

三重野浩朗、木下 平、 小西 大、中郡聡夫、高 橋進一郎、後藤田直人	術後5年以上経過後に骨・骨 髄転移再発を来した胃癌3 症例	日消外会誌	39	1672-7	2006
中郡聡夫、木下 平、小 西 大、高橋進一郎、後 藤田直人	1. 十二指腸乳頭部腫瘍に 対する至適術式選択。 (特集：十二指腸乳頭部 腫瘍の治療戦略 III. 乳 頭部腫瘍に対する手術)	外科	68	1154-8	2006
Kawamura K, <u>Takiguchi N</u> , Wada A, Takenobu H, Kimura H, Soda H, Nagata M, Asano T, Tagawa M	Up-regulated expression of the Uridine phosphorylase gene in human gastric cancer tumors is correlated with a favorable prognosis	Cancer Invest	26	4647-51	2006
Fukuda H, <u>Takiguchi N</u> , Koda K, Oda K, Seike K, Miyazaki M	Thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase are related to histological effects of 5-fluorouracil and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for primary gastric cancer patients.	Cancer Invest	24	235-41	2006
Yoshida Y, Kishimoto T, Ishiguro H, Nagai Y, Koda K, <u>Takiguchi N</u> , Miyazaki M, Ishikura H	Dexamethasone modifies the susceptibility to serum cytotoxicity and increases the metastatic efficiency of a colon carcinoma cell line	Exp Mol Pathol	3	105-111	2006
Nagata M, Yamamoto H, <u>Takiguchi N</u> , Kainuma o, Cho A, Mori M, Narumoto S, Asano T, Hatano K	Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy versus definitive chemotherapy in respectable stage II/III (T1-3N0,1M0) esophageal squamous cell carcinoma.	Esophagus	3	105-111	2006

Cho A, Asano T, Yamamoto H, Nagata M, <u>Takiguchi N</u> , Kainuma O, Soda H, Mori M Narumoto S, Okazumi S, Makino H, Ochiai T, Ryu M	Relationship between right portal and biliary system based on reclassification of the liver.	Am J Surg	193	1-4	2006
趙明浩、松原克彦、浅野武秀、山本宏、永田松夫、 <u>滝口伸浩</u> 、早田浩明、貝沼修、竜崇正、岡住慎一、落合武徳	肝胆膵での粘液産生腫瘍と嚢胞性腫瘍 治療 肝の胆管嚢胞腺癌/腺腫の治療(解説/症例報告/特集)	肝・胆・膵	52	317-320	2006
趙明浩、浅野武秀、山本宏、永田松夫、 <u>滝口伸浩</u> 、早田浩明、貝沼修、郡司久、宮崎彰成、野島広之、池田篤、松本育子、竜崇正	3D Porto-cholangiography から見た肝門部解剖	胆と膵	27	835-838	2006
早田浩明、 <u>滝口伸浩</u>	24年間空置された結腸に生じた異時性多発大腸癌の1例	日本大腸肛門病学会雑誌	5	97-102	2006
<u>Fujita S</u> , Baba H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Sugino K,	Allelic status of chromosomes 17p, 18q, 22p, 3p and their clinical usefulness in colorectal cancer.	Anticancer Res.	26	2833-40	2006
Yamamoto S, <u>Fujita S</u> , Akasu T, Uehara K, Moriya Y.	Reduction of prolonged postoperative hospital stay after laparoscopic surgery for colorectal carcinoma.	Surg Endosc	20	1467-72	2006
Yamamoto S, Yoshimura K, Ri S, <u>Fujita S</u> , Akasu T, Moriya Y.	The risk of multiple primary malignancies with colorectal carchinoma.	Dis Colon Rectum	49 Sup 1	S30-36	2006

Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y, Yamamoto J, Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Kosuge T, Yamamoto S, <u>Fujita S</u> , Moriya Y.	Second Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastasis: Analysis of Preoperative Prognostic Factors.	Hepatogastroenterology	13	1579-87	2006
Uehara K, Yamamoto S, <u>Fujita S</u> , Akasu T, Moriya Y	Surgical outcomes of laparoscopic vs. open surgery for rectal carcinoma--a matched case-control study.	Hepatogastroenterology	53	531-55	2006
盛口佳宏, 上原圭介, 藤田伸, 山本聖一郎, 赤須孝之, 森谷宜皓	Linear stapler による functional end-to-end anastomosis 後に吻合部再発をきたした結腸癌の 2 例.	臨床外科	61	1283-86	2006
Ishiguro M, Iida S, Uetake H, Morita S, Makino H, Kato K, Takagi Y, Enomoto M, <u>Sugihara K</u> .	Effect of combined therapy with low dose 5-Aza-2'-deoxycytidine and irrinotecan on colorectal cancer cell line HCT-15.	Ann Surg Oncol	13	57	2006
Soumaoro LT, Uetake H, Takagi Y, Iida S, Takagi Y, Higuchi T, Yasuno M, Enomoto M, <u>Sugihara K</u>	Coexpression of VEGF-C and Cox-2 in human colorectal cancer and its association with lymph node metastasis.	Dis Colon Rectum	49	392-398	2006
Soumaoro LT, Iida S, Uetake H, Ishiguro M, Takagi Y, Higuchi T, Yasuno M, Enomoto M, <u>Sugihara K</u>	Expression of 5-Lipoxygenase in human colorectal cancer	World J Gastroenterol	12	6355-60	2006

Hayashi T, Arai M, UenoM, Konoshita H, Tada Y, Koizumi K, Miki Y, Yamaguchi T, Kato Yo, Utsunomiya J, Muto T, <u>Sugihara K</u>	Frequency of immunohistochemical loss of mismatch repair protein in double primary cancers of the colorectum and stomach in Japan	Disease Colon Rectum	49-	23-29	2006
Kuramochi J, Arai T, Ikeda S, Kumagai J, Uetake H, <u>Sugihara K</u>	High Pin 1 expression is associated with tumor progression in colorectal cancer	J Surg Onco 1	94	155-160	2006
<u>Sugihara K</u> , Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, Shirouzu K, Muto T	Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer	Dis Colon Rectum	49	1663-72	2006
樋口哲郎、榎本雅之、植竹宏之、安野正道、 <u>杉原健一</u>	直腸癌術後のフォローアップ法	消化器外科	29	19-28	2006
固武健二郎、 <u>杉原健一</u>	大腸癌治療ガイドライン－作成委員の立場から－	最新医学	別冊	227-234	2006
榎本雅之、樋口哲郎、飯田聡、石川敏昭、 <u>杉原健一</u>	大腸手術	消化器外科	29	345-350	2006
榎本雅之、 <u>杉原健一</u>	大腸癌治療ガイドライン(2005年版)	外科	68	159-69	2006
石川敏昭、植竹宏之、 <u>杉原健一</u>	大腸癌の個別化化学療法	Surgery Frontier	13	39-45	2006
榎本雅之、 <u>杉原健一</u>	ガイドラインに基づいた大腸癌の標準治療	医学のあゆみ別冊	消化器疾患	642-45	2006
<u>杉原健一</u>	大腸癌治療ガイドライン	コンセンサス外科治療	5	70-74	2006
<u>杉原健一</u>	直腸癌に対する新しい治療方針	外科治療	95	1-7	2006
安野正道、 <u>杉原健一</u>	大腸癌肝転移の治療方針と成績	消化器外科	29	1149-58	2006

