

2. 六君子湯

六君子湯は蒼朮、大棗、人參、陳皮、半夏、甘草、茯苓、生姜という8種の生薬で構成され、消化不良や食欲不振などの上腹部不定愁訴を緩和するとされている。主成分の人参は胃排出促進などの消化管運動亢進作用を持つとされ、胃炎、消化不良、食欲不振、胃痛、嘔吐などに適応される。

実験的検討では粘液亢進作用や、一酸化窒素を介する胃粘膜保護作用が報告され、臨床試験において胃の受容機能不全の改善や胃粘膜血流増加作用、さらに一酸化窒素の前駆物質である L-arginin 含有による胃排出促進作用が報告されている。消化器手術領域においては胃切除術後の消化器症状の改善や胃切除術後逆流性食道炎に対する治療および予防効果が報告されている¹²⁾。

1) 胃切除術後の消化器症状の改善

胃切除術後には食事摂取量減少や消化管ホルモン分泌動態の変化がもたらす体重減少をはじめとして、小胃症状や下痢、逆流性食道炎による胸やけなどの多くの愁訴が古くから問題となってきた。六君子湯の持つ消化管運動亢進作用、胃粘膜血流増加作用、グレリン分泌による食欲増進作用によりこれらの症状改善をきたすことが期待される。胃切除術後に悪心、嘔吐、げっぷ、食欲不振などの消化器症状を訴えた症例に六君子湯を投与すると症状の改善がみられ、とくに肥満度がやせ、体表面積が小さい、胃癌全摘症例に高い効果がみられたと報告されている¹³⁾。また、胃切除術後の逆流性食道炎に対しても六君子湯投与が治療および予防に有効であることが示されている。

2) 機能温存胃手術との併用効果

幽門側胃切除術後に生じるダンピング症候群を防止するため、幽門輪を温存して胃切除術が行われる場合がある。本術式を行った場合、術後の胃内うっ滞が問題となるが、六君子湯を投与することで胃内容物排出亢進作用を示し、とくに消化管排出シンチグラムでは固形物の胃内うっ滞が改善する¹⁴⁾。

II. 肝胆脾手術の術後障害に対する漢方治療

1. 大建中湯

消化管手術後のみならず、最近では肝胆脾手術後においてもその有用性が報告されるようになった。Kaiho ら¹⁵⁾は、肝切除例を対象に大建中湯(15 g/日, n=27)とラクツロース(48 g/日, n=31)との投与比較試験を行った。その結果、大建中湯投与群はラクツロース投与群と比較して有意に術後血中アンモニア濃度を低下させるだけでなく、術後排ガス期間の短縮をも認めた。したがって肝切除術後肝障害の予防という観点からも大建中湯の術後早期投与が有用である可能性があるとして報告している。また、「肝癌切除術施行後の消化管機能異常に対する大建中湯の臨床的効果」に関する多施設二重盲検群間比較試験が現在進行中であり、さらなるエビデンスの蓄積が期待される。

1) 門脈血流増強作用

われわれは大建中湯の腸管血流増加作用に着目し、ヒトの門脈血流に対する影響について超音波ドプラー法を用いて検討した。健常人では投与後早期(30分以内)に門脈流速、門脈血流ともに非投与群と比較し有意に増加した(図3)¹⁶⁾。また門脈血流の増加は投与後早期から認められるという結果から大建中湯の門脈血流増加作用は腸管神経系を介した反応によるものと考えられた。肝硬変症例では門脈血流量は投与後早期(30分以内)から有意に増加したものの門脈流速の変動は軽度であり(図3)、その理由として血管径の差、とくに肝においては肝臓の硬さ(類洞の拡張作用)が関与している可能性があるとして推察している。また肝への神経伝達系が分断されている生体肝移植症例においても門脈流速、門脈血流ともに投与前値と比較して有意に増加することを確認したが、肝硬変症例と同様に比較的軽度で緩徐な反応であったことは、この仮説を支持するものと思われる。さらに注目すべき点は門脈血流の増加が認められるにもかかわらず門脈圧には有意な変動を認めないことである。門脈圧や肝類洞構造への作用については、

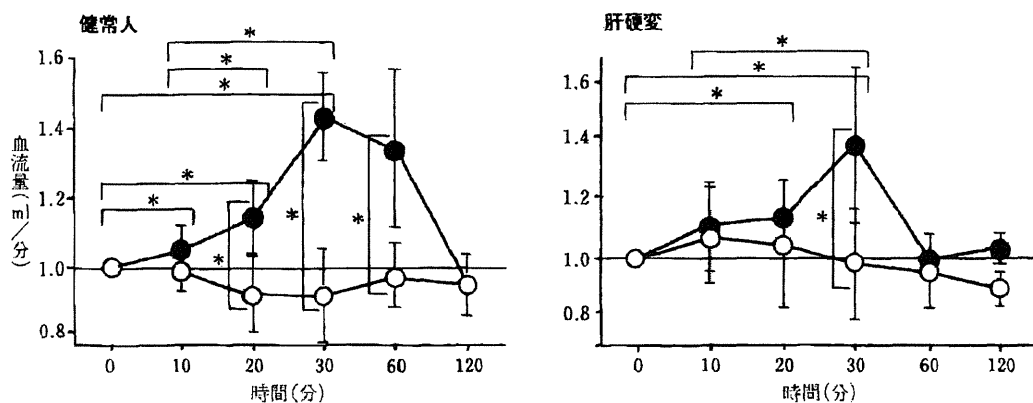


図3 大建中湯の肝血流に対する効果(文献16より改変)
*P<0.05 ○: 対照群, ●: 大建中湯群

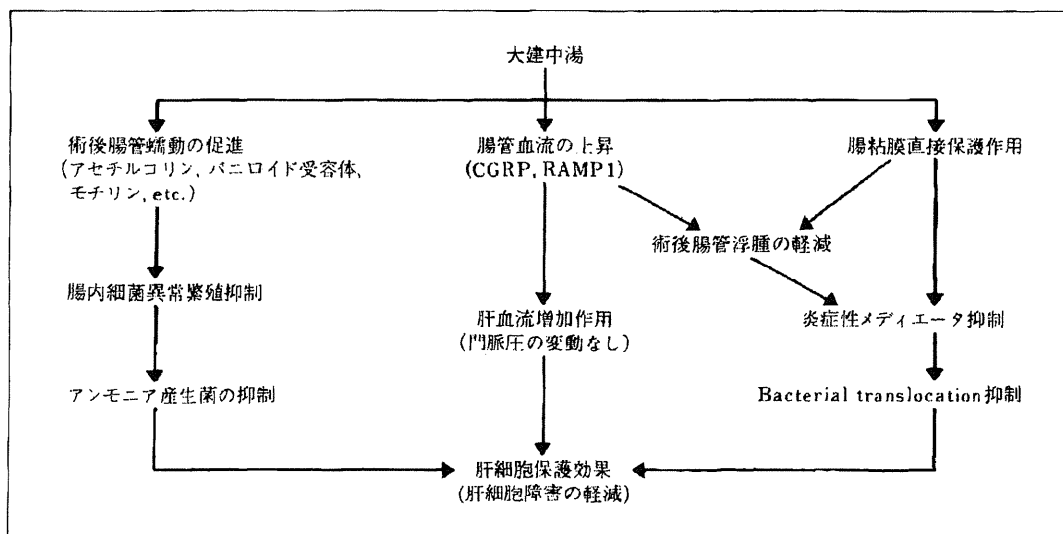


図4 大建中湯の作用機序

今後さらなる機序の解明が必要であるが、少なくとも大建中湯の肝疾患に対する適用拡大への可能性がある。

2) 肝保護作用

われわれが推察している大建中湯の肝保護効果の作用機序について図4に示す。大建中湯投与により術後排ガスまでの期間短縮、高アンモニア血症の改善、抗炎症反応の抑制、肝血流増加などの消化器手術急性期における効果が確認された。今

後さらに作用機序が解明されることで、とくに肝胆膵外科領域において慢性期・急性期を問わず新たな展開が期待されている。

2. 茵陳蒿湯

茵陳蒿湯は茵陳蒿、山梔子、大黃の3つの生薬からなる漢方で、適応疾患として胆汁うっ滞、肝硬変、黄疸、腹水などがあげられ、中でも黄疸に対する有用性が古くから知られている。

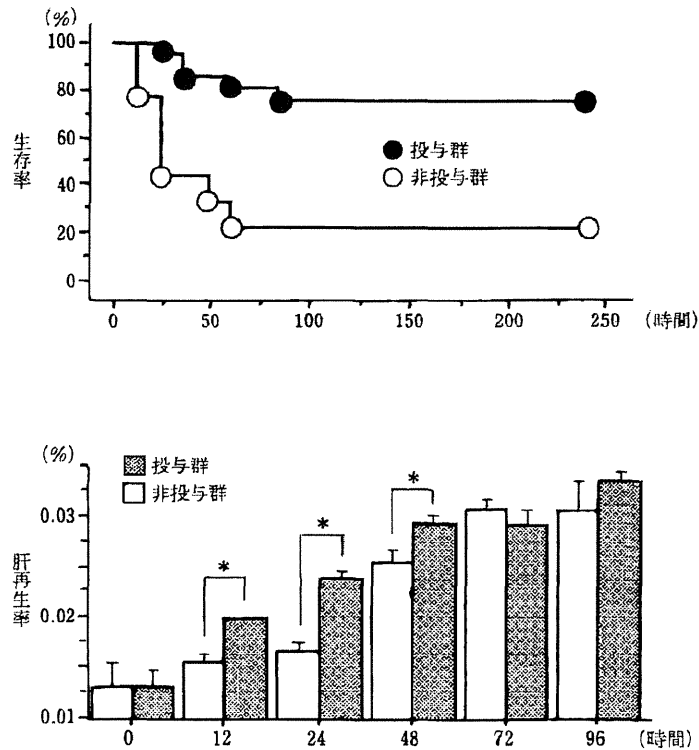


図5 茵陳蒿湯の肝再生促進効果(文献18より改変)

