

がある、④多発肝転移に対し3ヵ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は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つて肝切除を行う、というものである。高橋ら¹⁰⁾、安野ら¹¹⁾は最大径2 cm以下は3ヵ月待ち、新しい病変の出現を待つて一括して切除し、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すぐに手術するとしている。また安野ら¹¹⁾は、1年以内の再発例も3ヵ月間経過観察をするとしている。

4. 肝転移個数と大きさからみた適応

一般に単発例は多発例よりも予後がよく、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。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。Sassonら¹²⁾は転移個数が多いものでは切除断端距離を十分にと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。

肝転移巣最大径は3 cmごと、4 cmで分類するもの、5 cmで分けるものなど、いくつかの分類があり、小さいものの予後がよいとされるが、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。

5. 他臓器転移は適応か

肝外転移例の予後は不良で、肝外転移がある症例の肝切除は禁忌とされてきた。肝転移時の同時性の他臓器転移例は5年生存率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³⁾、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。他臓器転移があつ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。

6. 切除断端距離(tw)

切除断端に癌が露出しているものの予後は不良

である。さらに、切除断端が陰性でもtwが10 mm未満の症例の予後は不良とされ、twを10 mm以上とすることは肝切除時の主要な目標であった。一方、肝転移巣周辺の衛星病変の頻度は少なく^{13,14)}、存在する範囲も転移巣からわずかの距離であり、肝切除前の転移存在診断が確実に行えるようになった現在では断端(-)であれば切除距離には関係しないとする報告も多い^{15,16)}。

7. 系統切除か部分切除か

基本術式が解剖学的系統切除か非解剖学的部分切除かについては解決していない。

系統切除派の意見は、3 cm以上の転移巣では衛星病変や肝転移進展因子が高頻度に出現するが、系統切除はこれらを一括して切除できて予後がよいとするものである。

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、術中超音波検査を行つて断端(-)あるいはsurgical marginを十分にとって局所切除を行えば局所切除でよく、残肝量を多くして再肝切除に備えるというものである。さらに部分切除の予後は系統切除と差はない、合併症が系統切除と比べて少ないと主張している。ただし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ない。

8. 肝所属リンパ節郭清

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、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年生存率が1例のみであったこと(Eliasら¹⁷⁾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コンセンサスとなった。

Eliasら¹⁷⁾は最近の報告から肝所属リンパ節の転移率1~7%、5年生存率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年生存率0~42%とまとめている。またRodgersら¹⁸⁾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³⁾の報告では、転移陽性18例の5年生存率は12.5%である。転移陽性例の5年生存率は低いものの、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。

Jaeck²⁹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・膈後部)とarea 2(総肝動脈・腹腔動脈転移)に分け、area 1の転移例(8例)の3年生存率38%に対してarea 2の転移例(9例)では1年以上生存例がなかった。

郭清範囲について、Eliasら²⁰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、肝門部から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²¹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Jaeckのいうarea 1・2の系統的郭清を行うべきと考えられる。

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³¹、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。山本ら²²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。Jaeck¹⁹は、全例ヘルレーチンを行うのではなく、リンパ節転移の危険性が高い転移個数3個以上、転移巣がsegment 4および5に存在するもの、低分化腺癌例に行うとしている。

9. 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2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、肝局所再発は抑えるものの全身転移が抑えることができず有効性は確立していない^{23,24}。そこで肝動注と全身化学療法併用²⁵⁻²⁷が試みられているが、まだ長期経過例で有用性を示す報告はない。厚生労働省の第三次対がん総合戦略事業・がん臨床研究事業では、肝切除後の補助療法として現在進行大腸癌に対してもつ

とも有効とされる5-FU/leucovorin, oxaliplatin併用療法(mFOLFOX6)の有効性の比較試験を開始する予定である。

10. 切除不能肝転移例の対応

a) Neoadjuvant chemotherapy

Bismuthら²⁸は5-FU/folinic acid/oxaliplatin併用療法を切除不能53例に行い、腫瘍の縮小を待って局所的に根治切除が可能となった時点で肝切除を行った。46例は肉眼的根治切除が行え、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図り、化学療法を続けて第2期切除を行った結果、5年生存率は40%、残肝再発66%、肝外再発47%と報告した。

これ以後、腫瘍が大きい、多発肝転移、転移場所がわるいなどの理由で切除不能となった症例に対してneoadjuvant chemotherapyを行い、腫瘍の縮小が得られたものに切除を行った多くの報告がある。Neoadjuvant chemotherapyによる肝転移切除率は腫瘍縮小率と相関する²⁹。肝動注療法は全身化学療法と比べて延命効果ではかわりはないが、腫瘍縮小率が高いのでneoadjuvantとして有効である³⁰。全身化学療法と肝動注療法の併用の報告も多い。最近の報告では、全身化学療法に用いられる薬剤は5-FU, leucovorin, oxaliplatin, CRT-11であり³¹、gefitinibなどの分子標的薬剤も使用されている²⁹。肝動注にはFUDR/dexamethasone³²、mitomycin C³³、CDDP³⁴などである。Neoadjuvant chemotherapyによる肝転移の完全切除率は34~47%である^{29,31}。

b) 残肝量が少ない症例の対応

肝切除の適応に残肝の予備能が十分であることがある。残肝容積が25%以下の場合、90%が肝機能障害を起し³⁵、肝炎や肝硬変など慢性の肝疾患がある患者、あるいは大量の化学療法を受けた患者では40%以上の残肝量が必要とされる³⁶。正常肝の場合、非腫瘍部の肝を40%以上温存できない場合³⁷、あるいは非癌部肝切除率が50~70%³⁸に及ぶ場合には、術前に片側の門脈塞栓術あるいは門脈結紮を行い予定残肝容積増大を促す適応となる。術前に門脈塞栓を行った場合の肝増量は8%である³⁶。Selznerら³⁹は門脈結紮と肝動

注を行い、6ヵ月後も腫瘍の増大がなくて11例中4例に完全切除が可能となったと報告している。

c) Two stage operation

Bismuthら²⁸⁾およびAdamら⁴⁰⁾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1期手術で完全切除ができない場合は2期手術を提唱している。1期手術ではできるだけ多くの転移巣を切除して、残肝の肥大を待つあいだ全身化療で遺残腫瘍の増大と転移を防ぎ、肝増大が起きて完全切除ができるようになれば2期手術を行うものである。3年生存率は35%であるが、1期手術ではなかった術死が15%にあり合併症も2期手術では多い。

d) 肝切除と凝固療法の併用

ラジオ波凝固療法(RFA)は1990年代に肝細胞癌の治療手段として導入されたが、大腸癌肝転移に対しても応用され、1995年以降に本邦でも使用されている⁴¹⁾。1回の凝固で治療できる範囲は3cm以下であり^{41,42)}、それよりも大きいものは凝固を繰り返すこと⁴³⁾で対応する。完全凝固できた場合の5年生存率は20%前後^{43,43,44)}で、現在では肝切除に次ぐ治癒率が期待されている。

多発転移に対しては、RFAと肝切除の併用が行われており、Curley⁴³⁾の報告では肝切除の5年生存率65%、肝切除とRFAの併用36%、RFA単独22%であった。注意しなくてはならないのは、併用療法が肝切除単独やRFA単独治療と比べて術後の合併症が20%前後と高く、手術死亡もあることである^{43,45)}。

凍結療法は本邦ではあまり行われませんが、Seifertら⁴⁶⁾の報告では、凍結療法単独または凍結療法と手術の併用で26%の5年生存率をあげている。また、肝切除の補助療法として断端陽性例⁴⁷⁾あるいはtwが1cm未満の症例²⁸⁾に同部の凍結療法、マイクロ波凝固壊死療法やRFAなどの凝固療法を行う報告もある。

