0	7 (10.4%)
A+P+L	2 (4.3%)	1 (1.5%)
A+M+L	1 (2.1%)	2 (3.0%)
P+M+L	3 (6.4%)	0
P+L+C	1 (2.1%)	0
M+L+C	0	1 (1.5%)

&lt;4区域&gt;

	MCT	RFA
A+P+M+L	3 (6.4%)	3 (4.5%)
A+M+L+C	0	1 (1.5%)



表V-1-11 アプローチ

	MCT	RFA	p-value
経皮的	13 (27.7%)	36 (53.7%)	p=0.006*
開腹的	31 (66.0%)	28 (41.8%)	
不明	3 (6.4%)	3 (4.5%)	

\* : Fisher's exact probability test

表V-1-12 同時併用療法の種類

	MCT	RFA	p-value
肝切	18 (38.3%)	17 (25.4%)	N. S.*
全身化学療法	8 (17.0%)	15 (22.4%)	
肝動注	5 (10.6%)	7 (10.4%)	
塞栓術	0	2 (3.0%)	
免疫療法	1 (2.1%)	0	
PEIT	0	1 (1.5%)	
不明	15 (31.9%)	25 (37.3%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

表V-1-13 治療効果

< I. 治療部位の肝転移遺残 >

	MCT	RFA	p-value
なし	29 (61.7%)	48 (71.6%)	N. S.*
あり	14 (29.8%)	17 (25.4%)	
不明	4 (8.5%)	2 (3.0%)	

< II. 全体の奏効度 >

	MCT	RFA	p-value
CR	21 (44.7%)	35 (52.2%)	N. S.*
PR	7 (14.9%)	11 (16.4%)	
NC	4 (8.5%)	5 (7.5%)	
PD	8 (17.0%)	1 (1.5%)	
不明	7 (14.9%)	15 (22.4%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

CR : Complete Response, PR : Partial Response,

NC : No Change, PD : Progressive Disease

表V-1-14 腫瘍マーカーの変化 (中央値)

< CEA 値 (ng/ml) >

	MCT	RFA
当該治療前	11.3	10.5
治療1ヵ月後	3.2	13.7
治療3ヵ月後	4.9	15.7

< CA 19-9 値 (U/ml) >

	MCT	RFA
当該治療前	29	18.7
治療1ヵ月後	27	21.8
治療3ヵ月後	28	18.1

表V-1-15 合併症

	MCT	RFA	p-value
なし	42 (89.4%)	54 (80.6%)	N. S.*
あり	5 (10.6%)	7 (10.4%)	
不明	0	6 (9.0%)	

< 合併症の種類 >

	MCT	RFA	p-value
膿瘍形成	1 (20.0%)	2 (28.6%)	N. S.*
胆汁漏	2 (40.0%)	0	
肝機能障害	1 (20.0%)	0	
アレルギー	0	1 (14.3%)	
気胸	0	1 (14.3%)	
創感染	0	1 (14.3%)	
不明	1 (20.0%)	2 (28.6%)	

\* : Mann-Whitney's test N. S. : no significant

表V-1-16 肝転移状況と治療効果

## &lt;MCT&gt;

	肝転移個数	大きさ (cm)	転移区域数	肝切除の状況		前治療の有無	
				可能	不可能	なし	あり
肝転移遺残							
なし	2.8±0.4(n=28)	2.3±0.2(n=27)	1.8±0.2(n=28)	19(40.4%)	9(19.1%)	15(31.9%)	14(29.3%)
あり	3.5±0.8(n=13)	3.2±0.8(n=13)	2.1±0.2(n=14)	7(14.9%)	7(14.9%)	9(19.1%)	5(10.6%)
全体の奏効度							
CR	3.0±0.5(n=21)	2.2±0.1(n=19)	1.8±0.2(n=21)	13(27.7%)	7(14.9%)	12(25.5%)	9(19.1%)
PR	3.4±1.2(n=7)	3.6±1.3(n=7)	2.1±0.4(n=7)	4(8.5%)	3(6.4%)	7(14.9%)	0
NC	3.8±1.0(n=4)	2.1±0.4(n=3)	2.3±0.6(n=4)	2(4.3%)	2(4.3%)	0	4(8.5%)
PD	2.6±0.6(n=7)	2.8±1.0(n=8)	1.7±0.3(n=7)	4(8.5%)	4(8.5%)	4(8.5%)	4(8.5%)

