

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

(H16-がん臨床-032)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 知行

平成17(2005)年 4月

I. 総括研究報告

目 次

I. 総括研究報告

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

加藤 知行 --- 1

II. 分担研究報告

1. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

加藤 知行 --- 7

2. 大腸癌肝転移における肝切除時期と予後因子

池田 栄一 --- 11

3. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

澤田 俊夫 --- 13

4. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

高橋 進一郎 --- 15

5. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

大腸がん肝転移症例における待機的肝切除例の検討

滝口 伸浩 --- 17

6. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

島田 安博 --- 19

7. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

藤田 伸 --- 21

8. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
杉原 健一 --- 23
9. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
池 秀之 --- 25
10. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
山口 茂樹 --- 27
11. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
大植 雅之 --- 28
12. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
三嶋 秀行 --- 29
13. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
棚田 稔 --- 30
14. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
岡村 健 --- 31
15. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
白水 和雄 --- 32

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

V. 健康危険情報

「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」

主任研究者 加藤 知行 愛知県がんセンター中央病院長

研究要旨 本研究班の目的は、大腸がんの主要な転移・再発である肝転移切除後の再発抑制を目的として、新規抗癌剤であるオキサリプラチンを含んだ 5FU+ロイコボリン（LV）+オキサリプラチン（FOLFOX6 療法）の臨床的有用性を検証することである。

FOLFOX 療法は大腸癌に対して国際的には標準レジメンとして確立しているのに本邦では行われていない。そこで国内での安全性と有効性を確認するために、大腸癌転移・再発非切除例を対象とした FOLFOX6 療法の第Ⅱ相試験を行った上で肝転移完全切除例を対象とした第Ⅲ相試験を行う。

第Ⅱ相試験は第 1 日目にオキサリプラチン $100\text{mg}/\text{m}^2$ と L 型ロイコボリン $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間で点滴静注した後に 5FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ を急速静注、その後 5FU $2400\text{mg}/\text{m}^2$ を 46 時間で静注する。上記を 2 週毎に施行し、2 週間を 1 サイクルとする。4 サイクル行って評価する。主評価項目は奏効率、副評価項目は安全性、無増悪生存期間、生存期間である。

第Ⅲ相試験の試験デザインは、肝転移切除単独を対照群とし手術+FOLFOX6 療法を試験群とした無作為化比較試験である。FOLFOX6 のオキサリプラチンの投与量は国内承認用量である $85\text{mg}/\text{m}^2$ を採用する予定で、肝切除後 12 サイクル施行する。主評価項目は無再発生存期間、副評価項目は全生存期間、有害事象、肝切除後再発形式、化学療法完遂率とした。

分担研究者氏名・所属機関及び所属機関における職名：

島田安博・国立がんセンター中央病院 医長
池田栄一・山形県立中央病院 副院長
澤田俊夫・群馬県立がんセンター 病院長
高橋進一郎・国立がんセンター東病院 医員
滝口伸浩・千葉県がんセンター 医長
藤田 伸・国立がんセンター中央病院 医長
杉原健一・東京医科歯科大学大学院 教授
池 秀之・横浜市立大学 助教授
大植雅之・大阪府立成人病センター・医長
三嶋秀行・国立病院大阪医療センター 医長
棚田 稔・国立病院四国がんセンター 医長
岡村 健・国立病院九州がんセンター 部長
白水和雄・久留米大学医学部 教授
山口茂樹・静岡県立静岡がんセンター 部長

A. 研究目的

本研究班の目的は、大腸がんの主要な転移・再発である肝転移切除後の再発抑制を目的として、新規抗癌剤であるオキサリプラチンを含んだ 5FU+ロイコボリン(LV)+オキサリプラチン(FOLFOX6 療法)の臨床的有用性を検証することである。FOLFOX 療法は大腸癌に対して国際的には標準レジメンとして確立しているのに本邦では行われていない。そこで国内での安全性と有効性を確認するために、大腸癌転移・再発非切除例を対象とした FOLFOX6 療法の第Ⅱ相試験を行った上で肝転移完全切除例を対象とした第Ⅲ相試験を行うこととした。

第Ⅱ相試験の研究目的は抗がん剤治療を実施していない転移性大腸がんを対象とした

FOLFOX6 併用療法の安全性と有効性を検討することであり、その結果をふまえて肝転移切除後症例を対象とした第Ⅲ相試験に移る。

第Ⅲ相試験の研究目的は大腸癌の肝・肺転移巣切除例を対象として、手術単独群を対照群とし、手術後の 5FU+LV+オキサリプラチン併用療法（FOLFOX6）を試験群とした再発抑制効果の臨床的有用性を無作為化比較試験で検討する。

