
 症 例 報 告

集学的治療により長期無再発生存が得られた S 状結腸癌同時性多発肝転移の 1 例

八木 亮磨・亀山 仁史・阿部 馨・山田 沙季
細井 愛・田島 陽介・中野 麻恵・中野 雅人
島田 能史・若井 俊文

新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科）

長谷川 剛

新潟大学地域医療教育センター
魚沼基幹病院病理診断科

A Case of Long-term Disease-free Survival Due to Multimodal Therapy for Synchronous Multiple Liver Metastases of Sigmoid Colon Cancer

Ryoma YAGI, Hitoshi KAMEYAMA, Kaoru ABE, Saki YAMADA
Mana HOSOI, Yosuke TAJIMA, Mae NAKANO, Masato NAKANO
Yoshifumi SHIMADA and Toshifumi WAKAI

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Go HASEGAWA

*Department of Pathology, Uonuma Institute of Community Medicine,
Niigata University Medical and Dental Hospital*

要 旨

症例は 71 歳男性。主訴は特になし。検診で便潜血陽性を指摘され精査を施行，肝両葉に計 7 個の多発肝転移を伴う進行 S 状結腸癌と診断された。原発巣切除（pT3N1M1（H2）pStage IV）を施行した後，Capecitabine＋Oxaliplatin＋Bevacizumab による全身化学療法を計 6 コース施行した。有害事象は特に認めず，Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1 判定では縮

Reprint requests to: Ryoma YAGI
Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科） 八木 亮磨

小率は38.7%であり Partial Response であった。肝転移に対して切除可能と判断し、肝外側区域切除+6か所の肝部分切除を行い、治癒切除となった。切除標本の病理組織結果では5病変に腺癌が認められ、S状結腸癌肝転移と診断された。残りの2病変には残存腫瘍を認めなかった。組織学的効果判定は Grade 2 であった。術後に UFT/UZEL による化学療法を6か月間行った。肝切除から1年6か月後、肝 S5 に孤立性の肝転移を認めたため、肝 S5 の部分切除術を施行した。その後は UFT/UZEL を継続し、外来通院中である。現在、初回手術から5年6か月、無再発生存中である。切除不能・困難な肝転移を有する大腸癌に対して、Capecitabine + Oxaliplatin + Bevacizumab を用いた全身化学療法は有用である。

キーワード：大腸癌、同時性肝転移、Capecitabine, Oxaliplatin, Bevacizumab

緒 言

大腸癌研究会の全国登録結果によると、同時性肝転移を有する大腸癌の頻度は10.9%とされる¹⁾。その場合、肝切除が可能であれば切除が推奨されるが、切除困難な場合も少なくない。

今回われわれは、切除困難な同時性多発性肝転移を有する S 状結腸癌に対して、Capecitabine + Oxaliplatin (CapeOX) + Bevacizumab (BV) 療法後に2回の肝切除を行い長期無再発生存を得た1例を経験したので報告する。



図1 下部消化管内視鏡検査

S状結腸に半周性の2型腫瘍を認めた。生検で中分化腺癌と診断された。

症 例

症 例：71 歳，男性。

主 訴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 21 年 11 月，検診で便潜血陽性を指摘された。翌月に下部消化管内視鏡検査を行い，S 状結腸に半周性の 2 型腫瘍が認められた。生検では中分化管状腺癌と診断された。胸腹骨盤部 CT 検査で，肝両葉に計 7 個の転移巣を認めた。肝転移は最大径 13 mm であり，各々のサイズは小さいが両葉に多発していた。同時性多発肝転移を有する S 状結腸癌の診断で平成 21 年 12 月，当科入院となった。

初診時現症：身長 163.0 cm，体重 59 kg，結膜

に貧血なし，黄染なし。腹部は平坦，軟であり表在リンパ節は触知しなかった。

腫瘍マーカー：CEA 11.6 ng/mL，CA19-9 40 U/mL。

下部消化管内視鏡検査：S 状結腸に半周性の 2 型腫瘍を認めた。ファイバーの通過は可能で狭窄所見は認めなかったが，腫瘍は易出血性であった（図 1）。

術前腹部骨盤部造影 CT 検査：S 状結腸に腸管壁の肥厚を認め，S 状結腸癌原発巣に相当すると考えた。原発巣周囲に有意なリンパ節は認めず，リンパ節転移陰性と判断した。また，肝 S3 に 2 個，S4 に 1 個，S5 に 2 個，S6 に 1 個，S7 に 1 個，計 7 個の低濃度腫瘍を認め，多発肝転移と診断した（図 2A）。その他，遠隔転移の所見はなかった。