## &lt;RFA&gt;

	肝転移個数	大きさ (cm)	転移区域数	肝切除の状況		前治療の有無	
				可能	不可能	なし	あり
肝転移遺残							
なし	2.1±0.2 <sup>a</sup> (n=48)	3.8±0.8(n=48)	1.6±0.1 <sup>e</sup> (n=46)	37(55.2%)	9(13.4%) <sup>g</sup>	20(29.9%)	27(40.3%)
あり	3.6±0.6 <sup>b</sup> (n=17)	3.3±0.2(n=17)	2.4±0.3 <sup>h</sup> (n=17)	6(9.0%)	10(14.9%)	3(4.5%)	13(19.4%)
全体の奏効度							
CR	1.9±0.2 <sup>c</sup> (n=35)	3.3±0.8(n=35)	1.5±0.1 <sup>i</sup> (n=34)	25(37.3%)	8(11.9%)	16(23.9%)	18(26.9%)
PR	3.7±0.7 <sup>d</sup> (n=11)	3.5±0.3 <sup>e</sup> (n=11)	2.4±0.4 <sup>j</sup> (n=11)	3(4.5%)	7(10.4%)	3(4.5%)	7(10.4%)
NC	2.4±0.5(n=5)	2.3±0.6 <sup>f</sup> (n=5)	2.4±0.5 <sup>k</sup> (n=5)	3(4.5%)	2(3.0%)	1(1.5%)	4(6.0%)
PD	8(n=1)	2.9(n=1)	3(n=1)	0	1(1.5%)	0	1(1.5%)

a, b: p=0.0046, c, d: p=0.0015, e, f: p=0.0456, g, h: p=0.0013, i, k: p=0.0041

i, j: p=0.0156, #: p=0.0018

転移区域数は前区域, 後区域, 内側区域, 外側区域, 尾状葉の5区域とした。

肝転移遺残および全体の奏効度の記載のない症例は省いてある。

## 9. 熱凝固療法を施行した転移巣の区域

熱凝固療法を施行した転移巣の区域は、MCT, RFAともに1区域がもっとも多く、領域としてはA(前区域)が多かった。2区域以上でも、A(前区域)またはP(後区域)が多かった(表V-1-10)。

## 10. アプローチ

治療経路はMCTでは開腹アプローチが経皮的アプローチより多いのに対して、RFAは経皮的アプローチのほうが多かった(p=0.006)(表V-1-11)。

## 11. 同時併用療法

同時併用療法は、MCT, RFAともに肝切が

もっとも多く、次いで全身化学療法、肝動注であった。そのほかに塞栓術, PEIT, 免疫療法であった(表V-1-12)。

## 12. 治療効果および予後

局所の治療効果は、MCT, RFAともに6割以上で肝転移遺残を認めず、全体の奏効率としては約半数がCRと評価されていた(表V-1-13)。

しかし、腫瘍マーカーの変化は、MCTではCEA値が術後正常値まで下降しているのに対して、RFAでは術後の値が術前より上昇していた。CA19-9値は、MCT, RFAともに治療前後とも正常範囲内であった(表V-1-14)。

