

大腸癌肝転移切除における術中造影超音波の有用性

高橋 道郎

目次

目次

| | |
|---------------------------------|----|
| 0 要旨 | 1 |
| 1.背景と目的 | 2 |
| 2. 我が国における大腸癌肝転移の治療法 | |
| 2.1 大腸癌肝転移手術での切除率及び生存率 | 5 |
| 2.2 海外の治療成績との比較 | 7 |
| 2.3 予後不良因子／手術適応について | 8 |
| 2.4 熱凝固療法の治療成績 | 10 |
| 2.5 東京大学肝胆膵外科における大腸癌肝転移に対する治療方針 | 12 |
| 2.6 大腸癌肝転移に対する東京大学肝胆膵外科主導の臨床研究 | 13 |
| 3 造影超音波について | |
| 3.1 超音波用造影剤と造影超音波検査 | 16 |
| 3.2 造影超音波の歴史 | 16 |
| 3.3 ソナゾイド®とは | 18 |
| 4. 対象 | 19 |

| | | |
|--------|--------------------------------|----|
| 5. 方法 | | |
| 5.1 | 術前検査 | 20 |
| 5.2 | 術中検査の流れ | 20 |
| 5.3 | CE-IOUS 検査の実際 | 20 |
| 5.4 | 統計学的解析 | 24 |
| 6. 結果 | | |
| 6.1 | 患者背景と術前検査 | 25 |
| 6.2 | 各検査で検出された病変と診断能 | 25 |
| 6.3 | 各検査における、新出病変数の大きさによる分類 | 30 |
| 6.4 | 術前画像診断で指摘された病変数から見た新出病変の分類 | 32 |
| 6.5 | CE-IOUS のみが診断しえた病変 | 34 |
| 6.6 | CE-IOUS の手術術式に対するインパクト | 36 |
| 6.7 | CE-IOUS と術前化学療法の影響 | 38 |
| 6.8 | CE-IOUS の新出病変検出能と EOB-MRI との関係 | 40 |
| 7. 考察 | | 42 |
| 8. まとめ | | 49 |

| | |
|----------|----|
| 9. 公表 | 50 |
| 10. 謝辞 | 51 |
| 11. 参考文献 | 52 |

略語

- IOUS: intraoperative ultrasound→術中超音波
- CE-IOUS: contrast enhanced intraoperative ultrasound→術中造影超音波
- EOB-MRI : gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine penta-acetic

acid→EOB 造影 MRI

0.要旨

はじめに：術中超音波（IOUS: intraoperative ultrasound）診断は、肝切除手術におけるゴールドスタンダードである。近年超音波用の造影剤の開発が進んでいるが、本研究ではその1つであるソナゾイド®を用いた術中造影超音波（CE-IOUS: contrast enhanced intraoperative ultrasound）を、大腸癌肝転移に対する肝切除に導入し、その有用性を検討した。

対象と方法：大腸癌肝転移に対する肝切除のうち、連続する102名129切除に対し、ソナゾイド®を用いたCE-IOUSを施行した。

結果：検査期間中129切除の中で、術前の画像診断では315病変、IOUS＋視触診により350病変、CE-IOUS検査では370病変を検出した。CE-IOUS所見によって19回の手術（14.7%）において術式を変更した。

結論：CE-IOUSは、他の診断機器より多くの病変を検出し、術式に影響を与えた。

1. 背景と目的

肝は大腸癌でもっとも転移が見られる臓器である。報告によれば、初回診断時に 25%の患者が肝転移を有している¹。また原発である大腸癌を根治切除できたとしても、10%程度の患者には肝転移を起こす^{2,3}。これに対し、外科切除は唯一根治が望める治療法である。「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010 年版」においても、「根治切除可能な肝転移には肝切除が推奨される」との文言が明記されている²。近年の報告では肝転移切除後の 5 年生存率は 50%を超えるようになってきた^{4,5}。しかしながら 5 年無再発生存率は 30%程度にとどまっている^{5,6}。肝転移切除後においても、再発部位は肝臓がもっとも頻度が高い^{7,8}。これらの肝再発は、初回肝切除時には存在していたものの、径が小さいために術中に見逃されてしまったものが、時間を経て大きくなったものと考えられている。

肝に対する術中超音波（IOUS: intraoperative ultrasound）は、体表から行う場合に存在する、皮膚、脂肪、筋肉、骨などの介在物が存在しないため、より鮮明な画像を得ることができる。これにより、術中に見逃されてきた微小転移を発見することが可能である。報告によれば、IOUS により 10~12%の患者に

において、新出肝転移病変が確認された⁹。さらには IOUS の結果に基づき、術前に立案した予定術式の相当数に変更となる。術前検査として MRI まで施行している場合でも、18%の患者において IOUS により手術術式が変更となったという報告もある¹⁰。また術前検査として PET/CT まで施行している場合でも、35%の患者において IOUS により手術術式が変更となったと報告されている¹¹。それゆえ IOUS による診断は肝切除手術におけるゴールドスタンダードとされている¹²⁻¹⁴。

その診断能を向上させるため、第一世代超音波用造影剤 Levovist®が 1999 年 9 月に発売された。しかし構造が不安定であるため、繰り返しの観察が困難であり、広く普及するには至らなかった。その後第 1 世代超音波用造影剤の問題点を克服した、超音波用造影剤が新たに開発された。超音波検査における画像解析技術の進歩とも相まって、これら第 2 世代の超音波造影剤は術中造影超音波（CE-IOUS: Contrast enhanced intraoperative ultrasound）の感度を著しく向上させた^{15,16}。2000 年以降、世界では 2 つの超音波用造影剤（Definity®; Bristol-Myers Squibb, USA、SonoVue®; Bracco, Italy とともに日本では未発売）が主として用いられている。そして、同じく第 2 世代超音波用造影剤であるソ

ナゾイド®が、世界に先駆けて本邦で発売されたのは 2007 年のことである。ソ

ナゾイド®は、単に血管を造影するだけではなく、肝内のクッパー細胞に貪食さ

れることで、肝実質を造影することができる。これによりクッパー細胞のない

肝腫瘍を欠損影として強調して描出できる¹⁷ようになり、より鋭敏に病変を検

出することができる。

ソナゾイド®を用いた CE-IIOUS に関しては、肝細胞癌に対する肝切除への

有効性は、いくつかの文献で示されるようになってきた¹⁸⁻²⁰。しかしながら大

腸癌肝転移に対する肝切除については、いまだ報告は少なく、また小規模であ

る²¹⁻²³のが現状である。

本研究では本邦における大腸癌肝転移に対する外科的治療法の変遷と現状を

俯瞰し、また当科での治療方針を述べた。その中でソナゾイド®を用いた術中造

影超音波を、大腸癌肝転移に対する肝切除に導入し、有用性を前向きに検討し

た。

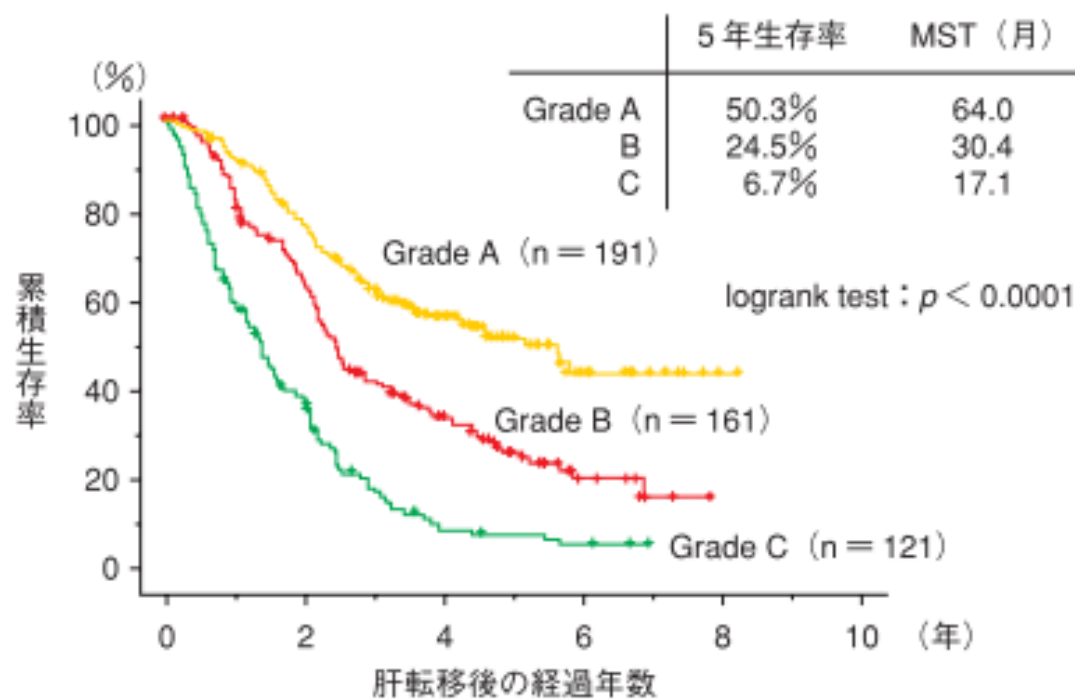
2. 我が国における大腸癌肝転移の治療法

2.1 大腸癌肝転移手術での切除率及び生存率

Kato らは、旧厚生省がん研究「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」において、本邦の結果を報告している²⁴。1992年から1996年の間、国内18施設から大腸癌肝転移患者763名がエントリーされ、このうち切除に至ったのは585名（切除率76.7%）であった。また肝切除患者群における5年生存率は32.9%であった。大腸癌肝転移切除後の再発部位は、残肝（41.4%）、肺（19.2%）、その他（7.2%）の順であった。非切除群の5年生存率は3.4%であり、切除以外の治療では長期生存は期待できなかった。

この結果に基づいて大腸癌取扱い規約第7版補訂版²⁵では、肝転移にかかわるH分類が変更された。（H1:肝転移巣4個以下かつ最大径5cm以下。H2:H1、H3以外。H3:肝転移巣5個以上かつ最大径5cmを超える。）これらに基づいた生存曲線（図2.1）は層別化されており、新H分類は予後を十分反映しているといえる²⁶。

図 2.1 肝転移の H 分類別予後の比較（文献 26 より改変して引用）



以下は単施設からの報告になる。5 年生存率は約 25%~50%²⁷⁻³³ となっている。背景が異なるため単純には比較できないものの、2000 年以前の報告では比較的転移個数が少ない症例を対象に、5 年生存率は 30%程度であった。2000 年以降の報告では転移個数や肝内の分布にこだわることなく積極的な切除が行われ、にもかかわらず 5 年生存率は 40%以上となっている。また大腸癌との同時肝切除に対しても以前から積極的に行われ、5 年生存率は 31%~35%^{34,35} であった。切除率に関する報告は少ないものの、52.3%~58.5%^{33,36} であった。

