

論文の内容の要旨

論文題目 Recovery of Liver Function After the Cessation of
Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastasis

和訳 結腸直腸癌・肝転移に対する術前化学療法の休薬による肝予備能の回復

指導教員 國土典宏教授

東京大学大学院医学系研究科
平成 18 年 4 月入学
医学博士課程
外科学専攻
高本健史

【背景】

今日、結腸直腸癌の肝転移(Colorectal Liver Metastases: CRLM)の患者に長期生存をもたらす治療は、外科的切除のみである。しかし、約 80%の患者で腫瘍の数や大きさ、肝外転移の存在などにより手術適応がないとされている。最近では腫瘍の大きさを小さくし、切除不能とされていた転移性肝腫瘍を切除適応と変えうる、奏効率の高い、5-フルオロウラシル+ロイコボリン+オキサリプラチン(FOLFOX)や 5-フルオロウラシル+ロイコボリン+イリノテカン(FOLFIRI)といった化学療法が出現してきた。

その一方で、これらの術前化学療法の問題として、非腫瘍肝における組織病理学的な肝障害、いわゆる”YellowLiver”を呈する肝脂肪変性(Steatosis)や 脂肪性肝炎(steatohepatitis、SH)”Blue Liver“を呈する類洞閉塞症候群(Sinusoidal Obstruction Syndrome、SOS)生じることが分って

きた。さらに、長期にわたる化学療法は、肝切除術後合併症を増やし、術後肝不全による手術死亡率が上がるという報告もある。このような術前補助化学療法を受けた患者が術後肝不全を回避する方法は未だ見出されていない。

本邦では、肝切除前に肝予備能を評価する方法として、ICG 試験が広く受け入れられている。著者らの施設では、長らくICGR15 値とCTによって計測される許容される予定残肝容積をもとにした幕内基準を遵守しており、1000 例以上の肝硬変症例を含めた肝切除術後死亡率ゼロを経験している。現在、この基準はウイルス性肝炎を基盤とする肝細胞癌手術の安全基準としてわが国で広く利用されている。一方で、化学療法後の肝障害をどのように評価し、手術適応をどのように決めるべきか、についてはまだ明らかになっていない。肝炎ウイルスなどによる慢性肝障害がないCRLM の患者場合、ICGR15 値は本来正常(10%未満)である。しかし、最近著者らは、術前化学療法を行っている患者でしばしばICGR15 値が増悪しており、さらに、休薬期間でそれが改善される症例を経験し、このような病態でも肝予備能評価にICGR15 値が有用ではないかと仮定した。

【目的】

本研究で我々は、術前補助化学療法を受けたCRLM の患者に対して、化学療法休薬期間中のICGR15 値を経時的に測定し、肝予備能の改善について調査した。そして、ICGR15 値を用いた基準を適用して肝切除の術式を選択することの妥当性と安全性について検討した。

【対象と方法】

2007年4月から2009年5月まで、日本赤十字社医療センター肝胆膵外科にて経験したCRLM に対する根治的切除は、136例であった。このうち、腫瘍の多発、腫瘍が大きい、主要な脈管と近接していることを理由として、当科受診前にオキサリプラチンやイリノテカンを含む化学療法を施

行されていた 55 例(男女比27:28)を研究対象とした。男女比が 27 対 28、平均年齢は 59.6 ± 1.6 歳であった。原発巣は大腸癌 39 例、直腸癌 16 例であった。

術前に施行された化学療法は、以下のとおりであった。すべての患者が、5-フルオロウラシル+ロイコボリン+オキサリプラチン(FOLFOX)または 5-フルオロウラシル+ロイコボリン+イリノテカン(FOLFIRI)の組み合わせで化学療法を受けていた。24 例が FOLFOX または FOLFIRI のどちらか 1 種類のみ(FOLFOX, 21; FOLFIRI, 3) 26 例が、2 種類以上の化学療法を受けていた。対象症例の FOLFOX または FOLFIRI の投与サイクル数は、平均で 14.2 ± 1.7 サイクルであった。

手術適応基準は、腫瘍の個数にかかわらず、術前に同定された腫瘍が全て完全に切除でき、必要な残肝容積が確保できれば、腫瘍の個数にかかわらず、肝切除の適応とした。ICGR15 値と予定残肝容積(FRLV)の解析によってできた基準(幕内基準)により決定された。その基準とは、すなわち、腹水がなく、血清総ビリルビン値が、正常値であるという前提のもと、ICGR15 値が 10%未満であれば、右肝切除まで許容でき、ICGR15 値が 10%以上 20%未満であれば、左肝切除、右傍正中領域切除、右外側領域切除など全肝容積の 3 分の 1 切除まで許容でき、ICGR15 値が 20%以上 30%未満であれば、クイノー分類におけるⅡ区域切除まで許容できるというものである。もし、予定残肝容積比率が全肝容積の40%を下回る場合は、術後の肝不全を予防するために、術前に門脈塞栓術(PVE)を施行し、予定残肝の肥大を促した。また、ICGR15 値が異常値で、予定残肝容積が前述の基準から不十分であるとされた場合は、化学療法の休薬期間を延長し、ICG 試験を 2~4 週間毎に行った。化学療法の休薬期間は最低 2 週間と定めた。