*P<0.05

その作用機序は茵陳蒿に含まれる 6, 7-dimethylscutellin や山梔子に含まれる geniposide による利胆効果と考えられている。geniposide の利胆効果はその活性体である genipin によるもので、胆管細胞膜に存在してビリルビントランスポーターとして重要な役割を果たす MRP2 などの機能促進による¹⁷⁾。

実際の茵陳蒿湯の臨床における使用例としては重症急性肝炎、肝内胆汁うっ滞・黄疸、原発性胆汁性肝硬変、胆道閉鎖症、さらに術後肝障害などに対し有用であると報告され、慢性・急性期ともに黄疸以外の病態においてもその効果が期待される。

大量肝切除術後肝再生に対する効果

肝臓外科領域において、大量肝切除後の肝不全は深刻な合併症の一つである。また生体移植後肝不全の発生にはグラフトサイズが重要な因子であ

り、過小グラフト症候群の克服は重要な課題である。

われわれは茵陳蒿湯の大量肝切除術後肝障害に対する効果についてラット実験モデルにおける検討を行ったところ茵陳蒿湯投与により大量肝切除術後生存率の改善とともに肝再生率の上昇(図5)、肝障害軽減作用を認めた。また肝細胞保護効果を有する Hemoxygenase-1 (HO-1) の誘導とともに肝繊維化や炎症誘導メディエータである肝星細胞(α -SMA)の抑制効果も確認した(図6)。さらに microarray による解析では、茵陳蒿湯の投与により肝保護効果を有する Heat shock protein family や肝再生促進因子である Folliatatin の発現増強とともに炎症性メディエータである TNF family の発現抑制を確認した。これらの検討結果から茵陳蒿湯は、肝切除術後急性期においても肝保護効果のみならず抗炎症効果を有し術後

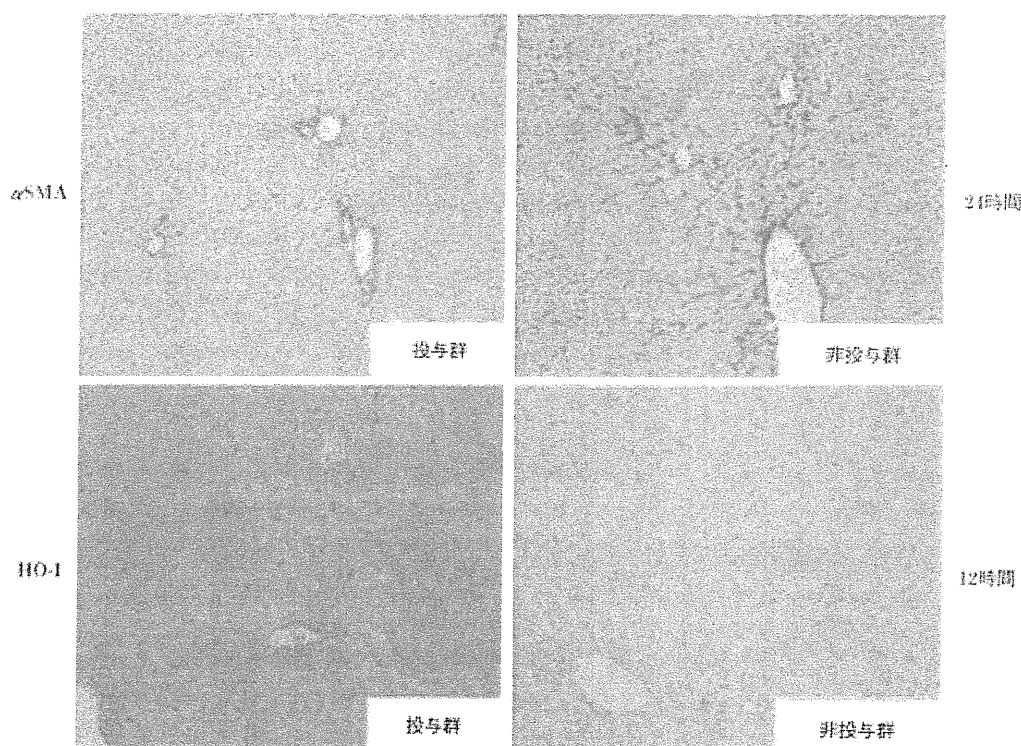


図6 大量肝切除に対する茵陳蒿湯の効果(文献18より改変)
 α SMA: α smooth muscle actin HO-1: Heme oxygenase-1

肝不全を防止することが確認された¹⁹⁾。これらの知見を考慮すると術前術後を含めた急性期肝疾患への応用への期待が今後さらに高まるといえる。とくに大量肝切除術後は肝再生に伴う黄疸の遷延化が認められることがあるが、黄疸の改善だけでなく肝保護効果さらには抗炎症効果も得ることができ術後肝不全の防止に繋がると考えている。

3. 六君子湯

膵頭十二指腸切除術腹部不定愁訴に対する効果

上述のごとく消化管手術、とくに胃切除後における六君子湯の効果はすでに確認されている。われわれはその胃内容うっ滞の改善効果に着目し、膵頭十二指腸切除術後における遅延性胃内容停滯(delayed gastric empty: DGE)に対する六君子湯の有用性について検討した。投与前後の活性化グレリン値とともに、消化器疾患のQOL評価には消化器症状全般について患者のQOLを評価す

る Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) を用いスコア変化を検討した。GSRSは15の質問に対する回答から酸逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘の5つの消化器症状のサブグループに分類し、患者のQOLを測定するものである。活性化グレリンは、投与前は9例すべてが検出限界以下であったのに対し投与後は4例で検出可能な値まで上昇しており、さらにGSRSスコアの有意な改善も認め、六君子湯のDGEに対する有用性が示唆された(図7)。

おわりに

消化器外科領域における術後障害に対する漢方治療の応用において、とくに有用と考えられる大建中湯、茵陳蒿湯、六君子湯を中心に概説した。今後も基礎的・臨床的研究が進むにつれて、さらに適応疾患が拡大することが予想される。最近では漢方医学がこれらのエビデンスをもとに医学教