2.2 海外の治療成績との比較

近年の海外から報告によれば、5 年生存率は 44.2%~51%³⁷⁻⁴⁰ と報告されており、本邦の成績と同等である。しかし切除率に関しては大きな隔たりがあり、欧米では 20%~23%^{41,42} と低くなっている。これは本邦では大腸癌術後のフォローアップがより綿密になされていること、肝硬変合併肝細胞癌に対する治療経験の蓄積から、積極的に肝切除が行われていること、などが考えられる。

対照的に欧米では容易に切除可能な場合でも術前化学療法を使用し、切除困難な場合には術前化学療法による反応を見て切除を行う方針が、最近提唱されているが、世界的なコンセンサスが得られているわけではない⁴³。

2.3 予後不良因子／手術適応について

予後不良因子としては、肝転移個数（多発^{24,33,44,45}、4個以上^{27,28}）、腫瘍径（2.5cm以上⁴⁵、4cm以上²⁹、5cm以上^{24,36,46}）、原発巣のリンパ節転移陽性^{27,29,34}、原発巣切除から肝切除までの期間（6か月以上^{29,44}、12か月以上²⁸）、術前CEA値（10以上²⁸、15以上⁴⁷、50以上^{35,44}）、肝門リンパ節転移陽性^{27,44}、肝外転移あり^{36,44,46}、切除断端距離（陽性^{24,34}、5mm以下^{27,35,48}、10mm以下^{29,33}）、肝両葉にまたがる転移^{29,33,35,48}、原発巣の分化度^{48,49}、偽被膜形成^{27,33,48}、Microvessel count⁴⁸、Doubling time⁴⁹、原発巣が直腸⁴⁶、肝転移の脈管浸潤³³、p53陽性³⁶などが報告されている。

大腸癌肝転移の手術適応に関しては、以前は転移個数で決められていることが多かった。1980年代は欧米からの報告に基づき、3個までの肝転移のみ切除を行っていた。しかし1990年代に入り、本邦においても転移個数にかかわらず積極的な肝切除を行うことで、良好な予後^{27,29,47}がえられるようになり、2000年代ではさらに成績は改善^{30,46,50,51}している。現在は個数によらず、前掲の大腸癌治療ガイドラインにおける肝切除の適応基準5項目（①耐術可能②原発巣が制御されているか、制御可能③肝転移巣を遺残なく切除可能④肝外転移がな

いか、制御可能⑤十分な残肝機能）を満たす症例が、一般的な手術適応と考えられる。

さらに手術適応を拡大するため、本邦でもいろいろな取り組みが行われている。肝両葉にわたる多発転移や、転移個数が少なくても門脈の一次分枝、二次分枝への浸潤により、残肝容量が確保できない場合でも、門脈塞栓術を併用した肝切除⁵²や転移巣を2回に分けて切除する **Staged hepatectomy**⁵³により切除可能となる。静脈浸潤がある場合でも合併切除や血行再建を伴うことで、切除可能となる⁵⁴⁻⁵⁶。残肝容積に余裕がない場合、肝臓の深部にある病変に対し、熱凝固療法を適用する方法が報告されているが、その意義は不明である^{57,58}。

肝切除術式に関しては、欧米では半肝切除や区域切除などの **major hepatectomy** が一般的であるが、本邦では超音波ガイド下の非系統的部分切除が選択されることが多い。肝転移に対しては、非系統的部分切除と系統的切除を比較すると、生存率に差がないことや、予後因子とならないこと^{51,59}が報告されている。多発転移に対しても、区域切除以上の **major hepatectomy** を行うよりも、部分切除を組み合わせる肝実質をできるだけ温存する方が良好な予後が得られる、との報告もある⁴⁹。

この術式に対する相違は、切除断端距離に関する考え方の相違にもつながる。

欧米では 1980 年代から切除断端距離を 1cm 確保することが良好な予後につながるとして報告されて、手術適応条件とされてきた^{60,61}。しかし現在は顕微鏡的に癌遺残を認めないこと（R0 切除）を切除条件とする^{7,62} のが一般的となつてきている。一方日本では早期から切除断端距離は必要最小限でよい³³、という考えが普及している。Kokudo らは、転移巣周囲の微小転移は、そのほとんどが 2mm 以内に認められたことから、切除断端距離は 2mm 以上を目指すことが妥当としている⁶³。

近年は化学療法の進歩により、切除断端の考えは変わりつつある。de Haas らは、周術期化学療法の進歩により、肉眼的に癌遺残を認めないが顕微鏡的に癌遺残を認める（R1 切除）場合でも、R0 切除と比べ予後は同等であることから、R1 切除も必要に応じて許容すべきとしている⁶⁴。

2.4 熱凝固療法の治療成績

前述のごとく根治切除が可能な肝転移には肝切除が gold standard である。ただし切除率は満足の数値ではない。腫瘍の広範囲、多臓器にわたる進展、高齢・全身状態不良、などが非切除の原因と考えられるが、そのような場合に

熱凝固療法が適応となることがある。熱凝固療法にはマイクロ波凝固療法

(MCT : microwave coagulation therapy) とラジオ波焼灼療法 (RFA : radiofrequency ablation) がある。本邦では以前は MCT が用いられていたが、近年は RFA が主流となっている。

MCT に関しては Shibata らが 3 年生存率 14% と報告している⁶⁵。RFA 単独治療に関しては、本邦から発信された成績は見当たらない。また術中に MCT や RFA を付加することで、手術適応の拡大が期待できる^{57,58} という報告もあるが、RFA 可能病変のほとんどは切除可能である、という主張もあるので安易な RFA 併用は慎むべきであろう。海外に目を転じると、Hur⁶⁶ らは単発の肝転移に対して、手術と RFA を比較しているが、前者の方が良好な予後が得られている。Lee ら⁶⁷ の報告では、5 年生存率は手術治療の方が高かったが (65.7% vs 48.5%)、統計学的な有意差は得られなかった。RFA の局所再発率がより高いことはほぼ一貫して報告されており⁶⁸、RFA の有効性は確立されていないと言える。

最新の大腸癌治療ガイドライン 2010 年版²では「熱凝固療法は低侵襲性が利点であり、局所制御効果および長期生存例が報告されている。ただし、いまだ十分な症例集積によって長期予後を検討した報告はなく、有効性の評価は定ま

っていない。切除に比べて再発率が高く、長期生存も不良であるという報告もある。」と記載され、あくまでも肝切除を補完する役割であるとの立場が適切である。

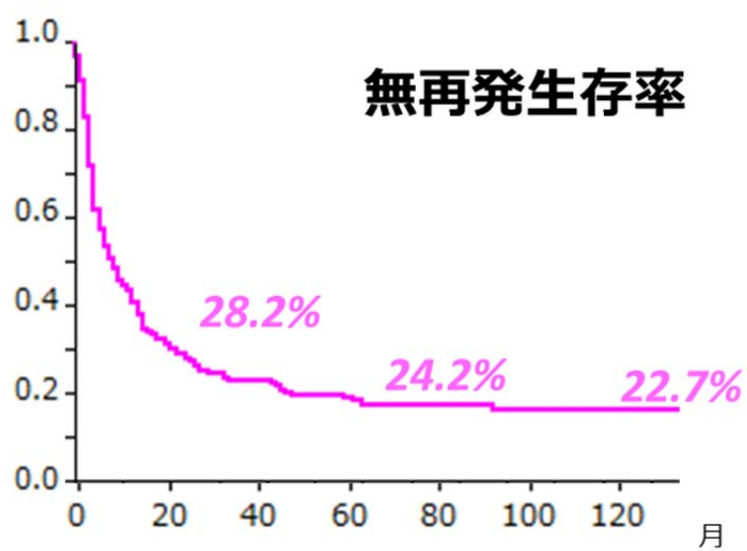
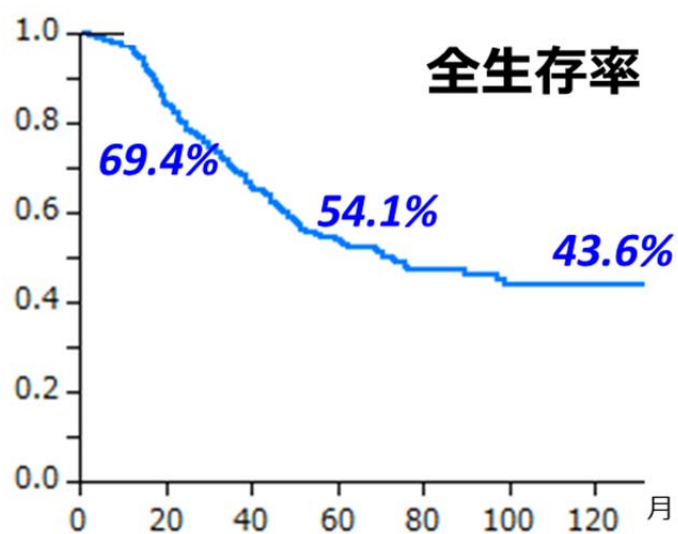
2.5 東京大学肝胆膵外科における大腸癌肝転移に対する治療方針

「切除後の残肝容積を 40%以上確保する。肝転移の個数、局在は問わない」という方針のもと、当科では以前から大腸癌肝転移に対する積極的な治療が行われてきた。当科で開発された門脈塞栓術⁶⁹を施行することにより残肝容積を確保しつつ、術中超音波を多用⁷⁰することで術中における微小病変の検出を可能とし、1990 年代に 5 年生存率は 38%まで到達してきた。また 10 個以上の肝転移でも 20%以上の 5 年生存率が得られるようになった。術式に関しては、手術侵襲を考慮し、解剖学的切除ではなく、部分切除の組み合わせ⁵⁹で行うべきである、と主張してきた。断端距離に関しても、前述のごとく 2 mmの距離で十分との報告⁶³、を行っている。このように当科は「できるだけ肝実質を温存しながら、積極的に肝切除を行う」ことを原則としている。その結果近年の当科のデータでは 5 年生存率も 54%まで改善している。しかし 5 年無再発生存率はいまだ 25%程度にとどまっており（図 2.5）、いかに再発を減らすことが問題と

なっている。

図 2.5 東京大学肝胆膵外科における大腸癌肝転移に対する生存曲線（初回肝切

除を行った日を起算日とする）



2.6 大腸癌肝転移に対する東京大学肝胆膵外科主導の臨床研究

再発の多くが術後 1 年以内に見られることから、早期再発の抑制を検討する目的に、術後補助化学療法の有効性を検討する試みが、当科主導でなされている。この UFT/LV 内服 vs.肝切除単独のランダム化試験⁷¹は、いまだ証明されていない転移性肝癌に対する肝切除の術後補助療法を検証する、重要な試験と位置づけられる。

また再発の多くが、手術時には存在していたものの、現在の診断機器では発見できないような微小病変が増大してきたもの、と考えられている。そのような病変でも検出できないか、ということで本試験⁷²、「ソナゾイド®を用いた CE-IOUS は現在のゴールドスタンダードである IOUS に比べ有用なのか」が立案された。