術後合併症は、2004 年と 2009 年に提起された、Clavien-Dindo 分類にしたがって分類された。全ての患者から 6 ヶ月以上の経過観察の情報が得られた。

化学療法が肝機能障害に与える影響について調査すべく、来院時と、可能であれば、化学療法終了後 2 週間以内の ICG 検査について調査した。ICG 試験は手術決定後、術前精査の段階で必ず施行し、休薬期間中はくり返し行った。そして、すべての ICGR15 測定値と休薬期間や化学療法のサイクル数との相関関係を検討した。さらに、患者別の ICGR15 値の経時的変化も検討した。2 回以上の ICG 検査を 2 週間以上の間をあけて施行した患者を対象とし、化学療法終了時と手術直前の ICGR15 値や血算・生化学検査を比較した。

病理組織診断では、肝脂肪変性 Steatosis、脂肪性肝炎 Steatohepatitis (SH)、類洞閉塞症候群 (SOS) について、それぞれの診断基準に基づき診断した。今回は、30%以上の Steatosis、中等度以上の SOS、SH の1つ以上がある場合を組織学的肝障害ありと定義した。

【結果】

対象患者 55 例のうち、30 例が幕内基準を満たして、すぐに手術を予定された。ICGR15 値が異常値を示し、かつ、予想残肝量が予定術式では不十分だったため、25 例の患者が追加の休薬期間を要した。9 例に対して門脈塞栓術を施行した。最終的には、すべての症例が、残肝容積比率の十分な増大または、休薬期間中の ICGR15 値の改善が得られ、幕内基準を満たす術式を実施した。休薬期間は平均 7.5 ± 0.5 週間であった。

55 例のうち、2 例で休薬期間中に肝外病変(傍大動脈リンパ節転移と仙骨転移)の進行を認め、さらに 2 例の患者で、開腹時に切除しきれない腹膜播種が見つかり、肝切除を断念した。よって肝切除術は 51 例に施行された。

術後肝不全の併発や手術関連死亡はなかった。また、20 例 (39%) で術後合併症が発生した。

Grade III 以上の重篤な合併症は 3 例 (5.8%) で、術後腹腔内出血が 2 例、腹腔内膿瘍 1 例であった。後出血の 2 例には、開腹止血術、腹腔内膿瘍の 1 例には、経皮経肝ドレナージ術を施行した。

55 例中 21 例において、化学療法終了後 2 週間以内に ICG 検査を施行した。5 例が 6 サイクル未満、16 例が 6 サイクル以上の FOLFOX や FOLFIRI による化学療法を受けていた。その 2 群間における ICGR15 値の平均値は、 $9.8 \pm 2.6\%$ 対 $18.6 \pm 3.0\%$ であり、6 サイクル以上の FOLFOX および FOLFIRI を受けていた患者群が有意差に高い ICGR15 値を示していた。(p=0.039)

休薬期間の長さとの ICGR15 値の関係を図 1 に示す。55 例に合計 89 回の ICG 検査を施行し、それを全て解析に採用した。ICGR15 値は休薬期間が長くなるにつれて、減少していった。休薬直後 (ICGR15 値が平均 $16.8 \pm 1.9\%$) の値と比べると、休薬してから、2-4 週経過した時点での ICGR15 値 ($12.9 \pm 1.0\%$, p=0.043)、4-8 週経過後の ICGR15 値 ($11.4 \pm 1.4\%$, p=0.011) と 8 週以上経過後の ICGR15 値 ($11.1 \pm 1.5\%$, p=0.006) では、いずれも有意な改善を認めた。

さらに、FOLFOX および FOLFIRI を合計 6 サイクル以上受けた 43 例、66 回の ICGR15 値検査を選び分けて、ICGR15 値の変化と休薬期間の関係を調査した。やはり、ICGR15 値は、時間が経過するごとに徐々に低下すなわち改善しており、休薬してから 2-4 週経過した時点での ICGR15 値 ($12.9 \pm 1.6\%$, p=0.010)、4-8 週での ICGR15 値 ($12.4 \pm 1.8\%$, p=0.010)、8 週以上での ICGR15 値 ($11.8 \pm 1.7\%$, p=0.003) はいずれも、休薬してから 2 週間以内の ICGR15 値 ($18.9 \pm 1.6\%$) に比して有意な低下・改善を示している。また、8 週以上の休薬期間を置いた 21 症例のうち、12 症例は、10% を上回る軽度異常値 ($15.4 \pm 0.9\%$) でとどまっていた。