B. 研究方法

第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験それぞれにプロトコール作成委員会を組織して FOLFOX（infusional 5FU/LV+Oxaliplatin）の投与スケジュールを検討し、プロトコールの詳細について議論を行った。第Ⅲ相試験については短期間に症例を集積するために JCOG 大腸癌グループ 47 施設の参加による多施設共同研究とする。

（倫理面への配慮）

FOLFOX6 療法の第Ⅱおよび第Ⅲ相試験については、参加施設の IRB においてその実施の妥当性について審査され、被験者の人権保護を確保して実施する。また有害事象については規定にしたがって効果安全性評価委員会への報告が義務づけられている。

C. 研究結果

1) 海外での研究結果を検討した結果、第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験には standard 治療とされる FOLFOX4 と同等の効果があり、しかも治療法が簡便な FOLFOX6 療法を採用することとした。尚、使用薬剤であるオキサリプ

ラチンおよび 5-FU の持続静脈内投与については平成 17 年 1 月および 3 月に厚生労働省より承認された。

2) 第Ⅱ相試験

平成 16 年 12 月末にプロトコール案を完成し、各参加施設の IRB での審査を受けている。

FOLFOX6 療法の投与レジメンは第 1 日目にオキサリプラチン $100\text{mg}/\text{m}^2$ と L 型ロイコポリン $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間で点滴静注した後に 5FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ を急速静注、その後 5FU $2400\text{mg}/\text{m}^2$ を 46 時間で静注する。上記を 2 週毎に施行し、2 週間を 1 サイクルとする。4 サイクル行って評価する。主評価項目は奏効率、副評価項目は安全性、無増悪生存期間、生存期間である。予定登録症例数は 45 例、登録期間は 6 ヶ月、追跡期間は 2 年、総研究期間は 3 年である。

第Ⅱ相試験でのオキサリプラチンの投与量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ を採用した。これは海外での使用実績、臨床試験成績を参考にして協議の結果決定した。その後、国内承認用量が $85\text{mg}/\text{m}^2$ であることが判明したが、施設 IRB との協議の結果、本試験において $100\text{mg}/\text{m}^2$ の実施は承認・了承された。さらに、オキサリプラチン承認後は全例調査の対象となるため、施設契約も必要となり、販売直後から本試験が開始できるように準備を行った。平成 17 年度は、本試験のほか $85\text{mg}/\text{m}^2$ での第Ⅱ相試験も実施し、その耐用性を比較検討して次期 RCT での治療スケジュールを決定する予定である。

3) 第Ⅲ相試験

プロトコールコンセプトを作成し、班会議

および JCOG 運営委員会でプロトコールコン
セプトの承認を得た。試験デザインは、肝転
移切除単独を対照群とし手術+FOLFOX6 療
法を試験群とした無作為化比較試験である。
現在プロトコールを作成中である。FOLFOX6
のオキサリプラチンの投与量は国内承認用量
である $85\text{mg}/\text{m}^2$ を採用する。

主評価項目：無再発生存期間、副評価項
目：全生存期間、有害事象、肝切除後再発形
式、化学療法完遂率。

症例選択基準：1) 組織学的に大腸癌であ
ることが確認されている、2) 切除可能な肝
転移を有する（同時性・異時性は問わない）、
3) 原発巣が切除されている、4) 現在あるい
は過去に肝転移巣以外の転移がない、5) 肝
転移巣は完全切除ができる、6) 先行治療と
して外科切除以外の治療を受けていない、7)
登録時年齢：20 歳以上、75 歳以下、8) 主要
臓器機能が十分保持されている、9)
performance status 0-1、10) 転移巣切除後 9 週
以内、11) 被験者本人から文書による同意が
得られている、12) 除外条件に該当しない症
例。

試験のデザイン：手術単独群と手術＋
FOLFOX6 治療群のいずれかに無作為割付を
行う。FOLFOX6 療法は第 1 日目にオキサリ
プラチン $85\text{mg}/\text{m}^2$ と L 型ロイコボリン
 $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間で点滴静注した後に
 $5\text{FU}400\text{mg}/\text{m}^2$ を急速静注、その後
 $5\text{FU}2400\text{mg}/\text{m}^2$ を 46 時間で静注する。上記
を 2 週毎に施行し、2 週間を 1 サイクルとす
る。12 サイクル施行する。再再発が確認さ
れた時点で試験を終了しても良い。