植竹宏之、石川敏昭、 <u>杉原健一</u>	大腸癌における Adjuvant Chemotherapy の動向	Focus on Oncology	5	11-12	2006
樋口哲郎、榎本雅之、 <u>杉原健一</u>	Stage I 大腸癌にフォローア ップは必要か	癌の臨床	52	267-275	2006
榎本雅之、安野正道、樋 口哲郎、吉村哲規、 <u>杉原健一</u>	直腸癌に対する自律神経温 存術	臨床外科	61	197-203	2006
安野正道、 <u>杉原健一</u>	直腸癌に対する側方郭清の 最新の考え方	外科	9	1043-48	2006
樋口哲郎、榎本雅之、 <u>杉原健一</u>	Stage I 大腸癌のフォローア ップについて	日本大腸肛門病 学会雑誌	59	857-862	2006
植竹宏之、石川敏昭、飯 田聡、 <u>杉原健一</u>	最近の化学療法の動向	外科治療	95	579-585	2006
藤井正一、山岸 茂、大 田貢由、国崎主税、今田 敏夫、嶋田 紘	進行大腸癌に対する腹腔鏡 下手術の工夫	手術	60	63-72	2006
成井一隆、池 秀之、 藤井正一、野尻和典、 辰巳健志、山岸 茂、 齋藤修治、國崎主税、 今田敏夫、野澤昭典、 大木繁男、大田貢由、 市川靖史、嶋田 紘	放射線誘発直腸癌の 1 例	日本消化器病学 会誌	103	551-7	2006
H.Kimura, H.Shimada, H.Ike, <u>S.Yamaguchi</u> , Y.Ichikawa, M.Kikuchi, <u>S.Fujii</u> , S.Ohki	Colonic J-pouch Decreases Bowel Frequency by Improving the Evacuation Ratio	Hepato-Gastroe nterology	53	854-57	2006
Fujie Y, Ikeda M, Seshimo I, Ezumi K, Hata T, shingai T, Yasui M, Takayama O, Fukunaga H, Ikenaga M, Takemasa I, <u>Yamamoto H, Ohue M</u> , Sekimoto M, Hirota S, Monden M	Complete Response of Highly Advanced Colon Cancer with Multiple Lymph Node Metastases to Irinotecan Combined with UFT: Report of a Case	Surg Today	36	1133-38	2006

Hata T, Ikeda M, Nakamori S, Suzuki R, Kim T, Yasui M, Takemasa I, Ikenaga M, Yamamoto H, <u>Ohue M</u> , Murakami T, Sekimoto M, Sakon M, Monden M	Single-photon emission computed tomography in the screening for postoperative pulmonary embolism.	Dig Dis Sci	51	2073-80	2006
Hata T, Ikeda M, Ikenaga M, Yasui M, Shingai T, Yamamoto H, <u>Ohue M</u> , Sekimoto M,	Castleman's Disease of the Rectum: Report of a Case.	Dis Colon Rectum			2006
大植雅之, 能浦真吾, 佐々木 洋, 岸 健太郎, 高地 耕, 江口英利, 山田晃正, 宮代 勲, 矢野雅彦, 大東弘明, 石川治, 今岡真義.	直腸癌側方リンパ節郭清の現状と今後	外科治療	95	651-58	2006
<u>三嶋秀行</u>	大腸癌の化学療法－最近の投与方法－FOLFOX	癌と化学療法		911-14	2006
<u>三嶋秀行</u>	大腸癌の補助化学療法－外科の立場から	消化器外科	33	367-73	2006
<u>三嶋秀行</u>	大腸癌化学療法の変遷	Radiology Frontier	9	64-66	2006
久保義郎, 棚田 稔, 栗田 啓, 高嶋成光	腹腔鏡補助下大腸切除術における再発例の検討	日本臨床外科学会雑誌	67	967-72	2006
Ogata Y, Matono K, Mizobe T, Ishibashi N, Mori S, Akagi Y, Ikeda S, Ozasa H, Murakami H, <u>Shirouzu K</u>	The expression of vascular Endothelial growth factor Determines the efficacy of Post-operative adjuvant chemotherapy using oral Fluoropyrimidines in stage II or III colorectal cancer	Oncol Rep	15	1111-16	2006

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 S</u> , et al	Colonic J-pouch decreases bowel frequency by improving the evacuation ratio	Hepato-Gastroenterology	53	854-57	2006
大田貢由、 <u>山口茂樹</u> 、ほか	術後8ヵ月で 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