3. 造影超音波について

3.1 超音波用造影剤と造影超音波検査

超音波用造影剤とは、各種気体から成るマイクロバブルを、リン脂質等の薬剤で形成されるシェルで封入した構造となっている。造影超音波検査法では、バブルに超音波を照射することで共振し、さらに一定の閾値以上の音圧では崩壊、消失する減少を映像化している。

3.2 造影超音波の歴史

我が国で経静脈性超音波造影剤である Levovist®が発売されたのは 1999 年である⁷³。これはバブルが空気であり、またシェルを有していなかった。そのため共振する音圧域はせまく、解像度を上げるために音圧を上げると気泡が崩壊してしまい、その後の観察が困難になるというジレンマを抱えていた。

これらの問題点を改善するために開発されてきたのが、第 2 世代超音波造影剤と総称されるものである（表 4.2）。マイクロバブルはフッ化炭素などの難溶性ガスとし、包むシェルも崩壊しにくいリン脂質などで形成した。これによりマイクロバブルが崩壊しにくくなり、広い共振域を獲得し、持続的に非線形信号を発することが可能となった。

表 3.2 代表的な超音波造影剤

| 名称 | 平均径 (μm) | シェルの材質 | 封入ガス | 世代 |
|----------|----------|------------|----------------|--------|
| Albunex | 4.3 | 変性アルブミン | 空気 | 第 1 世代 |
| Levovist | 2～4 | なし(パルミチン酸) | 空気 | 第 1 世代 |
| Optison | 3～4.5 | 変性アルブミン | フッ化炭素(C3F8)+空気 | 第 2 世代 |
| Definity | 1.1～3.3 | 脂質+界面活性剤 | フッ化炭素(C3F3)+空気 | 第 2 世代 |
| SonoVue | 2.5 | 脂質+界面活性剤 | フッ化硫黄(SF6) | 第 2 世代 |
| Sonazoid | 3 | 脂質 | フッ化炭素+空気 | 第 2 世代 |

3.3 ソナゾイド®とは

ソナゾイド®は 80 年代からノルウェーの Nycomed 社が開発をはじめ、日本では 98 年から臨床試験が行われ、2007 年 1 月 10 日に世界に先駆けて販売が開始された。適応症は、肝腫瘤性病変および乳房腫瘤性病変に対する超音波検査となっている。ソナゾイド®の内包ガスはペルフルブタンであり、これをリン脂質である水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムがシェルとして容れる。用法および用量はペルフルブタンマイクロバブルとして 16 μ L (1 バイアル) を添付の注射用水 2 mL で懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として 0.015 mL/kg を静脈内投与する。使用上の注意として、海外における類薬の有害事象として、冠動脈疾患を有し、過敏症を示唆する症状が発言した患者において、心筋梗塞を伴う徐脈、低血圧が認められたことがあった。そのため重篤な心疾患のある患者には慎重に投与することになっている。またソナゾイド®の主たる排泄経路は肺であるため、重篤な肺疾患のある患者においても、慎重に投与しなくてはならない。使用成績調査 3423 例中、報告された副作用は 3.9% (8 例) で、主な副作用は、下痢 1.5% (3 件)、注射部疼痛 1.0% (2 件) であった。

4. 対象

2007 年 6 月から 2010 年 5 月までに当教室で行われた大腸癌肝転移に対する肝切除のうち、アレルギーがなく、文書での同意が得られた連続する 102 名 129 切除に対し、ソナゾイド®を用いた CE-IOUS を施行した。体表からの非造影超音波および CT はすべての肝切除前に施行している。MRI は 63 切除（48.8%）の術前に施行した。肝転移の検出に関して、現在より鋭敏な診断機器とされる $^{74,75}\text{Gd-EOB-DTPA}$ MRI（プリモビスト®）は 55 切除（42.6%）に施行した。術前化学療法は 50 切除（38.7%）の際に導入されていた。全ての画像検査は切除の 6 週間前以内に施行した。

全ての患者には予め説明し、書面でインフォームドコンセントを取得した。

研究プロトコールは UMIN の臨床試験登録システムに登録済みである

（UMIN-CTR ID：UMIN 000001053）。またデータの解析には当院の倫理委員会により承認が得られている。

5. 方法

5.1 術前検査

術前の腹部超音波はプロサウンドα10（日立アロカメディカル社製）を用いて施行した。CT 検査は 64 列マルチスライス CT である Aquilion 64（東芝メディカル社製）、LightSpeed VCT（GE メディカルシステム社製）を用いて行った。MRI 検査は Signa HDX 1.5 T（GE メディカルシステム社製）を用いた。

5.2 術中検査の流れ

開腹後、腹腔内を検索し、遠隔転移や播種性病変がないこと確認する。次に肝を十分観察できるよう必要十分な肝授動を行う。まず視触診と IOUS を施行する。しかる後に CE-IOUS を施行する。これら IOUS と CE-IOUS もプロサウンドα10 を用いて行う。また術中使用するプローブについて、IOUS に際しては UST-9132T（日立アロカメディカル社）、CE-IOUS に際しては UST-9133（同）を使用した。

5.3 CE-IOUS 検査の実際

ソナゾイド®を末梢静脈から緩徐に静注する。投与量は推奨用量とされている 0.015ml/kg とした。対象 1 病変の血管分布状態を観察するため、静注後 1 分間

を”血管相”とした。静注後 15 分後以降は腫瘍の有無を全肝にわたり観察した（”クッパー相”）（図 5.3-1）。このクッパー相では、クッパー細胞にソナゾイド®が取り込まれ、正常肝実質は造影され高輝度を呈しているものの、腫瘍細胞にはクッパー細胞が存在しないため造影されず、欠損影として描出される。これにより腫瘍が視認可能となる。造影超音波中は非造影超音波の画像を対比できるよう、並べて表示している（図 5.3-2）。血管相とクッパー相の間は、IOUS を施行すると、バブルが崩壊してしまうため行わず、IOUS 以外の手術操作は中断することなく、通常通り行った。IOUS および CE-IOUS は経験を有する肝胆膵外科医が行うこととし、主として著者である高橋道郎が施行した。また IOUS および CE-IOUS を施行した検査者は、それまでに行われている検査結果を把握していた。

病変の診断に関しては主として病理組織学的所見で判断し、残存病変の有無の確認を 3-6 か月の CT もしくは MRI で判断した。切除を行わなかった病変に関しては、3-6 か月後の CT・MRI で増大していた場合に、遡って転移と判断した。

図 5.3-1 術前、術中の検査の流れ

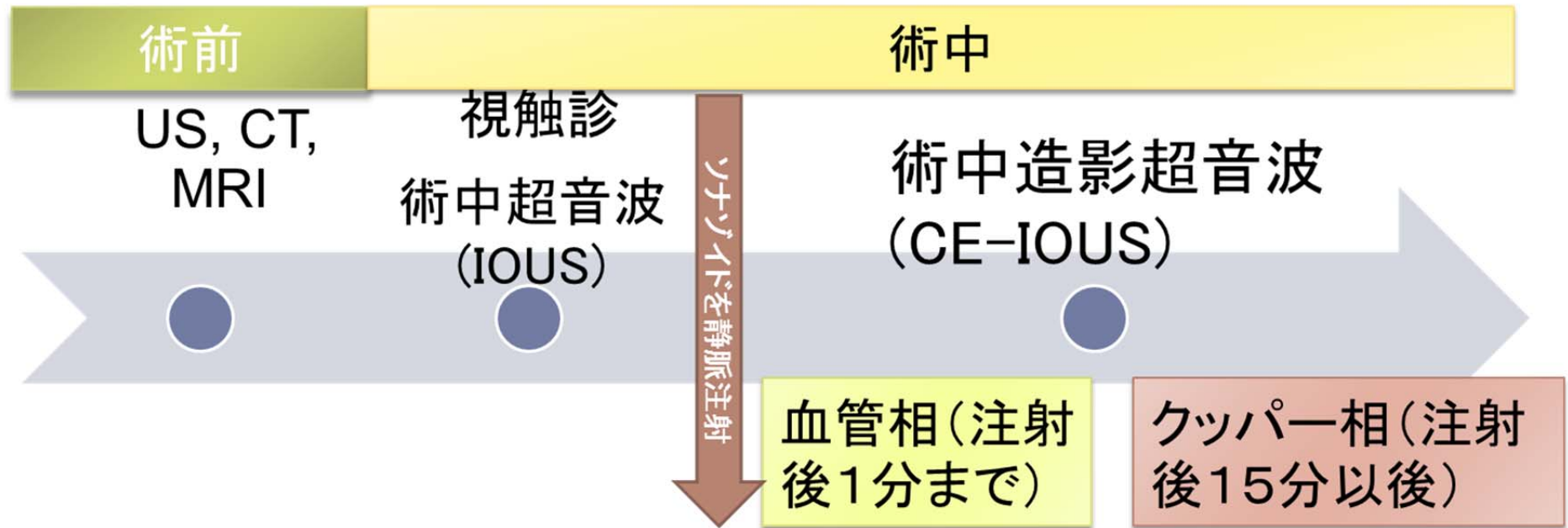
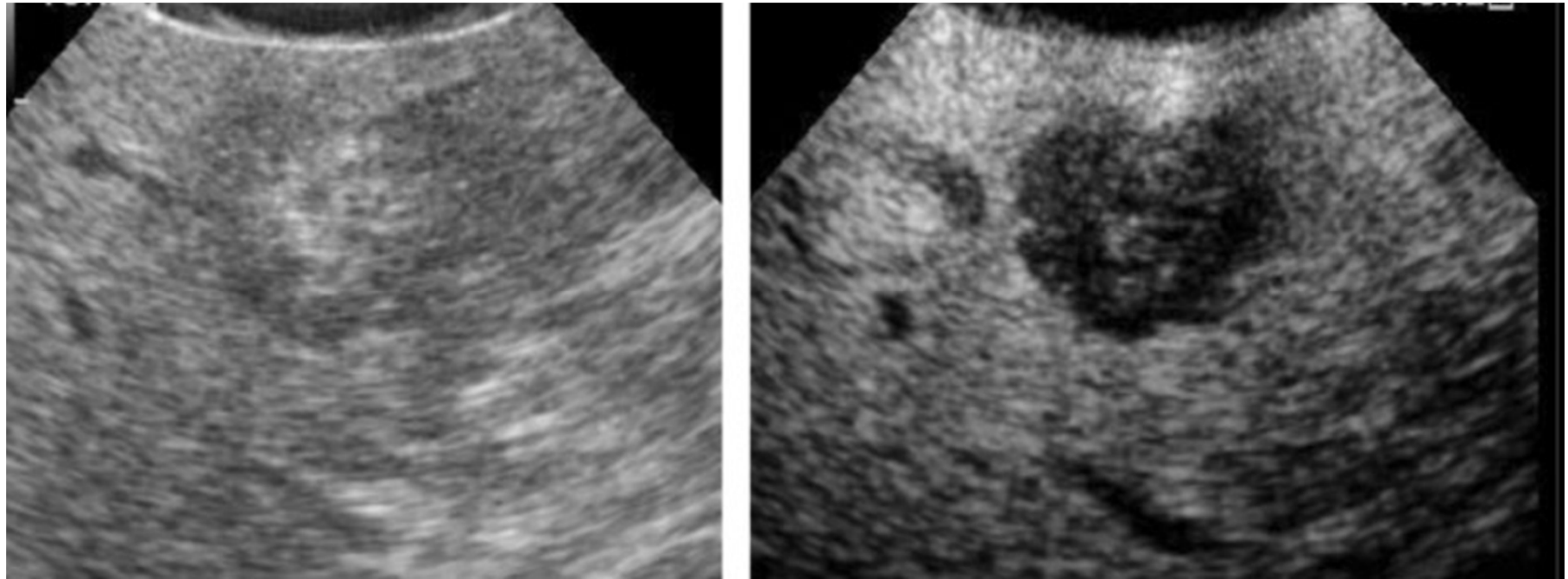