II. 肺 転 移

1. 外科治療の現状

大腸癌の肺転移は非治癒手術例の9.3%、治癒切除例の再発4.5%、全体で5.7%にみられる⁴⁸⁾。

第55回大腸癌研究会アンケートで79施設から集計した大腸癌肺転移非切除例の5年生存率は2.4%、50%生存期間は14.4ヵ月であり⁴⁹⁾、また厚生労働省がん研究助成金の研究班で集計した11施設190例の5年生存率は3.0%⁵⁰⁾と非切除例の予後は不良であり、肺転移に対しても肝転移同様に外科的切除が第一選択である。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、肺転移巣を切除することで良好な成績が期待できる。肺転移切除後の5年生存率は大腸癌研究会アンケート38.8%⁴⁹⁾、研究班43.3%⁵⁰⁾、文献集計では16~62%⁵¹⁾である。

100例以上の報告例でみられた肺転移切除後の予後に関係する因子を表2に示す。切除後の予後不良因子として異論がないものは断端陽性、不完全切除、所属リンパ節転移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の組織型、術前CEA値、無病期間などである。Higashiyamaら⁵³⁾は術中に胸腔内の細胞診を行い、陽性例は術後の胸膜炎再発が高いとしている。従来重視されてきた転移個数や腫瘍径は予後と関係しないとする報告も多い。

肺切除後の再発は肺再発がもっとも多いが、転移巣再切除の成績も良好である^{51,54)}。

2. 肺切除の適応と術式

肺転移切除の適応はThomfordら⁵⁵⁾の提唱した基準：①手術に耐えうる、②原発巣が治癒している、③他臓器転移がない、④肺転移が片側に限局している、を満たすものとされてきた。

肺切除術式には部分切除、肺葉切除、肺全摘がある。

3. 所属リンパ節郭清

リンパ節転移は6~19%とされる⁵¹⁾。Okumuraら⁵⁶⁾は、術式の決定には肺転移巣から肺所属リンパ節への2次転移と肺転移巣周囲の微小転移の検討を行い、肺転移腫瘍径が3cm未満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、3cmを超えるとそれぞれ36%、43%と増加するのでリンパ節郭清を伴う肺葉切除を基本とするとした。

肺門リンパ節転移と比べて縦隔リンパ節転移例

表2. 肺転移切除後の予後不良因子

<p>1) 原発巣因子 リンパ節転移陽性(転移個数多) リンパ節郭清< D₃ 組織型：中分化/低分化 術後補助療法あり</p> <p>2) 肺転移巣因子 肺転移個数(多数) 局在(両葉) 胸膜播種あり 腫瘍最大径 転移個数の増加 肺門・縦隔リンパ節転移陽性 胸腔内洗浄細胞診陽性</p>	<p>3) 肺転移切除後の予後因子：手術因子 切除断端陽性 非治癒切除 切除術式(肺葉切除のほうが良好) リンパ節郭清なし</p> <p>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</p>
---	---

(文献52より引用)

の予後は不良である⁵¹⁾。

4. 同時性肺転移の切除時期

肝転移と違って、原発巣の手術と同時に行うことはない。一定期間内の転移巣の増加は予後の推測に重要であり⁵⁰⁾、同時性肺転移では3ヵ月間ほど経過観察をするのが一般的である。

5. 切除の工夫

部分切除は電気メスによる焼灼、ステイプラーを用い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レーザーが使われる⁵⁷⁾。

胸腔鏡手術(video assisted thoracic surgery: VATS)は2~3cm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⁵⁸⁾、低侵襲であること、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、①視・触診が十分にできないため深い所にある病変や微小転移を見逃す⁵⁹⁾、②surgical marginが十分にとれない、③肺門処理が確実にできない、④リンパ節郭清が確実にできない、ポート部再発⁶⁰⁾あるいは胸腔内播種の危険性などがあげられており、その適応は病変が2~3cm以下で肺表面近くにある転移巣⁵⁸⁾で、1~2個のもの⁶¹⁾とされる。

Higashiyamaら⁶²⁾は部分切除時に使用したステイプラーのカートリッジの洗浄細胞診を行って細胞診陽性例には追加切除や切離面のNd:YAGレーザーの焼灼を行って局所再発を防止している。

Steinkeら⁶³⁾はCTガイド下のRFA治療を報告している。3~4.2cmの大きさの40病変に行い、12ヵ月の時点で消失43%である。本法は2日で退院できるように低侵襲であるが、43%が術後に気胸を起している。

おわりに

肝転移に対する放射線外照射は全肝照射となるために、本邦ではほとんど行われなかったが、外国では試みられており⁶⁴⁾、最近では転移巣に限局した高線量照射が可能となって、肝動注あるいは全身化学療法を併用してよい成績をあげている^{65,66)}。あるいは放射線sphereを肝動脈内へ投与・塞栓する報告もある⁶⁷⁾。このように大腸癌肝転移の治療は固形癌の転移・再発癌治療のモデルであり、切除以外にも多くの治療法が試みられている。今まで行ってこなかった治療が機器の進歩で主治療あるいは補助療法として期待できるようになり、さらなる治療成績の向上を期待したい。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝ほか: 大腸癌の肝転移に対する外科治療. 消外24 : 1341-1347, 2001
- 2) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝ほか: 大腸癌の肝転移に関する外科治療. 大腸疾患NOW2004, 武藤徹一郎(監), 日本メディカルセンター, 東京, p89-104, 2004
- 3) 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* 46 [Suppl] : 22-31, 2003
- 4) 大腸癌研究会(編) : 大腸癌取扱い規約, 第7版, 金原出版, 東京, 2006
- 5) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K et al : Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 178 : 275-281, 1999
- 6) Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH et al : Repeat liver resections from colorectal metastasis. *Surgery* 117 : 296-304, 1995
- 7) Petrowsky H, Gonen M, Jamagin W et al : Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer ; a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 235 : 863-871, 2002
- 8) Sugarbaker PH : Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6 : 30-38, 1999
- 9) 山本順司, 杉原健一 : 肝転移—外科治療. 臨床腫瘍学, 第2版, 日本臨床腫瘍研究会(編), 癌と化学療法社, 東京, p1645-1657, 1999
- 10) 高橋慶一, 森 武生, 安野正道 : 大腸癌肝転移に対する切除の適応と限界. *消化器科* 25 : 633-640, 1997
- 11) 安野正道, 杉原健一 : 大腸癌肝転移の治療戦略—切除の適応と肝切除時期—肝切除はいつ行うか. *胆と膵* 26 : 291-297, 2005
- 12) Sasson AR, Sigurdson ER : Surgical treatment of liver metastases. *Semin Oncol* 29 : 107-118, 2002
- 13) Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T et al : Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 221 : 74-78, 1995
- 14) Kokudo N, Miki Y, Sugai S et al : Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma ; minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 137 : 833-840, 2002
- 15) Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al : Effect of surgical margin status on surviving and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 241 : 715-724, 2005
- 16) Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC et al : Resection of liver metastases from colorectal cancer ; the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 24 : 174-179, 1998
- 17) Elias DM, Ouellet JF : Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 12 : 221-229, 2003
- 18) Rodgers MS, McCall JL : Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement ; a systematic review. *Br J Surg* 87 : 1142-1155, 2000
- 19) Jaeck D : The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver metastases. *Ann Surg Oncol* 10 : 1007-1011, 2003
- 20) Elias D, Saric J, Jaeck D et al : Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 83 : 942-945, 1996
- 21) Kane JM, Kahlenberg MS, Rodriguez-Bigas MA et al : Intraoperative hepatic lymphatic mapping in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Am Surg* 68 : 745-750, 2002
- 22) 山本順司, 坂本良弘, 関 誠ほか : 肝切除—局所切除(非系統的肝部分切除). *早期大腸癌* 7 : 246-254, 2003
- 23) Clancy TE, Dixon E, Perlis R et al : Hepatic arterial infusion after curative resection of colorectal cancer metastases ; a meta-analysis of prospective clinical trials. *J Gastrointest Surg* 9 : 198-206, 2005
- 24) Nelson RL, Freels S : A systematic review of hepatic artery chemotherapy after hepatic resection of colorectal cancer metastatic to

