

表 4 肺転移切除例の肺転移巣背景因子①

因子	N (%)	3 生率 %	5 生率 %	P
肺転移時期				0.547
原発巣手術と同時	63 (11.1)	47.8	31.2	
原発巣手術後	471 (82.8)	54.3	39.5	
不明	35 ( 6.1)			
胸膜播種				< 0.001
あり	4 ( 0.7)	0.0	0.0	
なし	545 (95.8)	54.2	39.3	
不明	20 ( 3.5)			
胸水				0.940
あり	34 ( 6.0)	55.1	36.7	
なし	519 (91.2)	53.2	39.0	
不明	16 ( 2.8)			
胸水細胞診 (洗浄含む)				0.258
陽性, 擬陽性	8 ( 1.4)	87.5	65.6	
陰性	72 (12.7)	54.4	36.0	
不明	489 (85.9)			
肺転移分布				0.009
両側	102 (17.9)	40.1	27.6	
片側	442 (77.7)	57.4	42.4	
不明	25 ( 4.4)			
肺門リンパ節転移				< 0.001
あり	33 ( 5.8)	30.3	12.1	
なし	202 (35.5)	60.1	45.3	
不明	334 (58.7)			
縦隔リンパ節転移				< 0.001
あり	30 ( 5.3)	16.7	6.7	
なし	136 (23.9)	59.3	44.1	
不明	403 (70.8)			
肺組織型				0.320
Well	236 (41.5)	55.6	39.8	
Mod	187 (32.9)	45.8	34.5	
Muc/Poor	24 ( 4.2)	56.9	38.3	
不明	122 (21.4)			
胸膜浸潤				0.880
あり	101 (17.8)	53.3	37.6	
なし	255 (44.8)	60.3	48.7	
不明	213 (37.4)			

合, 本研究では 50 例に肺転移と同時性の肺外転移を認めそのうち 33 例 (66%) が肝転移であり, 大部分に肝肺両切除術を施行されていたものの予後は著しく不良であった. CEA 値が肺切除後の重要な予後因子であるとする報告は多い<sup>9,10,12)</sup>. しかしそのすべてが肺切除前 CEA 値についてであり, 肺切除後の CEA 値も予後因子である可能性を本解析で初めて示した. 肺切除時の CEA 高値は肺転移巣以外の画像上確認できない再発巣の存在を示唆している可能性がある.

以前から肺転移個数, DFI や肺切除前 CEA 値といった重要と思える予後因子に関して, どこまでが

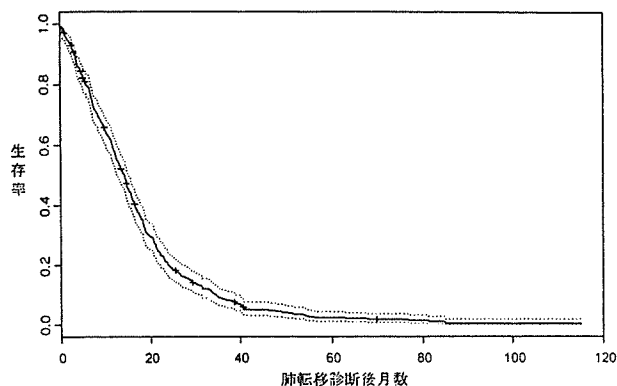
肺切除の適応があるかという議論があった. 多くの解析者がその疑問に答えるべく, 最適と思えるカットポイントを自由に選択し検討を重ねてきた. しかし, この手法はサンプルデータが変われば最適なカットポイントも変わるため, タイプ I のエラーを増加させることが明らかになってきた<sup>17,18)</sup>. また変数レベルと予後との関数上の関係を検証しないという問題が生じ, カットポイントの両サイドのリスクは常に一定であるという誤った推測に至ることになる<sup>19)</sup>. DFI を種々なカットポイントでカテゴリー化して検討した報告の中で, 有意な予後因子であるとされた結果は意外にもごく僅かである<sup>6,13,20)</sup>. しか

表 5 肺転移切除例の肺転移巣背景因子②

因子	N (%)	Median (range)	3 生率 %	5 生率 %	P
隣接臓器浸潤					0.296
あり	9 (1.6)		44.4	29.6	
なし	543 (95.4)		53.8	39.0	
不明	17 (3.0)				
肺転移前の肺外臓器転移					0.080
あり	121 (21.3)		42.9	31.5	
なし	436 (76.6)		57.2	41.1	
不明	12 (2.1)				
肺転移時の肺外臓器転移					< 0.001
あり	50 (8.8)		31.0	13.3	
なし	493 (86.6)		56.9	41.8	
不明	26 (4.6)				
肺手術時年齢	552 (97.0)	62 (26-82)			0.707
肺転移個数	549 (96.5)	1 (1-58)			0.005
肺転移巣最大径	511 (89.8)	2.5 (0.4-11.0)			0.036
DFI	548 (96.3)	25.8 (-1.9-111.7)			0.030
肺切除前 CEA 値	456 (80.1)	4.8 (0.2-1,520.0)			—
Log (肺切除前 CEA 値)	456 (80.1)	1.6 (-1.6-7.3)			< 0.001
肺切除後 CEA 値	333 (58.5)	2.4 (0.1-502.0)			—
Log (肺切除後 CEA 値)	333 (58.5)	0.9 (-2.3-6.2)			< 0.001