割付調整因子：施設、肝転移時期（同時性
／異時性）、肝転移個数（3 個以下／4 個以上）、
肝転移最大径（5cm 以下／5.1cm 以上）とす
る。

また、切除転移臓器組織と原発巣組織の比
較検討により、予後因子解析を含めた追加検
討も実施する。

予定登録症例数：1 群 150 例、計 300 例。

検査・観察項目：主評価項目である再発の
判定は術後 2 年までは 4 ヶ月毎、3 年目以降
は 6 ヶ月毎の画像診断で行い、評価委員会で
施設外校閲を行って診断の信頼性を確保する。
安全性の評価は自覚症状、臨床検査値などを
定期的に観察、検査する。有害事象は NCI-CTC
に従って行う。

解析方法：肝転移例に対する FOLFOX6 療
法の第 II 相試験は報告例でも存在しないので、
研究群症例が 30 例集積した時点で中間解析
を行い安全性について検討する。登録終了後
5 年間経過を観察して評価項目について解析
する。予定症例数の半数が集積された時点で
中間解析を行う。

D. 考察

大腸癌治癒切除例の累積 5 年生存率は
80% 近くに達しており、増加しつつある大腸
癌の治療成績向上のためには今後、転移・再
発例に対する治療成績を上げることが重要と
なってきた。中でも肝転移は全症例の約 20%
を占めて最も多い転移・再発であり、転移・
再発大腸癌治療の最大の対象である。外科治
療の対象となる肝転移症例で非切除とした場
合の長期生存例は殆どなく、現在では肝切除

は適応患者であれば標準治療とされる。肝切除後の5年生存率は20～50%である。肝切除後の再発は残肝再発が40%以上、次いで肺転移が20～30%に見られて、肝切除後はこの2つの再発の予防が課題となる。従来、肝転移切除後の補助療法は5FUの肝動注療法が行われてきたが有効性は示されておらず、本研究では大腸がんの主要な転移・再発である肝転移切除後の再発抑制を目的として、新規抗癌剤であるオキサリプラチンを含んだ5FU+ロイコボリン(LV)+オキサリプラチン(FOLFOX6療法)の臨床的有用性を検証することとした。臓器転移切除後の大腸がんに対する術後再発抑制効果を目指した大規模比較試験を行い、よりよい治療法を科学的に検証することは、がん患者に対して適切な医療を提供することになり臨床上極めて重要であり国際的にも貢献できると同時に根拠に乏しい医療を行って医療費を無駄に費やすことを防ぐことができ医療行政上からも貢献できる。

第Ⅲ相試験プロトコール策定に関する問題として特に討議された点は以下の通りである。

1) 試験治療をFOLFOX6(全身化学療法)とした理由。

肝動注については明らかな有効性が示されなかったにも関わらず副作用や合併症が多く、術後40%程の治癒が望める手術の補助療法としては有望でないと考えている。全身化学療法については本邦でも以前術後補助化学療法としての5FU/LVと手術単独群の比較試験が行われたが症例集積ができず試験自体が中止になったことがある。症例集積が難しい理

由としてはパワー不足と考える研究者が多かったからと考えられた。全身化学療法のレジメンについてはstageⅢや治癒切除不能例に対する治療として欧米で開発され検証されてきている治療法のうち、米国のN9741 trialでオキサリプラチンを含むFOLFOX4(L-OHP+5-FU/LV)がCPT-11+5-FU/LV(IFL)およびL-OHP+CPT-11(IROX)と比較して、奏効率・無増悪生存期間・生存期間の中央値のいずれにおいても優れていることが示されており現在のところもっとも有望なレジメンであると考えられる。その後、外来治療の利便性を考慮して、投与方法を変更したFOLFOX6が開発され、これを本試験の試験治療として選択した。

2) 同時性肝転移と異時性肝転移を同じ対象として良いか。

同時性の肝転移と異時性の肝転移の割合はほぼ半々で、予後については同時性の方が悪いという報告もある。厚労省がん研究助成金(10-11)の研究では同時性と異時性の間に5年生存率で差はなかった。また、同時性の場合でも、初発時に同時に肝転移部を切除するのではなく、3ヶ月遅らせた時点での肝転移巣に対して肝切除を行っている施設の成績では同時性でも異時性でも予後の差は認められないことから本試験の対象として両者を含めることは妥当と判断した。