- the liver. *Dis Colon Rectum* 47 : 739-745, 2004
- 25) Lorenz M, Muller HH, Schramm H et al : Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer ; German cooperative on liver metastases. *Ann Surg* 228 : 756-762, 1998
 - 26) Kemeny N, Cohen A, Huang Y et al : Randomized study of hepatic arterial infusion(HAI) and systemic chemotherapy (SYS) versus SYS alone as adjuvant therapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 : 263a, 1999
 - 27) Kemeny MM, Adak S, Gray B et al : Combined-modality for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver ; surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy ; an intergroup study. *J Clin Oncol* 20 : 1499-1505, 2002
 - 28) Bismuth H, Adam R, Levi F et al : Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 224 : 509-522, 1996
 - 29) Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al : Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases ; correlation between tumor response and resection rates. *Ann Oncol* 16 : 1311-1319, 2005
 - 30) Kelly RJ, Kemeny NE, Leonard GD : Current strategies using hepatic arterial infusion chemotherapy for the treatment of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 5 : 166-174, 2005
 - 31) Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE : Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 23 : 2038-2048, 2005
 - 32) Kemeny N, Jarnagin W, Paty P et al : Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23 : 4888-4896, 2005
 - 33) Kemeny N, Eid A, Stockman J et al : Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 91 : 97-101, 2005
 - 34) Mancini R, Tedesco M, Garufi C et al : Hepatic arterial infusion(HAI) of cisplatin and systemic fluorouracil in the treatment of unresectable colorectal liver metastases. *Anticancer Res* 23 : 1837-1842, 2003
 - 35) Shoup M, Gonen M, D'Angelica M et al : Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 7 : 325-330, 2003
 - 36) Curley SA, Izzo F, Abdalla E et al : Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 23 : 165-182, 2004
 - 37) 皆川正巳, 幕内雅敏 : 転移性肝癌—大腸癌転移. *外科* 63 : 1536-1540, 2001
 - 38) 松倉 聡, 山本順司 : 転移性肝癌に対する門脈塞栓術併用肝切除の適応と成績. *外科* 62 : 643-647, 2000
 - 39) Selzner N, Pestalozzi BC, Kadry Z et al : Downstaging colorectal liver metastases by concomitant unilateral portal vein ligation and selective intra-arterial chemotherapy. *Br J Surg* 93 : 587-592, 2006
 - 40) Adam R, Lucidi V, Bismuth H : Hepatic colorectal metastases ; methods of improving respectability. *Surg Clin N Am* 84 : 659-671, 2004
 - 41) 小森康司, 加藤知行, 平井 孝ほか : 大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の現状. *大腸疾患NOW2006*, 武藤徹一郎(監), 日本メデイカルセンター, 東京, p159-169, 2006
 - 42) Lubienski A : Radiofrequency ablation in metastatic disease. *Recent Results Cancer Res* 165 : 268-276, 2005
 - 43) Curley SA : Outcomes after surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. *Semin Oncol* 32 [Suppl] : 109-111, 2005
 - 44) Lencioni R, Crocetti L, Cioni D et al : Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases. *Invest Radiol* 39 : 689-697, 2004
 - 45) Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS et al : Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies;

- results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 10 : 1059-1069, 2003
- 46) Seifert JK, Junginger T : Cryotherapy for liver tumors ; current status, perspectives, clinical results, and review of literature. *Technol Cancer Res Treat* 3 : 151-163, 2004
 - 47) Ruers T, Bleichrodt RP : Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 38 : 1023-1033, 2002
 - 48) 加藤知行 : 大腸癌血行性転移の治療. 別冊・医学の歩み—消化器疾患—state of art, ver.3, I. 消化管(食道・胃・腸), 市倉 隆, 日比紀文(編), 医歯薬出版, 東京, p676-680, 2006
 - 49) 金光幸秀, 加藤知行, 平井 孝 : 大腸癌肺転移に対する治療の現況—第55回大腸癌研究会アンケート結果. *日本大腸肛門病会誌* 57 : 121-131, 2004
 - 50) 厚生(労働)省がん研究助成10-11(加藤班) : 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—研究報告集(平成10~13年度), 厚生労働省, 1999~2002
 - 51) Rizk NP, Downey RJ : Resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 14 : 29-34, 2002
 - 52) 加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀 : 大腸癌の遠隔転移・リンパ節転移再発に対する外科的治療の実際. *早期大腸癌* 8 : 99-108, 2004
 - 53) Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H et al : Clinical value of pulmonary lavage cytological positivity in lung cancer patients without intraoperative malignant pleuritis ; recurrent pattern based on semiquantitative analysis of tumor cells in pleural lavage. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 48 : 217-221, 2001
 - 54) Irshad K, Ahmad F, Morin JE et al : Pulmonary metastases from colorectal cancer ; 25 years experience. *Can J Surg* 44 : 217-221, 2001
 - 55) Thomford NR, Wiechmann RJ, Szwere MF et al : The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49 : 357-363, 1965
 - 56) Okumura S, Kondo H, Tshuboi M et al : Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer ; experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112 : 867-874, 1996
 - 57) Kodama K, Doi O, Higashiyama M et al : Surgical treatment of metastatic lung tumors ; recent changes in techniques and indications. *Jpn J Surg* 27 : 1123-1130, 1997
 - 58) Lin JC, Wiechmann RJ, Szwere MF et al : Diagnostic and therapeutic video-assisted thoracic surgery resection of pulmonary metastases. *Surgery* 126 : 636-642, 1999
 - 59) Rusch VW : Surgical techniques for pulmonary metastasectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 14 : 4-9, 2002
 - 60) 小関雄一 : 肺転移. *臨消内科* 15 : 1643-1649, 2001
 - 61) Maniwa Y, Okada M, Yamamoto H et al : An availability of video-assisted thoracic surgery for the resection of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 5 : 69-73, 1999
 - 62) Higashiyama M, Kodama K, Takami K et al : Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins as a predictor of local recurrence in pulmonary metastasectomy. *Arch Surg* 137 : 469-474, 2002
 - 63) Steinke K, Glenn D, King J et al : Percutaneous imaging-guided radiofrequency ablation in patients with colorectal pulmonary metastases ; 1-year follow-up. *Ann Surg Oncol* 11 : 207-212, 2004
 - 64) Malik U, Mohiuddin M : Extra-beam radiotherapy in the management of liver metastases. *Semin Oncol* 29 : 196-201, 2002
 - 65) Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD et al : Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 34 : 8739-8747, 2005
 - 66) Dawson LA, Lawrence TS : The role of radiotherapy in the treatment of liver metastases. *Cancer J* 10 : 139-144, 2004
 - 67) Lim L, Gibbs P, Yip D et al : A prospective evaluation of treatment with selective internal radiation therapy(SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 5 : 132, 2005