表 6 肺転移切除例の肺転移巣治療因子

因子	N (%)	3 生率 %	5 生率 %	P
術式				0.254
部切	226 (39.7)	52.6	34.7	
区切	48 (8.4)	51.4	44.0	
葉切以上	258 (45.3)	55.9	40.7	
全摘	9 (1.6)	33.3	33.3	
不明	28 (5.0)			
胸腔内臓器合併切除				0.601
あり	12 (2.1)	66.7	66.7	
なし	179 (31.5)	54.7	39.6	
不明	378 (66.4)			
胸腔内リンパ節郭清				0.550
あり	284 (49.9)	54.7	40.9	
なし	265 (46.6)	51.6	36.5	
不明	20 (3.5)			
肺切除断端				0.002
陽性	14 (2.5)	10.7	0.0	
陰性	513 (90.1)	55.6	40.6	
不明	42 (7.4)			
根治度				< 0.001
非治癒切除	38 (6.7)	12.0	4.0	
治癒切除	498 (87.5)	58.1	42.9	
不明	33 (5.8)			
肺切除後補助療法				0.999
あり	180 (31.6)	55.6	41.0	
なし	337 (59.2)	54.9	38.7	
不明	52 (9.2)			



し、今回の解析のように Cox モデルで対数線形性を検証した上でデータそのものに予後との関係を語らせれば、DFI が長い程予後が良くなることが判明した。肺転移個数、肺転移最大径、CEA 値も然りで、数値が高い程予後が不良であることが明らかになった。これらの結果は我々の臨床的な印象と十分に合

図 4 大腸癌肺転移非切除例の生存曲線  
点線は 95% 信頼区間を示す。

表 7 肺転移非切除例の原発巣背景因子

因子	N (%)	1 生率 %	3 生率 %	P
性別				0.123
女性	157 (37.7)	64.7	11.5	
男性	254 (61.1)	53.6	6.9	
不明	5 ( 1.2)			
原発部位				0.248
結腸	154 (37.0)	53.5	8.0	
直腸	247 (59.4)	61.3	8.8	
肛門管	9 ( 2.2)	44.4	22.2	
不明	6 ( 1.4)			
原発組織型				0.829
Well	152 (36.5)	60.1	9.1	
Mod	218 (52.4)	59.6	8.3	
Muc/Poor	24 ( 5.8)	48.7	8.9	
不明	22 ( 5.3)			
深達度				0.003
sm/mp	29 ( 7.0)	64.6	12.0	
ss/a1	143 (34.4)	56.1	9.5	
se/a2	179 (43.0)	66.0	9.0	
si/ai	33 ( 7.9)	30.3	6.1	
不明	32 ( 7.7)			
リンパ節転移				0.449
n0	89 (21.4)	64.3	12.0	
n1	125 (30.0)	60.1	10.4	
n2	100 (24.1)	60.7	7.3	
n3,4	60 (14.4)	51.7	6.9	
不明	42 (10.1)			
P の有無				< 0.001
あり	30 ( 7.2)	31.6	0.0	
なし	374 (89.9)	60.4	9.4	
不明	12 ( 2.9)			
H の有無				0.009
あり	80 (19.2)	44.2	8.8	
なし	322 (77.4)	61.8	8.8	
不明	14 ( 3.4)			
ly				0.410
+	300 (72.1)	57.8	9.1	
-	83 (20.0)	62.9	6.7	
不明	33 ( 7.9)			
v				0.453
+	249 (59.9)	60.7	8.1	
-	129 (31.0)	56.8	9.0	
不明	38 ( 9.1)			

表 8 肺転移非切除例の原発巣治療因子

因子	N (%)	1 生率 %	3 生率 %	P
郭清度				0.335
D0, D1	67 (16.1)	50.2	7.7	
D2	95 (22.8)	54.2	13.2	
D3	212 (51.0)	63.0	7.9	
不明	42 (10.1)			
根治度				0.600
A	227 (54.6)	62.3	8.2	
B	37 ( 8.9)	47.3	18.4	
C	104 (25.0)	54.8	4.5	
不明	48 (11.5)			
原発巣術後補助療法				0.334
あり	247 (59.4)	57.3	7.0	
なし	110 (26.4)	57.4	9.1	
不明	59 (14.2)			

表 9 肺転移非切除例の肺転移巣背景因子

因子	N (%)	1 生率 %	3 生率 %	P
肺転移時期				0.774
原発巣手術と同時	113 (27.2)	60.1	7.9	
原発巣手術後	272 (65.4)	56.5	8.7	
不明	31 ( 7.5)			
胸膜播種				0.001
あり, 疑い	13 ( 3.1)	38.5	0.0	
なし	202 (48.6)	65.3	12.7	
不明	201 (48.3)			
胸水				0.032
あり, 疑い	19 ( 4.6)	31.6	7.9	
なし	204 (49.0)	62.5	11.8	
不明	193 (46.4)			
自覚症状				0.078
あり	38 ( 9.1)	43.4	6.7	
なし	365 (87.8)	59.9	9.2	
不明	13 ( 3.1)			
肺転移分布				0.902
両側	80 (18.3)	64.4	13.1	
片側	76 (19.2)	69.3	8.9	
不明	260 (62.5)			
胸腔内リンパ節転移				0.807
あり, 疑い	42 (10.1)	65.1	16.6	
なし	154 (37.0)	65.3	11.7	
不明	220 (52.9)			
隣接臓器浸潤				0.406
あり, 疑い	11 ( 2.6)	50.0	10.0	
なし	201 (48.3)	63.9	12.2	
不明	204 (49.1)			
肺転移後化学療法				< 0.001
あり	220 (52.9)	65.0	12.2	
なし	56 (13.5)	44.6	2.0	
不明	140 (33.6)			