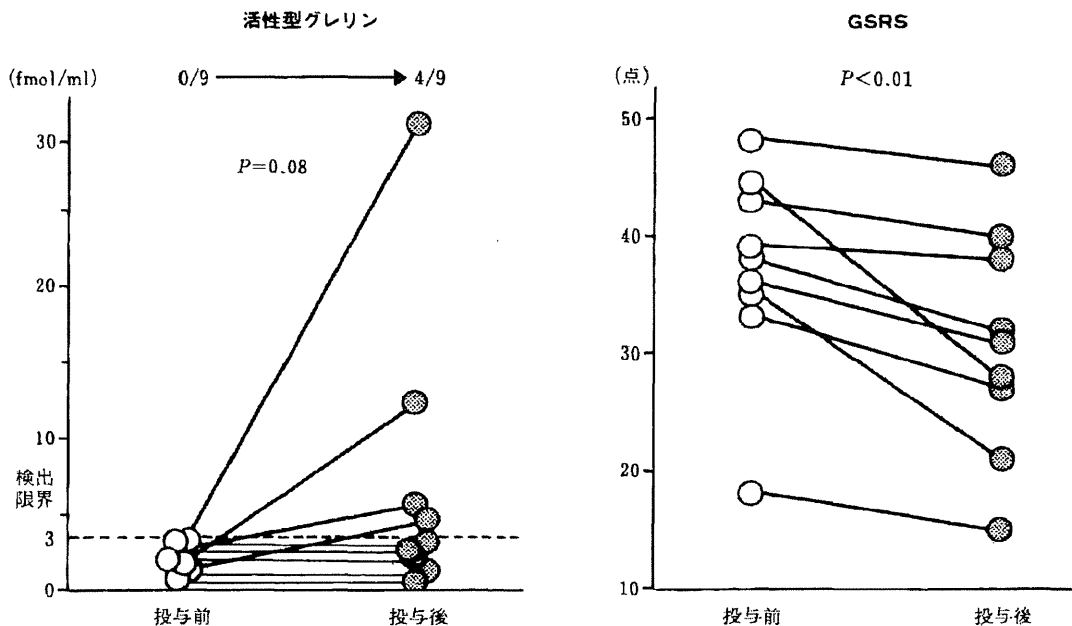


図7 膵頭十二指腸切除術後の消化器症状に対する六君子湯の投与効果

育にも導入され、今後の医学・医療において必須のものとなりつつある。そのような中で慢性期代

替医療と言われた漢方医療を積極的に外科医療に導入していくことはまさに自然な流れといえる。

文 献

- 1) Kono T, Kanematsu T, Kitajima M: Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines: is it time yet? *Surgery* 146: 837-840, 2009.
- 2) 佐々木 巖, 柴田 近: 大建中湯の消化管運動亢進作用とその機序. *Prog Med* 24: 1384-1387, 2004.
- 3) Murata P, Kase Y, Ishige A, et al: The herbal medicine Dai-kenchu-to and one of its active components [6]-shogaol increase intestinal blood flow in rats. *Life Sci* 70: 2061-2070, 2002.
- 4) 河野 透: 大建中湯の大腸腸管における CGRP 受容体を介する血流増加機序. *Prog Med* 26: 3230-3231, 2006.
- 5) Yoshikawa K, Kurita N, Higashijima J, et al: Kampo medicine "Dai-Kenchu-To" prevents bacterial translocation in rats. *Dig Dis Sci* 53: 1824-1831, 2008.
- 6) 杉山 貢: 術後癒着性イレウスに対する大建中湯の効果—多施設による検討— *Prog Med* 12: 1668-1672, 1992.
- 7) 古川良幸, 志賀由章, 羽生信義ほか: 大建中湯の消化管運動に対する作用と術後イレウスに対する有用性. *日消外科会誌* 28: 956-960, 1995.
- 8) 壁島康郎, 高橋洋子, 亀山哲章ほか: 大腸癌手術症例における大建中湯を用いた術後リハビリテーションの検討. *日消外科会誌* 38: 592-597, 2005.
- 9) 今津嘉宏, 渡辺賢治, 今井栄子ほか: 大腸癌手術における大建中湯の入院日数短縮効果について. *Prog Med* 24: 1398-1400, 2004.
- 10) Endo S, Nishida T, Nishikawa K, et al: Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal interposition. *Am J Surg* 192: 9-13, 2006.
- 11) Ohya T, Usui Y, Arai S, et al: Effect of Dai-Kenchu-to on Obstructive Bowel Disease in Children. *Am J Chin Med* 31: 129-135, 2003.
- 12) 水野修吾, 山際健太郎, 岩田 真ほか: 胃癌切除後の消化器症状に対するツムラ六君子湯の術後早期投与効果—逆流性食道炎を中心として—, *Prog Med* 21: 1366-1367, 2001.
- 13) 合地 明, 広瀬周平, 佐藤克明ほか: 胃切除術後の消化器症状に対する半夏瀉心湯, 六君子湯の効果. *日消外科会誌* 28: 961-965, 1995.
- 14) 西田俊朗: 胃切除術後の消化管機能に及ぼす六君子湯の効果. *Prog Med* 26: 3224-3225, 2006.
- 15) Kaiho T, Tanaka T, Tsuchiya S, et al: Effect of the herbal medicine Dai-kenchu-to for serum ammonia in hepatectomized patients. *Hepatogastroenterology* 52: 161-165, 2005.
- 16) Ogasawara T, Morine Y, Ikemoto T, et al: Influence of Dai-Kenchu-To (DKT) on human portal blood flow. *Hepatogastroenterology* 55: 574-577, 2008.
- 17) Shoda J, Miura T, Utsunomiya H, et al: Genipin enhances Mrp2 (Abcc2)-mediated bile formation and organic anion transport in rat liver. *Hepatology* 39: 167-178, 2004.
- 18) Ogasawara T, Morine Y, Ikemoto T, et al: Beneficial effects of Kampo medicine Inchin-ko-to on liver function and regeneration after hepatectomy in rats. *Hep Res* 38: 818-824, 2008.

特

集

消化器疾患と漢方

Gastrointestinal
Research

肝・胆・脾手術と漢方

森 大樹* 島田光生* 森根裕二*
居村 暁* 吉川幸造* 宇都宮徹*

Summary

最近、漢方薬剤は分子生物学的作用機序の解明とエビデンスの蓄積が著しく、その適応疾患の拡大が期待されている。当科では術後急性期において漢方薬剤を積極的に導入し、とくに肝疾患においては術直後から大建中湯と茵陳蒿湯を頻用している。大建中湯は肝切除術後高アンモニア血症の改善や門脈血流の増加、Bacterial translocation の抑制が見込まれ、茵陳蒿湯においては減黄効果とともに、肝切除術後の炎症反応の抑制や肝細胞保護効果、肝再生増強効果が期待される。さらに胆・脾疾患における幽門輪温存脾臓十二指腸切除術後の消化器症状に対しても、六君子湯を投与することで改善効果が認められている。今後、エビデンスの蓄積とともに漢方医療を積極的に外科医療に導入していくことも必要と思われる。

Key words

大建中湯 茵陳蒿湯 六君子湯 肝胆脾手術 漢方

はじめに

漢方はおもに内科的慢性疾患に使用されていたが、その理由の一つとして外科的治療概念の乏しい古代中国により体系化されてきたことがあげられる。また西洋医学と比較してその作用機序が明らかでなかったため慢性疾患における代替医療としての役割しか果たしてこなかったのが現状である。しかし、最近になり西洋医学の基礎的研究の手法を用いることによって、その臨床における有用性や分子生物学的な作用機序の解明が進み、今後さらに適応疾患の拡大が考えられる。

このようななかで外科医療における漢方の位置づけとして、現在までそのほとんどが手術により慢性化した病態などに応用されているのが実状であるが、今後、エビデンスの蓄積とともに術後を含めた急性期疾患においても、積極的に適用すべきであり、術後周術期を含んだ外科領域への適応拡大が期待される。

今回、肝・胆・脾疾患において重要と考え、実際の臨床の場で実践している大建中湯、茵陳蒿湯、六君子湯を中心に肝・胆・脾疾患への適用・応用とメカニズムについて概説する。

*MORI Hiroki, SHIMADA Mitsuo, MORINE Yuji, IMURA Satoru, YOSHIKAWA Kozo, UTSUNOMIYA Tohru/徳島大学外科

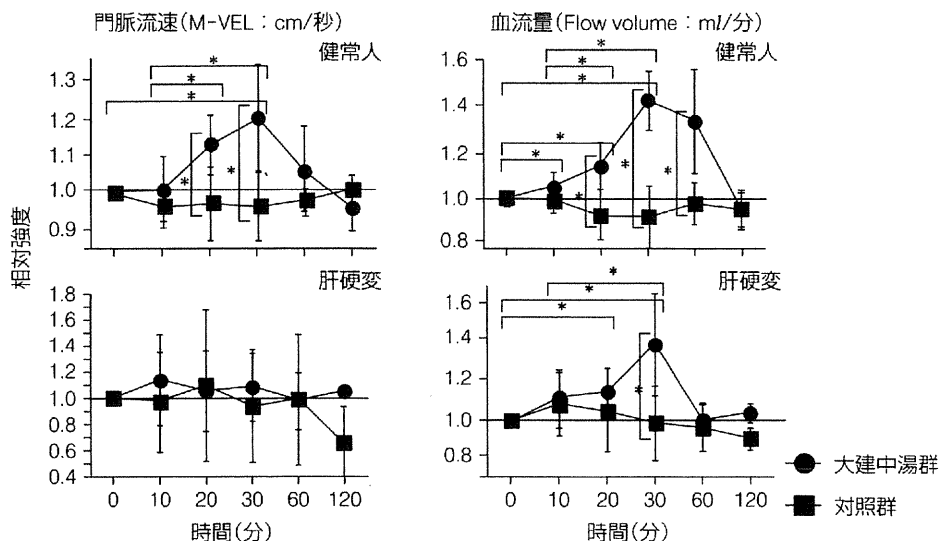


図 1. 大建中湯の肝血流に対する効果

* : $p < 0.05$

(Ogasawara T *et al.* 2008⁶⁾より引用)

1 大建中湯

大建中湯は乾姜、人參、山椒の3つの生薬に膠飴を加えた漢方で一般的には四肢や腹部の冷え、腹痛、腹部膨満、鼓腸に対して用いられ、実際の臨床の間では癒着性イレウスや麻痺性イレウス、過敏性腸症候群、クローン病など広く使用されている日本独自の漢方方剤である。

その作用機序は腸管運動亢進作用には筋層間神経叢におけるセロトニン受容体を介したアセチルコリン遊離作用、粘膜層におけるバニロイド受容体を介した直接作用、平滑筋層におけるモチリン分泌作用が関与し、平滑筋のなかにある血管神経叢に作用して腸管平滑筋を刺激する¹⁾。成分別にみると人參は腸管からの吸収の後、血流を介して消化管運動を亢進させ、山椒と乾姜は吸収後の血流を介さず腸管神経系に直接作用することから、投与後30分以内と早期にその効果を発揮する。また、投与部位から肛門側の消化管に対して効果を発揮する。外科的疾患における効果としては大腸癌開腹手術に対する術後投与による術後排ガス期間の短縮、イレウス発症率の減少、術後入院期

間の短縮や²⁾、肝切除術後の術后排ガス期間の短縮とともに術後血中アンモニア濃度の低下が報告されている³⁾。

1) 腸管血流増加作用

大建中湯の腹部の冷えの改善効果は腸管運動の亢進のみならず、腸管の血流を介した効果であり、動物実験において消化管内に存在するカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene related peptide: CGRP: 血管拡張因子) を介した作用や⁴⁾、さらにこの血流増加作用に CGRP のみならず RAMP1 (CGRP 受容体) の発現増加が関与していることも解明されている⁵⁾。

われわれも血流増加作用に着目し、ヒトの肝循環動態 (門脈血流) に対する影響について超音波ドプラー法を用いて検討したところ、健常人では投与後早期 (30 分以内) に門脈流速、門脈血流ともに非投与群と比較し有意に増加した (図 1)⁶⁾。また門脈血流の増加は投与後早期から認められるという結果から大建中湯の門脈血流増加作用は腸管神経系を介した反応によるものと考えられた。肝硬変症例では門脈血流量は投与後早期 (30 分以

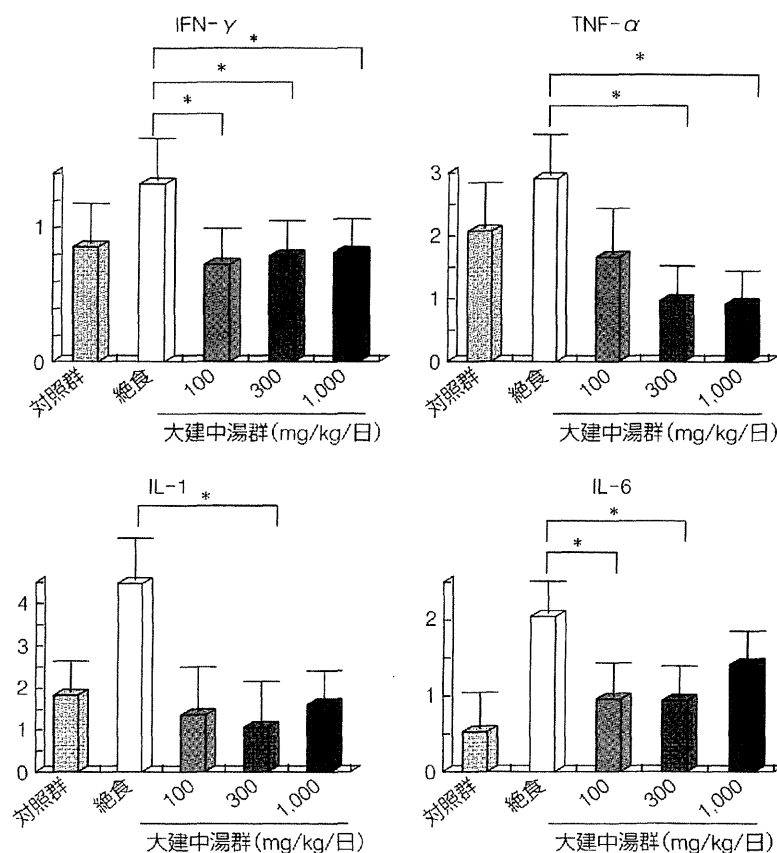


図 2. 大建中湯の炎症性サイトカイン抑制効果

* : $p < 0.05$

(Yoshikawa K *et al.* 2008⁷⁾より引用)