MCTの3年生存率は47.7%、5年生存率は

表V-1-17 施行方法と治療効果

<MCT>

	出力 (ワット)	回数	時間 (分)	経路		同時併用療法	
				経皮	開腹	なし	あり
肝転移遺残							
なし	68±3	5.0±1.3	0.9±0.03	7 (14.9%)	19 (40.4%)	11 (23.4%)	18 (38.3%)
あり	72±4	2.9±0.8	1.1±0.33	6 (12.8%)	8 (17.0%)	5 (10.6%)	9 (19.1%)
全体の奏効度							
CR	72±7	4.8±1.3 <sup>c</sup>	1.9±1.01	5 (10.6%)	15 (31.9%)	7 (14.9%)	14 (29.8%)
PR	64±7 <sup>a</sup>	1.6±0.4	1.7±0.75	2 (4.3%)	4 (8.5%)	4 (8.5%)	3 (6.4%)
NC	84±6	1.4±0.2 <sup>d</sup>	1.1±0.13	2 (4.3%)	2 (4.3%)	1 (2.1%)	3 (6.4%)
PD	93±3 <sup>b</sup>	9.5±4.2 <sup>e</sup>	1.0±0.00	3 (6.4%)	4 (8.5%)	3 (6.4%)	5 (10.6%)

a, b : p=0.0140, c, d : p=0.0448, e : p=0.0435

<RFA>

	出力 (ワット)	回数	時間 (分)	経路		同時併用療法	
				経皮	開腹	なし	あり
肝転移遺残							
なし	60±4 <sup>a</sup>	1.9±0.3	13.4±2.2	23 (34.3%)	24 (35.8%)	22 (32.8%)	26 (38.8%)
あり	76±4 <sup>b</sup>	1.6±0.2	17.5±2.9	11 (16.4%)	4 (6.0%)	10 (14.9%)	7 (10.4%)
全体の奏効度							
CR	59±4 <sup>c</sup>	2.0±0.3	13.7±2.4	21 (31.3%)	14 (20.9%)	22 (32.8%)	13 (19.4%)
PR	82±3 <sup>d</sup>	1.6±0.2	19.3±3.7	6 (9.0%)	4 (6.0%)	7 (10.4%)	4 (6.0%)
NC	76±3	1.2±0.2	11.1±2.6	5 (7.5%)	0	1 (1.5%)	4 (6.0%)
PD	—	—	—	0	0	1 (1.5%)	0

a, b : p=0.025, c, d : p=0.004

肝転移遺残および全体の奏効度の記載のない症例は省いてある。

22.5%で、RFA ではそれぞれ 38.8%と 19.9%で、両者に差を認めなかった (p=0.60)。

### 13. 合併症

MCT, RFA ともに 1 割程度の合併症があり、膿瘍形成、胆汁漏などを認めた (表V-1-15)。

### 14. 肝転移状況および実際の施行方法と治療効果 (肝転移遺残, 奏効度) との関係

表V-1-16, 17 に肝転移状況および実際の施行方法と治療効果 (肝転移遺残, 奏効度) との関係を示す。肝転移状況には転移個数, 大きさ, 転移肝区域数, 肝切除可能性の有無, 前治療の有無を, 施行方法では出力 (ワット), 回数, 時間 (分), 経路, 同時併用療法を取り上げた。その結果, 肝転移状況においては, MCT の場合,

転移個数が 3.0 以下であると肝転移が遺残する危険性は少なかった。ただし, 奏効度 PD 例の転移個数が 2.6 であった理由は, 治療した肝転移巣以外の病巣進展のためである。また大きさが 3 cm または転移区域数が 2 区域を超えると肝転移が遺残していた。肝切除可能例では遺残の可能性が低く, 同時に CR 率, PR 率が高かった。前治療の有無は治療効果とは関係がなかった。

RFA では, 転移個数が少ない症例ほど, CR が多かった。また大きさは奏効度とは関係なかった。転移区域は 2 区域までが奏効度が良好であった。肝転移状況は MCT と同様, 肝切除可能例では遺残の可能性が低く, 同時に CR 率, PR 率が高かった。

施行方法と治療効果の関係では, MCT では

出力とは関係なかった。また施行回数が多いものほど、奏効度が良好であった。時間、同時併用療法はいずれも関係を認めなかった。しかし、開腹経路のほうが、治療効果が良好であった。また RFA では、肝遺残を認めた症例ほど、出力が高かった。回数、時間、経路、同時併用療法はいずれも関係を認めなかった。