3) 対象の不均一を避ける意味で肝切除術式や時期を統一する必要はないか。

同時性肝転移の肝切除の時期は原発巣切除と同時に肝転移巣を切除するものと、原発巣切除後3ヶ月ほど経過を観察してから肝転移巣を切除するものがあるが施設によって

様々であって統一されてはならず、両者間の予後の差は明らかでない。切除術式は系統的肝切除と肝部分切除とがあるが、両者間に予後の差はなく、術式も統一されていないのが現状である。

4) 標準治療が手術単独でよいか

本試験の対象に対する標準治療は世界的にも確立されておらず、最近登録が終了したEORTCのFOLFOX療法の術前術後化学療法の臨床試験でも肝切除単独を標準治療群としている。一般臨床では肝切除単独の他に肝切除+全身化学療法や肝切除+肝動注など施行されている。本試験と同じ対象に肝治癒切除後の肝動注の有り無しの比較試験については本邦および海外で報告されている。しかし、それらの治療完遂割合が低く、残肝再発割合は減少するが生存期間の延長は認められず明確な有効性が示されなかった。また、肝動注は肝機能障害が高頻度に生じ、動注ポートを留置し続けることに関わる合併症もリスクとなる。全身化学療法は経口抗癌剤や5FU/LVなど様々な治療法が行われており、肝動注のような副作用や合併症は少ないが、手術単独と手術+術後補助化学療法の比較試験は行われておらず、同様に有効性が示されていない。すなわち現在肝切除後の標準治療としてコンセンサスの得られた補助療法はなく、肝動注にしろ全身化学療法にしろいずれの治療についても検証されていない状態での臨床実践であり、エビデンスが無い以上肝切除単独を標準治療とすることが妥当と考え、これを標準治療群とした。

また、リンパ節転移のあるstageⅢへの補

助化学療法および非切除例のstageⅣに対する化学療法の有効性は検証されており標準治療となっているのでstageⅢと非切除例の中間に位置すると考えられる同時性肝転移切除例に対してエビデンスは無いからといって手術単独を標準治療として良いかとする意見がある。本試験の対象は確かにstageⅢと非切除stageⅣの中間にある群だが、転移巣を完全に切除できれば治癒が期待できるものであり単純に癌が残っている症例に対する(副作用が大きい)治療法を手術後に行えばよいとは考えていない。また一方、肝転移は切除できたとしてもstageⅣであり、これに対してstageⅢで有効であった化学療法を行っても有効性が期待できる保証はなく、その副作用で苦しむだけで利益が検証されていないならば行うべきではないと考えている。そもそも手術の補助療法の成績は主治療である手術の影響が大きく、補助療法は飽くまでも補助であるため主治療である手術に適した補助療法を行うべきで、単純に他のstageの治療を当てはめることはできないと考えている。

E. 結論

大腸がん肝転移切除後の再発抑制を目的として、5FU+ロイコボリン+オキサリプラチン(FOLFOX6療法)の臨床的有用性を検証する臨床試験を計画した。

FOLFOX療法は本邦ではほとんど行われていないので、国内での安全性と有効性を確認するために大腸癌転移・再発非切除例を対象としたFOLFOX6療法の第Ⅱ相試験を行った上で肝転移完全切除例を対象とした第Ⅲ相試

験を行う。

第Ⅱ相試験のプロトコールを完成し平成17年度から試験に入る。第Ⅲ相試験はプロトコールコンセプトを作成し、班会議およびJCOG運営委員会でプロトコールコンセプトの承認を得た。現在プロトコールを作成中である。

F. 健康危険情報

本年度はプロトコール作成で終わったので、報告すべき有害事象は経験していない。

G. 研究発表

1. 論文発表 別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

研究要旨 大腸癌肝転移に対して根治的肝切除を行った 156 例について肉眼的肝転移巣進展因子（門脈腫瘍栓、胆管内腫瘍進展、リンパ節転移、隣接臓器直接浸潤など）と肉眼型分類から大腸癌肝転移の生物学的特性、とくに転移巣形態と予後について検討した。肉眼的局所進展因子陰性群の 5 年生存率は 58.2%、10 年生存率は 48.6%で、進展因子陽性群の 5 年生存率 33.7%、10 年生存率 19.2%に比べ有意に生存率が高かった。また、進展因子数 2 個以上では 5 年生存率は 10%と極めて低く、進展因子数が多い程予後不良であった。大腸癌肝転移の転移巣最大割面における肉眼型 Yasui 分類による単純結節型（SN型）の 5 年生存率は 61.3%、10 年生存率は 52.9%であるが、多結節融合型（CN型）の 5 年生存率は 36.9%、10 年生存率は 21.5%で SN 型は生物学的悪性度が比較的 low、CN 型は悪性度が高いと言える。