大腸癌両葉多発肝転移に対する外科治療

2. Staging と手術適応

愛知県がんセンター中央病院消化器外科部

加藤 知行, 安井 健三, 平井 孝, 金光 幸秀, 小森 康司

大腸癌両葉多発肝転移に対する外科治療

2. Staging と手術適応

愛知県がんセンター中央病院消化器外科部

加藤 知行, 安井 健三, 平井 孝, 金光 幸秀, 小森 康司

キーワード 大腸癌肝転移, 病期分類, 手術適応

I. 内容要旨

大腸癌肝転移例の治療方針決定のための stage 分類と手術適応について解説した。

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

大腸癌取り扱い規約第 6 版で規定されている H-number による病期分類は肝転移切除例の予後を反映しないので、予後を規定する因子として原発巣のリンパ節転移個数と肝転移個数および大きさを採り上げた新しい分類案を作成した。本分類案は肝転移例が各病期に適度に分布し、切除例、非切除例ともに各病期が予後を良く反映した。

肝切除の適応基準は①外科切除のリスクが良いこと、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、さらに肝転移巣の条件として⑥肝転移個数 4 個以下、⑦切除断端距離 (tw) が 10mm 以上切除できることが挙げられる。転移部位、すなわち片葉か両葉かは適応基準に入っていない。

II. 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。中でも肝転移は全症例の約 20% を占めて¹⁾最も多い転移・再発であるが、その無治療例あるいは非切除例の予後は不良で長期生存率は殆どない^{2)~4)}。大腸癌の血行性転移は先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。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。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。肝切除後の 5 年生存率は 20%~50% である^{4)~6)}。

本稿では厚生省がん研究助成 (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 (研究班) の参加 18 施設から集積した 1992~1996 年の 5 年間の肝切除例 585 例と非切除例 178 例の解析結果⁷⁾⁸⁾を基に、大腸癌肝転移に対する staging と手術適応について解説する。

III. 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 1 に示した。

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。占拠部位については両葉の予後は不良とする報告⁹⁾もあるが肝切除後の予後規定因子ではないとする報告も多い。大腸癌取り扱い規約第 6 版の肝転移度による 5 年生存率は肝一葉のみ転移を認める H₁ 42.6%、両葉に 4 個以内の転移を

STAGING AND INDICATIONS FOR HEPATECTOMY IN HEPATIC METASTASES OF COLORECTAL CANCER
Tomoyuki Kato, Kenzo Yasui, Takashi Hirai, Yukihide Kanemitsu and Koji Komori
Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

2. Staging と手術適応

表 1 肝転移切除後の予後因子³⁾

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	3. 肝転移切除後の予後因子：手術因子 断端陽性 tw < 10mm 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 (H3) 腫瘍最大径 衛星病変あり 肝転移進展因子：門脈腫瘍血栓, 肝静脈腫瘍血栓, 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 CA19-9 高値

表 2 大腸癌肝転移に対する stage 分類・score 分類の報告

発表者	予後規定因子
Gayowsky ら ¹¹⁾	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 ¹²⁾	肝転移個数, 腫瘍局在, 腫瘍の肝占拠率
初瀬ら ¹³⁾	原発巣の budding, 深達度, 同時 / 異時
Nordlinger ら ¹⁴⁾	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 ¹⁵⁾	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 ¹⁶⁾	原発巣 budding, リンパ節転移, 肝転移個数, 無病期間

認める H₂ 39.2%, 両葉に 5 個以上の転移を認める 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。

占拠部位よりは転移個数の方が予後に影響する。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。一般に単発例が多発例よりも予後がよいが, 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。Sasson ら¹⁰⁾ は転移個数が多いものでは肝切除断端距離 (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。

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。

IV. 大腸癌肝転移の stage 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。切除不能肝転移例に対しては肝凝固療法や肝動注療法が行われるがそれぞれの適応に関しては統一した見解がない。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

	H ₁	H ₂	H ₃
N ₀	A	B	C
N ₁			
N ₂	B		
N ₃			
M (+)			

予後規定因子：肝転移因子

H₁=肝転移4個以下&最大径5cm以下

H₂=H₁, H₃以外

H₃=肝転移5個以上&最大径5cmを越える

M：遠隔転移

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1 大腸癌肝転移 stage 分類¹⁷⁾

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 stage 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、前に述べたように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。今までも Gayowsky ら¹¹⁾, Doci ら¹²⁾, 初瀬ら¹³⁾の stage 分類や Nordlinger ら¹⁴⁾, Fong ら¹⁵⁾, 上野ら¹⁶⁾の score 分類などが提唱されているが(表2)、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。

研究班では5年生存率が得られる最新の症例を対象として10程の stage 分類案を検討したが、stage を構成する因子が日常臨床で得られて普遍性があるものものを採り上げた最終案を作成しガイドラインに載せた¹⁷⁾(図1, 表3)。本分類は、肝転移症例は各 stage

表3 Stage 分類による症例分布と5年生存率

	stage A	B	C
全症例 (473 例)	50.3% (191 例)	24.5% (161 例)	6.7% (121 例)
肝切除例 (378 例)	52.9% (177 例)	29.6% (121 例)	10.4% (80 例)
非切除例 (95 例)	14.3% (14 例)	7.7% (40 例)	0% (41 例)

に適度に分布し、肝転移切除例、非切除例ともにそれぞれの stage が予後を良く反映していて現在の肝転移治療例の stage 分類として適切である。

V. 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良いこと、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切除断端距離(tw)が10mm以上切除できることが手術の standard criteria とされてきた。肝転移症例の内、切除可能なものは25~50%とされる⁴⁾。転移部位、すなわち片葉か両葉かは適応基準に入っていない。

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

再発時期は、原発巣と同時に肝転移が存在した同時性あるいは1年以内に再発した症例の予後は不良とされるが、差がないとする報告もある。

同時性肝転移に対しては、同時に行うと微小転移を診断できないことがあるので先ず原発巣を切除して、隠れた転移巣が明らかになる3カ月ほど待つて肝切除を行う意見と、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や肝切除の時期を逃すことを危惧して原発巣と同時に切除する意見とがある。

2. 他臓器転移

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。他臓器転移があつ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。

3. 切除断端距離 (tw)

切除断端に癌が露出しているもの予後は不良である。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、1cm 以上の tw を確保する必要があるとされてきた。一方、切除断端から 1cm 以上離れて微小転移巣が存在することは殆どないので 1cm 以上の tw は必要がないとする意見もある。

4. 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。

系統切除は、3cm 以上の転移巣では衛星病変や肝転移進展因子が 40% 以上、6cm を越えると 60% にも出現するが系統切除はこれらを一括して切除することを目的とし、一方部分切除は残肝量を多くして再肝切除に備えるというものである。

5. 肝所属リンパ節郭清

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、一般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。Elias ら¹⁸⁾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。研究班の転移陽性 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。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が、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。

VI. おわりに

症例を前期と後期で分けて分析した報告¹⁹⁾²⁰⁾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の画像診断が進歩し、術中超音波検査による確実な進行度診断ができるようになったこと、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% に見られて⁷⁾、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。

肝転移に対する現在の治療法の成績を評価できる

stage 分類を使用することで、個々の肝転移症例の適切な治療方針を立てること、治療後の予後予測が可能となった。今後、共通の stage 分類の下に研究成果を発表し、討論して問題点が解決されることを望む。