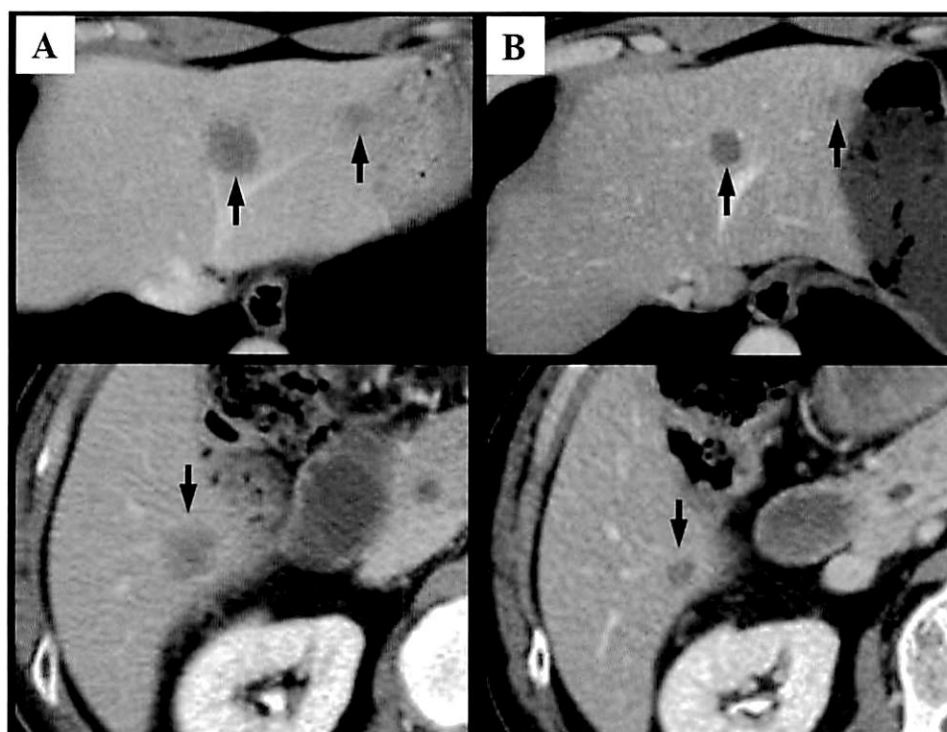


図 2 画像検査所見

- A：腹部骨盤部造影 CT 検査（化学療法前）。肝両葉に計 7 個の転移巣（矢印）を認めた。最大径は 13 mm であり，H2 と診断した。
- B：腹部骨盤部造影 CT 検査（化学療法後）。7 個の肝転移（矢印）は全て縮小し，縮小率は 38.7 %であった。