図 5.3-2 ソナゾイド®による大腸癌肝転移の CE-IOUS。（右画面：CE-IOUS。正常肝組織は造影され、腫瘍は造影剤が取り込まれないため欠損影として描出されている。左画面：同時に撮影された IOUS。）



5.4 統計学的解析

術前検査、IOUS+視触診、CE-IOUS で検出されたすべての腫瘍を数え上げた。連続データは中央値+最大値、最小値で表している。統計学的解析はウィルコクソンの順位和検定を用いて、術前検査、IOUS+視触診検査、CE-IOUS 検査の各群を比較した。また群間の診断能に関しては、マクナマーテストを用いた。これらは JMP®8.0(SAS Institute Inc., Cary, NC).を用いて行った。

6. 結果

6.1 患者背景と術前検査

本検討の対象は 102 名 129 切除であった。切除時の年齢の中央値は 63.0 歳 (36-88)、男性 67 名、女性 35 名であった。術前検査において CT のみ施行したものは 66 切除 (51.2%)、MRI のみ施行したものは 3 切除 (2.3%)、CT と MRI を両方とも施行したのは 60 切除 (46.5%) であった。EOB-MRI は 55 切除 (42.6%) に施行した。2007 年 6 月～2008 年 5 月に行われた 38 切除の内、MRI が施行されたのは 9 切除 (23.7%) (うち EOB-MRI は 3 切除に施行) であるのに対し、2008 年 6 月から 2010 年 5 月までに行われた 91 切除の内、MRI が施行されたのは 54 切除 (59.3%) (EOB-MRI 52 切除) であった。「EOB・プリモビスト注シリンジ®」は 2008 年 1 月 25 日から販売開始となっており、その汎用とともに本研究での MRI 検査の施行率が高まっていた。

6.2 各検査で検出された病変と診断能

検査期間中 129 切除の中で、術前の画像診断では 315 病変 (平均値 2.4 標準偏差 2.0)、IOUS+視触診の施行により 350 病変 (平均値 2.7 標準偏差 2.5)、CE-IOUS 検査では 370 病変 (平均値 2.9 標準偏差 2.5) の存在が診断された (図 7.2-1)。CE-IOUS のみで発見されたのは 19 病変であった。IOUS+視触診で腫瘍と認識されたものの、CE-IOUS では腫瘍と認識されなかったものは 2 病変であった。そのうち 1 病変は前回肝切除の瘢痕と考え切除を行わなかったが、フォローアップの CT で腫瘍と認識された (図 7.2-2)。また残りの 1 病変は 3mm の微小病変であったが、クーパー相での欠損が乏しく悪性腫瘍と診断しなかった。同病変は隣接する腫瘍を取る際に合併切除され、病理所見で腫瘍と認識さ

れた。

検出腫瘍個数は、統計学的有意差をもって、CE-IOUS、IOUS+視触診、術前検査の順に多かった。(CE-IOUS 対 IOUS+視触診, $P=0.0007$ 、IOUS+視触診 対 術前検査, $P<0.0001$) また各検査の診断能を表 6.2 にまとめた。

CE-IOUS の感度は術前検査、IOUS+視触診に比べて高く、特異度も同程度であった。正確度は、IOUS+視触診に比べて、統計学的有意差を持って高値であった。(表 6.2) (93.2%対 87.3% オッズ比 11.0)

図 6.2-1 各検査で同定された腫瘍数

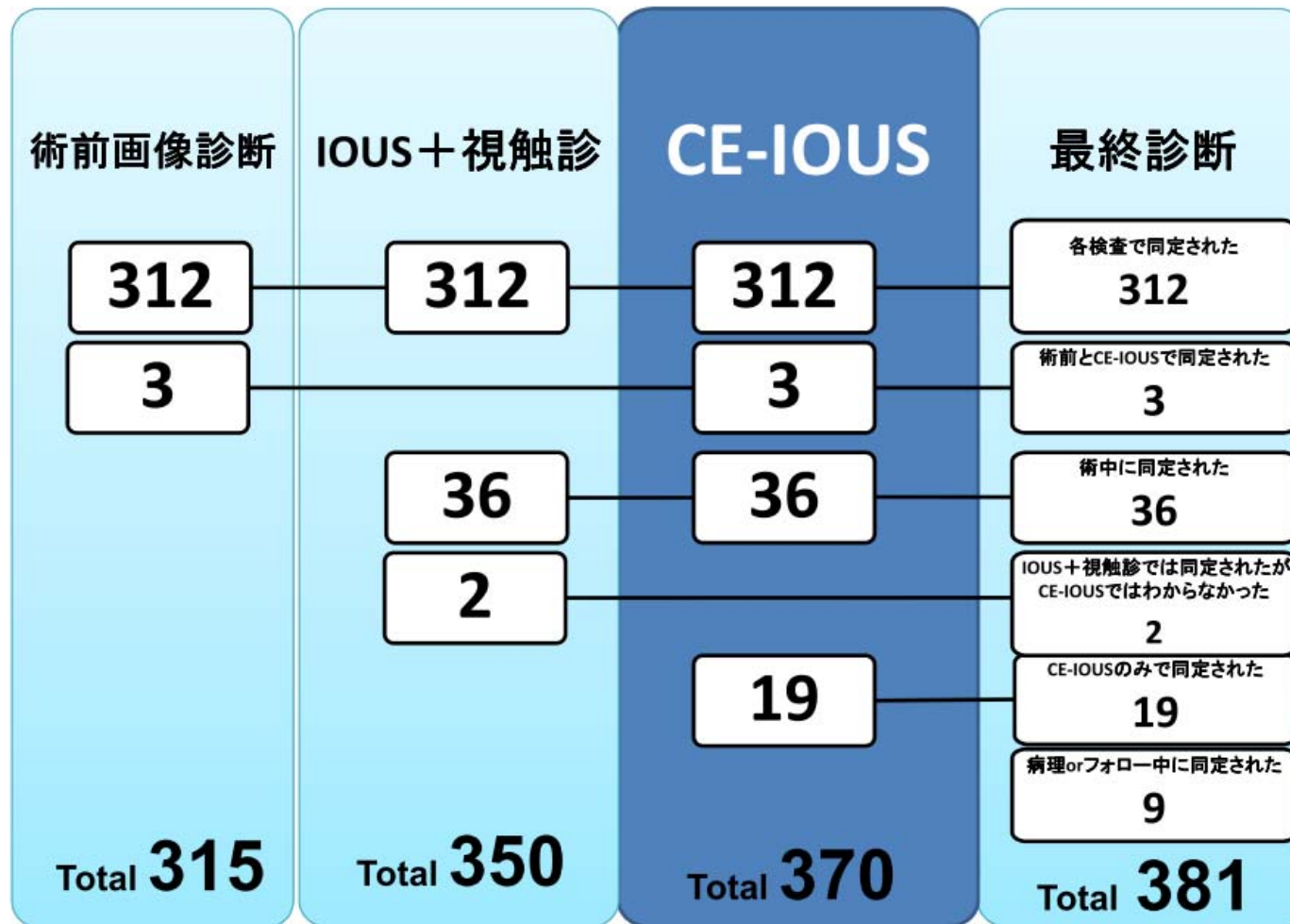


図 6.2-2 IOUS+視触診で腫瘍と認識されたものの、CE-IOUS では腫瘍と認識されなかった病変

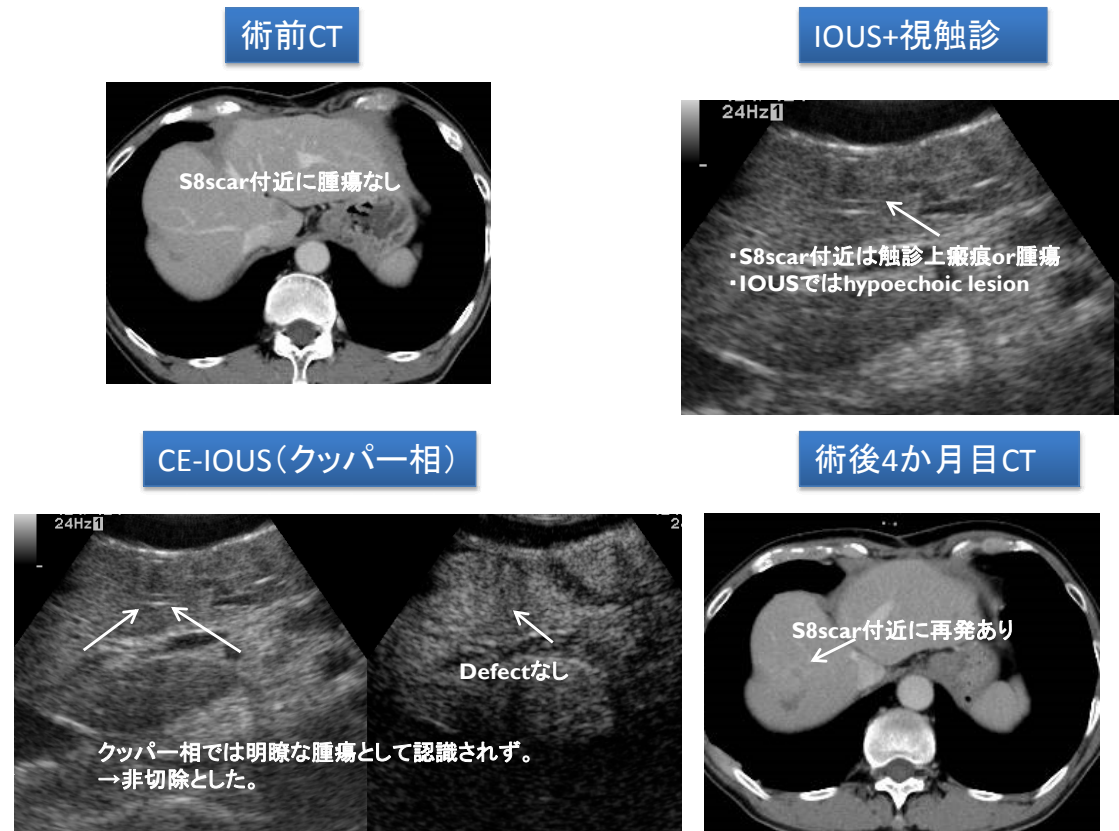


表 6.2 術前画像診断、術中超音波（IOUS）＋視触診、術中造影超音波（CE-IOUS）間における診断能の比較

| | 術前検査 | IOUS＋ 視触診 | CE-IOUS |
|-------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 感度 | 82.7% (315/381) | 91.9% (350/381) | 97.1% (370/381) |
| 特異度 | 59.1% (26/44) | 47.7% (21/44) | 59.1% (26/44) |
| 陽性的中率 | 94.6% (315/333) | 93.8% (350/373) | 95.4% (370/388) |
| 陰性的中率 | 28.3% (26/92) | 40.4% (21/52) | 70.3% (26/37) |
| 正確度 | 80.2% (341/425) | 87.3% (371/425) | 93.2% (396/425) |