文 献

- 1) 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.
- 2) Ravikumar TS, Gallos G: Resection of liver metastases; State of the art. *Oncology*, 16 : 1240—1260, 2002.
- 3) Penna C, Nordlinger B: Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin N Am*, 82 : 1075—1090, 2002.
- 4) 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, 癌と化学療法社, 東京, pp1645—1657, 1999.
- 5) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al.: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*, 19 : 59—71, 1995.
- 6) Rogers MS, McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement; a systematic review. *Br J Surg*, 87 : 1142—1155, 2000.
- 7) 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*, 46 : 46 (suppl) : S22—S31, 2003.
- 8) 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. 武藤徹一郎監修, 大腸疾患 NOW2004, 日本メディカルセンター, 東京, pp89—104, 2004.
- 9) Wanebo HJ, Chu QD, Vezzeridis MP, et al.: Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg*, 131 : 322—329, 1996.
- 10) Sasson AR, Sigurdson ER: Surgical treatment of liver metastases. *Semin Oncol*, 29 : 107—118, 2002.
- 11) Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al.: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer; Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*, 116 : 703—711, 1994.
- 12) Doci R, Gennari L, Bifnami P, et al.: One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection; analysis of prognostic determinations. *Br J Surg*, 78 : 797—801, 1991.
- 13) 初瀬一夫, 上野秀樹, 相原 司, 他: 大腸癌肝転移切除後に寄与する因子の確立とそれに基づく治療戦略. 日消外会誌, 34 : 1506—1511, 2001.
- 14) Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant j, et al.: Surgi-

2. Staging と手術適応

- cal resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cancer*, 77 : 1254—1262, 1996.
- 15) 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.
- 16) 上野秀樹, 橋口陽二郎, 望月英隆 : 治療法の選択. 早期大腸癌, 7 : 235—240, 2003.
- 17) 大腸癌研究会編 : 大腸癌治療ガイドライン ; 医師用 2005 年版. 金原出版, 東京, pp24—25, 2005.
- 18) Elias DM, Ouellet J : Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am*, 12 : 221—229, 2003.
- 19) Choti MA, Sitzmann JV, Tibuli NF, et al. : Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 235 : 759—766, 2002.
- 20) Ohlsson b, Stenram U, Tranberg K : Resection of colorectal liver metastases; 25-year experience. *World J Surg*, 22 : 268—277, 1998.

STAGING AND INDICATIONS FOR HEPATECTOMY IN HEPATIC METASTASES OF COLORECTAL CANCER

Tomoyuki Kato, Kenzo Yasui, Takashi Hirai, Yukihide Kanemitsu and Koji Komori
Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

Factors adversely affecting prognosis after hepatectomy for hepatic metastases include residual tumor, hepatic lymph node metastases, satellite metastases, extrahepatic metastases, four or more hepatic metastases, resection margins of less than 10mm, and carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 values higher than normal preoperatively and 1 month postoperatively.

As no significant differences were observed in terms of the H-number stipulated by the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, a new staging system based on the number of lymph node metastases from the primary lesion, the number of liver metastases number, and the size of metastatic tumors was developed. The proposed staging system appears to be useful in predicting the prognosis of patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer.

Favorable patient selection criteria for liver resection are : 1) medical fitness for hepatectomy ; 2) radical resection of the primary colorectal lesion ; 3) metastatic tumors anatomically confined within the liver allowing adequate preservation of the liver parenchyma ; 4) no signs of disseminated disease ; 5) no signs of hepatic lymph node metastases ; 6) four or fewer metastatic tumors ; and 7) resection margins of 10mm or greater. Unilobar or bilobar disease with multiple lesions is not a significant prognostic factor.

腫瘍進展の局在から見た直腸癌局所再発に対する外科的治療の効果

愛知県がんセンター中央病院消化器外科

三澤 一成 加藤 知行 金光 幸秀
小森 康司 平井 孝

原 著

腫瘍進展の局在から見た直腸癌局所再発に対する外科的治療の効果

愛知県がんセンター中央病院消化器外科

三澤 一成 加藤 知行 金光 幸秀
小森 康司 平井 孝

目的：直腸癌局所再発は、根治のためには外科的切除しかないが、その侵襲に見合った治療効果の得られない例も少なくない。術前の進展度別に当院での治療成績を解析し、外科的治療の意義を検討した。対象と方法：1981年から2002年に直腸癌局所再発に対し、治癒切除目的で手術が行われた84例を、術前画像診断から腫瘍進展の局在より、A群：再発腫瘍が内閉鎖筋、梨状筋に浸潤または接する、または第2以上の仙骨に接するもの、B群：第3以下の仙骨や、子宮、精嚢、膀胱などの骨盤内臓器に浸潤または接するもの、C群：吻合部周囲に限局するものの3群に分類。また、同時期に直腸癌局所再発病変の進展が高度であることを理由に非切除・手術非適応となった19例を非手術群として、治療成績を比較検討した。結果：治癒切除率は全例61.9%、A群31.8%、B群80.6%、C群81.3%。再発切除術後5年生存率は、全例30.0%、A群5.9%、B群32.7%、C群67.0%であった。術後局所再々発や遠隔転移について、A群で有意に早期に認められた。A群と非手術群の比較では、再発後生存期間に有意差を認めなかったが、局所再発から遠隔転移が起こるまでの期間は中央値でA群8.4か月、非手術群18.0か月と有意差を認めた。結論：A群では治癒切除率が低く、早期に局所再々発や遠隔転移を来し予後不良であった。今後、手術適応や術式、補助療法などの再検討が必要であろう。

緒 言

直腸癌局所再発は、本邦では側方リンパ節郭清^{1)~4)}、諸外国ではtotal mesorectal excision⁵⁾や補助放射線化学療法⁶⁾の普及により減少してきている。しかし、いったん局所再発を来すと、その治療には非常に難渋することが多い。

直腸癌局所再発に対する治療法として、放射線治療、化学療法などの非外科的治療の効果には限界があり^{7)~9)}、根治のためには外科的な完全切除しかない。しかし、骨盤内臓器全摘術など外科的治療の合併症率は極めて高く^{10)~12)}、治癒切除目的で手術しても非治癒切除となるものや、切除術後すぐに遠隔転移や局所再々発するものもあり、手術の侵襲に見合った治療効果の得られない症例も少なくない¹⁰⁾。悪性腫瘍の外科的治療、特にその侵襲

が大きい場合は、術前における病変の客観的な進展度評価と進展度ごとの治療効果の予測は不可欠であるが、直腸癌局所再発に対してはいずれも確立していない。

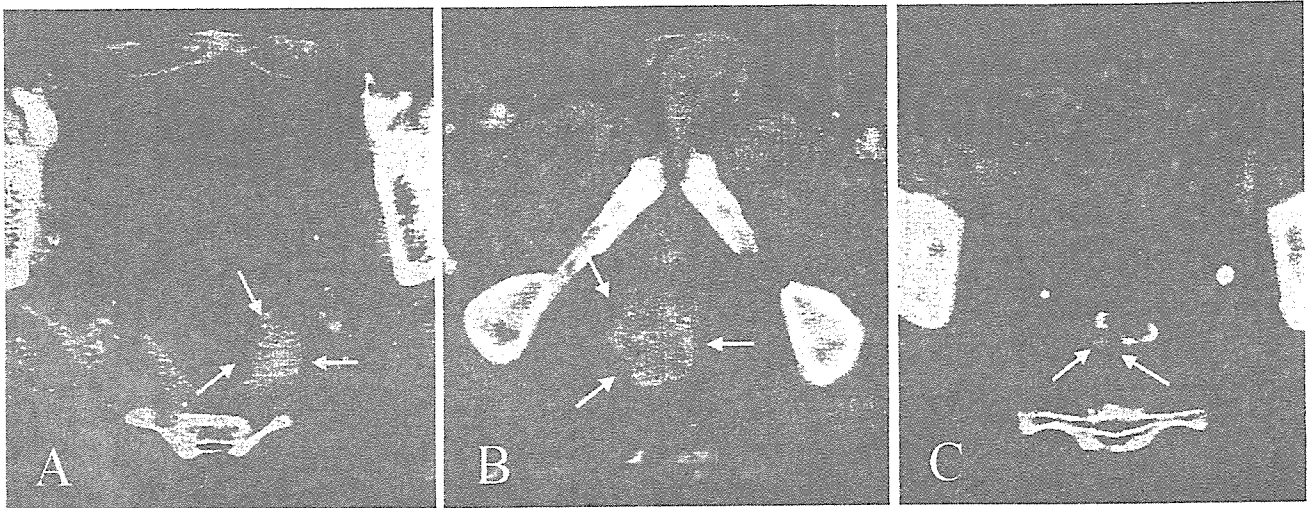
今回、当院での直腸癌局所再発に対する外科的治療の成績を解析し、術前の画像診断から再発腫瘍の進展部位をretrospectiveに3群に分類して、それぞれの群でどの程度の外科的治療効果が期待できるかを検討した。