表 10 肺転移非切除例の原発巣, 肺転移巣背景因子 (連続変数・離散変数)

因子	N (%)	Median (range)	P
原発巣リンパ節転移個数	324 (77.9)	2 (0-31)	< 0.001
肺転移時年齢	413 (99.3)	64 (23-91)	0.278
肺転移個数	154 (37.0)	3 (1-20)	0.870
肺転移巣最大径 (cm)	160 (38.5)	2.0 (1.0-10.0)	0.009
DFI (月)	410 (98.6)	11.9 (- 32.8-115.4)	0.571
原発巣手術前 CEA 値	84 (20.2)	5.8 (0.2-8.030)	—
Log (原発巣手術前 CEA 値)	84 (20.2)	1.8 (- 1.6-9.0)	< 0.001
原発巣手術後 CEA 値	149 (35.8)	2.4 (0.2-6.140.0)	—
Log (原発巣手術後 CEA 値)	149 (35.8)	0.9 (- 1.6-8.7)	< 0.001
肺転移発見時 CEA 値	104 (25.0)	14.2 (0.4-15.500.0)	—
Log (肺転移発見時 CEA 値)	104 (25.0)	2.7 (- 0.9-9.7)	< 0.001

致している。しかし、以上の予後情報から定量的な情報を引き出し、それを臨床決断過程に利用するためには更に別のアプローチが必要と考える<sup>21)</sup>。

今回の多数施設からのデータ提供により、本邦での大腸癌肺転移治療の現状を俯瞰的にとらえることができた。アンケート調査の精度に問題を残したが、外科的切除の重要性が再認識された。また、肺切除後の再々発様式や非切除例の詳細な遠隔成績が明らかにされた。このようなデータは過去にはなかったものである。肺転移切除例では諸家の報告と同様に原発巣組織型、原発巣リンパ節転移度、肺門・縦隔リンパ節転移の有無、肺転移個数、肺転移最大径、無再発生存期間、肺切除前 CEA 値が予後因子である可能性が確認された。本解析にて新しく示唆された予後因子は性、肺切除後 CEA 値、原発巣リンパ節転移個数、肺転移時肺外転移の有無、原発巣郭清度、原発巣術後補助療法の有無、胸膜播種の有無、肺転移分布、肺切除断端、肺切除根治度の各因子であった。明確な手術適応を決定するためには、このアンケート調査結果を踏まえ、prospective な症例の蓄積と詳細な検討が必要であると考えられる。

#### 謝辞

今回のアンケートに御協力くださいました全国の施設会員、諸先生方に深甚な謝意を表します。

#### 文 献

- 1) Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT, et al: The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49: 357-363, 1965
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 改訂第 6 版, 金原出版, 1998
- 3) 日本肺癌学会編: 臨床・病理肺癌取扱い規約, 改訂第 4 版, 金原出版, 1995
- 4) Hosmer DW and Lemeshow S: *Applied Survival Analysis: Regression modeling of time to event data*. Wiley, New York, 1999
- 5) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al: Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150: 195-201, 1986
- 6) Ike H, Shimada H, Ohki S, et al: Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 45: 468-475, 2002
- 7) 石川啓一, 橋口陽二郎, 尾関雄一ほか: 高度進行大腸癌治療の最前線—外科切除例腹腔外遠隔多臓器転移に対する外科治療. *消化器外科* 24: 1361-1368, 2001
- 8) McCormack PM, Attiyeh FF: Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 22: 553-556, 1979
- 9) Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P, et al: Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 14: 2047-2053, 1996
- 10) Zink S, Kayser G, Gabius HJ, et al: Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intrapulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 19: 908-913, 2001
- 11) McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al: Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 62: 213-217, 1996
- 12) McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, et al: Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 53: 780-785, 1992
- 13) Irshad K, Ahmad F, Morin JE, et al: Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg* 44: 217-221, 2001
- 14) Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al: Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 71: 975-979, 2001
- 15) Smith JW, Fortner JG, Burt M: Resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Surg Oncol* 1: 399-404, 1992

- 16) Yano T, Hara N, Ichinose Y, et al : Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106 : 875-879, 1993
- 17) Altman DG, Lausen B, Sauerbrei W, et al : Dangers of using "optimal" cutpoints in the evaluation of prognostic factors. *J Natl Cancer Inst* 86 : 829-835, 1994
- 18) Altman DG, De Stavola BL, Love SB, et al : Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer* 72 : 511-518, 1995
- 19) Altman DG : Suboptimal analysis using 'optimal' cutpoints. *Br J Cancer* 78 : 556-557, 1998
- 20) van Halteren HK, van Geel AN, Hart AA, et al : Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. *Chest* 107 : 1526-1531, 1995
- 21) Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, et al : Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 91 : 112-120, 2004

## A Multi-institutional Questionnaire Study on Treatments for Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer in Japan

Y. Kanemitsu, T. Kato and T. Hirai

Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

A questionnaire related to the 55th meeting of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum was sent to members of the Society, concerning pulmonary metastases from colorectal cancer. Actual overall survival rate was 38.8% at 5 years and the median survival rate was 39.2 months after pulmonary resection of 569 patients. In contrast, there appeared to be a lower survival rate in the 416 patients with pulmonary metastases who did not undergo pulmonary resection (5-year survival rate : 2.4%, median survival : 14.4 months). Gender, histology of primary tumors, distribution of metastatic lymph nodes of primary lesions, number of metastatic lymph nodes of primary lesions, degrees of lymphadenectomy of primary lesions, adjuvant therapy after primary resection, pleural dissemination, distribution of pulmonary lesions, hilar or mediastinal metastatic lymph nodes, extrathoracic metastases at pulmonary resection, number of pulmonary tumors, size of largest pulmonary tumor, disease-free interval, prethoracotomy CEA level, and postthoracotomy CEA level were associated with death after thoracotomy. These factors may be useful for predicting survival after thoracotomy in patients with colorectal lung metastases.