6.3. 各検査における、新出病変数の大きさによる分類

術前画像診断により 315 病変を指摘された。これを大きさ別に分類すると、0.5cm 以下 27 病変 (8.6%)、0.5cm 超 1.0cm 以下 84 病変 (26.6%)、1.0cm 超 2.0cm 以下 98 病変 (31.1%)、2.0cm 超 106 病変 (33.7%) であった。IOUS+視触診で見つかった 38 病変のうち、0.5cm 以下 23 病変 (60.5%)、0.5cm 超 1.0cm 以下 13 病変 (34.2%)、1.0cm 超 2.0cm 以下 2 病変 (5.3%)、2.0cm 超の新出病変は認めなかった。さらに CE-IOUS で見つかった 19 病変においては 0.5cm 以下 10 病変 (52.6%)、0.5cm 超 1.0cm 以下 7 病変 (36.8%)、1.0cm 超 2.0cm 以下 2 病変 (10.6%)、2.0cm 超の新出病変は認めなかった (図 7.3)。

CE-IOUS での新出病変 19 病変のうち 17 病変 (89.5%) が 1cm 未満であり、とくに 0.5cm 以下に多いことが明らかになった。0.5cm 以下の 65 病変のうち、CE-IOUS で新たに検出された病変は 10 病変 (15.4%) であった。

| | 0.5cm以下 | 0.5cm超1.0cm以下 | 1.0cm超2.0cm以下 | 2.0cm超 |
|----------|--|--|--|---|
| 術前画像診断 | ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● 27 | ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● 84 | ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● 98 | ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● 106 |
| IOUS+視触診 | ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●● 23 | ●●●●●●●●●● ●●●● 13 | ●● 2 | |
| CE-IOUS | ●●●●●●●●●● 10 | ●●●●●●●● 7 | ●● 2 | |
| 病理所見 | ●●●●● 5 | ●●● 3 | ● 1 | |

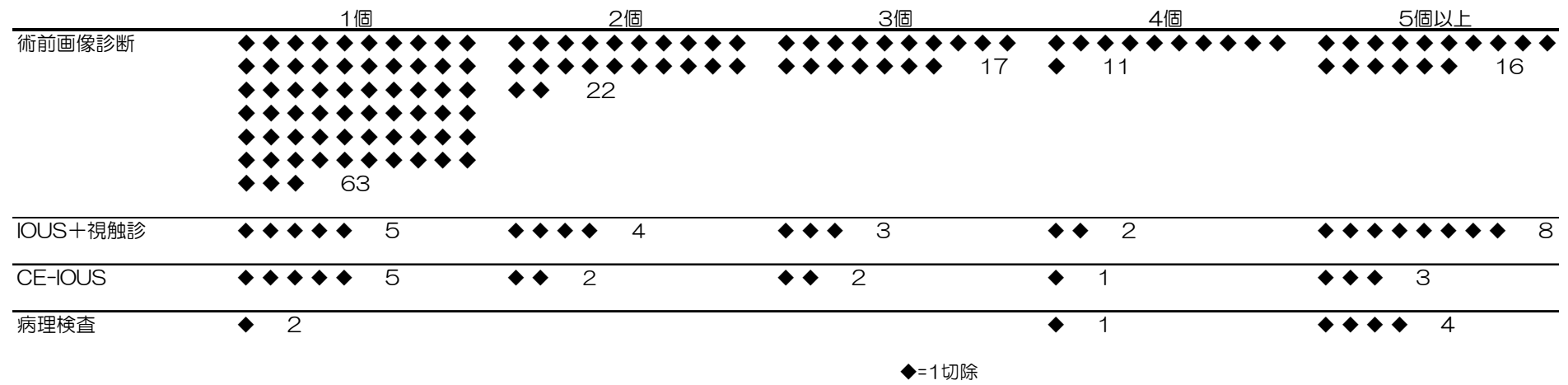
●=転移性肝癌1個

6.4 術前画像診断で指摘された病変数から見た新出病変の分類

術前画像診断で指摘された病変数を基準とし、その後の検査で指摘された病変を切除毎に比較した。全 129 切除のうち術前画像診断で病変数 1 個だったのは 63 切除 (48.7%)、2 個だったのは 22 切除 (17.1%)、3 個だったのは 17 切除 (2.3%)、4 個だったのは 11 切除 (8.5%)、5 個以上だったのは 16 切除 (12.4%) であった。術前画像診断で指摘された病変数が 1 個の場合の新出病変は、IOUS + 視触診で 5 切除 (7.9%)、CE-IOUS でも 5 切除 (7.9%)、病理検査では 1 切除 (1.6%) であった。術前画像診断で指摘された病変数が 2 個の場合の新出病変は、IOUS + 視触診で 4 切除 (18.1%)、CE-IOUS では 2 切除 (9.1%)、病理検査では認めなかった。術前画像診断検査で指摘された病変数が 3 個の場合の新出病変は、IOUS + 視触診で 3 切除 (17.6%)、CE-IOUS では 2 切除 (11.8%)、病理検査では認めなかった。術前画像診断で指摘された病変数が 4 個である場合の新出病変は、IOUS + 視触診で 2 切除 (18.1%)、CE-IOUS では 1 切除 (9.1%)、病理検査では 1 切除 (9.1%) で認めた。術前画像診断で指摘された病変数が 5 個以上である場合、IOUS + 視触診で 8 切除 (50.0%)、CE-IOUS では 3 切除 (18.8%)、病理検査では 4 切除 (25.0%) で認めた (図 6.4)。

術前画像診断で指摘された病変数が多いほど、その後の術中検査で新出病変を認める割合が高く、その傾向は 5 個以上の場合に顕著であった。

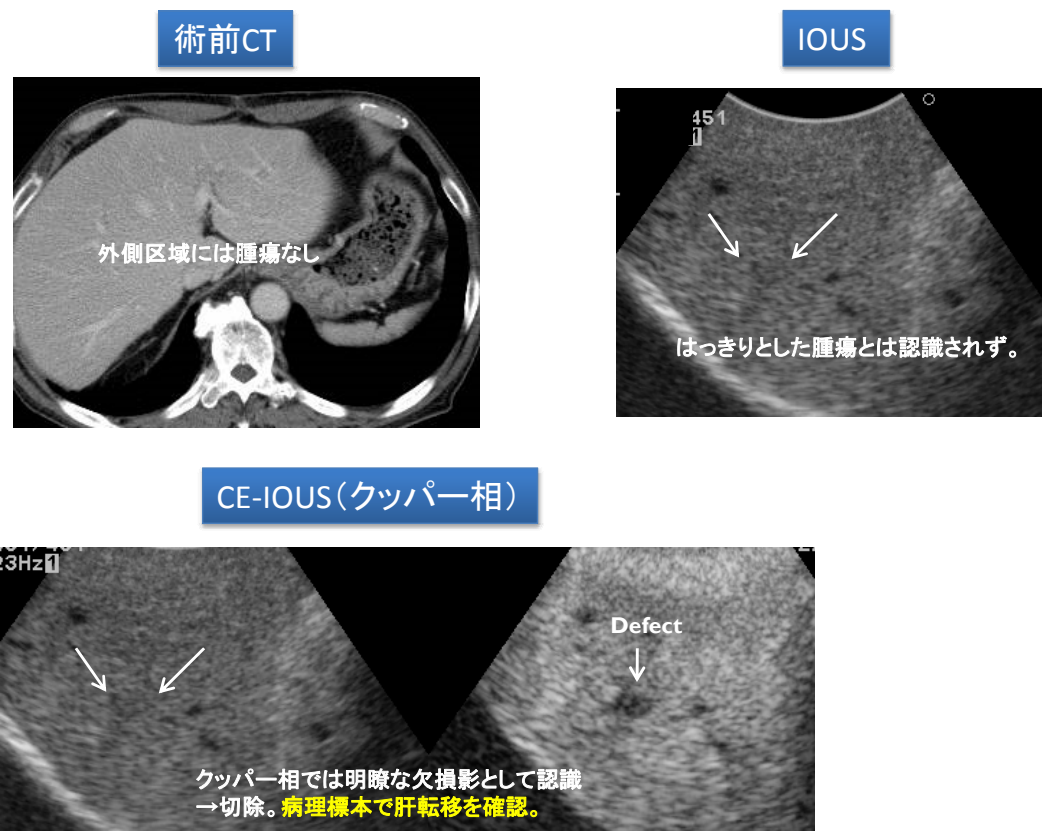
図 6.4. 術前画像診断で指摘された病変数から見た新出病変の分類



6.5 CE-IOUS のみが診断しえた病変

CE-IOUS のみによって 15 回の切除 (11.6%) で 21 個の病変が新たに診断された。その内訳は 13 回の切除 (10.1%) で 19 悪性病変 (図 7.5)、2 回の切除 (1.6%) で 2 良性病変であった。CE-IOUS のみが悪性病変と診断したが、切除の結果良性病変と判明したものは 3 回の切除 (2.3%) で 4 病変であった。IOUS + 視触診で認めたすべての病変の内、CE-IOUS で検出できなかったものは 2 個のみであった。また術前検査で認識されていた腫瘍が、IOUS + 視触診では検出できず、CE-IOUS で認められたものは 2 回の手術 (1.6%) で 3 個認めた。