## IV 考 察

マイクロ波は電磁波の一種で、周波数 1~30 GHz、波長 30 cm~1 m のものをいう。水やアルコールのような誘導物質は通過するが、有極性物質では分子運動が生じ摩擦熱が発生する。マイクロ波を腫瘍などに収束的に照射させると、熱変性してしまうのがこの治療の原理である<sup>9)</sup>。また、ラジオ波も電磁波の一種で、周波数 450 kHz のラジオ波を照射して誘電熱を発生させ、熱変性させることにより治療に用いる。マイクロ波とほぼ同じ原理である<sup>10),11)</sup>。しかし、ラジオ波はマイクロ波に比較して周囲組織のインピーダンスの上昇が少なく、広い範囲を均一に焼灼でき、また低温侵襲性で、血管損傷は穿刺時損傷以外ほとんどないとされている<sup>12)</sup>。

これらの熱凝固療法は元来、肝細胞癌に施行され肝切除に匹敵する治療と評価されており、その適応基準が確立している<sup>13),14)</sup>。MCT では腫瘍径が 2~3 cm 以下で、ことに 15 mm 以下では治療効果が良好である。RFA では 3 cm、3 個以下あるいは最大径 5 cm 以下単発腫瘍が適応基準とされている。しかし、大腸癌肝転移に関しては、適応基準は定まっていない。別府ら<sup>15),16)</sup>の適応は、①超音波検査または CT で腫瘍が同定可能、②腫瘍個数の制限なし、③腫瘍径は 5 cm 以下とし、肝門部脈管近接例、腫瘍血栓を有する症例、肝機能高度低下例、高度の出血傾向を認める例は除外としている。また MCT と RFA の使い分けについては、①経皮的アプローチでは RFA が第一選択、② 2 cm 以

下の腫瘍では RFA、③ 2 cm 以上の腫瘍では MCT、と提唱している。

今回の検討から、本法の肝転移治療上問題となる以下の 3 点について考察する。

### 1. MCT と RFA の使い分け

治療効果 (表 V-1-13)、合併症 (表 V-1-15)、肝転移状況および実際の施行方法と治療効果 (肝転移遺残、奏効度) との関係 (表 V-1-16, 17) では、両者間では有意な差を認めないことから、利点、欠点は今回の結果から言及することはできない。しかし、治療経路 (表 V-1-11, 17) では、有意差をもって、RFA では経皮的アプローチが多く、別府ら<sup>15),16)</sup>の提唱とも一致しており、開腹ができない症例には RFA を第一選択とすべきであると考へた。ただし、1990 年代初期のころは RFA が普及しておらず、MCT が中心的であったが、近年 RFA に対しても保険適応が認められたことから、最近では RFA が MCT よりも行われる頻度が高くなったものと考えられる。

### 2. 安全性

肝細胞癌に対しては MCT では 5~14.2%、RFA では 10~12% の合併症が認められると報告されている<sup>13)</sup>。今回の結果では MCT では 10.6%、RFA では 10.4% であり、大腸癌肝転移に施行した場合でも合併症の頻度は同じ程度であり、現段階では合併症の少ない安全な治療法であると考えられる。しかし、肝細胞癌に対しては MCT の場合、4 cm を超えると合併症の頻度が有意に高くなることも報告されている<sup>13)</sup>。今後、大腸癌肝転移に対して熱凝固療法がますます普及していき、同時に適応範囲が拡大すると思われるが、従来の適応を外れて使用する場合には予想外の合併症に十分注意して行う必要がある。

### 3. 将来への展望

肝切除を行わなくても、局所の CR が期待で

きる治療法である熱凝固療法を駆使することにより、肝転移巣を可及的にコントロールすることが大腸癌症例の予後のさらなる改善につながる。MCTの3年生存率は48%、5年生存率は23%、RFAは39%と20%である。これは肝切除の53%、39%よりは悪いが、肝動注の12%と6%よりは良好であり<sup>17)</sup>、生存率から判断して、MCT、RFAは肝切除にとってかわるまでには至っていないが、肝動注よりは有効である。現時点での大腸癌肝転移に対する治療の選択は、肝切除>熱凝固療法(MCT、RFA)>肝動注療法の順であると考えられる。