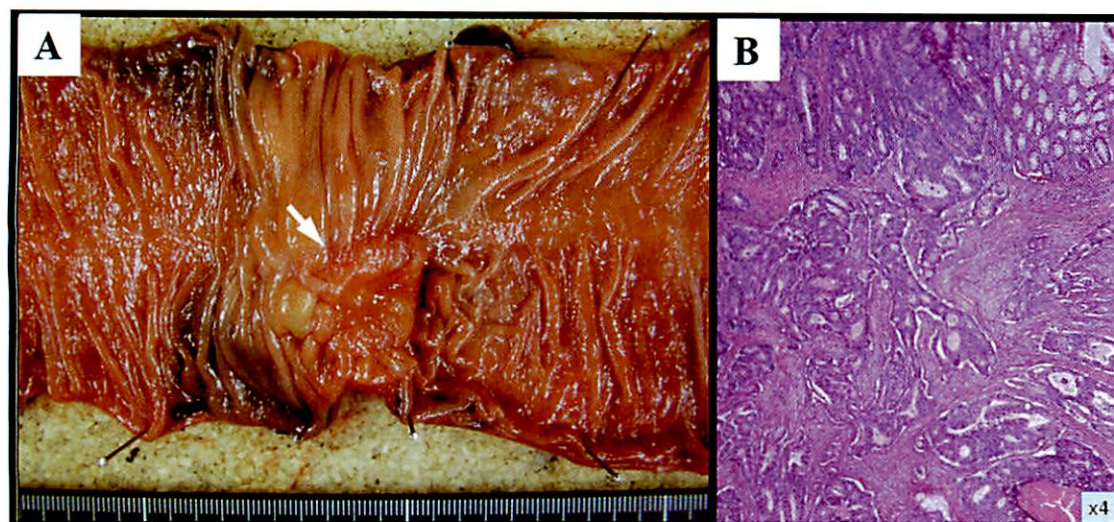


図3 S状結腸切除標本の病理組織学的所見

A：原発巣手術摘出標本, S状結腸に28×22mmの2型腫瘍(矢印)を認めた。

B：病理組織標本, 中分化管状腺癌が認められた。

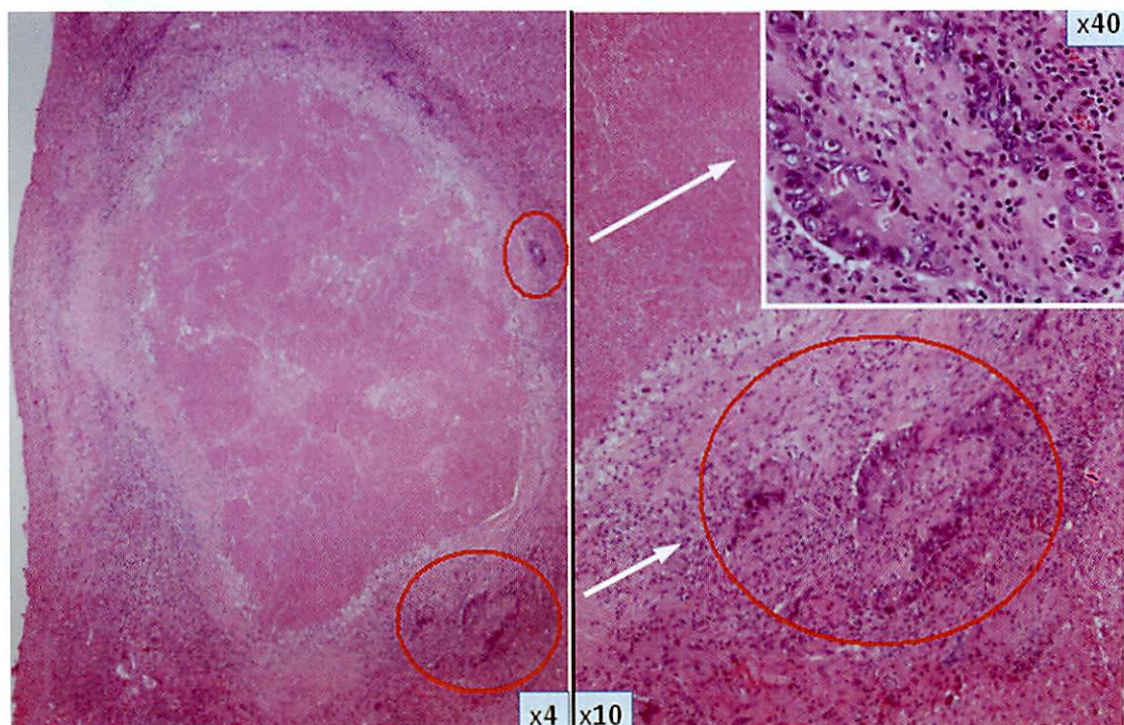


図4 肝切除標本の病理組織学的所見

切除標本のうち5病変に腺癌を認め、S状結腸癌肝転移と診断した。残りの2病変には残存腫瘍を認めなかった。著明な変性、壊死を伴っており、化学療法の治療効果判定はGrade2であった。

以上より、S状結腸癌 cT3N0M1 (H2)、cStage IV (大腸癌取扱い規約第8版)と診断した。原発巣は易出血性であることから切除の方針としたが、肝転移巣は同時性の両葉多発病変であることから、CapeOX + BVによる全身化学療法後に切除を行う方針とした。平成22年2月、腹腔鏡補助下S状結腸切除、D3リンパ節郭清術を施行した。

S状結腸病理組織検査：S状結腸原発巣は、type 2、pT3、pN1、tub2、int、INFb、ly0、v0、KRAS遺伝子変異型、pT3N1M1 (H2)、pStage IVであった(図3A, B)。

術後臨床経過：術後経過は良好であり、9病日に退院となった。術後30日目からCapeOx + BV (day1にOxaliplatin 130 mg/m², BV 7.5 mg/kg, Capecitabine (3000 mg/body)をday1～14まで内服、その後7日間休薬)による全身化学療法を開始した。化学療法による有害事象は特に認めなかった。計6コース施行後、肝転移個数は7個と変わらなかったが、縮小率は38.7%、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1による判定ではPartial Response (PR)となった(図2B)。新規病変を認めず治癒切除が可能と判断し、平成22年2月に肝転移に対する切除を施行した。肝外側区域切除+6か所の肝部分切除を行うことで治癒切除となった。切除標本の病理組織結果ではS3、S4、S5、S6、S7の計5病変に腺癌が認められ、S状結腸癌肝転移と診断された。残りの2病変には残存腫瘍を認めなかった。組織学的効果判定はGrade 2であった(図4)。術後にUFT/UZELによる化学療法を6か月間行った。肝切除から1年6か月後、肝S5に孤立性の肝転移を認めたため、肝S5の部分切除術を施行した。その後はUFT/UZELを継続し、外来通院中である。現在、初回手術から5年6か月、無再発生存中である。