対 象

1981年から2002年までに愛知県がんセンター中央病院消化器外科にて、直腸癌局所再発に対し治癒切除を目的として外科的治療が行われた84例(以下、手術群)、および、同時期に局所再発に対し、局所病変の進展が高度であることを理由に手術非適応となった19例(以下、非手術群)を対象とした。今回の検討では、再発機序にかかわらず骨盤内に発生したすべての直腸癌再発巣を対象

<2006年4月26日受理>別刷請求先：三澤 一成
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学
大学院医学系研究科消化器外科

Fig. 1 Abdominal CT images of patients who were classified into three groups based on the site or extent of local recurrence. (A) Group A: recurrent tumor after low anterior resection touched the left piriform muscle. (B) Group B: recurrent tumor after abdominoperineal resection invaded the prostate. (C) Group C: recurrent tumor was localized around the anastomosis after low anterior resection. (arrows indicate recurrent tumors)



とした。観察期間中央値は、手術群 23.4 か月 (0.2~209.0 か月)、非手術群 23.4 か月 (5.4~62.8 か月) で、全症例において治療後の経過、死因は確認できた。手術群の 84 例中、45 例 (53.6%) は初回手術が当院で、残り 39 例 (46.4%) が他施設で行われている。非手術群は全例初回手術が当院で行われた。

方 法

当院の直腸癌局所再発に対する手術適応は、遠隔転移がないか、あっても完全切除可能な肺または肝転移のみであり、局所の切除により腫瘍が根治的切除可能で、術後良好な QOL が期待できるもの、である。

再切除術式に関しては、腫瘍を露出しないように腫瘍周囲を健常な臓器で包み込んで切除する術式を原則とした。仙骨合併切除については根治性の点から第 2 仙骨下縁以下としており、第 2 以上の仙骨に直接浸潤があるものは手術非適応または非切除とした⁹⁾。

今回の調査にあたり、手術群の術前 CT, MRI を再検討して、画像上の局所再発病変の局在から、A 群: 再発腫瘍が内閉鎖筋、梨状筋に浸潤または接しているもの、または第 2 以上の仙骨に接しているもの、B 群: 第 3 以下の仙骨や、子宮、前立腺、精囊、膀胱などの骨盤内臓器に浸潤または接して

いるもの、C 群: 腫瘍が吻合部周囲に限局しているものの 3 群に分類した。臓器に接しているものは浸潤しているものと同様に扱った。各群に分類された症例の CT 画像所見の例を Fig. 1 に示す。

生存期間の検討に際して、手術群については、局所再発切除時を開始、死亡または最終生存確認日を終了とした。非手術群の症例、およびそれらと比較検討する場合については、局所再発確認日を開始とした。

再切除後の局所再々発や遠隔転移の発現日については、術後観察期間に CT, MRI, PET などの画像診断で確認された時点とした。CEA などの腫瘍マーカーの上昇だけでは、再々発として扱わなかった。死亡時まで局所再々発や遠隔転移が確認されなかった場合は、死亡時点での打ち切りとして扱った。

統計学的有意差は Kruskal-Wallis test, Chi-square test を用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。また、生存率は Kaplan-Meier 法にて計算、生存曲線の比較は log-rank test にて行った。統計学的分析は Stat View J 5.5, S-PLUS 2000 にて行った。

結 果

(1) 切除例の成績

手術症例 84 例の内訳は、男性 48 例、女性 36 例、手術時平均年齢 56.5 歳 (36~78 歳) であった。

Table 1 Clinical characteristics of primary lesion of 84 operated patients

	No. of patients (%)
Tumor location *	
Rs	18 (21.4)
Ra	20 (23.8)
Rb	39 (46.4)
unknown	7 (8.3)
Surgical procedure for primary lesion	
Anterior resection	50 (59.5)
Abdominoperineal resection	27 (32.1)
Hartmann's operation	3 (3.6)
Trans-sacral/anal resection	4 (4.8)
Lateral lymph node dissection	
yes	25 (29.8)
no	47 (56.0)
unknown	12 (14.3)
Pathology of primary lesion	
Well differentiated	19 (22.6)
Moderate differentiated	52 (61.9)
Mucinous or poorly differentiated	3 (3.6)
unknown	10 (11.9)
Extent of primary tumor **	
Tis	2 (2.4)
T1	3 (3.6)
T2	18 (21.4)
T3	42 (50.0)
T4	15 (17.9)
unknown	4 (4.8)
Number of metastatic lymph nodes	
0	34 (40.5)
1-3	19 (22.6)
4 <	17 (20.2)
unknown	14 (16.7)
Lymph node metastasis *	
n0	34 (40.5)
n1	26 (31.4)
n2	14 (16.7)
n3	4 (4.8)
unknown	6 (7.1)

* Japanese Classification of Colorectal Carcinoma

** TMN classification (UICC)

原発巣の腫瘍占居部位、初回術式、原発巣の病理所見を Table 1 に示す。原発腫瘍深達度が Tis であった 2 症例については、初回手術として経肛門粘膜切除、経仙骨直腸部分切除が施行されていた。

局所再発切除の術式の内訳は、仙骨合併骨盤内臓器全摘術が 13 例 (15.5%)、仙骨合併直腸切断術、または仙骨合併後方骨盤内臓器全摘術が 14 例 (16.7%)、骨盤内臓器全摘術が 14 例 (16.7%)、直腸切断術または後方骨盤内臓器全摘術が 16 例 (19.0%)、低位前方切除術が 10 例 (11.9%)、Hartmann 手術が 8 例 (9.5%)、局所切除術が 8 例 (9.5%)、単開腹が 1 例 (1.2%) であった。単開腹の 1 例は、骨盤内臓器全摘術予定で手術を開始したが、術中出血のコントロールができず、全身状

Table 2 Postoperative complications

	No. of patients
Operative death	1 (1.2)
Hospital death related to complications	4 (4.8)
Patients with postoperative complications	68 (81.0)
Pelvic abscess	28 (33.3)
Fistula	20 (23.8)
Bowel obstruction	19 (22.6)
Urinary disorder	18 (21.4)
Ileoureteral anastomotic leakage	9 (10.7)
Wound infection	6 (7.1)
Psychological disorder	4 (4.8)
Bowel anastomotic leakage	3 (3.6)

Values in parentheses are percentage.

Fig. 2 Survival after resection for local recurrence in patients underwent curative surgery (n = 84). MST : median survival time.