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷



大腸癌肝転移に関する研究

——大腸癌の肝転移に対する外科治療

加藤 知行 安井 健三 平井 孝
 金光 幸秀

はじめに

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

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

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

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

I. 肝切除のための診断

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

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

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

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

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

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

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

II. 肝切除の適応と術式

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

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

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

1. 切除時期

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

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

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

2. 他臓器転移は適応か

肝外転移例は禁忌とする報告が多いが^{9),40)}、

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

3. $tw > 1$ cm は必要か

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

4. 系統切除か部分切除か

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

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

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

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

5. 肝所属リンパ節郭清は必要か

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

件とするものが多い^{24),30),39),62)~64)}。

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

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

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

く⁴¹⁾、予防的郭清の意義は不明である⁶¹⁾。

6. 再肝切除

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

III. 予 後

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

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

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

IV. 予後因子

肝転移切除後の予後に関係すると思われる因子を表 I-8-1 に示した。

1. 原発巣因子

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

表 I-8-1 肝転移切除後の予後因子

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

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

2. 肝転移巣因子

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

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

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

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

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

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

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

3. 手術因子

手術因子について、手術術式別の予後に差がないことは先ほど述べた。

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

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

4. 背景因子

背景因子のうち性、年齢は5生率に差はない。

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

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

以上をまとめると、切除後の予後不良因子として異論がないのは、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、tw、肝転移切除後のCEA値とCA 19-9値などである。