A. 研究目的

血行性転移である肝転移は基本的には全身疾患である。しかし局所療法である肝切除が時として肝転移の完全治癒をもたらすことがあるのは、結果的に転移巣が肝局所のみに限定されて存在したためと考えられる。大腸癌肝転移は肝転移増大のスピードや浸潤傾向が症例によって異なり、同じような肝転移に対して同じような肝切除を行っても予後が大きく異なる場合があることから、大腸癌肝転移の間でも個々に生物学的悪性度が異なることは明らかである。したがって、その生物学的悪性度の違いを示す指標を見いだすことは肝転移外科治療および術後の補助化学療法を行う上でたいへん重要なことである。本研究では大腸癌肝転移の生物学的特性とくに転移巣形態の予後に関する意義について検討した。

B. 研究方法

愛知県がんセンターにおいて 1983 年 4 月から 2003 年 7 月までに大腸癌肝転移 215 例に肝切除を行った。非治癒因子のない根治的肝切除は 156 例に行われ、切除術式は系統的肝切除 126 例、部分肝切除 30 例であった。原則的に 3 cm 未満の肝転移例のみを部分切除の適応とした。

根治的肝切除を行った 156 例について肉眼的肝転移巣進展因子（門脈腫瘍栓、胆管内腫瘍進展、リンパ節転移、隣接臓器直接浸潤など）および肉眼型分類（Yasui's classification）⁽¹⁾と累積生存率（Kaplan-Meier 法）の関連について検討した。統計学的有意差検定は logrank test を用いた。

C. 研究結果

1. 肉眼的局所進展因子と予後

当施設での根治切除例中、肉眼的局所進展因子陰性群の 5 年生存率は 58.2%、10

年生存率は 48.6%と、進展因子陽性群では 5 年生存率 33.7%, 10 年生存率 19.2%に比べ有意に生存率が高かった (図 1)。また、進展因子数による 5 年・10 年生存率は、1 個では 44.3%、と 23.4%であり、2 個ではともに 10.0%であり、2 個以上では 5 年生存率 10%と極めて低く、進展因子数が多い程予後不良であった (図 2) ($p<0.015$)。

2. 肉眼型分類と生物学的悪性度

大腸癌肝転移の転移巣最大断面における肉眼型 Yasui 分類は、転移巣の形態によって大きく 2 つに分類定義したものである。一つは転移巣周囲が平滑で expansive な単純結節型 (Simple Nodular type: SN型) であり、他方は転移巣周囲が不整で invasive な多結節融合型 (Confluent Nodular type: CN型) である。

この分類にしたがうと、根治切除 157 例中、肉眼型分類 SN型の 5 年生存率は 61.3%, 10 年生存率は 52.9%であるが、CN型の 5 年生存率は 36.9%、10 年生存率は 21.5%と、統計学的にも有意差のある生存率であった ($p=0.0022$) (図 3)。このように両者は、転移巣の最大断面の形態が異なり、肉眼的に悪性度が鑑別でき、SN型は生物学的悪性度が比較的 low、CN型は悪性度が高いと言える。ただし、腫瘍径が小さい場合はその鑑別が困難な場合もある。これは腫瘍径が小さい間は生物学的悪性度が形として明確に出現しない可能性がある。

D. 考察

大腸癌肝転移の臨床病理学的所見として、Yamamoto ら⁽²⁾ は肝転移切除症例について病理組織学的に検討し、門脈、肝静脈、胆管、そして神経への浸襲が 55%に認めら

れたと報告し、いずれも転移巣から離れた部位への進展はなかったとしている。そのため、肝転移切除術式として系統的切除は不要で部分切除で十分であると結論している。しかし、切除肝標本を見て研究する限り、Yamamoto らが推奨する肝部分切除では切除範囲が狭く、切除範囲を越えて転移巣から離れた部位に存在した進展因子は決して確認できないという矛盾がある。竹並ら⁽³⁾ は病理学的門脈浸襲の頻度は 81.6%とむしろ高い頻度を報告し、これらの所見を考えると肝転移は系統的肝切除が望ましいと我々の方針と同じように結論している。