(2003 年 8 月 18 日受付)

(2003 年 11 月 12 日受理)

## 6. 大腸癌腹膜播種性転移の治療とその成績\*

平井 孝 加藤知行 金光幸秀\*\*

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

## はじめに

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

ことが望ましい。

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

## I. 自験例の検討

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

## 1. 姑息手術における腹膜転移

## a) 頻度(表1)

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

キーワード：大腸癌，腹膜転移，腹膜再発，腹腔内化学療法，治療成績

\* Incidence and treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer

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

表1. 姑息手術における腹膜転移の頻度

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

LN：リンパ節転移

表2. 腹膜転移例の予後因子(Coxハザードモデル)

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

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

b) 転帰

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

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

2. 治癒切除後の腹膜再発

a) 頻度

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



表3. 腹膜再発の危険因子(ロジスティック回帰)

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

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

#### b) 診断方法

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

#### c) 腹膜再発危険因子(ロジスティック回帰, 表3)

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

#### d) 転 帰

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

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

## II. 腹腔内洗浄細胞診

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

## III. 考 察

### 1. 大腸癌における腹膜転移・再発

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

### 2. 腹膜再発予測(洗浄細胞診)

術中洗浄細胞診により腹膜再発高危険群としての特異化が考えられてきたが<sup>2)</sup>、洗浄細胞診の陽性率はT3からT4で5.5～7.2%と低い<sup>5,6)</sup>。胃癌32～35%に比べて非常に低い<sup>7,8)</sup>。一方、陽性例の予測確立が陰性例に比べれば約50%と高いため、腹膜再発予測因子として有用とされている<sup>9,10)</sup>。さらにCEA RT-PCRによる洗浄腹膜細胞診は陽性率が約20%と上昇する<sup>11)</sup>。CEA RT-

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

### 3. 全身化学療法

現在の転移・再発に対する全身化学療法の標準的治療法はcalcium folinate+5-FU, CPT-11である。すでにNational Cancer Institute home page physician data query(NIH-PDQ)でも第一選択がcalcium folinate+5-FU+CPT-11<sup>14)</sup>であるが、本邦での臨床試験の成績が出ておらず、われわれの施設を含めた本邦での標準治療はcalcium folinate+5-FU<sup>15,16)</sup>であろう。Calcium folinate+5-FUは経口薬が転移・再発に対しては同等の効果との報告で認可された。TS-1も新しく大腸癌に認可され、選択肢が増えている。しかしながら、腹膜転移・再発に対してのみ奏効率を報告している文献はない。

### 4. 腹膜転移巣切除+腹腔内化学療法

現在もっとも有力視されている腹膜再発に対する治療法はcytoreduction+heated intraperitoneal chemotherapy腹膜転移巣切除+温熱併用腹腔内化学療法である。もっとも精力的に本法を採用してきたのがSugarbaker<sup>17)</sup>で、最近の主張は大きさと部位から計算されるperitoneal cancer indexが10以下となった場合、5年生存率は初発100%(ただし5例)、再発50%と良好な成績を報告している。Cytoreductionは大小網切除、付属器摘除、転移のある部位の腹膜切除、さらに胃や肝などの表面結節は電気メスによる焼灼を行う。術中はMMC 10~12.5 mg/m<sup>2</sup>を腹腔内を温熱灌流させ、術後5-FU 650 mg/m<sup>2</sup>を腹腔内灌流させる。手術死亡はないが熟練したスタッフで行っているが、瘻孔形成23%の合併症率である。Cullifordらも可及的腹膜転移切除と腹腔内にdoxifluridine(5'-FUDR 1,000 mg/m<sup>2</sup>/日3日間)とcalcium folinate 240 mg/m<sup>2</sup>を投与された。合併症発生率は46%であった。外科的完全切除となったグループの5年生存率は54%、不完全であった群は16%で外科的に完全切除できること