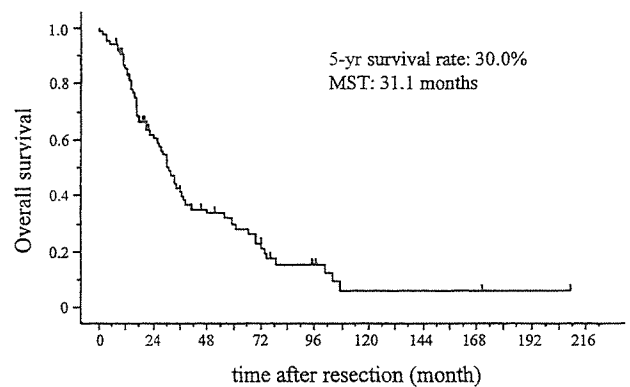
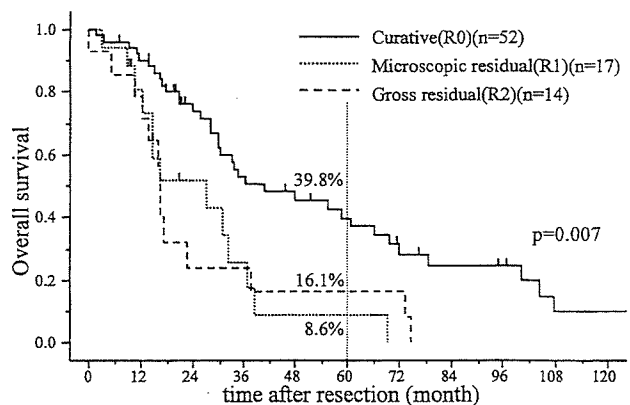


Fig. 3 Survival after resection according to the curability of resection for local recurrence.



態が悪化したため、手術を途中で中止した症例である。

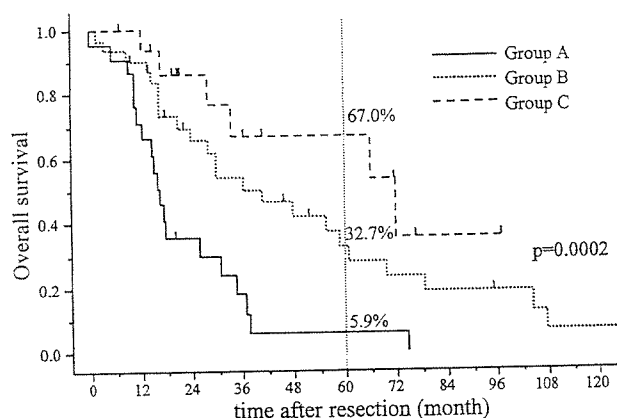
術死 (術後 30 日以内死亡) は前述の単開腹の 1 名 (1.2%) である。手術後合併症は 68 例 (81.0%) に認められ、合併症が原因で在院中に死亡した例が 4 例 (4.8%) で (Table 2)、死因は 4 例とも骨

Table 3 Operative findings of three groups based on the site or extent of local recurrence in the preoperative imaging studies

	Group A	Group B	Group C	p-value
No. of patients	22	31	16	
Curative resection (R0)	7 (31.8%)	25 (80.6%)	13 (81.3%)	0.0004
Non-curative resection	15 (68.2%)	6 (19.4%)	3 (18.8%)	
Microscopic residual (R1)	7 (31.8%)	3 (9.7%)	2 (12.5%)	
Gross residual (R2)	8 (36.4%)	3 (9.7%)	1 (6.3%)	
Bleeding (l)*	3.2 (0.2-17.4)	3.9 (0.02-22.0)	0.9 (0-6.7)	0.009
Operative time (minute)*	580 (115-860)	561 (32-850)	349 (40-675)	0.003

* values are median (range)

Fig. 4 Survival after resection according to the site of local recurrence.



盤内膿瘍による敗血症であった。手術時間の中央値は480分(32~860)、出血量の中央値は2,700 ml(0~24,300)であった。

全手術症例84例の1年, 3年, 5年生存率, 50%生存期間はそれぞれ85.4%, 42.7%, 30.0%, 31.1か月であった(Fig. 2)。切除例中, 病理組織学的に断端陰性で治癒切除であったもの(以下, R0群)は52例(61.9%), 非治癒切除となった症例は31例(36.9%)(不明1名)であった。非治癒切除症例のうち, 肉眼的には治癒切除と判断したが術後の病理学的検索で断端陽性であった症例(以下, R1群)は17例(20.2%), 肉眼的に腫瘍が遺残している症例(以下, R2群)は14例(16.7%)であった。R0群, R1群, R2群の5年生存率は, それぞれ39.8%, 8.6%, 16.1%であり, R0群で予後良好であったが, R1群とR2群の間では予後に差がなかった(Fig. 3)。

術前の画像を再評価して腫瘍の局在を3群に分類した。84例中69例で術前画像の評価が十分に行え, A群は22例, B群は31例, C群は16例で

あった。

治癒切除率は, B群80.6%, C群81.3%に比べ, A群で31.8%と有意に低率であった($p=0.0004$)(Table 3)。非治癒切除の理由は, A群で再発腫瘍切除不能が1例, 再発腫瘍の一部遺残が14例(遺残場所<重複あり>: 仙骨前面6例, 腸骨動脈周囲3例, 転移リンパ節3例, 閉鎖筋・梨状筋部2例, 部位詳細不明3例)であった。B群で再発腫瘍の一部遺残が4例(遺残場所: 梨状筋部1例, 内腸骨動脈周囲1例, 仙骨背面皮下1例, 部位詳細不明1例), 腹膜播種遺残, 傍大動脈転移リンパ節遺残がそれぞれ1例。C群で再発腫瘍の一部遺残が2例(遺残場所: 転移リンパ節1例, 腫瘍剥離部1例), 腹膜播種遺残が1例であった。

各群の術中出血量, 手術時間をTable 3に示す。C群では他の群に比べ有意に手術時間が短く, 出血量も少なかった。5年生存率は, A群5.9%, B群32.7%, C群67.0%で, A群の予後が最も不良であった($p=0.0002$)(Fig. 4)。

進展部位ごとに, 治癒切除例(R0群)と非治癒切除例(R1+R2群)の生存率を比較した(Fig. 5)。A群では, R0群とR1+R2群の間に生存率の差はなく, いずれも予後不良であった($p=0.91$)。B群ではR0群が有意に予後良好であった($p<0.0001$)。C群ではR1+R2群が3例と少数で有意差は認められなかったが, R0群で予後良好な傾向にあった。

(2) 局所再発切除術後の局所再々発について

局所再々発については, 肉眼的治癒切除例のみ(R0群およびR1群)を対象として検討した。腫瘍進展部位ごとの局所再々発曲線を示す(Fig. 6)。A群, B群, C群の順に有意に早期に高率に局所再々発を来していた($p<0.0001$)。各群でR0群とR1

Fig. 5 Survival after resection in patients who underwent curative or non-curative resection in each of three groups.

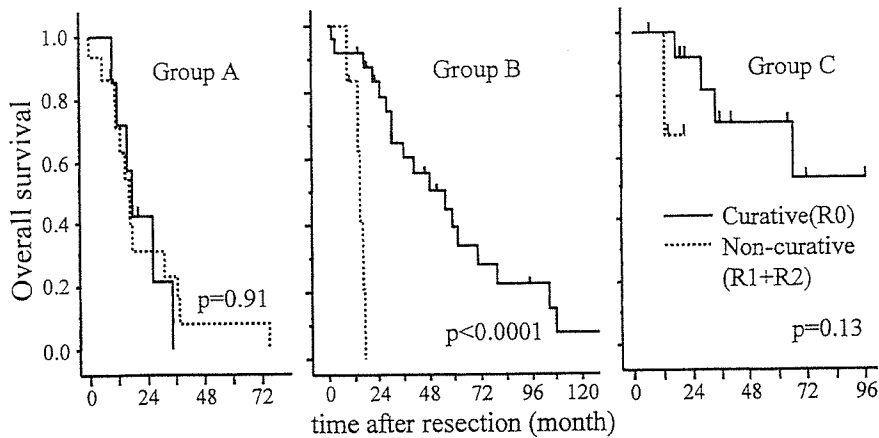
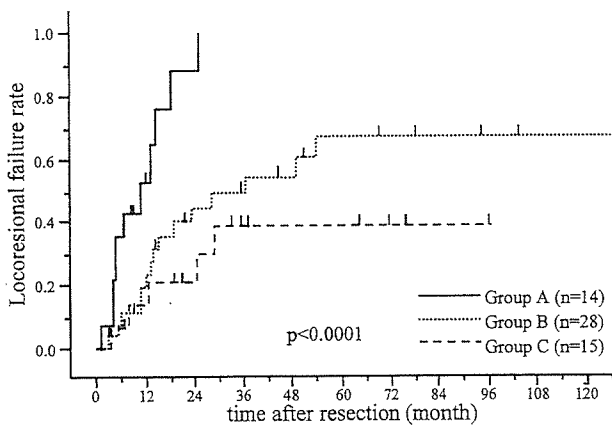


Fig. 6 Locoregional failure after resection according to the site of local recurrences. (The patients who underwent gross residual resection were excluded.)