我々はこのような進展因子を可及的に切除することで、再発—特に残肝再発—を防止するため、1983 年以後肝葉切除を行う系統的肝切除⁽⁴⁾を原則として行い、同時に切除標本内の進展因子についても検討してきた。我々の検討では顕微鏡的な脈管浸襲あるいは胆管浸襲所見は、特に転移巣が大きくなればなるほど転移巣周囲で高頻度にあるため、その有無が肝転移個々の症例の予後因子としての指標にはなりにくい。しかし、報告^(4,5)したように肉眼的局所進展因子は予後因子となり、今回の検討でも、肉眼的局所進展因子数が多く存在する程、肝切除後の生存率が低くなり、その因子数が 3 個の場合 3 年以上生存する患者はいなかった

肝転移巣の断面による肉眼型分類は世界に先駆けて我々が 1997 年に報告したものである。本研究でも CN型は SN型に比べて明らかに予後不良であることが示された。同様の所見として、2002 年に Daniel Jaeck ら⁽⁶⁾も肝転移巣の辺縁についての所見を、infiltrative と expansive とに分けて報告し、

前者が予後不良の傾向にあるデータを示している。竹並ら⁽³⁾も少数例ではあるが肝実質境界部での発育様式として膨張性を71%、浸潤性発育を28%に認め、浸潤性発育を示す6症例に門脈浸潤を認めたと報告している。

E. 結論

局所治療でしかない肝転移外科切除の絶対的適応は、肝に限局したと考えられる肝転移で、進展因子を含めた転移巣すべてを取り残すことなく切除可能な症例である。肝切除によって治癒率を向上させるためには、肝転移の術前診断精度を高くして早期発見し、肝転移のみならずその局所進展様式を十分に理解し、最も適切な肝切除術式を選択すべきである。現時点ではそれを確実に術前診断することは困難ではあるが、肝転移の生物学的悪性度を示す指標を理解することによって、肝切除後に何らかの有効な補助化学療法を行う必要のある患者と不必要な患者を選別することは可能であり、患者個々に応じた予後改善へ通じるものである。

(研究協力者：安井健三、清水泰博、平井孝、金光幸秀、小森康司)

文献

1. Yasui K, Hirai T, Kato T, et al.: A New macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 226;582-586, 1997
2. Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, et al.: Pathological support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from

colorectal cancer. *Ann Surg* 221:74-78,1995

3. 竹並和之、高崎健、山本雅一：大腸癌肝転移肝転移病巣の2次的肝内進展に関する研究。 *日消外会誌* 30 (3) : 729-734, 1997

4. 安井健三、鳥井彰人、上坂克彦、ほか：転移性肝がんの危険因子と臨床病理。 *消化器外科* 18;1637-1644、1995

5. 安井健三、加藤知行、森本剛史、ほか：大腸癌肝転移の予後因子を考慮した肝切除。 *消化器科* 23 ; 302-308、1996

6. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, et al: Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patient with colorectal liver metastases:A prospective study. *Ann Surg Oncol* 9:430-438, 2002

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

kanemitsu Y, Kato T, Hirai H, Yasui K: Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2004. 191:112-120

加藤知行、安井健三、平井 孝、金光幸秀：大腸癌肝転移に関する研究-大腸癌の肝転移に対する外科治療。監修：武藤徹一郎 編集：渡辺英伸、杉原健一、多田正大：大腸疾患NOW2004。日本メディカルセンター2004。89-104

金光幸秀、加藤知行、平井 孝：大腸癌肺

転移に対する治療の現況-第 55 回大腸癌研究会アンケート結果-. 日本大腸肛門病学会雑誌 2004. 157(3) : 121-131

加藤知行、平井 孝、金光幸秀 : 癌の標準手術アトラス 大腸癌の標準手術 : 結腸進行癌に対する標準手術. 2004 増刊 190 : 98-108

加藤知行、平井 孝、金光幸秀 : 直腸高位前方切除術. 手術 2004. 58(6) : 905-912

安井健三、清水泰博、平井 孝、金光幸秀、加藤知行 : 特集 転移性肝癌- どこまで challenge すべきか. 大腸癌肝転移の腫瘍辺縁形態と予後. 2004. 臨床雑誌「外科」66(13) : 1610-1614