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

### おわりに

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

### ◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

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

- 種性転移の治療とその成績. 臨外56 : 781-788, 2001
- 3) 井内武和, 平井 孝, 金光幸秀ほか : 直腸膀胱窩再発に対し治癒切除をしえたS状結腸癌の1例. 日消外会誌36 : 1630-1635, 2003
  - 4) Brodsky JT, Cohen AM : Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma ; implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 34 : 723-727, 1991
  - 5) Yamamoto S, Akasu T, Fujita S et al : Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 33 : 33-37, 2003
  - 6) 加藤知行, 近藤三隆, 安井健三ほか : 大腸癌患者における術中腹腔細胞診の検討. 日消外会誌17 : 1865-1869, 1984
  - 7) Iitsuka Y, Shiota S, Matsui T et al : Relationship between the cytologic characteristics of intraperitoneal free cancer cells and the prognosis in patients with gastric cancer. *Acta Cytol* 34 : 437-442, 1990
  - 8) Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S et al : Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 14 : 2131-2134, 1994
  - 9) Vogel P, Ruschoff J, Kummel S : Prognostic value of microscopic peritoneal dissemination ; comparison between colon and gastric cancer. *Dis Colon Rectum* 43 : 92-100, 2000
  - 10) Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E et al : Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 46 : 535-539, 2003
  - 11) Aoki S, Takagi Y, Hayakawa M et al : Detection of peritoneal micrometastases by reverse transcriptase-polymerase chain reaction targeting carcinoembryonic antigen and cytokeratin 20 in colon cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 21 : 555-562, 2002
  - 12) Sugarbaker PH, Gianola FJ et al : Prospective randomized trial of intravenous vs intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Semin Oncol* 12 [3 Suppl 4] : 101-111, 1985
  - 13) 亀山雅男, 福田一郎, 今岡真義ほか : 大腸癌手術時の腹腔細胞診陽性例に対する腹腔内MMC投与の意義. 癌と化療18 : 1808-1811, 1991
  - 14) Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer ; Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343 : 905-914, 2000
  - 15) 吉野正曠, 太田和雄, 栗原 稔 : 多施設共同研究による大量l-leucovorin・5-FU併用療法の進行結腸・直腸癌に対する後期第II相試験(東日本グループ). 癌と化療22 : 785-792, 1995
  - 16) 小西孝司, 藪下和久, 田口鐵男 : 多施設共同研究によるl-Leucovorin・5-FU併用療法の進行結腸・直腸癌に対する後期第II相試験. 癌と化療22 : 925-932, 1995
  - 17) Sugarbaker PH : New responsibilities in the management of colorectal cancer with peritoneal seeding. *Cancer Invest* 20 : 1118-1122, 2002
  - 18) 米村 豊, 木下一夫, 高橋 滋ほか : 腹膜播種に対するperitonectomyを用いた新しい集学的治療. 癌と化療29 : 2178-2183, 2002
  - 19) 内藤春彦, 折茂達也, 皆川のぞみほか : 大腸癌の腹膜転移再発に対する診断的開腹術及び腫瘍摘除の意義. 日消外会誌37 : 345-349, 2004
  - 20) Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A et al : Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 3 : 44-50, 1996
  - 21) Cintron JR, Pearl RK : Colorectal cancer and peritoneal carcinomatosis. *Semin Surg Oncol* 12 : 267-278, 1996
  - 22) Yamaguchi A, Tsukioka Y, Fushida S et al : Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 35 : 964-968, 1992
  - 23) Gilly FN, Beaujard A, Glehen O et al : Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis ; phase I-II study. *Anticancer Res* 19 : 2317-2321, 1999

\*

\*

\*

## I. 大腸癌肝転移の生物学的特性

## 2. 大腸癌肝転移の腫瘍辺縁形態と予後\*

安井 健三  
平井 孝清水 泰博  
金光 幸秀

加藤 知行\*\*

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

## はじめに

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

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

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

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

## I. 対象と方法

愛知県がんセンターにおいて1983年4月～

キーワード：大腸癌肝転移、肝切除、肝転移巣肉眼型分類、予後因子

\* Morphologic expression of colorectal liver metastasis as a prognostic indicator

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

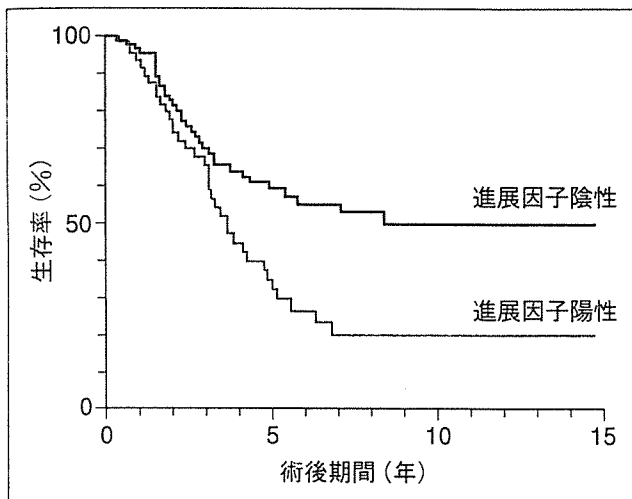


図1. 大腸癌肝転移根治切除例における進展因子有無による肝切除後累積生存率

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

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

両群間の有意差は $p=0.005$

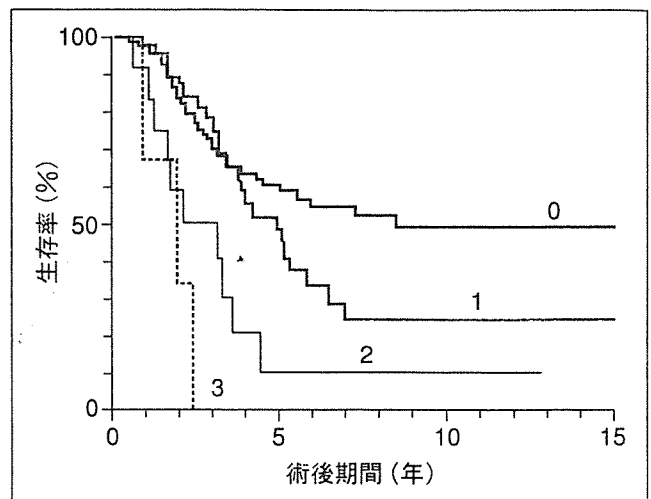


図2. 大腸癌肝転移根治切除例における進展因子数による肝切除後累積生存率

各群間に有意差あり( $p<0.015$ )