群を比較した(Fig. 7). B, C群では, R0群の局所再々発率が有意に低かった. しかし, A群ではR0群とR1群の間に有意な差を認めず, いずれも2年以内にほぼ全例で局所再々発を来していた.

(3) 局所再発切除術後の遠隔転移について

腫瘍進展部位別の遠隔転移曲線を示す(Fig. 8). 手術の時点で遠隔転移を有するもの, 手術時に遠隔転移が発見されたものは, 検討から除外した. B, C群で遠隔転移を認めたものは半数以下であるのに対し, A群では8割以上の患者に遠隔転移を認めた ($p < 0.0001$). A群の再発期間中央値は6.7か月であった.

(4) 非手術群の成績

直腸癌局所再発後に行われた非外科的治療の内訳を, 切除例の中で最も成績の悪かったA群と比較して示す (Table 4). A群に対する非外科的治療としては, 再切除術後の補助療法および再々発病変に対する治療を含んでいる. 両群とも全員が何らかの非外科的治療を受けており, 手術以外の治療法に関して両群間に差は認めなかった.

非手術群とA群の局所再発後生存曲線を示す (Fig. 9). 局所再発後5年生存率, 50%生存期間は, A群で5.9%, 18.9か月, 非手術群で12.6%, 23.4か月であった. 非手術群で長期生存の傾向にあったが有意差はなかった ($p = 0.35$). 局所再発から遠隔転移までの期間は中央値でA群8.4か月, 非手術群18.0か月と, 有意にA群で短かった ($p = 0.034$) (Fig. 10). 局所再発診断後の初遠隔転移部位は, A群では肺, 肝, 骨, リンパ節の順に頻度が高かった. 非手術群では肺転移の次にリンパ節転移が高頻度で, 肝, 腹膜, 骨転移と続いた.

考 察

直腸癌の局所再発は, 比較的頻度の高い再発形式である⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾. その診断は難しく, 有効な治療法も限られているため, 治療に難渋することが多い.

局所再発に対する外科的治療としては, かつて会陰より腫瘍を切除する術式が行われたが, その遠隔成績は悲惨なものであった. しかし, Waneboら¹⁵⁾が1981年に仙骨合併切除を報告して以来, 外科的拡大手術による長期生存の報告や遠隔成績の報告もみられるようになってきた^{10)11)16)~20)}.

Fig. 7 Locoregional failure after resection in patients who underwent curative or microscopic residual resection in each of three groups.

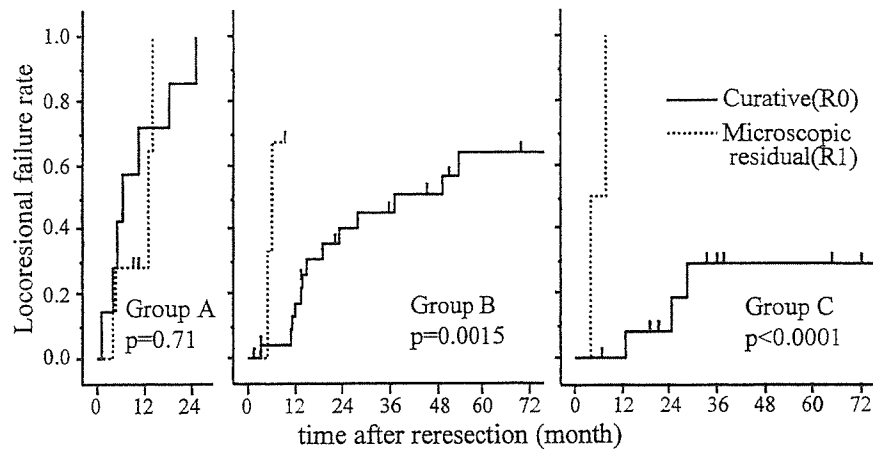
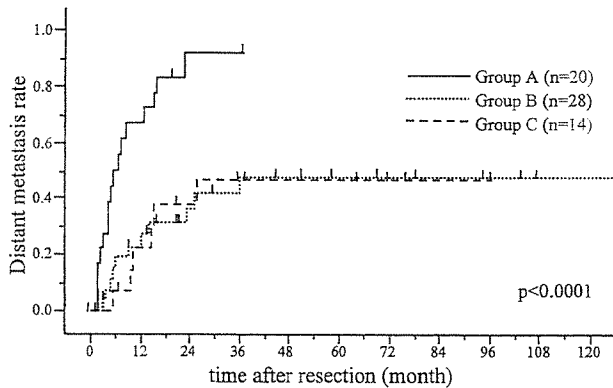


Fig. 8 Distant metastasis after resection according to the site of local recurrences.



当施設では、治癒切除が期待できる直腸癌局所再発症例に対し、1981年より積極的に外科的治療を行っている。その成績は治癒切除率61.9%、全切除例の5年生存率30.0%、治癒切除例の5年生存率39.8%であった。1983年～2005年で医学中央雑誌およびPubMedにて「直腸癌 (rectal cancer)」「局所再発 (local recurrence)」「外科手術 (surgery)」をKey wordに検索した文献、および関連文献からは、全切除例の5年生存率21%～34%^{10)17)21)～25)}、治癒切除例に限れば5年生存率37%～48%²¹⁾²³⁾²⁶⁾と報告されており、当院の成績は遜色ないものであった。

一方、非治癒切除例では5年生存率12.7%、50%生存期間は約17か月と不良で、非切除例と差がなく、R1群とR2群の間にも予後の差はなかった。

局所再発に対する外科的治療は過大な侵襲を伴い、術後合併症も極めて高率^{10)～12)27)}で、術後の肉体的、精神的制限も非常に多いため、その手術適応決定は慎重に行われるべきであり、少なくとも術前に腫瘍の完全切除が期待できるような症例でなければ手術は行うべきではないと考えている⁹⁾¹⁶⁾。

しかし、実際には術前画像診断で切除可能と判断され、治癒切除目的で手術を行ったにもかかわらず、約38%の症例で肉眼的あるいは組織学的に非治癒切除となった。諸家の報告では、定義に若干の違いはあるが、非治癒切除率35%～55%²³⁾²⁸⁾²⁹⁾とされており、いずれも決して低いとはいえない数字である。

高い非治癒切除率は、治癒切除可能かどうかの術前評価が不正確であることを意味している。術前の客観的な進展度の評価方法が確立していないこと、個々の症例にどれくらいの成績が期待できるかが術前に予測できないことは、現在の直腸癌局所再発の治療における大きな問題である。直腸癌局所再発の病態はさまざまで、比較的外科的治療成績の良い吻合部局所再発から、仙骨合併切除をしないと切除できない局所再発までを包含している。大半の遠隔成績の報告は、さまざまな進展度、さまざまな切除術式の症例をまとめて評価したものである。そのため、局所再発に対する外科的治療成績が仮に5年生存率30%であるとしても、すべての症例にその成績が期待できるわけで