休薬期間内における同一患者における ICGR15 値の変化を 19 例の患者に対して調査した。ICG

試験は、術前化学療法の休薬期間が4週以内(14.0 ± 1.9日)に施行され、休薬してから44.7 ± 4.4日後(肝切除術4.8 ± 0.9日前)に施行されたICG検査の結果と比較した。その同一患者におけるICGR15値の変化を図2に示す。ICGR15値の平均値を比べると、休薬開始直後と休薬期間終了時で、17.7 ± 2.3%から11.6 ± 1.2%に低下・改善した。(p=0.001) ICGR15値が10%以上の異常値を示した患者は全例休薬期間中に改善を認めた。同時に測定されたAST、ALT、ALP、γ-GTP、血清アルブミン、血清総ビリルビン、プロトロンビン時間、血小板数の休薬開始直後と休薬期間終了時の平均値との間には、いずれも有意な変化を認めなかった。

切除標本の非癌部病理組織学的評価の結果、類洞閉塞症候群(SOS)が、26例(51%)に診断された。17例が軽度、8例が中等度、1例が重度の診断であった。26例中24例は、FOLFOXによる術前化学療法を受けていた。30%以上の肝脂肪変性steatosisは6例(11.8%)、脂肪性肝炎は3例(5.9%)であり、そのうち2例は、FOLFIRIによる術前化学療法を受けていた。合計16例の患者に、組織学的肝障害を認めた。手術直前のICGR15値は、組織学的肝障害があった群となかった群では、11.7 ± 1.3% 対 11.0 ± 0.9 (p=0.34)であった。手術直前のγ-GTP値の上昇や術中出血量の増加が、組織学的肝障害があった群で有意に認められた。

化学療法の休薬期間終了時に、ICGR15値が10%未満と正常であった症例と、10%以上であった症例の間で比べると、術中出血量や術後合併症率、組織学的肝障害発生率に有意差は認めなかった。

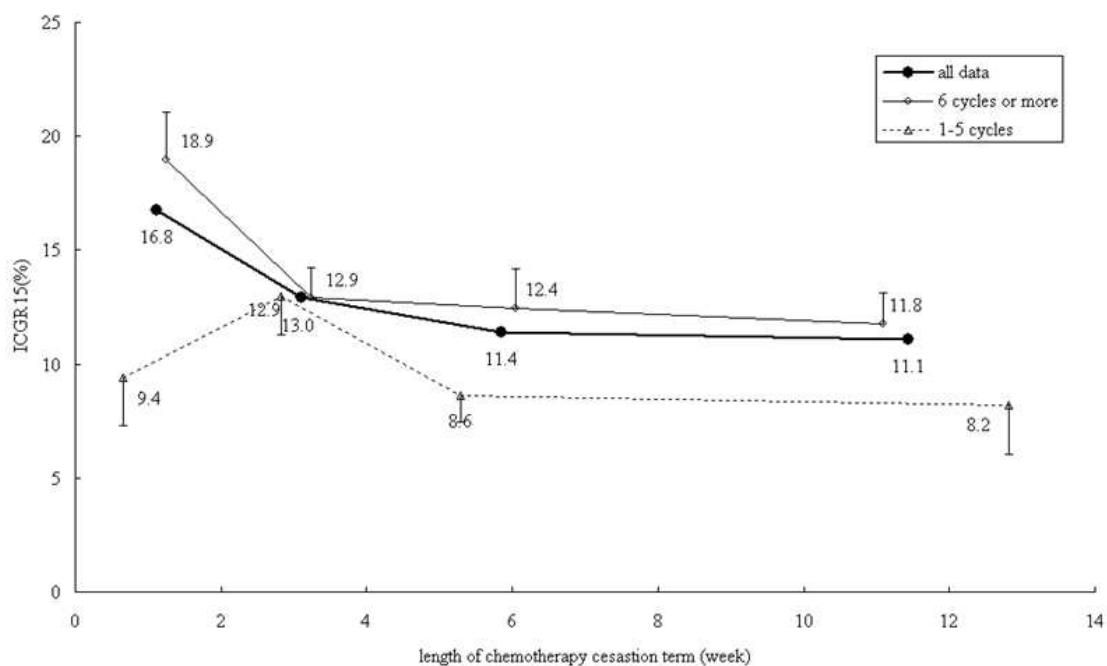
【結語】

化学療法後の肝障害患者において、ICGR15 値を用いた術式選択基準を適用して肝切除を安全に遂行できた。

ICGR15 値で表される肝予備能は、特に FOLFOX や FOLFIRI を 6 コース以上受けた患者において、最低 2～4 週間以上の休薬で改善が期待できる。

図1 化学療法休薬期間中の ICGR15 値の推移

休薬期間 2 週間以内、2~4 週間、4~8 週間、8 週以上の各期間の ICGR15 値を、平均値(%)としてプロットした。各々の群に含まれた ICG 検査の数を図の下に示す。



No. of examinations	5/17	9/19	5/14	4/16
No. of patients	4/14	8/17	5/12	4/16
	(1 to 5 cycles) / (6 or more cycles)			

図2 症例別 ICGR15 値の推移

症例毎の ICGR15 値の推移を休薬期間 4 週以内に ICG 検査が施行できた 19 例について示す。

ICGR15 値の平均は、 $17.7 \pm 2.3\%$ から $11.6 \pm 1.2\%$ へ改善した。(p=0.001)