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

根治的肝切除を行った156例について切除術式、手術時期、転移巣最大径、転移数、肉眼的肝転移巣進展因子<sup>5)</sup>(門脈腫瘍栓、胆管内腫瘍進展、リンパ節転移、隣接臓器直接浸潤など)、肉眼型Yasui分類(Yasui's classification<sup>3)</sup>)、entrapped liver cell(ELC)<sup>4)</sup>および再発時期、再発部位、肝転移切除からの累積生存率(Kaplan-Meier法)について検討した。統計学的有意差検定はlog-rank検定を用いた。

## II. 臨床病理学的所見からみた大腸癌肝転移の生物学的特性

### 1. 大腸癌肝転移の局所進展因子と予後

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

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

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

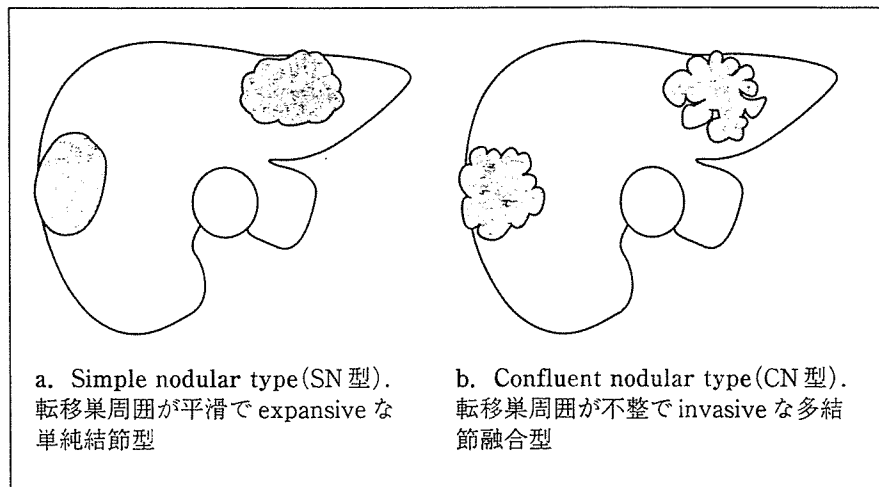


図3. 肝転移巣肉眼型分類模式図

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

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

患者はいなかった(図2)。

## 2. 大腸癌肝転移の肉眼型分類と生物学的悪性度

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

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

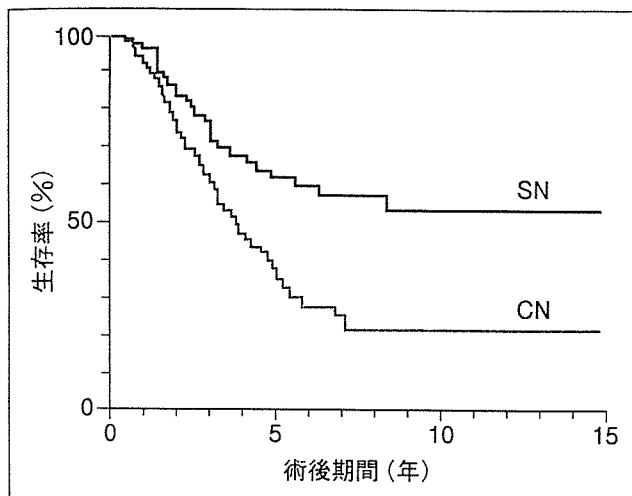


図4. 大腸癌肝転移根治切除例における肉眼型分類による肝切除後累積生存率

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

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

両群間の有意差は  $p=0.0022$

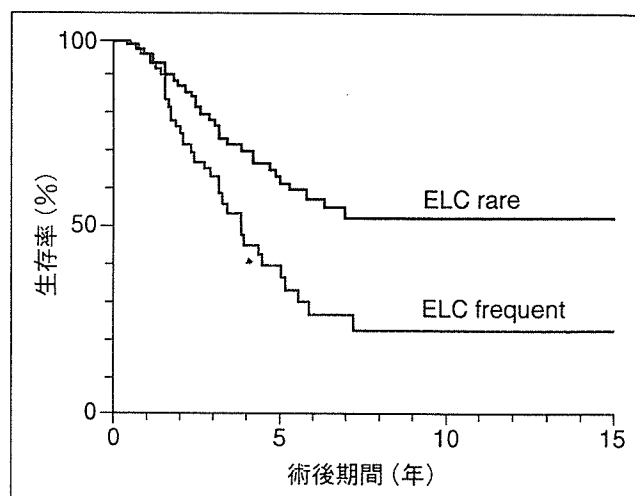


図5. 大腸癌肝転移根治切除例における entrapped liver cell (ELC) による累積生存率

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

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

両群間の有意差は  $p=0.0027$

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

### 3. 大腸癌肝転移巣先端部の新しい病理学的概念と生物学的悪性度

肝転移を顕微鏡的に検索すると、門脈侵襲などの脈管侵襲や微小胆管内浸潤、あるいは神経周囲浸潤<sup>9)</sup>などが頻繁に見出されるが、これらはほとんどの肝転移巣に存在するため個別の予後判定には有用ではない。そこで筆者らは、肝転移巣の進展が激しい場合には正常肝細胞が脈管内に進展した癌細胞にとり囲まれる所見をELC<sup>4)</sup>とした。