加藤知行、平井 孝、金光幸秀 : 特集 : 腹膜播種の治療とその成績Ⅱ. 治療大腸癌腹膜播種性転移の治療とその成績. 2004. 臨床雑誌「外科」68(9) : 921-926

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

大腸癌肝転移における肝切除時期と予後因子

分担研究者 池田 栄一 山形県立中央病院・副院長

山内淳一郎 山形県立中央病院・外科

研究要旨 大腸癌肝切除症例の予後を肝切除時期で分類し検討した。肝転移巣遺残は切除時期にかかわらず予後因子であった。さらに同時性肝切除症例では腹膜播種、転移リンパ節転移個数などの原発巣の進行度が予後に大きく影響していた。

A. 研究目的

大腸癌肝転移切除後の予後因子に関しては患者背景、施設の性格、手術適応などにより様々な報告がある。今回の研究では肝切除の時期、すなわち同時性切除か異時性切除かに着目し、それぞれにおける予後因子を解析した。

B. 研究方法

1982年より2002年まで当院にて大腸癌肝転移に対し肝切除を行った173例を対象とした。肝切除時期による治療成績を比較した後、同時性、異時性それぞれにつき、以下に示す項目に関して予後を検討した。原発巣因子として、肉眼型（限局・浸潤）、最大径（5cm未満・以上）、深達度（al, ss まで・以深）、転移リンパ節個数（3個以下・4個以上）、腹膜播種（有・無）を、肝転移巣因子として肝転移個数（4個以下・5個以上）、最大径（5cm以下・超）、surgical margin（5mm 未満・以上）、遺残転移巣（有・無）を、さらに術後化学療法（有・無）を設定し比較した。累積生存曲線はKaplan-Meier法にて算出し、Logrank testにて $p < 0.05$ を有意差ありとした。その後、単変量解析で有意であった因子に関してCox比例ハザード分析を用いて多変量解析を行った。

C. 結果

当院における大腸癌肝転移切除例（N=173）の5年生存率（以下、5生率）は33.5%であった。同時性切除症例（N=105）の5生率は26.6%、異時性切除症例（N=68）の5生率は45.0%と当院においては切除時期によって生存率が有意（ $p=0.0082$ ）異なっていた。そこで、同時性、異時性に分け、それぞれに関して予後因子の解析を行った。

同時性切除症例（N=105）の単変量解析での有意の予後因子は、原発巣の肉眼型（5生率：限局型31.2%、浸潤型12.0%、 $p=0.0035$ ）、転移リンパ節数（3個以下33.0%、4個以上14.7%、 $p=0.0066$ ）、腹膜転移（無30.8%、有0%、 $p < 0.0001$ ）、肝転移巣最大径（5cm以下30.6%、5cm超10.0%）、肝転移巣遺残（無28.1%、有20.0%、 $p=0.0222$ ）であった。うち、多変量解析にて抽出された予後因子は腹膜播種あり（Relative risk 1.57：95%CI 1.0-2.15）、肝転移巣遺残あり（1.40：1.01-1.87）転移リンパ節4個以上（1.30：1.02-1.64）であった。

異時性切除症例（N=68）の単変量解析での有意の予後因子は、肝転移巣個数（4個以下46.1%、5個以上25.0%、 $p=0.0364$ ）、肝転移巣遺残（無49.2%、有12.5%、 $p=0.0001$ ）であった。多変量解析にて抽出された予後因子は肝転移巣遺残あり（2.34：1.25-3.88）のみ

であった。

D. 考察

当院の大腸癌肝転移切除例では、同時性肝切除と異時性肝切除ではその予後に有意な差を認めた。当院では肉眼的な治癒切除が可能な症例は原発巣転移巣とも全て切除の方針をとっており、同時性症例に関して原発巣、肝転移巣ともに進行例が多かったことが一因と考えられる。実際、同時性症例と異時性症例の背景因子の比較では原発巣の腫瘍最大径、深達度、リンパ節転移、腹膜播種、肝転移個数において同時性で有意に進行していた症例が多かった。(データ未公表)。

予後因子に関する検討では、肝転移巣の遺残は同時性、異時性にかかわらず予後規定因子であった。さらに、同時性症例では腹膜播種、転移リンパ節数といった原発巣因子が予後に大きく影響していた。大腸癌肝転移症例、特に同時性肝切除症例では、病期分類を考慮する際あるいは治療効果を検討する際には、原発巣の進行度を十分に考慮に入れる必要があると考えられる。