考 察

大腸癌研究会の全国登録の結果によると、大腸癌の同時性肝転移は10.9%の頻度と報告されている¹⁾。大腸癌治療ガイドラインでは、根治手術

可能な肝転移には肝切除が推奨され、切除不能であれば全身化学療法を考慮するとされる¹⁾。大腸癌肝転移における肝切除後の5年生存率は35-58%²⁾³⁾であり、良好な成績が示されている。しかし、残肝再発が80-87%¹⁾⁴⁾であったとの報告もあるため、肝転移の切除時期については、明確な結論は得られていない。本症例は原発巣の切除を先行させ、肝両葉に多発する同時性肝転移に対しては全身化学療法後に切除を行う方針とした。

切除不能、再発大腸癌における全身化学療法の進歩はめざましく、最近の大規模臨床試験の結果によると生存期間中央値は2年を超えている⁵⁾⁶⁾。これらの全身化学療法と手術療法を組み合わせることによって更なる生存率向上が期待されている。

切除不能の大腸癌肝転移症例において、FOLFOX/FOLFIRI + Cetuximabによる全身化学療法を行ったCELIM studyでは、34.0% (36/106)で肝転移巣が切除可能になったと報告されている⁷⁾。また、大腸癌肝転移に対するCapeOx + BVを用いた第II相試験であるBOXER studyによると、26.7% (8/30)で切除不能肝転移が切除に至ったとされる⁸⁾。切除不能肝転移が切除可能になる、いわゆるconversion治療の報告が散見されるようになり、長期の治療成績が待たれる。

化学療法後の肝切除については、術中術後の合併症発生が懸念される。特にOxaliplatinはblue liverと呼ばれる類洞拡張のリスクを高めることが知られている⁹⁾。FOLFOX療法が6コース以上に長期化することで肝切除後の合併症が増加する¹⁰⁾、12コース以上では再手術率、在院日数の延長を認めたという報告があり¹¹⁾、Oxaliplatin長期投与後の切除には注意が必要である。しかし、4か月程度のOxaliplatin投与では術後合併症や死亡率は増加しないという結果⁹⁾が本邦から報告されている。また、BV未使用群の27.9%で類洞拡張がみられたのに対して、BV併用群では類洞拡張が8.1%しかみられなかった(p = 0.006)との報告¹²⁾があり、BVの肝庇護作用が示唆されている。

本症例では、ポート留置が不要で外来通院での化学療法継続が行える CapeOx + BV 療法を6コース(18週間)施行した。化学療法中の有害事象や術後の合併症は認めず安全に治療を行うことができた。経過中、患者の Quality of life (QOL) を保ちながら治療が可能であった。

結 語

同時性多発肝転移を有する S 状結腸癌に対して、原発巣切除後に CapeOx + BV による全身化学療法を行い、2回の肝切除を行うことで無再発生存が得られた1例を経験した。切除不能・困難な肝転移を有する大腸癌に対して、CapeOx + BV を用いた全身化学療法は有用である。

文 献

- 1) 大腸癌研究会(編): 大腸癌治療ガイドライン. 医師用 2014 年版, 金原出版, 東京, 2014.
- 2) Rodgers MS and McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 87: 1142 - 1155, 2000.
- 3) Martin LW and Warren RS: Current management of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 9: 853 - 876, 2000.
- 4) Adam R, Delvart V, Pascal G, Valcanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F and Bismuth H: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240: 644 - 657, 2004.
- 5) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J and Rougier P: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408 - 1417, 2009.
- 6) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A and Koralewski P: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 663 - 671, 2009.
- 7) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoecklacher-Williams J, Lang H, Trarbach T, Liersch T, Ockert D, Jaeger D, Steger U, Suedhoff T, Rentsch A and Köhne CH: Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELM study). *Ann Oncol* 25: 1018 - 1025, 2014.
- 8) Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, Mudan S, Brown G, Khan A, Wotherspoon A, Strimpakos AS, Thomas J, Compton S, Chua YJ and Chau I: A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 22: 2042 - 2048, 2011.
- 9) Komori H, Beppu T, Baba Y, Horino K, Imsung C, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Ootao R, Watanabe M, Takamori H, Iyama K and Baba H: Histological liver injury and surgical outcome after FOLFOX followed by a hepatectomy for colorectal liver metastases in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 15: 263 - 270, 2010.
- 10) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P and Nordlinger B: Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 243: 1 - 7, 2006.
- 11) Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D and Adam R: Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 24: 4983 - 4990, 2006.
- 12) Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM and Vauthey JN: Bevacizumab improves

pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin - based chemotherapy for colorectal liver metastases. Cancer 110: 2761 - 2767, 2007.

(平成 27 年 10 月 1 日受付)
〔特 別 掲 載〕