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

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

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

### おわりに

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

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

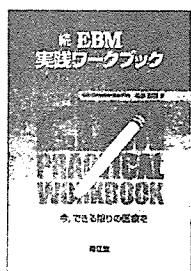
◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG et al : Ninety-six five-year survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer. J Am Coll Surg 185 : 554-559, 1997
- 2) Fong Y, Fortner J, Sun RL et al : Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg 230 : 309-321, 1999
- 3) Yasui K, Hirai T, Kato T et al : A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 226 : 582-586, 1997
- 4) Koike M, Yasui K, Torii A et al : Prognostic significance of entrapped liver cells within hepatic metastases from colorectal cancer. Ann Surg 232 : 653-657, 2000
- 5) 安井健三, 鳥井彰人, 上坂克彦ほか : 転移性肝がんの危険因子と臨床病理. 消外 18 : 1637-1644, 1995
- 6) 安井健三, 加藤知行, 森本剛史ほか : 大腸癌肝転移の予後因子を考慮した肝切除. 消化器科 23 : 302-308, 1996
- 7) Yasui K, Hirai T, Kato T et al : Major anatomical hepatic resection with regional lymph node dissection for liver metastases from colorectal cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2 : 103-107, 1995
- 8) 竹並和之, 高崎 健, 山本雅一 : 大腸癌肝転移肝転移病巣の2次的肝内進展に関する研究. 日消外会誌 30 : 729-734, 1997
- 9) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T et al : Pathological support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 221 : 74-78, 1995
- 10) Jaeck D, Nakano H, Bachellier P et al : Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patient with colorectal liver metastases ; a prospective study. Ann Surg Oncol 9 : 430-438, 2002
- 11) Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S et al : Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 127 : 193-199, 2001

\*

\*

\*



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

# 続 EBM実践ワークブック

— 今、できる限りの医療を —

●著 名郷直樹 横須賀市立うわまち病院 臨床研修センター長

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

**nk 南江堂**

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



## I 総論

### (1) 大腸癌の遠隔転移・リンパ節転移再発に対する外科的切除の実際

加藤 知行\* 平井 孝\* 金光 幸秀\*

#### はじめに

大腸癌治療切除例の累積5年生存率(5生率)は80%近くに達しており、増加しつつある大腸癌の治療成績向上のためには今後、転移・再発例に対する治療成績を上げることが重要となってきた。大腸癌の転移・再発臓器を表1に示したが、今回はそのうちの主要な転移・再発である肝転移、肺転移およびリンパ節転移の外科的切除の意義について述べる。

#### I. 肝転移の外科治療

肝転移無治療例の4生率は0.9%<sup>1)</sup>、5年生存率2%<sup>2)</sup>とされ、あるいは非切除例の50%生存期間は6~16カ月であり<sup>3)</sup>、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<sup>2)</sup>。大腸癌の血行性転移はまず門脈から肝臓へ転移するものが多く、次いで肺に転移し、さらに肺から全身に癌細胞が散布される<sup>4)</sup>。したがって肝転移巣から肺などへ二次性転移を起

こす前に根治的治療を行えば治癒の可能性が出てくる。現在では肝切除は適応患者であれば標準治療とされるようになった<sup>2),5)</sup>。

#### 1. 肝切除のための診断

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

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

大腸癌肝転移の術前病理診断のための生検方法には放射線下のfine needle aspiration biopsy、腹腔鏡あるいは開腹下の切除生検やcore needle

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

表1 大腸癌症例の手術根治度と転移(1965~1993)

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

\*：重複あり

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

## 2. 肝切除の適応

肝切除の適応基準として一般に、① 外科切除のリスクが低いこと、② 原発巣がコントロールされていること、③ 適度な残肝量を残して肝転移巣が完全に切除できること、④ 肝転移以外の遠隔転移がないこと、⑤ 肝所属リンパ節転移がないことが挙げられる。さらに肝転移巣の条件として、⑥ 肝転移個数 4 個以下、⑦ 切除断端の clear margin (tw) が 10 mm 以上切除できること、が手術の standard criteria とされてきた<sup>15)~17)</sup>。肝転移症例のうち、切除可能なものは 25~50% と

される<sup>3)</sup>。

切除時期について、同時性肝転移に対しては、原発巣と同時に切除する意見<sup>15), 18)</sup>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<sup>19), 20)</sup>とがある。また 2 cm 未満の小さな転移例ではむしろ比較的早期に肝転移巣が見つかったために肝以外の部位に画像で捉えられない転移巣がある可能性があるため、3 カ月後に新しい病変の出現を待って一括して切除し、最大径 5 cm 以上のものや肝静脈、下大静脈、肝門に近いものは切除の機会を逃さず、ただちに手術するものもある<sup>21)</sup>。

他臓器転移例は禁忌とする報告が多いが<sup>5), 22)</sup>、肝転移時の同時性他臓器転移例は 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<sup>23)</sup>、非切除例よりは明らかに良い。現在では、ほかの遠隔転移があっても、それが外科的にコントロール可能と判断されれば肝切除の適応としている施設も少なくない。