内) から有意に増加したものの門脈流速の変動は軽度であり (図 1), その理由として血管径の差, とくに肝においては肝臓の硬さ (類洞の拡張作用) が関与している可能性があると思われる。また肝への神経伝達系が分断されている生体肝移植症例においても門脈流速, 門脈血流ともに投与前値と比較して有意に増加することを確認したが, 肝硬変症例と同様に比較的軽度で緩徐な反応であったことは, この仮説を支持するものと思われる。さらに注目すべき点は門脈血流の増加が認められるにもかかわらず門脈圧には有意な変動を認めないことである。門脈圧や肝類洞構造への作用については, 今後更なる機序の解明が必要であるが, 少なくとも大建中湯の肝疾患に対す

る適応拡大への可能性がある。

2) 抗炎症作用

肝切除術施行後やイレウスが長期に及んだ場合に最も懸念される病態が bacterial translocation で, 容易に肝障害を惹起・助長させることから, その予防・対策には十分な注意が必要である。

この点に注目しラット絶食モデルにおける大建中湯の投与効果を検討したところ bacterial translocation の発症率の低下とともに小腸粘膜組織の萎縮も抑制, さらに組織 RNA の real time (RT)-PCR において各種炎症性サイトカインの抑制が認められた (図 2)⁷⁾。この結果は, 直接的な腸管の整合性の維持や炎症抑制効果により Bacterial

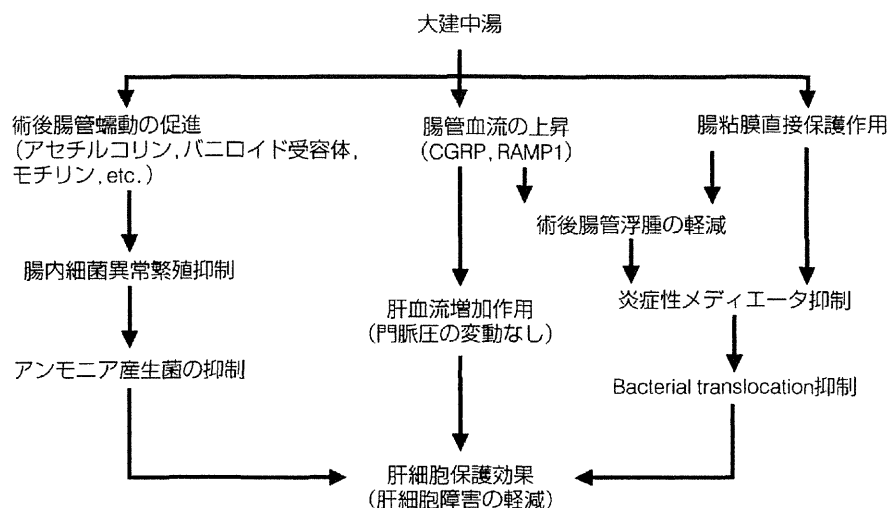


図 3. 大建中湯の作用機序

translocation を予防していることを示唆している。さらに腹腔鏡手術後における大建中湯の炎症抑制効果について無作為化比較試験（投与群：直腸癌 3 例、結腸癌 5 例 対 非投与群：直腸癌 6 例、結腸癌 3 例）を施行したところ、大建中湯投与により CRP が術後 3 日目に有意に抑制されていることから大建中湯は抗炎症作用を有することが示唆される。

3) 大建中湯の作用機序

われわれが推察している大建中湯の肝保護効果の作用機序について図 3 に示す。大建中湯投与により術後排ガスまでの期間短縮、高アンモニア血症の改善、抗炎症反応の抑制、肝血流増加（維持）による消化器手術急性期における効果が期待される。大建中湯は、さらにその作用機序が解明されるとともに慢性期や急性期を問わず消化器疾患治療薬としての新たな可能性へ期待が高まっていくと思われる。

2 ■ 茵陳蒿湯

茵陳蒿湯は茵陳蒿、サンシシ山梔子、ダイオウ大黃の 3 つの生薬からなる漢方で、適応疾患として胆汁うっ滞病変、

肝硬変、黄疸、腹水などがあげられ、とくに黄疸の治療薬として効果があることが知られている。

その作用機序は茵陳蒿に含まれる 6,7-dimethylscutellin や山梔子に含まれる geniposide による利胆効果と考えられている。geniposide の利胆効果はその活性体と考えられている genipin により、胆管膜に存在してビリルビントランスポーターとして重要な役割を果たす Mrp ファミリー（とくに Mrp2）の機能促進による。Geniposide は腸管内で腸内細菌により加水分解され活性体の genipin に変換される。Genipin は腸管から吸収され門脈内へ流入し肝臓内で利胆効果を発揮させた後、代謝され胆汁中に排泄される⁸⁾⁹⁾。

実際の茵陳蒿湯の臨床における使用例としては重症急性肝炎¹⁰⁾、肝内胆汁うっ滞・黄疸⁹⁾、原発性胆汁性肝硬変、胆道閉鎖症¹¹⁾、さらに術後肝障害などが報告され有効であるとされている。具体的には閉塞性黄疸に対するドレナージ後の投与により減黄期間を短縮し、術後肝障害を軽減したという無作為化比較試験や¹²⁾、動物実験においては胆汁うっ滞モデル以外にも肝線維化モデルにおける TGF- β の活性抑制¹³⁾、肝星細胞の活性抑制による肝線維化の予防¹⁴⁾、四塩化炭素肝障害モデル¹⁵⁾

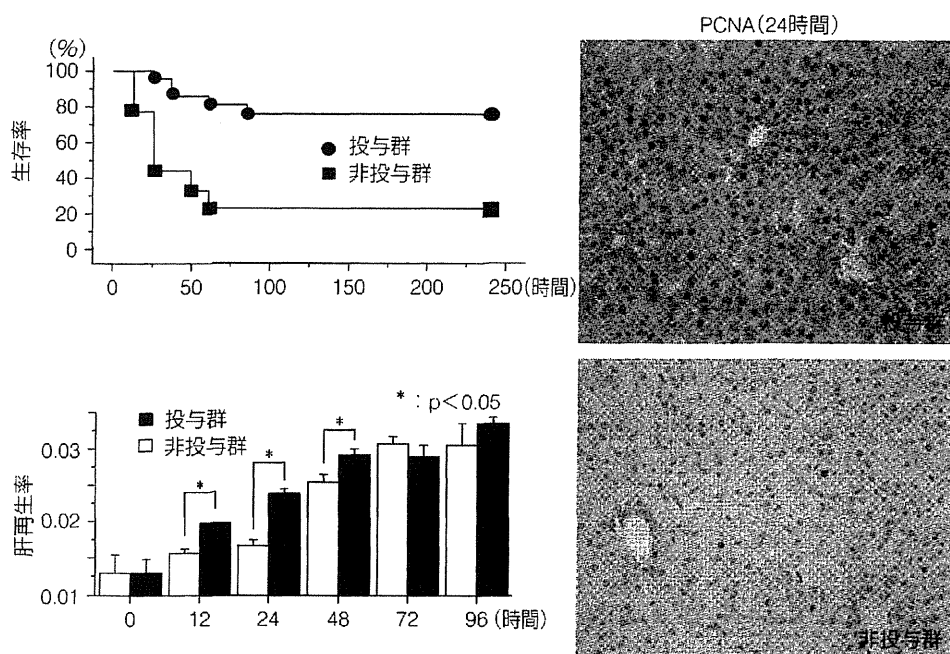


図 4. 茵陳蒿湯の肝再生促進効果

(Ogasawara T *et al.* 2008³⁴⁾より引用)

や劇症肝炎モデル¹⁶⁾における肝細胞保護効果などさまざまな肝保護効果を有することが報告されている。

1) 大量肝切除術後肝再生に対する効果

肝臓外科の臨床の場合において、大量肝切除後の肝不全は深刻な合併症の一つである。また生体移植後肝不全の発生にはグラフトサイズが重要な因子であり、過小グラフト症候群の克服は重要な課題である。

われわれはこの茵陳蒿湯の多面的な肝保護効果に着目し、大量肝切除術後肝障害に対する効果についてラット実験における検討をおこなったところ茵陳蒿湯投与により大量肝切除術後生存率の改善とともに肝再生率の上昇(図4)、肝障害軽減作用を認めた。また肝細胞保護効果を有するHemoxigenase-1 (HO-1)の誘導とともに肝線維化や炎症誘導メディエータである肝星細胞(α -SMA)の抑制効果も確認した(図5)、さらにマ

イクロアレイによる解析では、茵陳蒿湯の投与により肝保護効果を有するheat shock protein familyや肝再生促進因子であるfollistatinの発現増強とともに炎症性メディエータであるTNF familyの発現抑制を確認した。これらの検討結果から茵陳蒿湯は、肝切除術後急性期においても肝保護効果のみならず抗炎症効果を有し術後肝不全を防止することが証明された。