図 6.5 CE-IOUS で検出された新出病変



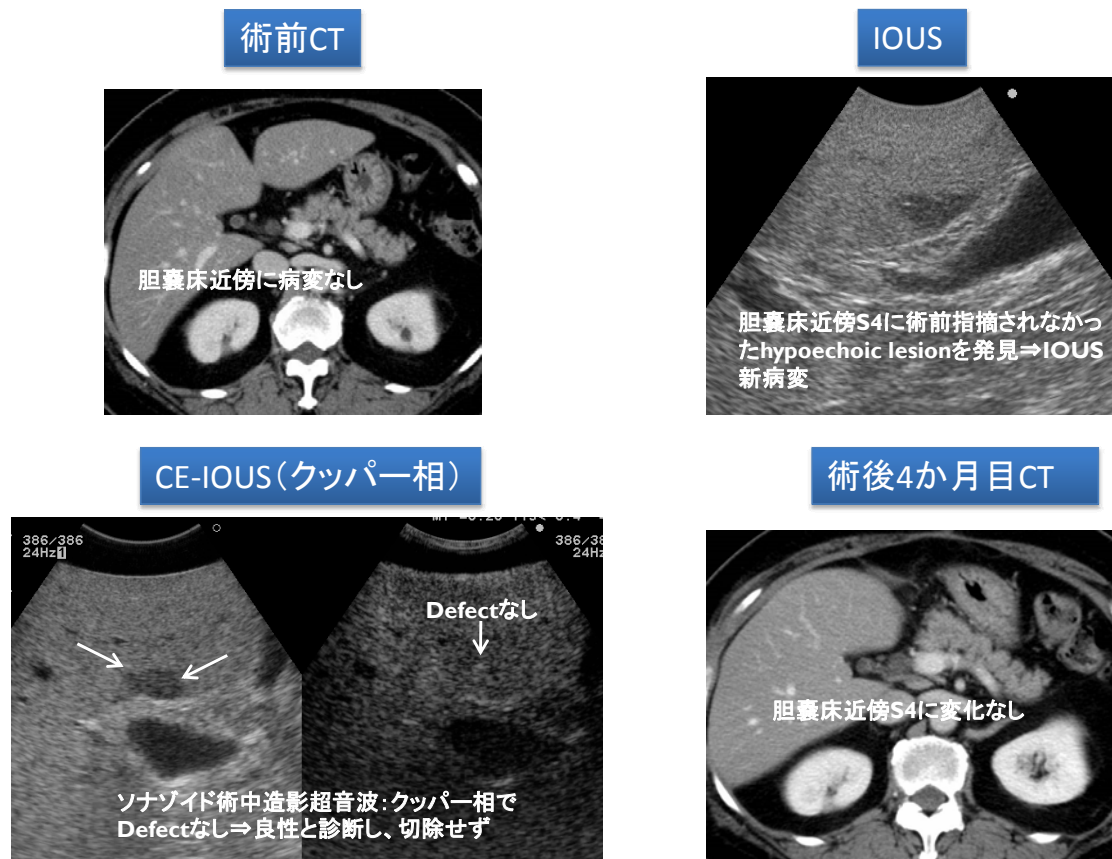
6.6 CE-IOUS の手術術式に対するインパクト

手術術式は、部分切除 84 回 (65.1%)、解剖学的切除＋部分切除 28 回 (21.7%)、解剖学的切除 17 回 (13.2%) であった。術中にラジオ波焼灼やエタノール注入などの局所療法は行っていない。CE-IOUS 所見によって 19 回の手術 (14.7%) で術式が変更された。変更の内訳は新出病変に対する追加切除が 7 回、術前検査や IOUS＋視触診で悪性と診断されていたものが、CE-IOUS で良性と修正診断されたものが 5 回、予定肝離断線を変更したものが 7 回であった。

CE-IOUS で良性と修正診断されたもの 5 回のうち、3 個は造影パターンより肝血管腫と診断された。1 個はクッパー相での造影欠損が乏しいことから、限局性脂肪沈着と診断された (図 7.6)。1 個は視触診でのみ認識されたが、CE-IOUS で欠損影として認識されないため、切除を行わなかった。

CE-IOUS で予定肝離断線を変更した 7 回の内、新出病変を認めたため、これを含むように切除ラインを変更したものが 3 回、脈管浸潤が明瞭になったため、その支配領域を含むように切除ラインを変更したものが 2 回、術前検査では認めていたものの、IOUS＋視触診では認識困難であったが、CE-IOUS で腫瘍が明瞭になったものが 2 回であった。

図 6.6 CE-IOUS で良性と修正診断された 1 例



6.7 CE-IOUS と術前化学療法の影響

CE-IOUS は、術前化学療法を行っている 50 例（38.8%）においても、腫瘍をより鮮明に描出することができた。CE-IOUS による手術術式の変更は、術前化学療法を行っている群において、より頻回に見られる傾向にあった（術前化学療法群 50 例中 11 例(22%)、非術前化学療法群 79 例中 8 例（10%） $P=0.071$ ）（表 6.7-1、6.7-2）。

表 6.7-1 術前化学療法の有無と術中造影超音波のみによる新出病変

| | CE-IOUSのみによる 新出病変あり | CE-IOUSのみによる 新出病変なし |
|----------|------------------------|------------------------|
| 術前化学療法あり | 6 | 44 |
| 術前化学療法なし | 7 | 72 |

表 6.7-2 術前化学療法の有無と術中造影超音波のみによる術式変更の頻度

| | CE-IOUSのみによる 術式変更あり | CE-IOUSのみによる 術式変更なし |
|----------|------------------------|------------------------|
| 術前化学療法あり | 11 | 39 |
| 術前化学療法なし | 8 | 71 |

6.8 CE-IOUS の新出病変検出能と EOB-MRI との関係

また、術前に EOB-MRI を行っている群の方が、行っていない群に比べて、CE-IOUS のみで検出される腫瘍数は少ない傾向にあったが（EOB-MRI あり群 55 例中 3 例、EOB-MRI なし群 74 例中 10 例）、統計学的有意差は認めなかった。術式の変更に関しても EOB-MRI 施行の有無により有意差は認めなかった。

（表 6.8-1、6.8-2）

全ての患者において術中術後にソナゾイドに起因すると思われる合併症は起きなかった。

表 6.8-1 MRI 検査の有無と術中造影超音波のみによる新出病変の検出頻度

| | CE-IOUSのみによる 新出病変あり | CE-IOUSのみによる 新出病変なし |
|-------|------------------------|------------------------|
| MRIあり | 3 | 52 |
| MRIなし | 10 | 64 |

表 6.8-2 MRI 検査の有無と術中造影超音波のみによる術式変更の頻度

| | CE-IOUSのみによる 術式変更あり | CE-IOUSのみによる 術式変更なし |
|-------|------------------------|------------------------|
| MRIあり | 5 | 49 |
| MRIなし | 14 | 60 |

7. 考察

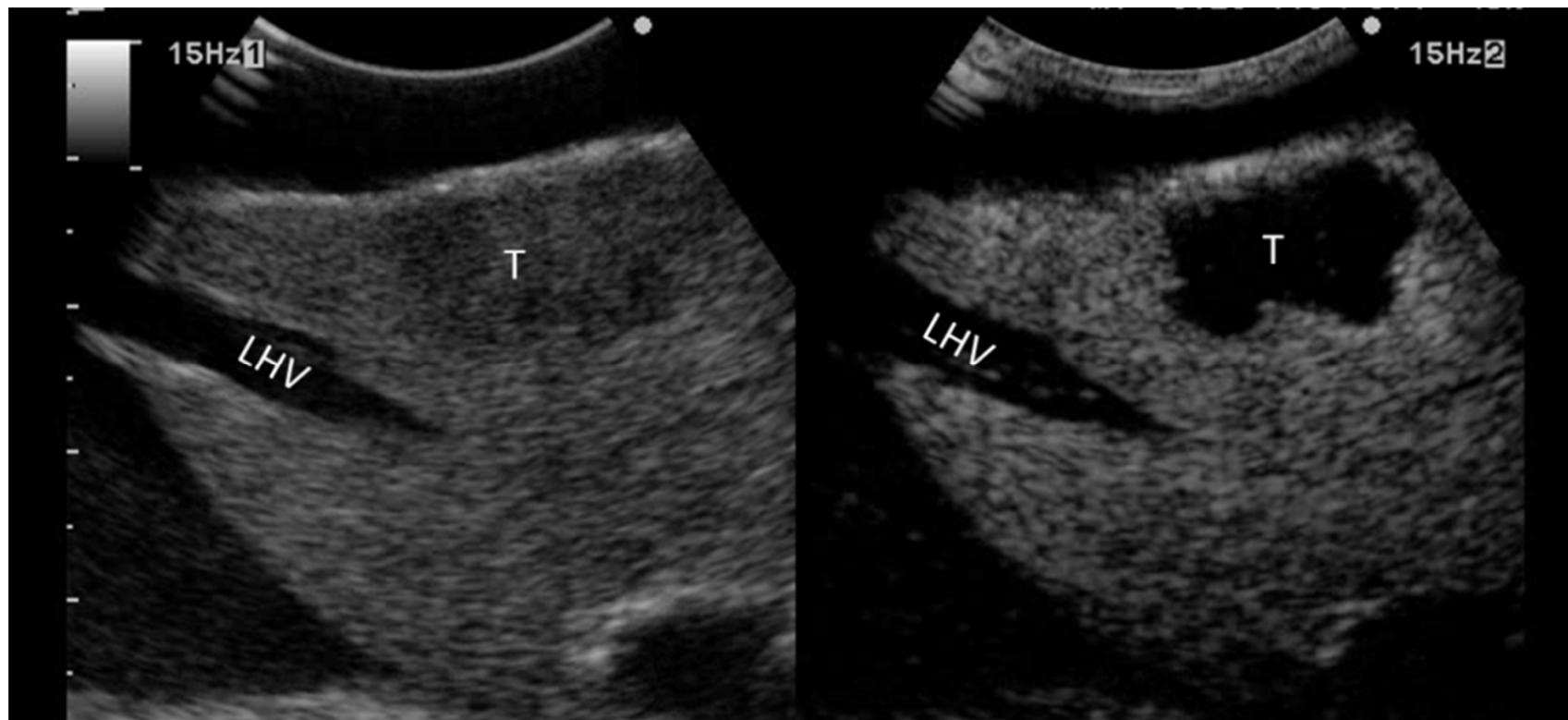
肝転移検出能において、CE-IOUS は術前画像診断や従来行われてきた術中の視触診や IOUS よりも統計学的有意差をもって優れており、また CE-IOUS のみが診断できた病変は 5.0%であった。もしも CE-IOUS を施行していなければ、これらは見逃され、早期再発につながった可能性がある。CE-IOUS 施行が長期予後に与えるインパクトに関してはいまだ明らかではないが、これを改善する可能性は十分あると考える。現時点では IOUS が肝転移診断のゴールドスタンダードであるが、今後は CE-IOUS がその地位をとって変わるかもしれない。

術前画像診断における腫瘍の大きさを検討すると、径が小さくなるほど、IOUS + 視触診や CE-IOUS で新出病変を認める割合が多くなり、0.5cm 以下の病変の 15.4% (10/65) が CE-IOUS で初めて検出された。従来法では 0.5cm 以下の病変は見逃されがちであったのかもしれないが、CE-IOUS を用いることでこれらを拾い上げることができるようになった。術前化学療法が奏功した場合、腫瘍が著しく縮小することが知られている⁷⁶。そのような微小病変に対しても有効であると考ええる。

術前画像診断で同定された個数から新出病変の検出する可能性を検討したところ、5 個以上の腫瘍が同定された場合にはその 18.7%において、CE-IOUS で新出病変が認められた。大腸癌肝転移において、個数は重要な予後規定因子として知られている。しかし大腸癌ガイドラインでも、肝転移の切除適応に関し、個数による項目はなく、多発肝転移に対する外科的切除の有用性^{49,77}や、繰り返しの肝切除の有用性も報告されてきている⁷⁸。そのような多発肝転移にも有効であると考ええる。