V. 補助療法

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

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

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

VI. 切除不能肝転移例の対応

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

表 I-8-2 肝切除後の補助肝動注療法

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

MPT: 50%無再発期間, SYS: 静注, HAI: 肝動注

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

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

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

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

今後このような方法による切除適応の拡大が検討されよう。

VII. 大腸癌肝転移の病期分類

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

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

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

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

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

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

予後規定因子：肝転移因子

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

原発巣因子：リンパ節転移

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

図 I-8-1 大腸癌肝転移病期分類

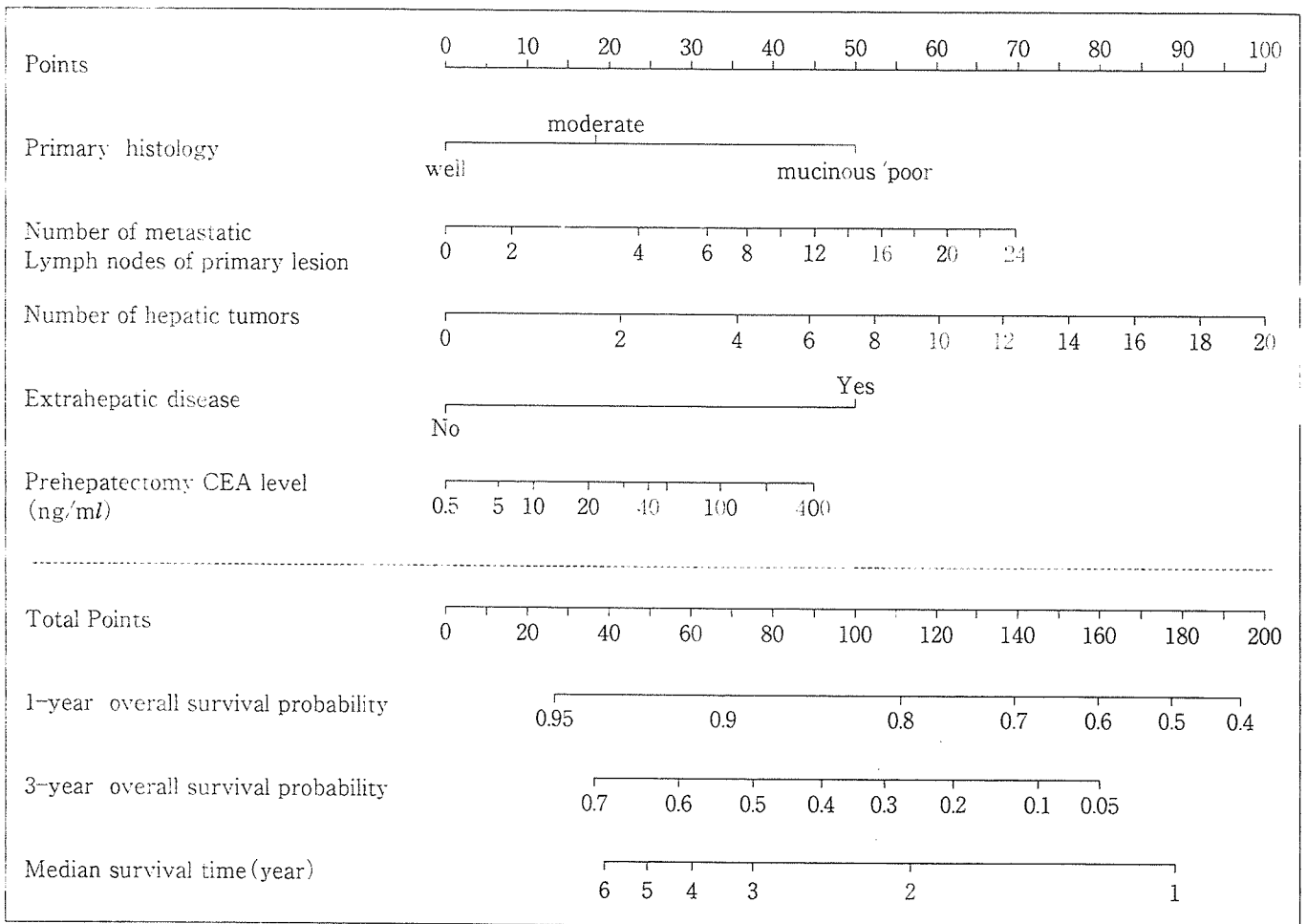


図 I-8-2 Preoperative Nomogram

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

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

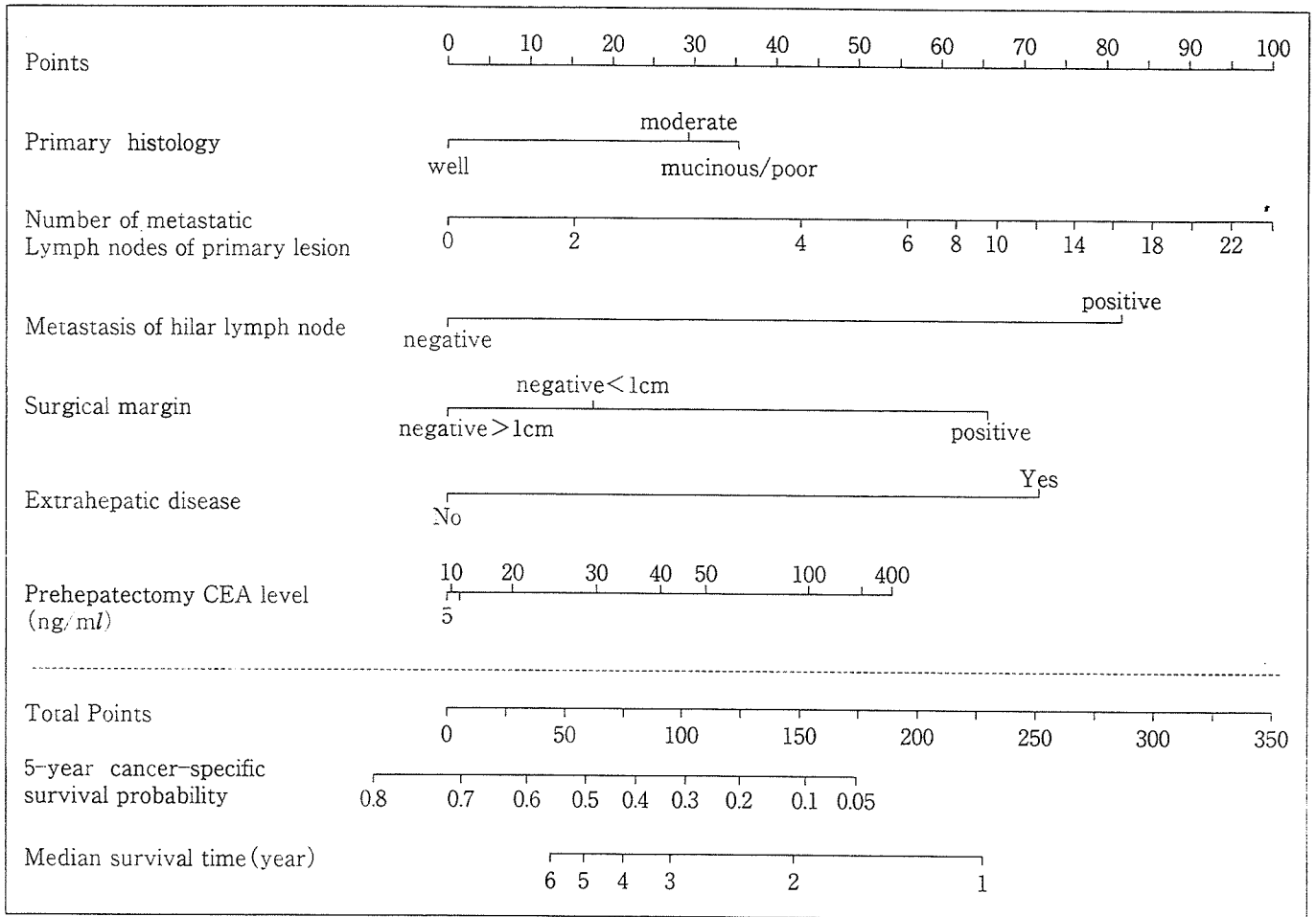


図 I-8-3 Postoperative Nomogram

会で次期リンパ節分類案とされているものである。

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

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

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

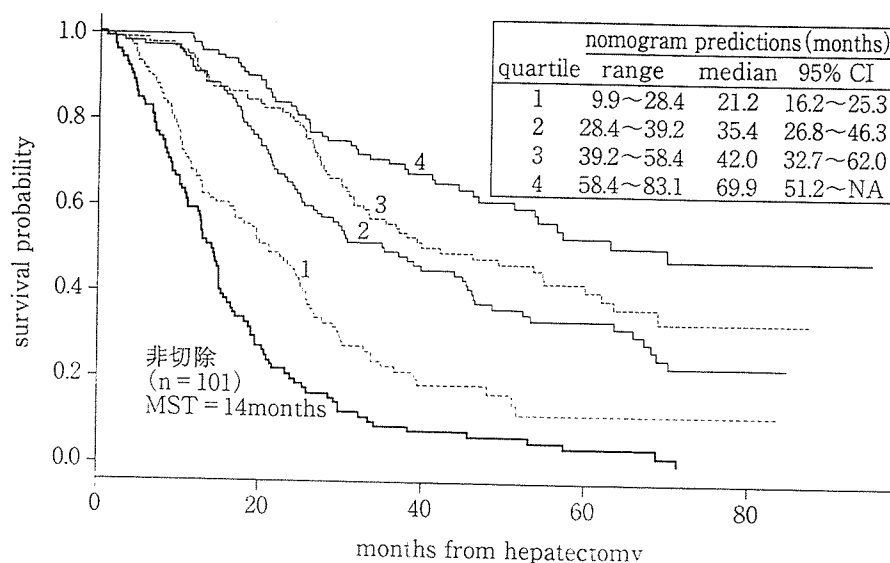


図 I-8-4 Postoperative Nomogram の階層化モデル
(quartiles of nomogram median survival predictions)

文 献

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