2) 茵陳蒿湯の作用機序

現在までに茵陳蒿湯の作用機序と効果について、茵陳蒿が肝細胞のビリルビンをクリアランスを上昇させて減黄・利胆作用を促進し、山梔子がcaspase-3を抑制して肝細胞保護効果にはたらきかけ、大黃が肝星細胞の活性化を抑制し、肝の線維化を抑制するといった報告がなされている。それらに加えてわれわれの知見を考慮すると術前術後を含めた急性期肝疾患への応用の期待がさらに高まるといえる。とくに大量肝切除術後は肝再生

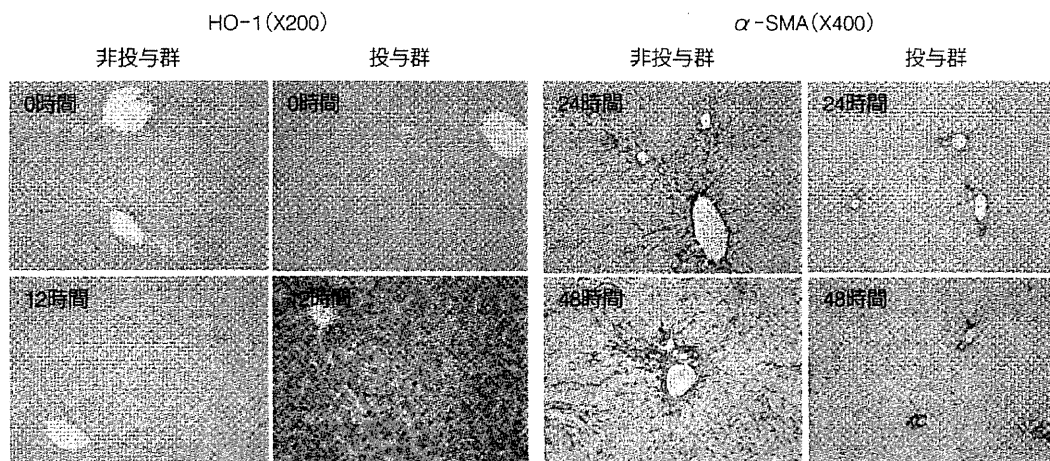


図 5. 茵陳蒿湯の肝障害軽減作用

(Ogasawara T *et al.* 2008²⁴⁾より引用)

に伴う黄疸の遷延化が認められることがあるが、これにより黄疸の改善だけでなく肝保護効果、さらには抗炎症効果も得ることができ、術後肝不全の防止になると考えている。

3 ■ 六君子湯

六君子湯は蒼朮、大棗、人參、陳皮、半夏、甘草、茯苓、生姜という8種の生薬で構成され、消化不良や食欲不振などの上腹部不定愁訴を緩和するとされている。主成分の人參は胃排出促進などの消化管運動亢進作用をもつとされ、適応疾患として胃炎、胃アトニー、胃下垂、消化不良、食欲不振、胃痛、嘔吐などがあげられる。

実験的検討では粘液亢進作用¹⁷⁾や、一酸化窒素(nitric oxide : NO)を介する胃粘膜保護作用が報告され¹⁸⁾、臨床試験において胃の受容機能不全の改善¹⁹⁾や胃粘膜血流増加作用、さらにNOの前駆物質であるL-アルギニン含有による胃排出促進作用²⁰⁾が報告されている。消化器手術領域においては胃切除術後の消化器症状の改善や胃切除術後逆流性食道炎に対する治療および予防効果²¹⁾のほか、幽門輪温存胃切除術後の固形物の胃排出亢進作用が消化管排出シンチグラムで証明されている²²⁾。最近の注目すべき報告として、シスプラチ

N投与による食欲低下ラットモデルでグレリン分泌を亢進し、食欲を亢進させる作用が報告されている²³⁾。グレリンは胃組織から発見されたペプチドで、強力な摂食促進作用をもつほか、成長ホルモン刺激、血圧調節機能、迷走神経を介した胃運動調節機能など、多様な作用が報告されており、今後グレリンを中心とした六君子湯の多面的な効果が期待される。また機能性胃腸症(functional dyspepsia : FD)や胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease : GERD)に対しても有効であるとの報告もあり、その応用範囲は広い。

1) 脾頭十二指腸切除術腹部不定愁訴に対する効果

上部消化管手術、とくに胃切除後における六君子湯の効果は証明されているが、そのほかにも脾頭十二指腸切除術後における遅延性胃内容停滞(delayed gastric empty)も上部消化管手術後の重要な合併症の一つと思われる。当科では現在までの六君子湯における報告をもとに、脾頭十二指腸切除術後における六君子湯の有用性について投与前後の活性化グレリン値とともに、消化器疾患のquality of life (QOL) 評価には消化器症状全般について患者のQOLを評価するGastrointestinal

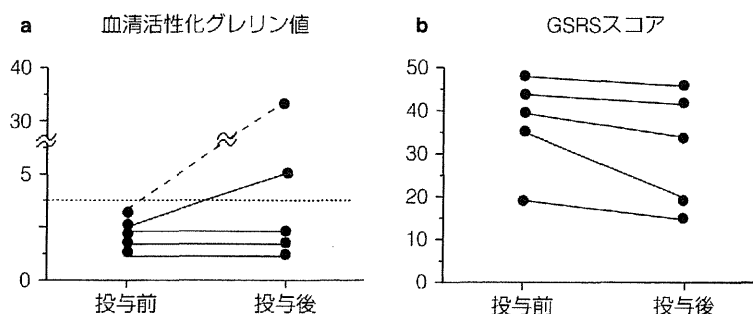


図 6. 膵頭十二指腸切除術後の消化器症状に対する六君子湯の投与効果

GSRS : Gastrointestinal Symptom Rating Scale

a : 5 例中 2 例で増加した。

b : 消化器症状は全症例で改善した。(GSRS スコア 36.6→31.0 点) ($p = 0.06$)

Symptom Rating Scale (GSRS) を用いスコア変化を検討した。GSRS は 15 の質問に対する回答から酸逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘の 5 つの消化器症状のサブグループに分類し、患者の QOL を測定するものである。結果として六君子湯投与により活性化グレリンの上昇とともに、全例で GSRS スコアの改善を認め (図 6)、六君子湯の有用性が示唆された。

おわりに

術後を含む肝・胆・脾疾患に対する漢方の応用について概説した。今後も基礎的もしくは臨床的研究が進むにつれて、これらの薬剤の適応疾患が拡大することは十分考えられる。また他の漢方薬剤の各種肝・胆・脾疾患への導入も期待される。最近では漢方医学がこれらのエビデンスをもとに医学教育にも導入され、今後の医学・医療において必須のものとなりつつある。そのようななかで慢性期代替医療といわれた漢方医療を積極的に外科医療に導入していくことも当然の結果と思われる。

文 献

- 1) 佐々木巖, 柴田近 : 大建中湯の消化管運動亢進作用とその機序. *Prog Med* **24** : 1384-1387, 2004
- 2) 壁島康郎, 高橋洋子, 亀山哲章ほか : 大腸癌手術

症例における大建中湯を用いた術後リハビリテーションの検討. *日消外会誌* **38** : 592-597, 2005

- 3) Kaiho T, Tanaka T, Tsuchiya S *et al* : Effect of the herbal medicine Dai-kenchu-to for serum ammonia in hepatectomized patients. *Hepatogastroenterology* **52** : 161-165, 2005
- 4) Murata P, Kase Y, Ishige A *et al* : The herbal medicine Dai-kenchu-to and one of its active components [6]-shogaol increase intestinal blood flow in rats. *Life Sci* **70** : 2061-2070, 2002
- 5) 河野透 : 大建中湯の大腸腸管における CGRP 受容体を介する血流増加機序. *Prog Med* **26** : 3230-3231, 2006
- 6) Ogasawara T, Morine Y, Ikemoto T *et al* : Influence of Dai-Kenchu-To (DKT) on human portal blood flow. *Hepatogastroenterol* **55** : 574-577, 2008
- 7) Yoshikawa K, Kurita N, Higashijima J *et al* : Kampo medicine "Dai-Kenchu-To" prevents bacterial translocation in rats. *Dig Dis Sci* **53** : 1824-1831, 2008
- 8) Aburada M, Sasaki H, Harada M : Pharmacological studies of gardeniae fructus. II Contribution of the constituent crude drugs to choleretic activity of Inchin-ko-to in rats. *Yakugaku Zasshi* **96** : 147-153, 1976
- 9) Shoda J, Miura T, Utsunomiya H *et al* : Genipin enhances Mrp2 (Abcc2)-mediated bile formation and organic anion transport in rat liver.