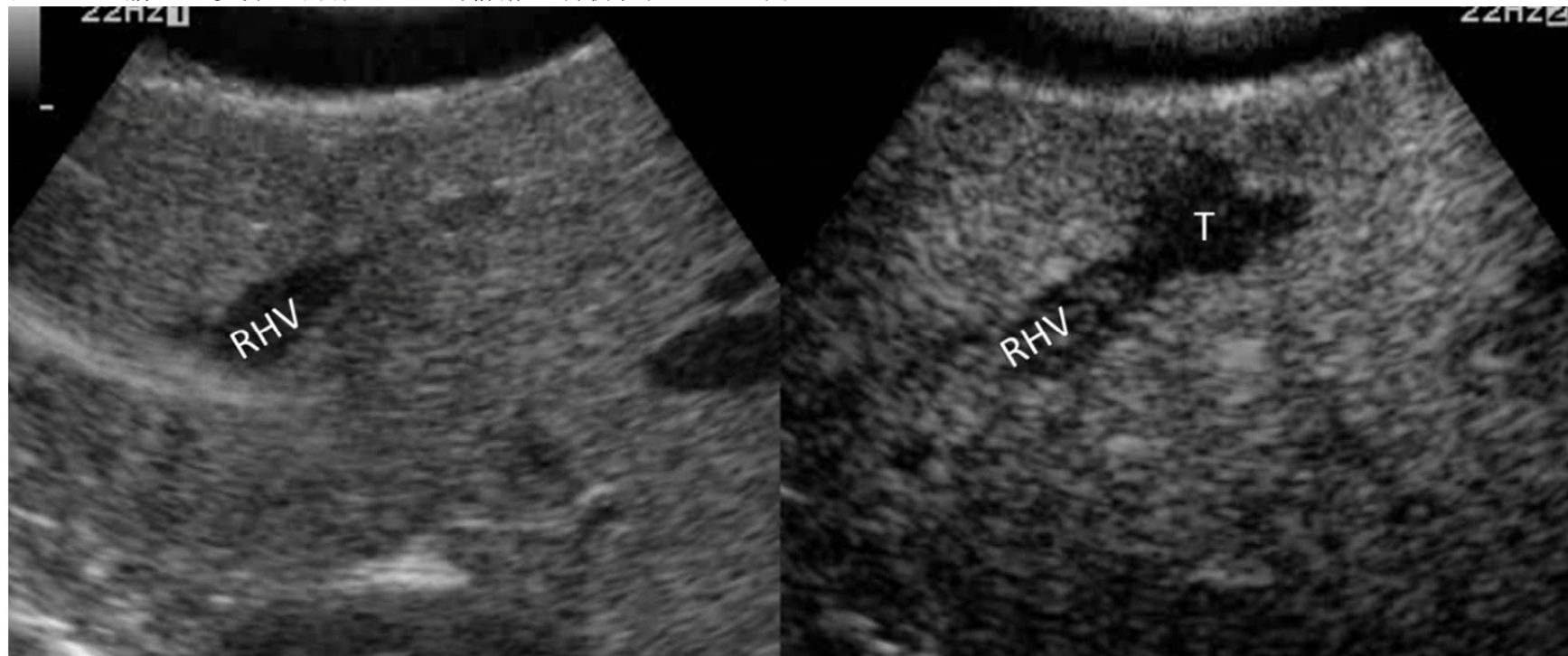
肝転移と周囲の正常肝組織との境界が明瞭になること、それらが 30 分以上にわたり描出されることも、CE-IOUS の重要な長所である^{16,79}。本研究においても、境界が明瞭になることで、術式を変更するに至った症例が見られた。(図 7-1、7-2) この特性は必要十分な切除断端距離を確保する際にも、非常に有用であった。たとえ新出病変の検出や、術式変更にまで至らなくても、肝離断中に腫瘍境界を明瞭に認識できるため、術者にとって切除ラインを容易に設定することができる。多発肝転移の切除にあたっては、片肝切除などの大きな切除を避けて、部分切除を組み合わせる多くの肝組織を温存するのが、現在広く受け入れられつつある⁸⁰。このような方針で切除断端距離が最小限になったとしても、局所再発は多くはなく、肝実質を温存するメリットの方が大きいと考えられている。複数の肝切除を行う場合には、肝離断時間が延長する傾向にあるが、そのような場合でもソナゾイド®は造影効果が長時間持続するため、部分切除を組み合わせる手術を行うことが可能になる。この特性は第 2 世代超音波造影剤のなかでも、ソナゾイド®だけが有するものである。

図 7-1 腫瘍との境界が明瞭になり肝静脈を温存した症例



右側：造影ハーモニックモード 左側：同時撮影された通常 B モード
腫瘍と肝静脈は離れており、肝静脈が温存可能であることがわかる
T：腫瘍 LHV：左肝静脈

図 7-2 腫瘍との境界が明瞭になり肝静脈を合併切除した症例



右側：造影ハーモニックモード 左側：同時撮影された通常 B モード
肝静脈が浸潤を受けているため、切除が必要となった。
T：腫瘍 RHV：右肝静脈

本研究では術前化学療法を行った症例の内、CE-IIOUS によって 12%の症例で新出病変を認め、さらに 22%の症例で術式を変更するに至った。一般的に術前化学療法の影響により、類洞障害や脂肪変性がおこり、正常肝組織のエコー輝度が低下する⁸¹。これにより腫瘍との境界が不明瞭になる。Benoist らは化学療法が著効後に肝切除を施行した症例の 83%で癌の遺残や早期再発が見られた、と報告している⁸²。Ruzzenente らは、術前化学療法後における CE-IIOUS の有用性を報告している。今後術前化学療法を施行する症例が増加していく中で、CE-IIOUS の役割は一層増えていくことが予想される。

本研究における CE-IIOUS による新出病変の割合は、2006 年に Leen らが報告した 19.3%¹⁵ よりもやや少なかった。これは術前検査が最近進歩していることが影響しているかもしれない。2008 年の Torzilli らの報告によれば、CE-IIOUS で見つかった症例は 4 名 (8.5%) のみであった¹⁶。

現在、肝特異的造影剤（プリモビスト）を用いた MRI が肝転移を検出するのに、最も鋭敏な検査とされている^{74,75,83,84}。本研究でも統計学的有意差はなかったものの EOB-MRI 施行症例のほうが、CE-IIOUS のみで検出される新出病変数や術式変更の割合が少ない傾向にあった。留意すべきこととして、CE-IIOUS と EOB-MRI で得られる情報は排他的ではなく、相加的なものであり、より多くの情報を獲得することで、新出病変の検出や必要十分な肝切除の立案ができるということである。

本研究の問題点として、CE-IIOUS の検査者が術前検査や、視触診と IIOUS の結果に対してブラインドではなかったことが指摘できる。このため、CE-IIOUS がより高い検出能になるのも当然と考えられる。診断機器の真の比較は、検査

者はほかの機器の検査結果の情報をないままブラインドで行う必要がある。しかし本検査は全身麻酔下、開腹中に行うものであり、そのような形式で行うと、より時間がかかることや、担当医でないものが行うこととなり、倫理的問題があると考え、そのような研究デザインは採用しなかった。また術前画像診断に関しては、全症例に CT を施行しているもの、MRI の導入に関してばらつきがみられた。可能であれば、すべての術前に統一した検査を導入したかったが、物理的にもコスト的にも困難であった。また試験期間中にも EOB-MRI の導入などもあったため、ばらつきが出てしまった。今後は資金面などを確保しながら、短期間で多くの症例を集めることができるよう、多施設での試験デザインなどを考える必要があると思われた。

IOUS+視触診では認めたものの、CE-IOUS では認められなかった悪性病変（2 切除（1.6%）2 病変（0.5%））、CE-IOUS のみで悪性と認めたが、実際は良性だった 4 病変があった。より問題となるのは前者と考えられる。それぞれ手術既往があったこと、微小病変であったことが、診断を難しくさせていた。しかしながら今後再肝切除は増えることが予想され、より慎重に CE-IOUS を行う必要があると思われた。また微小病変でも CE-IOUS で欠損影がある場合は、血管相で血管腫の造影パターンでなければ、切除するという態度が望ましいと考える。

補助化学療法を導入されることが多くなり⁸⁵、術後に同定された新出病変が、もともと手術中にあったにも関わらず同定できなかったものなのか、それとも術後にあらたに検出された病変なのかを区別することは非常に困難である。本研究でも 33 切除（25.6%）の術後に補助化学療法が導入された。そのため本研

究での肝病変の診断は主として切除標本で行い、補完するような形で 3-6 ヶ月の CT や MRI によるフォローアップとした。

以上のようにソナゾイド®を用いた CE-IOUS は、転移性肝癌の診療において非常に有用と考えられる。しかしながら、いまだ一般的な診療行為として普及しているとは言い難い。一つの原因としては、造影超音波に対応できる機器の普及が進んでいないことが一因であろう。ほとんどのメーカーのハイエンド機種において、造影超音波は対応可能であるが、普及型機種においては、いまだ対応できていないものが多い。また造影超音波検査の有用性も十分に認知されていないのも事実である。我々のグループ以外にも術中造影超音波の有用性を報告しているグループがある^{18,19,72}ものの、いまだ数は少ない。より簡便で標準化された方法で CE-IOUS が普及することを目指して、継続的に研究を行っていく必要がある。

8. まとめ

本研究では、新しく開発された CE-IOUS を大腸癌肝転移切除時に応用し、その有用性を前向きに検討した。検査者は以前に行われた検査結果を踏まえてはいるものの、外科手術中に適用し、従来の golden standard とされている、IOUS + 視触診に比べても、5%以上多くの病変を検出し、15%近い手術術式に影響を与えることができた。今後は CE-IOUS の普及にむけて、継続的に研究を行っていく必要がある。

9. 公表

学会発表

2011 年

- The Annual Meeting of the Asian Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association, Melbourne, Australia, September 2011

「The usefulness of contrast enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid for colorectal liver metastases」

論文

Takahashi, M., et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases. Br J Surg 99, 1271-1277 (2012)

10. 謝辞

本研究の指導教官をお願いし、また論文作成にあたり多大な助言をいただいた、
東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科・人工臓器移植外科学 國土典宏
教授に深く感謝の意を表します。

今回の研究および論文作成にあたり、直接指導を賜りました、東京大学大学院
医学系研究科 肝胆膵外科・人工臓器移植外科学 長谷川潔 准教授に深謝い
たします。

また研究計画の立案、実際の IOUS、CE-IUS の施行に関し、丁寧なご指導と
多くの助言をいただいた、がん研有明病院 消化器外科 有田淳一 先生に深
い感謝の意を表します。