肝転移巣切除後の残肝再発についても根治を得られる可能性があれば、初回手術と同じ基準で切除の対象となり、その5生率は30~50%<sup>24)~26)</sup>と良好である。ただWaneboら<sup>27)</sup>は残肝再発は全身転移の初期像であることがあるので、4~8週間の経過観察後に手術するのがよいとしている。

### 3. 肝切除術式

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

今までtwが10 mm以上あることは重要な予後因子とされて、肝切除時の主要な目標であった<sup>16)</sup>、<sup>17)</sup>が肝転移巣周辺の衛星病変の頻度は少なく、存在する範囲も転移巣からわずかの距離であり、肝実質を必ずしも10 mm切除する必要はないとする意見も少なくない<sup>29)</sup>、<sup>32)</sup>。

肝所属リンパ節郭清の是非については、従来、肝門部リンパ節転移例はその予後は不良で手術適応外とされてきた<sup>16)</sup>、<sup>33)</sup>。肝所属リンパ節の転移率は1~7%、5生率0~27%、系統的en blocリンパ節郭清を行った場合の転移率13~25%、5生率0~42%である<sup>23)</sup>、<sup>34)</sup>、<sup>35)</sup>。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<sup>28)</sup>、<sup>36)</sup>。転移リンパ節

は肝門部~腹腔動脈まであらゆる部位に転移していたと報告されており<sup>37)</sup>、<sup>38)</sup>、転移リンパ節が必ずしも腫大しているわけではない<sup>39)</sup>ので郭清する以上は系統的郭清を行うべきと考えられる。

### 4. 予 後

肝切除後の5生率は20~50%である<sup>31)</sup>、<sup>22)</sup>、<sup>34)</sup>。肝切除後の再発は残肝再発が40%以上。次いで肺転移が20~30%にみられる<sup>23)</sup>、<sup>33)</sup>。

したがって、肝切除後の残肝再発と、肺転移を主とした他臓器への二次再発の制御法を確立することが肝切除に関連した問題である。

肝切除後の補助療法はおもに残肝再発の予防を目的として5-FUを主体とした肝動注療法が行われてきたが、有効性は確立していない。最近肝動注と全身化学療法併用の有用性の報告がみられる<sup>40)~42)</sup>。肝転移例では10~27%に微小転移がある<sup>43)</sup>、<sup>44)</sup>とされ、またUchikuraら<sup>45)</sup>は肝部分切除16例に門脈、末梢血、大静脈血中のCEA mRNAを測定して7例(43.8%)が陽性であったとした。また、Weitzら<sup>46)</sup>は肝切除中のcytokeratin血中濃度を測定して血中63%、骨髄中27%に出現を認めている。抗癌剤の肝動注と全身化学療法との組み合わせが重要かと思われる。

肝切除後の予後に関係すると思われる因子を表2に示した。切除後の予後不良因子として異論がないのは、剝離面に癌が露出しているような不完全切除、肝所属リンパ節転移陽性、衛星病変など肝転移進展因子陽性例、肝外転移巣を有することである。予後に大きく影響を与える因子は、肝転移個数、tw、肝転移切除後のCEA値とCA19-9値などである。

### 5. 切除不能肝転移例の対応

腫瘍が大きい、多発肝転移、転移場所が悪いなどの理由で切除不能となった症例に対して肝動注療法を行い、腫瘍の縮小が得られたものに切除を行った報告もされている<sup>24)</sup>、<sup>47)</sup>。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<sup>48)</sup>、<sup>49)</sup>。

表2 肝転移切除後の予後不良因子

<p>1. 原発巣因子 根治度 C リンパ節転移陽性(転移個数多) 組織型 低分化/粘液 ly<sub>2-3</sub> budding あり</p>	<p>腫瘍周囲偽皮膜形成 liver cell entrapment 肉眼型 肝所属リンパ節転移陽性</p>
<p>2. 肝転移巣因子 肝転移組織型 低分化/粘液 肝転移個数(多発) 局在(両葉) 肝転移程度(H<sub>3</sub>) 腫瘍最大径 衛星病変あり 肝転移進展因子: 門脈腫瘍塞栓, 肝静脈腫瘍塞栓, 胆管内腫瘍進展, 門脈浸潤, 神経周囲浸潤</p>	<p>3. 肝転移切除後の予後因子: 手術因子 断端陽性 tw&lt;10 mm 肝転移巣の遺残</p> <p>4. 肝転移切除後の予後因子: 背景因子 術前遠隔転移 肝転移時の他臓器転移 同時性 無病期間&lt;1年 肝切除前 CEA 高値 肝切除後 CEA 高値 肝切除後 CA19-9 高値</p>

## II. 肺転移の外科治療

第55回大腸癌研究会アンケートで79施設から集計した肺転移非切除416例の5生率は2.4%, 50%生存期間は14.4カ月であり<sup>50)</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生率は3.0%<sup>51)</sup>と、非切除とした場合の予後は不良である。肺も肝臓と同様に血行性転移に対して門脈型の二次フィルター、大静脈型の一次フィルターであり、肺からの二次あるいは三次性転移を起こす前に根治的治療を行えば治癒の可能性が出てくる。大腸癌肺転移切除の予後は頭頸部癌、睾丸悪性腫瘍に次いで良好であるが<sup>52)</sup>, 大腸癌の肺転移は他臓器癌と比べてslow growingで長期経過を示し、肺転移を切除することで良好な成績を期待できる。

### 1. 肺切除のための診断

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

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

### 2. 肺切除の適応

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

### 3. 肺切除術式

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