## おわりに

今回の検討の対象は2003年までに治療された症例である。現在では熱凝固療法は当時より普及しており、大腸癌肝転移に対する重要な治療手段の一つになったと考える。今後、肝切除、肝動注療法、化学療法などの治療法と組み合わせることで治療成績が向上することを期待する。

## 文献

- 1) Bolton JS, Fuhrman GM: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Radiology* 1995; 197: 451-454
- 2) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝, 他: 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. *大腸疾患 NOW* 2004. 2004, 89-104, 日本メディカルセンター, 東京
- 3) 山中若樹: 肝癌の外科的治療法の適応と手技—特に microwave coagulation therapy について(解説). *日本消化器外科学会雑誌* 1995; 28 1883-1888
- 4) Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al: Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-166
- 5) 土居浩一, 江上 寛, 別府 透, 他: 転移性肝癌における局所波凝固療法の治療成績と問題点—マ

イクロ波凝固療法とラジオ波凝固療法を中心に. *臨床外科* 2003; 58: 767-773

- 6) 蓮池康徳, 武田 裕, 柏崎正樹, 他: 大腸癌肝転移に対するラジオ波熱凝固療法およびマイクロ波凝固療法の適応と治療成績. *早期大腸癌* 2003; 7: 280-285
- 7) 金吉俊彦, 清野哲司, 池田 弘, 他: 肝細胞癌に対するマイクロ波凝固療法併用下経皮的ラジオ波焼灼療法の検討. *倉敷中央病院年報* 2004; 66: 101-102
- 8) 永野靖彦, 渡会伸治, 森岡大介, 他: 転移性肝癌に対する局所凝固療法の検討. *日本臨床外科学会雑誌* 2004; 65: 1762-1766
- 9) Rosenthal DI, Springfield DS, Gebhardt MC, et al: Osteoid osteoma: percutaneous radio-frequency ablation. *Radiology* 1995; 19: 451-454
- 10) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al: Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 1999; 85: 1694-1702
- 11) 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小尾俊太郎, 他: Cool-tip型電極を用いた経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌の治療. *肝臓* 2000; 41: 24-30
- 12) Siperstein A, Garland A, Engle K, et al: Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 106-113
- 13) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年度版. 2005, 金原出版, 東京
- 14) 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告書(2000~2001). 2004, 日本肝癌研究会
- 15) 別府 透, 土居浩一, 石河隆敏, 他: 大腸癌肝転移の局所凝固療法—ラジオ波熱凝固療法及びマイクロ波凝固療法を中心に. *日本外科学会雑誌* 2001; 102: 390-397
- 16) 別府 透, 土居浩一, 石河隆敏, 他: ラジオ波熱凝固療法とマイクロ波凝固療法の位置づけ. *早期大腸癌* 2003; 7: 286-291
- 17) 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* 2003; 46: 22-31

本稿は、大腸癌研究会「大腸癌肝転移の治療に関するプロジェクト研究」の研究内容の一部である。

大腸癌

大腸癌血行性転移の治療

Recent treatment for hematogenous metastasis of colorectal cancer

Key point

- 大腸癌肝転移に対する治療は肝切除が第一選択であり、その5年生存率は40%前後である。
- 根治的切除不能の肝転移に対しては熱凝固療法が第二選択となり、その適応は3cm径までの転移巣である。5年生存率は20%で化学療法より優れている。
- 大腸癌肺転移に対する治療の第一選択は根治的肺切除であり、その5年生存率は40%前後である。

わが国では近年の生活様式の欧米化により大腸癌の罹患率は年々増加しており、2015年の癌罹患患者数の推計では大腸癌(結腸癌+直腸癌)患者は約17万人に及び、胃癌、肺癌を抜いて第1位となると予測されている<sup>1)</sup>。現在では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(表1)。

ここでは大腸癌の主要な血行性転移である肝転移と肺転移の治療について述べる。なお、全身化学療法については他稿に譲る。

肝転移

肝転移は全症例の約20%を占めてもっとも多い転移・再発であり、その無治療例のnatural historyは1年生存率(以下、生率)31%、2生率7.9%、3生率2.6%、4生率0.9%とされ、また5生率2%とする報告もある。いずれにしてもその予後は不良で転移・再発大腸癌治療の最大の対象である<sup>2)</sup>。