- Hepatology* **39** : 167-178, 2004
- 10) Arai M, Yokosuka O, Fukai K *et al* : A case of severe acute hepatitis of unknown etiology treated with the Chinese herbal medicine Inchin-ko-to. *Hepatol Res* **28** : 161-165, 2004
 - 11) Iinuma Y, Kubota M, Yagi M *et al* : Effects of the herbal medicine inchinko-to on liver function in postoperative patients with biliary atresia—a pilot study. *Pediatr Surg* **38** : 1607-1611, 2003
 - 12) 岡林孝弘, 田中紀章, 折田薫三 : 閉塞性黄疸減黄処置後減黄率に及ぼす漢方製剤茵陳蒿湯の効果. 日臨外会誌 **59** : 2495-2500, 1998
 - 13) Yamamoto M, Ogawa K, Morita M *et al* : The herbal medicine Inchin-ko-to inhibits liver cell apoptosis induced by transforming growth factor 1. *Hepatology* **23** : 552-559, 2004
 - 14) Inao M, Mochida S, Matsui A *et al* : Japanese herbal medicine Inchin-ko-to as a therapeutic drug for liver fibrosis. *J Hepatology* **41** : 584-591, 2004
 - 15) 亀山眞一郎 : 四塩化炭素肝障害ラットに対する茵陳蒿湯の肝保護効果. *Prog Med* **18** : 889-891, 1998
 - 16) Yamamoto M, Miura N, Ohtake N *et al* : Genipin, a metabolite derived from the herbal medicine Inchin-ko-to, and suppression of Fas-induced lethal liver apoptosis in mice. *Gastroenterology* **118** : 380-389, 2000
 - 17) Goso Y, Ogata Y, Ishihara K *et al* : Effects of traditional herbal medicine on gastric mucin against ethanol-induced gastric injury in rats. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* **113** : 17-21, 1996
 - 18) Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y *et al* : Gastroprotection by Liu-Jun-Zi-Tang (TJ-43) : possible mediation of nitric oxide but not prostaglandins or sulfhydryls. *Drugs Exp Clin Res* **25** : 207-210, 1999
 - 19) Hayakawa T, Arakawa T, Kase Y *et al* : Liu-Jun-Zi-Tang, a kampo medicine, promotes adaptive relaxation in isolated guinea pig stomachs. *Drugs Exp Clin Res* **25** : 211-218, 1999
 - 20) Kido T, Nakai Y, Kase Y *et al* : Effects Rikkunshito, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by NG-nitro-L-arginine. *J Pharmacol Sci* **98** : 161-167, 2005
 - 21) 水野修吾, 山際健太郎, 岩田真ほか : 胃癌切除後の消化器症状に対するツムラ六君子湯の術後早期投与効果—逆流性食道炎を中心として—. *Prog Med* **21** : 1366-1367, 2001
 - 22) 西田俊朗 : 胃切除術後の消化管機能に及ぼす六君子湯の効果. *Prog Med* **26** : 3224-3225, 2006
 - 23) Takeda H, Kato K, Katsurada T *et al* : Improvement of Anorexia By Rikkunshito Via Increased Ghrelin Secretion. 米国消化器病週間 (DDW 2006) 抄録集 : 543
 - 24) Ogasawara T, Morine Y, Ikemoto T *et al* : Beneficial effects of Kampo medicine Inchin-ko-to on liver function and regeneration after hepatectomy in rats. *Hepatol Res* **38** : 818-824, 2008

Treatment results of FOLFOX chemotherapy before surgery for lymph node metastasis of advanced colorectal cancer with synchronous liver metastasis: the status of LN metastasis and vessel invasions at the primary site in patients who responded to FOLFOX

Hiroshi Sawayama · Naoko Hayashi · Shinobu Honda · Yoshifumi Baba · Eiichirou Toyama · Masayuki Watanabe · Hiroshi Takamori · Toru Beppu · Hideo Baba

Received: 19 November 2008 / Accepted: 28 August 2009 / Published online: 21 January 2010
© Japan Society of Clinical Oncology 2010

Abstract

Purpose The combination of chemotherapy and surgery holds promise for improving CRC patient prognosis. We evaluated the pathological impact of chemotherapy on primary lesions and lymph node (LN) metastases retrospectively.

Methods Sixteen CRC patients with synchronous liver metastasis underwent a radical operation between March 2005 and August 2007. Eight of the 16 cases (surgery group) were operated on for the primary lesion without chemotherapy and another 8 cases (chemotherapy group) were operated on after chemotherapy with FOLFOX (median: 8 courses).

Results Five of the 8 patients in the surgery group were found to have pathological LN metastasis (62.5%; N0 37.5%, N1 37.5%, N2 25%). However, only 2 of the 8 patients in the chemotherapy group were found to have LN metastasis (25%; N0 75%, N1 25%, N2 0%). The ratio of LN metastasis (number of metastatic LNs/resected LNs in total) was 11.1% in the surgery group, but it was 4.8% in the chemotherapy group. Necrotic areas were widely detected in the LN specimens of the chemotherapy group.

The percentage of lymphatic (ly) and vascular (v) invasion in the primary lesions was smaller in the chemotherapy group (ly 12.5% vs. 25.0%) than in the surgery group (ly 62.5% vs. 50.0%). The patients in the chemotherapy group had no significant adverse effects and did not show an worse survival rate overall than the surgery group.

Conclusions A promising effect of chemotherapy on the status of LN metastasis and vessel invasions at the primary site was observed in the patients who responded to FOLFOX.

Keywords Perioperative chemotherapy · Colorectal cancer · Primary lesion · Lymph node metastasis · FOLFOX

Introduction

Surgical management of resectable liver metastases in CRC has become the standard treatment. It is also the standard treatment for CRC patients to add oxaliplatin to the regimen of fluorouracil and leucovorin in order to improve the adjuvant treatment of colon cancer [1–4]; this combination chemotherapy is termed FOLFOX. It was reported that the combination of chemotherapy and surgery holds promise for improving CRC patient prognosis, and the feasibility of applying chemotherapy for liver injury and perioperative complications has been reported [5–7]. However, there is no clear standard for the use of chemotherapy in CRC with liver metastasis before surgery.

It has been reported that the use of NAC in resectable liver metastases induced a significant number of remissions without increasing morbidity [8]. However, oxaliplatin is associated with sinusoidal dilation [9–11], and irinotecan causes steatohepatitis [9, 10]. Therefore, the chemotherapy

A summary of this study was presented at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Oncology in 2007.

H. Sawayama · N. Hayashi · S. Honda · Y. Baba · E. Toyama · M. Watanabe · H. Takamori · T. Beppu · H. Baba (✉)
Department of Gastroenterological Surgery,
Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University,
1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-8556, Japan
e-mail: hdbaba@kumamoto-u.ac.jp

Y. Baba
Department of Pathology, Graduate School of Medical Sciences,
Kumamoto University, 1-1-1 Honjo,
Kumamoto 860-8556, Japan

regimen should be considered carefully, because the risk of hepatotoxicity is significant [11].

The pathological effect of chemotherapy on liver metastasis has been reported, but the pathological response to LN metastasis from CRC after chemotherapy has not been discussed, although 4 or more lymph node metastases around the primary cancer was considered to be a prognostic factor for patients with synchronous liver metastases [12]. The purpose of this study was to assess the effect of chemotherapy on both primary lesions and LN metastases in CRC in order to evaluate the effectiveness of chemotherapy for the treatment of LN metastases in CRC patients with liver metastases.

Patients and methods

This was a retrospective study performed at Kumamoto University Hospital. We treated 39 CRC patients with synchronous liver metastases between March 2005 and August 2007 at our hospital, and 16 of the 39 patients underwent a radical operation (Fig. 1). Eight of the 16 patients (surgery group, $n = 8$, H1 3, H2 4, H3 1) were operated on for their primary lesions and regional LNs without chemotherapy. Of the 3 cases (H2 3) that underwent chemotherapy before a hepatectomy, two cases were not considered to be indicated for a hepatectomy due to safety concerns, and in one case it was necessary to confirm whether the number of metastatic lesions had increased, because there were 5 liver metastatic lesions at the time of diagnosis.

The other 8 cases (chemotherapy group, $n = 8$) were operated on after chemotherapy with FOLFOX. The

reason that these 8 patients underwent chemotherapy before being operated on was that they did not have sufficient surgical indications before chemotherapy (Table 1). Three cases (H1 2, H2 1) were accompanied by lung metastases, 1 case (H1) had a suspected permeation of the iliopsoas muscle, and the other 4 cases (H2 2, H3 2) contained multiple or huge liver metastases.

At our institution, patients with resectable liver metastases undergo simultaneous resection of both the primary lesion and liver metastasis. Patients with unresectable liver metastases start the chemotherapy without primary lesion resection. Primary lesions that are predicted to possibly cause an obstruction of the bowel or anemia are resected. However, there are no strict criteria regarding whether the primary tumor should be resected or not. When the liver metastasis is deemed to be resectable and the primary lesion can undergo a radical resection, then the patient is indicated for this surgery. When the chemotherapeutic effects are judged to be insufficient, then we change the chemotherapeutic regimen to a second-line protocol. If the patients have both liver and lung metastases, then chemotherapy is performed first. If the metastatic lesions are controllable and no new lesions appear, then we resect the primary lesion and liver metastasis. We restart chemotherapy, and if the lung metastasis is stable we perform a resection of the lung metastasis.

The patients underwent either a modified FOLFOX-6 (7 cases) or a FOLFOX-4 (1 case) regimen for chemotherapy before surgery. The modified FOLFOX-6 regimen was as follows. On the first day of each cycle, the patients received folinic acid (200 mg/m^2) and

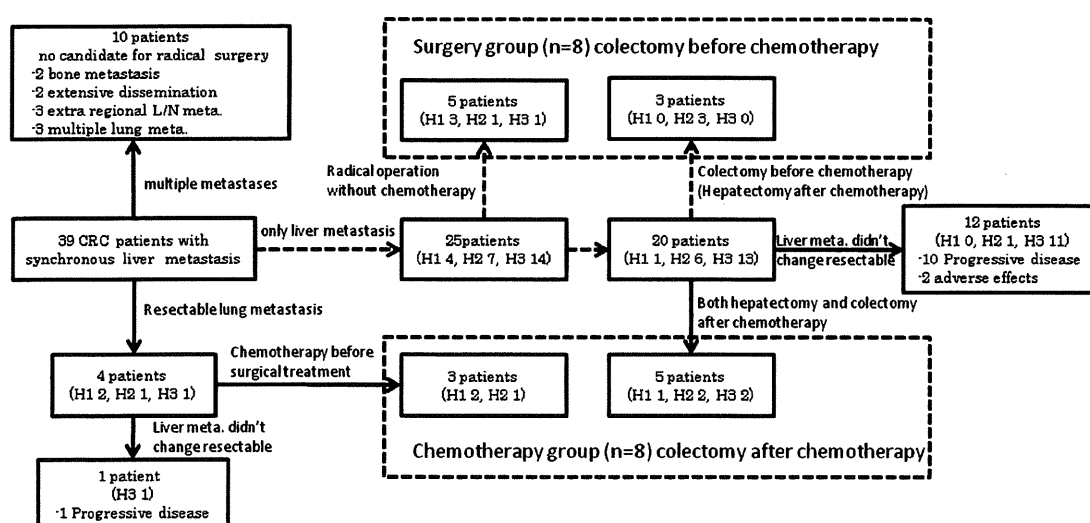


Fig. 1 Treatment process for the 39 CRC patients with synchronous liver metastases