IOUS、CE-IUS の施行に関しては、肝胆膵外科・人工臓器移植外科の皆様にも
多くのサポートをいただきました。厚く御礼申し上げます。

11 .参考文献

1. Fortner, J.G., Silva, J.S., Golbey, R.B., Cox, E.B. & Maclean, B.J. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Annals of Surgery* **199**, 306-316 (1984).
2. 大腸癌研究会/編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010 年版, (金原出版, 東京, 2010).
3. Sugihara, K. 大腸癌肝転移の外科治療. *日消外会誌* **33**, 128-133 (2000).
4. Choti, M.A., *et al.* Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Annals of Surgery* **235**, 759-766 (2002).
5. Rees, M., Tekkis, P.P., Welsh, F.K., O'Rourke, T. & John, T.G. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Annals of Surgery* **247**, 125-135 (2008).
6. Abdalla, E.K., *et al.* Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery* **239**, 818-825; discussion 825-817 (2004).
7. Fong, Y., *et al.* Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* **15**, 938-946 (1997).
8. Mise, Y., *et al.* Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Annals of Surgery* **251**, 902-909 (2010).
9. Zacherl, J., *et al.* Current value of intraoperative sonography during surgery for hepatic neoplasms. *World J Surg* **26**, 550-554 (2002).
10. Conlon, R., Jacobs, M., Dasgupta, D. & Lodge, J.P. The value of intraoperative ultrasound during hepatic resection compared with improved preoperative magnetic resonance imaging. *Eur J Ultrasound* **16**, 211-216 (2003).
11. Wildi, S.M., *et al.* Intraoperative sonography in patients with colorectal cancer and resectable liver metastases on preoperative FDG-PET-CT. *J. Clin. Ultrasound*. **36**,

- 20-26 (2008).
12. Torzilli, G., *et al.* "Radical but conservative" is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: prospective validation of this approach. *J. Am. Coll. Surg.* **201**, 517-528 (2005).
 13. van Vledder, M.G., *et al.* Factors determining the sensitivity of intraoperative ultrasonography in detecting colorectal liver metastases in the modern era. *Ann Surg Oncol* **17**, 2756-2763 (2010).
 14. Zhang, K., *et al.* Detection of new tumors by intraoperative ultrasonography during repeated hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Arch. Surg.* **142**, 1170-1175 (2007).
 15. Leen, E., *et al.* Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Annals of Surgery* **243**, 236-240 (2006).
 16. Torzilli, G., *et al.* Use of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during liver surgery for colorectal cancer liver metastases - Its impact on operative outcome. Analysis of a prospective cohort study. *Ejc Suppl* **6**, 16-23 (2008).
 17. Watanabe, R., Matsumura, M., Munemasa, T., Fujimaki, M. & Suematsu, M. Mechanism of hepatic parenchyma-specific contrast of microbubble-based contrast agent for ultrasonography: microscopic studies in rat liver. *Invest. Radiol.* **42**, 643-651 (2007).
 18. Arita, J., *et al.* Correlation between contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid and histologic grade of resected hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* **196**, 1314-1321 (2011).
 19. Arita, J., *et al.* Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound using sonazoid in patients with hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* **254**, 992-999 (2011).
 20. Mandai, M., *et al.* Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: comparison with dynamic CT. *Br J*

- Radiol* **84**, 499-507 (2011).
21. Nakano, H., *et al.* Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography equipped with late Kupffer-phase image obtained by sonazoid in patients with colorectal liver metastases. *World. J. Gastroenterol.* **14**, 3207-3211 (2008).
 22. Nanashima, A., *et al.* Usefulness of sonazoid-ultrasonography during hepatectomy in patients with liver tumors: A preliminary study. *J Surg Oncol* **103**, 152-157 (2011).
 23. Uchiyama, K., *et al.* Combined Use of Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasonography and a Fluorescence Navigation System for Identifying Hepatic Metastases. *World J Surg* **34**, 2953-2959 (2010).
 24. Kato, 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. *Diseases of the Colon & Rectum* **46**, S22-31 (2003).
 25. 大腸癌研究会/編. 大腸癌取扱い規約 (第7版補訂版), (金原出版, 東京, 2009).
 26. 山口達郎, *et al.* 【大腸癌肝転移に対する外科治療のエビデンスの検証】 大腸癌肝転移病期分類. *癌の臨床* **52**, 245-248 (2006).
 27. Ambiru, S., *et al.* Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Diseases of the Colon & Rectum* **42**, 632-639 (1999).
 28. Sasaki, A., *et al.* Analysis of preoperative prognostic factors for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery* **9**, 374-380 (2005).
 29. Shirabe, K., *et al.* Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* **84**, 1077-1080 (1997).
 30. Sugawara, Y., *et al.* Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. *Surgery* **129**, 408-413 (2001).
 31. Takahashi, S., *et al.* Short time to recurrence after hepatic resection correlates with

- poor prognosis in colorectal hepatic metastasis. *Jpn J Clin Oncol* **36**, 368-375 (2006).
32. Tanaka, K., *et al.* Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases. *Surgery* **143**, 259-270 (2008).
 33. Yamamoto, J., *et al.* Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* **86**, 332-337 (1999).
 34. Fujita, S., Akasu, T. & Moriya, Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* **30**, 7-11 (2000).
 35. Minagawa, M., *et al.* Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* **141**, 1006-1012; discussion 1013 (2006).
 36. Tanaka, K., *et al.* Metastatic tumor doubling time: Most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg* **28**, 263-270 (2004).
 37. de Jong, M.C., *et al.* Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* **250**, 440-448 (2009).
 38. House, M.G., *et al.* Survival after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Trends in Outcomes for 1,600 Patients during Two Decades at a Single Institution. *J Am Coll Surgeons* **210**, 744-752 (2010).
 39. Morris, E.J., *et al.* Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* **97**, 1110-1118 (2010).
 40. Nathan, H., *et al.* Conditional survival after surgical resection of colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 949 patients. *J Am Coll Surg* **210**, 755-764, 764-756 (2010).
 41. Adam, R., *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy - A model to predict long-term survival. *Annals of Surgery* **240**, 644-657 (2004).
 42. Power, D.G. & Kemeny, N.E. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* **28**, 2300-2309 (2010).

43. Nordlinger, B., *et al.* Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* **20**, 985-992 (2009).
44. Minagawa, M., *et al.* Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg* **142**, 269-276; discussion 277 (2007).
45. Tanaka, K., *et al.* Doubling time of carcinoembryonic antigen is a significant prognostic factor after the surgical resection of locally recurrent rectal cancer. *Dig Surg* **25**, 319-324 (2008).
46. Kokudo, N., *et al.* Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **11**, 84-91 (2004).
47. Sugihara, K., *et al.* Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* **80**, 1032-1035 (1993).
48. Nanashima, A., *et al.* Clinical significance of microvessel count in patients with metastatic liver cancer originating from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* **16**, 2130-2137 (2009).
49. Tanaka, K., *et al.* Impact of the degree of liver resection on survival for patients with multiple liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* **32**, 2057-2069 (2008).
50. Imamura, H., *et al.* Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver. *Surgery* **127**, 528-535 (2000).
51. Minagawa, M., *et al.* Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer - Long-term results. *Annals of Surgery* **231**, 487-499 (2000).
52. Kawasaki, S., *et al.* Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery* **115**, 674-677 (1994).
53. Togo, S., *et al.* Two-stage hepatectomy for multiple bilobular liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* **52**, 913-919 (2005).

54. Aoki, T., *et al.* Hepatic resection with reconstruction of the inferior vena cava or hepatic venous confluence for metastatic liver tumor from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* **198**, 366-372 (2004).
55. Hashimoto, T., *et al.* Caval invasion by liver tumor is limited. *J Am Coll Surg* **207**, 383-392 (2008).
56. Nakamura, S., *et al.* Direct hepatic vein anastomosis during hepatectomy for colorectal liver metastases. *Am J Surg* **174**, 331-333 (1997).
57. Tanaka, K., *et al.* Outcome after hepatic resection versus combined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. *Surgery* **139**, 263-273 (2006).
58. Ogata, Y., *et al.* Intraoperative thermal ablation therapy for small colorectal metastases to the liver. *Hepatogastroenterology* **55**, 550-556 (2008).
59. Kokudo, N., *et al.* Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* **181**, 153-159 (2001).
60. Cady, B. & McDermott, W.V. Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. *Ann Surg* **201**, 204-209 (1985).
61. Ekberg, H., *et al.* Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* **73**, 727-731 (1986).
62. Elias, D., *et al.* Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol* **69**, 88-93 (1998).
63. Kokudo, N., *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).
64. de Haas, R.J., *et al.* R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* **248**, 626-637 (2008).
65. Shibata, T., Niinobu, T., Ogata, N. & Takami, M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* **89**, 276-284 (2000).

66. Hur, H., *et al.* Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* **197**, 728-736 (2009).
67. Lee, W.S., *et al.* Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* **42**, 945-949 (2008).
68. Park, I.J., *et al.* Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol* **15**, 227-232 (2008).
69. Makuuchi, M., *et al.* Bile duct necrosis: complication of transcatheter hepatic arterial embolization. *Radiology* **156**, 331-334 (1985).
70. Makuuchi, M., Hasegawa, H. & Yamazaki, S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound Med Biol Suppl* **2**, 493-497 (1983).
71. Kokudo, N., Hasegawa, K. & Makuuchi, M. Control arm for surgery alone is needed but difficult to obtain in randomized trials for adjuvant chemotherapy after liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* **25**, 1299-1300; author reply 1300 (2007).
72. Takahashi, M., *et al.* Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases. *Br J Surg* **99**, 1271-1277 (2012).
73. Blomley, M., *et al.* Stimulated acoustic emission in liver parenchyma with Levovist. *Lancet* **351**, 568 (1998).
74. Chung, W.S., *et al.* Comparison of Gadoteric Acid-Enhanced Dynamic Imaging and Diffusion-Weighted Imaging for the Preoperative Evaluation of Colorectal Liver Metastases. *J Magn Reson Imaging* **34**, 345-353 (2011).
75. Donati, O.F., *et al.* Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *J Nucl Med* **51**, 692-699 (2010).
76. Egger, M.E., *et al.* Assessment of chemotherapy response in colorectal liver metastases in patients undergoing hepatic resection and the correlation to

- pathologic residual viable tumor. *J Am Coll Surgeons* **216**, 845-856; discussion 856-847 (2013).
77. Imamura, H., *et al.* Single and multiple resections of multiple hepatic metastases of colorectal origin. *Surgery* **135**, 508-517 (2004).
 78. Adair, R.A., *et al.* Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg* **99**, 1278-1283 (2012).
 79. Fioole, B., *et al.* Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *Eur. J. Radiol.* 2007. Apr., 27; (2007).
 80. Gold, J.S., *et al.* Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Annals of Surgery* **247**, 109-117 (2008).
 81. Konopke, R., *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases : a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. *Int. J. Colorectal. Dis.* **22**, 201-207 (2007).
 82. Benoist, S., *et al.* Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* **24**, 3939-3945 (2006).
 83. Lowenthal, D., *et al.* Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur Radiol* **21**, 832-840 (2011).
 84. Niekel, M.C., Bipat, S. & Stoker, J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* **257**, 674-684 (2010).
 85. Nordlinger, B., *et al.* 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 (2008).