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、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。

加藤知行/愛知県がんセンター中央病院  
Tomoyuki Kato

現在では肝切除は適応患者であれば標準治療とされる(「サイドメモ1」参照)。

1. 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。肝転移のスクリーニングとしては腹部超音波検査(US)とCTが有用であり、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能は良好である。

超常磁性酸化鉄(superparamagnetic iron oxide)を用いた造影MRI(SPIO-MRI)のsensitivityはCTAPと同等であり、specificityはCTAPよりも優れている。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。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、sensitivityの点ではCTAPに劣るものの、accuracyはPETがもっとも高い。PETは解剖学的画像の点でCTより劣り、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に優れている。

術中のUSは、術前のPTAP、SPIO-MRIよりもsensitivityが高く、病巣と血管や胆管との関係を確認することができて肝転移の存在診断にもっとも優れ必須であり、適応決定のための腹腔鏡下USを行うものもある。

その他の診断法としてカラー・ドップラー、超音波造影剤Livovist®を使用した造影USによる診断法がある。

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%あるいは16%と高頻度

サイドメモ1

肝転移において肝切除が標準治療である理由

腹部内臓器の血行性転移はまず門脈から肝へ転移するものが多く(一次フィルター)、ついで肺に転移し、さらに肺から全身に癌細胞が散布される(カスケード理論)。肺も肝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、肝または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でてくる。

表 1 大腸癌の転移頻度(愛知県がんセンター中央病院, 1965~1993)

	肝転移	肺転移	腹膜	他
治癒切除例の初再発 (1,864 例)	7.5%	4.5%	2.0%	12.4%
非治癒切除・非切除* (635 例)	55.6%	9.3%	31.5%	14.6%
全症例 (2,499 例)	19.7%	5.7%	9.5%	13.0%

年代とともにどの再発形式でも再発の頻度は減少している。

\*: 重複あり

の腫瘍の dissemination が認められ行うべきではない。

## 2. 肝切除の適応

肝切除の適応基準として、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一般にあげられる。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。肝転移症例のうち、切除可能なものは 25~50%とされる(「サイドメモ 2」参照)。

## 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、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、(A)経過観察をしても予後に変わりはなく、(B)術中超音波検査で小病巣も把握できるから遅らせる必要はない、(C)3 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、

(D)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。

異時切除を行う理由としては、(A)肝転移状況の精査、(B)肝外転移の精査、(C)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、(D)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(「サイドメモ 3」参照)。

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、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、非切除例よりは明らかによい。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。

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、肝実質をかならずしも 10 mm 切除する必要はないとする意見もある。

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る。

系統切除派の意見は、3 cm 以上の転移巣では衛星病変などの肝転移進展因子を一括して切除できて予後

### サイド メモ 2

#### 切除不能例の例外

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。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。

### サイド メモ 3

#### 大きさによる異時切除の判断

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とらえられない転移巣がある可能性がある。そこで 3 カ月の間、新しい病変の出現を待って一括して切除する。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直ちに手術する者もある。

表 2 厚生省がん研究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)”における肝転移763例の成績<sup>3)</sup>

	3年生存率	5年生存率
肝切除(585例)	52.8%	39.2%
非切除(178例)	9.2%	3.4%

参加 18 施設における 1992～1996 年の治療例

がよいとするものであり、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、断端(一)あるいは十分な surgical margin をとって局所切除を行えばよく、残肝量を多くして再肝切除に備えるというものである。ただし転移巣近傍のグリソンへの進展率は高く主腫瘍から離れた部位にまで及ぶので、肝実質と違い十分に切除する必要がある。両者間で生存率に差はないが、局所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ず、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。

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、その予後は不良で、肝門リンパ節転移例は手術適応外とするのが一般的であるが、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。予防的肝門部リンパ節郭清の意義についての評価は定まっていない。