Table 1 Characteristics of the patients in this study

	Characteristics	Chemotherapy group	Surgery group
	Number of cases	8	8
	Age, years, median (range)	68 (60–81)	60 (50–82)
	Sex, male/female	4/4	5/3
	Location, colon/rectum	6/2	4/4
	Liver metastasis, cH1/cH2/cH3	3/3/2	3/4/1
	Number of liver metastasis		
	1/2/3/4/>4	3/3/1/0/1	5/0/1/0/2
	The maximum size of the liver metastasis		
	<5/5–10/10<	3/3/2	6/1/1
<i>cH stage</i> clinical stage of the liver metastasis before chemotherapy	Lung metastasis, L0/L1	5/3	8/0
	Depth of penetration, MP/SS/SE/SI	0/4/3/1	2/2/4/0
	Chemotherapy before surgery		
<i>cH1</i> the number of liver metastases is less than 4 and the size is less than 5 cm, <i>cH2</i> neither cH1 nor cH3, <i>cH3</i> the number of liver metastases is more than 5 and the size is over 5 cm	Before colectomy, yes/no	8/0	0/8
	Before hepatectomy, yes/no	8/0	3/5
	Median course of chemotherapy		
	Before colectomy	8	0
	Before hepatectomy	9	6 (<i>n</i> = 3)

oxaliplatin (85 mg/m²) as intravenous infusions over 2 h. They also received an intravenous injection of 5-fluorouracil (400 mg/m²), followed by an intravenous infusion of 2400 mg/m² over 46 h.

The surgical resection of the colorectal lesions included en bloc removal of the affected site with adequate margins and the draining LNs. We evaluated the pathologic findings (depth of penetration, lymphatic/vascular invasion) of the primary tumor with hematoxylin and eosin stain and Victoria blue stain. The tumor regression was graded into one of five grades based on the percentage necrotic area in the residual tumor and according to the histological response criteria for the drug and radiotherapy. The pathological response criteria of the drug and radiotherapy were as follows. Grade 0: no regression. Grade 1a: extremely mild effect: degeneration or necrosis of the tumor is <1/3. Grade 1b: mild effect: degeneration, necrosis or fusion of the tumor ranges from 1/3 to 2/3. Grade 2: significant effect: remarkable degeneration; necrosis, fusion or disappearance of the tumor is >2/3. Grade 3: complete response: all of the tumors were necrotic with rearranged granulation tissue or a fibrotic lesion, and the tumor had disappeared.

We examined the number of excised LNs and the LN metastases in each area with hematoxylin and eosin stain. The metastatic LNs were stained for immunohistochemistry (IHC) in order to detect epithelial tissue using a cytokeratin stain, and to detect macrophages with a CD68 stain. CD68 is a glycoprotein that binds to low-density lipoprotein and is expressed on macrophages.

Results

The 8 patients who underwent chemotherapy before surgery (chemotherapy group) consisted of 4 men and 4 women with an average age of 69 years (range, 60–81 years). The average number of chemotherapy courses was 8.12 (6–12 courses, median 8.0). They underwent chemotherapy without any significant adverse effects (Table 2). There were also no adverse events caused by chemotherapy before surgery that necessitated postponement of the operation. The average period from the most recent chemotherapy treatment to the operation was 25.4 days. One patient had bile leakage after the operation and stayed in the hospital for 82 days (Table 3).

Swollen LNs with a diameter of about 1 cm were detected on CT before chemotherapy and suspected of being metastatic. However, these swollen LNs did not appear swollen after chemotherapy in 3 of the 8 cases. In the other 5 cases, the LNs were smaller on CT than they were before chemotherapy. After the operation, swollen LNs were detected in 3 cases, but one of the 3 cases was not considered to have metastatic LNs because the swollen LNs in this case were about 1.5 cm in size and they were also soft. In the other 5 cases the resected LNs had withered and it was difficult to detect any LN swelling. Only 2 of the 8 patients (25%) with chemotherapy before surgery were found to have pathological LN metastasis (N0 75%, N1 25%, N2 0%) with hematoxylin and eosin stain. The number of LNs excised from the 8 patients was 82 (median, 9.5 LNs) in total, but the

Table 2 Adverse effects during chemotherapy (CTCAE V3.0) and perioperative complications

Adverse effect	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All grades
Hematological toxicity					
Leukopenia	1	2	1	0	4
Neutropenia	0	3	2	1	6
Anemia	0	4	0	0	4
Thrombocytopenia	3	1	0	0	4
Nonhematological toxicity					
Peripheral neuropathy	4	0	0	0	4
Anorexia	1	2	0	0	3
Diarrhea	1	0	0	0	1
Allergy	1	0	0	0	1
Average period from the last chemotherapy treatment to the operation (range)					24.5 (20–38)
Length of stay in the hospital, median					26 (21–82)
Postoperative mortality					0

Table 3 Effect of the chemotherapy

Chemotherapy group (<i>n</i> = 8)		
Response to chemotherapy (RECIST)	CR/PR/SD/PD	0/4/4/0
The largest lesion diameter on imaging the liver metastasis		
Before chemotherapy		58 (16–140)
After chemotherapy		38 (9–74)
Relative reduction		–29.6%
Plasma CEA		
At diagnosis	<2.5/2.5–30/30<	2/3/3
Before surgery	<2.5/2.5–30/30<	4/4/0
After surgery	<2.5/2.5–30/30<	7/1/0
Liver function after chemotherapy		
Asialo scintigraphy	HH15	0.61 (0.52–0.69)
	LHL15	0.93 (0.92–0.95)
Ascites	None/reversible/irreversible	8/0/0
Serum bilirubin (mg/dl)	<2.0/2.0–3.0/3.0<	8/0/0
Serum albumin (g/dl)	3.5</3.0–3.5/<3.0	6/2/0
ICG 15 (%)		14.1 (7.8–25.8)
	<15/15–40/40<	6/2/0
PT (%)	80</50–80/<50	8/0/0

RECIST response criteria in solid tumors

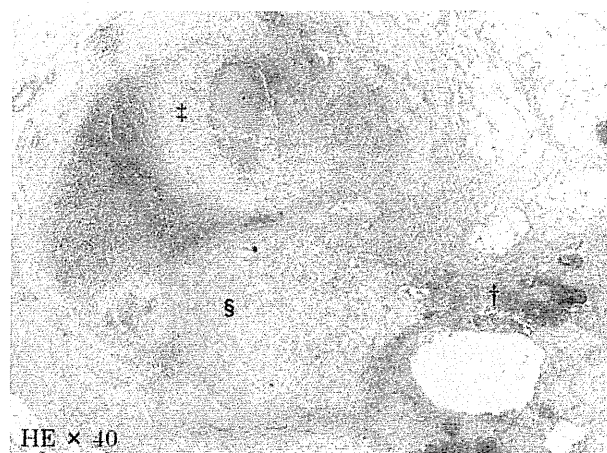
number of metastatic LNs was only 4 (ratio of LN metastasis, 4.8%). The metastatic LNs of the 2 patients were Grade 2; two-thirds of the metastatic LN specimens showed necrosis pathologically.

The other 8 cases in which the primary lesions were operated on without chemotherapy consisted of 5 men and 3 women with an average age of 62.0 years (range, 50–82 years). Five of the 8 patients (62.5%) were found to have pathological LN metastasis (N0 37.5%, N1 37.5%, N2 25%). The number of LNs excised from the 8 patients was 153 (median number of excised LNs, 18.0) in total, and the number of metastatic LNs was 17 (ratio of metastatic LNs, 11.1%) (Table 4).

In a case from the chemotherapy group, a regional LN was suspected of being metastatic on contrasting CT before the chemotherapy, but after 3 courses of chemotherapy the internal area of the LN was shown to have a low density, suggesting tumor necrosis on contrasting CT. Two-thirds of the resected LN specimens showed necrosis pathologically. These LNs contained three characteristic lesions, viable adenocarcinoma, macrophages infiltrating to the necrotized tissue, and areas of hyalinization and cicatrization (Fig. 2). Macrophages were seen during the therapeutic process and the chemotherapy treatment process was observed in this LN. We performed immunostaining on the site and detected macrophage infiltration around the

Table 4 Pathological outcomes for the primary lesions and LN metastases

Pathological outcome	Chemotherapy group	Surgery group
Median of resected LNs	9.5	18.0
Ratio of LN metastasis	4.8% (4/82)	11.1% (17/153)
Lymphatic invasion	12.5%	62.5%
ly0/ly1/ly2/ly3	7/1/0/0	3/4/1/0
Vascular invasion	25.0%	50.0%
v0/v1/v2/v3	5/3/0/0	4/1/1/2
LN metastasis	25.0%	62.5%
N0/N1/N2	6/2/0	3/3/2

**Fig. 2** Histopathological photomicrographs of the LN metastasis. This photograph shows the chemotherapy treatment process in the LN. H&E stained section $\times 40$: viable adenocarcinoma (\ddagger), macrophage infiltrating around necrotized tissue (\S), and hyalinization and cicatrization (\S)

necrotic tissue with CD68 stain. Some metastatic cells, which were difficult to identify with the hematoxylin and eosin stain, were detected with cytokeratin staining. However, the sites of necrosis, cicatrization, and hyalinization did not contain any epithelial-like tissue.