転移リンパ節がかなら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。

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。再肝切除の成績は 5 生率 30～50% 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。

#### 4. 予後

肝切除後の 5 生率は 20～50% である(表 2)。

肝切除後の再発は、残肝再発が 40% 以上、ついで肺転移が 20～30% にみられて肝切除後はこの 2 つの再発の予防法が現在の課題である。

#### 5. 予後因子

肝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剥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、肝切除断端距離(tw)、肝転移切除後の CEA 値と CA19-9 値などであ

表 3. 肝転移切除後の予後因子<sup>2)</sup>

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
ly2～3
budding あり
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(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
腫瘍周囲偽皮膜形成
liver cell entrapment
肉眼型
肝所属リンパ節転移
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
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
無病機関 < 1 年
肝切除前 CEA 高値
肝切除後 CEA 高値
肝切除後 CA19-9 高値

る。

#### 6. 補助療法

肝切除後の再発は残肝再発がもっとも多く、ついで肺転移再発が多い。いままで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、残肝再発率は減少したものの他の血行性再発を抑えることができず、延命効果は得られていない。その後、欧米では肝動注と全身化学療法併用の有用性が検討されたがこれも明らかかな有効性は証明されなかった。現在、厚生労働省の第三次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業(主任研究者：加藤知行)では、肝転移治癒切除例に対する補助化学療法として進行大腸癌に対する最新の治療法である 5-FU/l-leucovorin/oxaliplatin 全身投与(FOLFOX6)療法の有用性を検証する試験を行っている。

#### 7. 熱凝固療法

マイクロ波凝固療法(MCT)、ラジオ波凝固療法(RFA)は元来肝細胞癌に用いられた治療法であるが、近年は肝転移に対しても行われる。MCT は開腹して



表 4 肺転移切除後の予後不良因子<sup>5)</sup>

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<D <sub>3</sub>
組織型 中分化, 低分化
術後補助療法あり
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
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
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

行われるが, RFA は経皮的にも行えて侵襲が少ない利点がある。適応は 3 cm 以下の腫瘍とされ, 多発肝転移に対しても腫瘍が 3 cm 大になる前に繰り返して治療することで長期生存が期待できる。大きな腫瘍, 肝門部脈管近接例, 腫瘍塞栓例, 肝機能高度低下例, 出血傾向を有する患者は適応とならない。5 年生存率とともに 20% 前後であり, 肝動注の 12% より良好であるが, 肝切除には及ばない<sup>4)</sup>。

### 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 年生存率は 2.4%, 50% 生存期間は 14.4 カ月であり<sup>5)</sup>, また厚生労働省班研究(10-11)で集計した 11 施設 190 例の 5 年生存率は 3.0%<sup>6)</sup>で非切除となった場合の予後は不良である。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。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つたり, ときに微小肺転移をみ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<sup>7)</sup>の提唱した肺切除の適応基準, 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肺転移が片葉に限局していることが必須と考えられてきたが, 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。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。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 3 cm 未満例では肺所属リンパ節転移は 7%, 微小転移は 7% にすぎないので部分切除でよく, 3 cm を越えるとそれぞれ 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。

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。

胸腔鏡手術(video assisted thoracic surgery: VATS) は 3~2 cm 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, 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 の問題点として視・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, surgical margin が十分にとれない, 肺門処理が安全・確実にできない, リンパ節郭清が確実にできない, port 部再発あるいは胸腔内播種の危険性などがあげられており, その適応は病変の大きさが 3~2 cm 以下で肺表面近くにある転移巣で 1~2 個のものとされる。

### 予後

肺転移切除後の 5 年生存率は, 厚生労働省研究班 11 施設 150 例 43.3%<sup>6)</sup>, 大腸癌研究会アンケート<sup>5)</sup> 79 施設 569 例 38.8%, あるいは文献集計 16~62% である。

多数症例の報告例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 4 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、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。

肺切除後の再発は肺再発がもっとも多いが、肺再切除の結果は良好である。

#### 文献

- 1) がんの統計編集委員会：がんの統計 '01. 財団法人

がん研究振興財団, 2001.