The three cases with primary tumors were Grade 1a, and these cases showed a poor response to FOLFOX chemotherapy. However, almost all of the liver metastases showed a strong response to chemotherapy, and LN metastasis was detected in only 2 cases (Grade 2 in each case), though swollen LNs were detected in all of the 8 cases on CT before chemotherapy (Table 5). The percentage of lymphatic and vascular invasion in the primary lesions was less in the chemotherapy group (ly 12.5% vs. 25.0%) than in the surgery group (ly 62.5% vs. 50.0%) (Table 4). Two cases were Grade 2 and 1 of the 8 cases showed a complete response (CR). In the CR case, the primary lesion was a torose lesion before chemotherapy, but the tumor cicatrized after the administration of 5

Table 5 The impact of chemotherapy on the primary lesions and metastatic lesions

Chemotherapy group	Grade 1a	Grade 1b	Grade 2	Grade 3
Primary lesion 8	3 (37.5%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (12.5%)
LN metastasis 2	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Liver metastasis 8	1 (12.5%)	2 (25%)	3 (37.5%)	2 (25%)

The pathological response criteria of the drug and radiotherapy were as follows:

Grade 0 no regression

Grade 1a extremely mild effect: degeneration or necrosis of the tumor is $<1/3$

Grade 1b mild effect: degeneration, necrosis or fusion of the tumor ranges from $1/3$ to $2/3$

Grade 2 significant effect: remarkable degeneration; necrosis, fusion or disappearance of the tumor is $>2/3$

Grade 3 complete response: all of the tumors were necrotic with rearranged granulation tissue or a fibrotic lesion, and the tumor had disappeared

courses of FOLFOX chemotherapy. The site of the tumor ulcerated and we could not confirm the presence of tumor cells pathologically (Fig. 3).

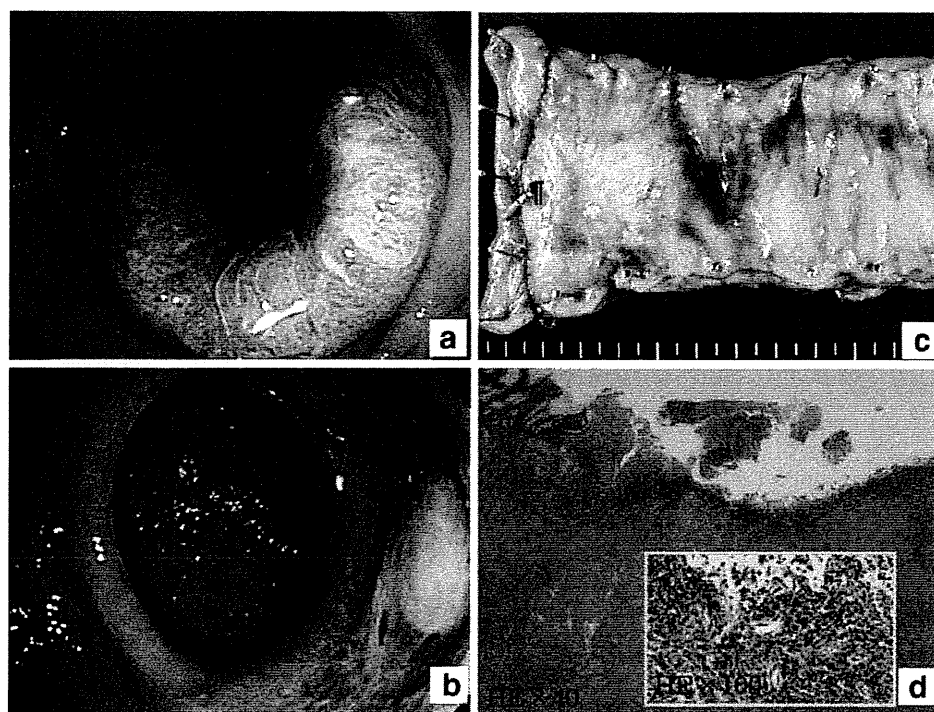
The overall survival from the diagnosis of CRC was 24.5 months (chemotherapy group/surgery group; 24.6/24.3 months). All patients in the chemotherapy group are still alive, while 3 patients in the surgery group have died.

Discussion

Based on the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), the treatment of resectable synchronous liver metastasis is selected from among the following three methods: colectomy with synchronous or subsequent liver resection, neoadjuvant chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI or CapeOX \pm bevacizumab) followed by a synchronous or staged colectomy and a resection of the metastatic disease, or a colectomy followed by chemotherapy and a staged resection of the metastatic disease [13]. We had no clear standard or criteria to use in order to select the best method of treatment. The preliminary data from the randomized phase III study indicate that the preoperative administration of FOLFOX did not affect the morbidity or mortality of cases who underwent hepatectomy for resectable colorectal liver metastases [14]. Developments in surgical devices and techniques have made hepatectomy safe after chemotherapy. Therefore, we must select the patients who are appropriately indicated to undergo NAC.

The LN metastases of stage III disease are important for the prognosis. The 5-year survival rates by stage have been reported as: 84.7% (stage IIA), 72.2% (stage IIB),

Fig. 3 The complete response case. **a** A torose lesion was detected before chemotherapy. **b** The tumor cicatrized after the administration of 5 courses of FOLFOX chemotherapy. **c** Only scar tissue is detected in the specimen (¶). **d** H&E stained section $\times 40$, 100; the site of the lesion formed an ulcer, and infiltrating inflammatory cells, but no viable adenocarcinoma was confirmed



83.4% (stage IIIA), 64.1% (stage IIIB), and 44.3% (stage IIIC) [15]. The difference in the 5-year survival rate between stage IIIB and stage IIIC was 20.3%, though the only difference was the number of metastatic LNs. It was also reported that the LN metastases of stage IV disease are important for the prognosis. One hundred eighty-seven patients underwent curative resection for synchronous liver metastasis from colorectal cancer. In a multivariate analysis, the factors that significantly affected the prognosis of synchronous metastasis were 4 or more lymph node metastases around the primary cancer ($P < 0.001$) and multiple liver metastases ($P = 0.003$) [12].

Our study showed the impact of chemotherapy on metastatic lymph node lesions. We consider that patients who have 4 or more lymph node metastases around the primary cancer (above N2) may benefit from chemotherapy before surgery.

The percentage of patients with a penetration depth of SS-SE without LN metastasis was 48.7% among the CRCs registered ($n = 15938$) in our country. Our study shows that the percentage of patients without LN metastases was 37.5% in the surgery group. However, this figure was 75% in the chemotherapy group, and the number of LN metastases was under 3 (N1) (Tables 1, 2). One problem with our study was the difference in the number of resected metastatic LNs. The median number of resected LNs in the chemotherapy group was 9.5, while it was 18.0 in the surgery group. The median number of LNs removed at colectomy was 11 (range, 1–87) in the

Intergroup Trial INT-0089 [15]. The number of LNs removed without chemotherapy was larger than the number removed with chemotherapy, though we excised the LN specimens as usual. We considered that the withering LNs were also a result of the effect of the chemotherapy.

Our study left the problem of the effect of chemotherapy on the primary lesion unresolved. The number of patients who had a poor response (Grade 1a) to chemotherapy for the primary region was 3 (37.5%); nevertheless, chemotherapy was much more effective for metastatic lesions in 7 cases. We consider that individual differences have a strong influence on the sensitivity of the primary tumor to FOLFOX chemotherapy. We should elucidate the causes of the various effects on the original lesion using some additional methods [16–19], and we should find a way to predict the effect of chemotherapy on the primary lesion.

In conclusion, our study showed that chemotherapy has a strong impact on the status of LN metastasis and vessel invasions at the primary site in patients who respond to FOLFOX. Patients who underwent chemotherapy without a colectomy, namely the chemotherapy group, demonstrated no significantly adverse effects, and the overall survival rate was not worse than that of the surgery group. Patients with both extensive LN metastasis (suspected to be above N2) and synchronous liver metastasis should therefore be considered potential candidates for chemotherapy without a colectomy.

Acknowledgments The authors gratefully thank Dr. Ken-ichi Iyama for his pathological diagnosis. The authors also thank Dr. Nobutomo Miyanari for his valuable clinical advice.

Conflict of interest statement No author has any conflict of interest.

References

- de Gramont CB, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Lorenzato C, André T (2007) Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annu Meet Proc Pt 1 25(18S):4007
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al (2004) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2343–2351
- Andre T, Tournigand C, Achille E et al (2006) Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results. *Bull Cancer* 93(Suppl 1):S5–S9
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al (2007) Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25:2198–2204
- Reinacher-Schick AC, Bechstein WO (2007) Colorectal liver metastases: neoadjuvant chemotherapy: aspects of medical and surgical oncology. *Internist (Berlin)* 48:51–58
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al (2008) Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:1007–1016
- Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC et al (2005) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group Phase II Study. *J Clin Oncol* 23:9243–9249
- Lorenz M, Staib-Sebler E, Gog C et al (2003) Prospective pilot study of neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin in resectable liver metastases of colorectal cancer. Analysis of 42 neoadjuvant chemotherapies. *Zentralbl Chir* 128:87–94
- Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW et al (2005) Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 200:845–853
- Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM et al (2007) Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 94:274–286
- Bilchik AJ, Poston G, Curley SA et al (2005) Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 23:9073–9078
- Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S et al (2006) Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 141(10):1006–1012
- National Comprehensive Cancer Network (2007) NCCN clinical practice guidelines in oncology, colon cancer, rectal cancer. <http://www.nccn.org>
- Nordlinger BSH, Debois M et al (2005) Feasibility and risks of pre-operative chemotherapy (CT) with FolFox 4 and surgery for resectable colorectal cancer liver metastases (LM): interim results of the EORTC Intergroup Randomized Phase III Study 40983. *J Clin Oncol* 23:253S
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al (2003) Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 21:2912–2919
- Larminat F, Bohr VA (1994) Role of the human ERCC-1 gene in gene-specific repair of cisplatin-induced DNA damage. *Nucleic Acids Res* 22:3005–3010
- Danoy P, Sonoda E, Lathrop M et al (2007) A naturally occurring genetic variant of human XRCC2 (R188H) confers increased resistance to cisplatin-induced DNA damage. *Biochem Biophys Res Commun* 352:763–768
- Li Q, Yu JJ, Mu C et al (2000) Association between the level of ERCC-1 expression and the repair of cisplatin-induced DNA damage in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 20:645–652
- Temmink OH, Hoebe EK, van der Born K et al (2007) Mechanism of trifluorothymidine potentiation of oxaliplatin-induced cytotoxicity to colorectal cancer cells. *Br J Cancer* 96:231–240