- 2) 加藤知行・他：大腸疾患 NOW2004(武藤徹一郎監). 日本メデイカルセンター, 2004, pp.89-104.  
 3) Kato, T. et al.: *Dis. Colon Rectum.*, **46**(Suppl.): S22-S31, 2003.  
 4) 小森康司・他：大腸疾患 NOW2006(武藤徹一郎監), 日本メデイカルセンター, 2006, pp.159-169.  
 5) 金光幸秀・他：日本日本大腸肛門病会誌, **57**: 121-131, 2004.  
 6) 厚生(労働)省がん研究助成 10-11(加藤班): 研究報告集(平成 10-13 年度).  
 7) Thomford, N.R. et al.: *J. Thorac. Cradiovascular Surg.*, **49**: 357-363, 1965.  
 8) 加藤知行・他：早期大腸癌, **8**: 99-108, 2004.

\* \* \*

監修

武藤徹一郎

編集

杉原 健一

多田 正大

藤盛 孝博

五十嵐正広

# 大腸疾患

## NOW

第1章 解説 大腸癌治療ガイドライン

第2章 大腸癌の進展度診断

第3章 大腸癌における簇出診断の意義

第4章 大腸癌の内視鏡診断と治療のトピックス

第5章 第64回大腸癌研究会の研究成果から

第6章 炎症性腸疾患の新知見

# 2007

## 4 化学療法

島田 安博

### はじめに

大腸癌に対する抗癌剤治療は近年急速な進歩を遂げてきた。多くの無作為化比較試験(RCT)の結果、標準治療が確立されている。現在も引き続き多くのRCTが計画実行され、より有用な新規治療法が臨床評価されている。

今回の『大腸癌治療ガイドライン』は2005年4月のオキサリプラチン国内承認までのエビデンスを基に作成されている。今後、分子標的薬や抗体医薬品などが登場した時点で、適宜ガイドラインの改訂が行われる予定である。

抗癌剤を使用する化学療法に関しては、①術後補助療法と、②切除不能転移・再発例に対する化学療法の二つに分けて解説する。治療ガイドラインでは、ポイントと適応基準について箇条書きとし、必要な内容はコメントとして簡潔に記載している。

### I. 補助化学療法

#### 1. 適 応

おもに術後に実施される補助化学療法は、治療切除された症例の再発抑制が目的である。今までの検討では、リンパ節転移を有するStage III症例が本治療適応とされている。すなわち、術後6カ月間、5FUとロイコボリン（国内ではアイソボリン）の併用療法を実施することにより、手術単独群より再発率を低下することができる。複数のRCTで検証され

たレベル1のエビデンスである。

5FUとロイコボリンの投与方法は、RPMI (Rosewell Park Memorial Institute) スケジュールである週1回投与方法が国内では汎用されている。これ以外にMayo法の5日間連続法や持続静注法であるde Gramont法があるが、簡便性などからRPMI法が勧められる。

一方、リンパ節転移のないStage IIのうち、穿孔発症、イレウス発症、若年者、組織型などから高リスク群とされた例に対しては、術後補助療法を行うことを勧める場合がある。現時点ではStage II全体では術後補助化学療法の再発抑制効果は検証されておらず、メタアナリシスやASCO（米国臨床腫瘍学会）ガイドラインにおいても、Stage IIを対象とした臨床試験の必要性が述べられている。また、国内の手術単独成績がきわめて良好であることから、積極的に術後補助療法を実施しない施設も多いが、わずかの差を確認するために数千人規模のRCTを実施する必要がある。今後の検討課題である。

術後補助療法での適応基準は重要なものを列記しているが、とくに全身状態の指標であるPS (performance status) の評価は重要である。術後早期の全身状態が十分改善しない時期からの抗癌剤投与開始は、イレウス、下痢、食欲低下などの有害事象により、抗癌剤の投与中断、延期をしばしば引き起こす。PS 0～1まで術後全身状態が回復するのを待って抗癌剤を開始することが勧められる。標準治療は5FUとアイソボリンの併用療法であるため、白血球減少、