E. 結論

同時性大腸癌肝転移症例においては原発巣の進行度を考慮にいれた治療法の選択が肝要である。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

分担研究者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター・院長

研究要旨 切除不能進行・再発大腸癌患者の初回化学療法を対象としたフルオロウラシル・1-ロイコボリンとオキサリプラチン併用療法（FOLFOX6）の臨床第Ⅱ相試験に参加すべく準備を進めている（H16-がん臨床-032）。

A. 研究目的

切除不能進行・再発大腸癌患者の初回化学療法を対象としたフルオロウラシル・1-ロイコボリンとオキサリプラチン併用療法（FOLFOX6）の日本人における腫瘍縮小効果（奏効率）ならびに安全性を評価する（臨床第Ⅱ相試験）。

B. 研究方法

JCOG 大腸癌外科研究グループ・加藤友行班（H16-がん臨床-032）の1施設として、上記臨床第Ⅱ相試験に参加する。

（倫理面への配慮）

当センター倫理委員会の審査・承認を経て、登録を開始する。

C. 研究結果

大腸癌外科研究グループ加藤班会議で作成決定されたプロトコールに基づいて症例登録を開始する。

D. 考察

現在、当センター倫理委員会に審査を申請すべく準備中であるが、承認後直ちに登録を開始する予定である。

E. 結論

国際的標準治療の一つである FOLFOX 6 の国内臨床応用を目指し、大腸癌肝転移切除後の再発抑制効果を検証する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kyo K, Sameshima, S., Tanaka, Y., Murayama, K., Shimano, S., Kojima, M., Sugihara, S., Sawada, T.: Case report: Rectal cancer associated with chronic lymphocytic leukemia. J Gastroenterol 39: 479-483, 2004.

澤田俊夫：第3章 大腸・小腸、1大腸ポリープ・ポリポシス、腫瘍内視鏡学、長廻紘、大井至、坂本長逸、星原芳雄編、医学書院、東京、2004. 10. 15.、pp126-134

2. 学会発表

Sameshima S, Souma D, Sawada T.: Therapeutic efficacy of hepatic arterial infusion for liver metastasis of Colorectal carcinoma and mRNA expressions of TS, DPD, TP and OPRT. The 39th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), 2004/5/15, Athens(Greece)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

分担研究者 高橋 進一郎

国立がんセンター東病院 上腹部外科 医員

研究要旨 大腸癌肝転移術後半年以内の再発例は全再発例の約半数を占めるが、切除率が低く予後は不良である。

A. 研究目的

大腸癌肝転移切除後の再発時期、再発形式を明らかにし適切な術後補助化学療法について検討する。

B. 研究方法

当院で大腸癌肝転移肝切除施行後5年以上経過し詳細な予後、再発形式を検討可能な101例について後ろ向きに検討を行なった。

（倫理面への配慮）

患者の保護：本試験に関わるすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。
プライバシーの保護と患者識別：本試験研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

C. 研究結果

対象の平均年齢は60歳、原発巣は直腸28例、大腸73例であり、Dukes' stageはAが4例、Bが21例、Cが42例、Dが34例であった。肝転移巣は39例が原発巣との同時性、62例が異時性であり、平均腫瘍径は4.1cm、平均個数は2.0個、平均術前CEA値は161.3ng/ml、両葉性が34例、片葉性は67例であった。101例の1年、3年及び5年無再発生存率はそれぞれ43.6%、23.6%、21.4%であり無再発期間中央値は9ヶ月であった。101例中82例に再発を認め、肝切後半年、1年及び2年以内再発は37例(45%)、57例(70%)、

72例(88%)と全再発の約9割は2年以内に起こっていた。再発部位は肝臓が36例(44%)、肺が17例(21%)、肝+肺が9例(11%)、その他が20例(24%)であり肝臓が最も多く、肝再発の83%が1年以内に認められた。肝再発に対し再切除できた割合は肝再発の時期により異なり、半年以内の肝再発は切除率42%、半年～1年は76%、2年目以降は100%であり、術後半年以内の肝再発は切除率が低かった。また、2年目以後の全再発の70%は切除が可能であった。肝切除後の再発時期による肝切除後生存期間を検討すると、半年以内再発例、半年～1年再発例、2年目再発例、3年目以後再発例の5年生存率は各々10%、30%、40%、90%であり、半年以内再発例の予後は他の3群と比較し有意に不良であった。単変量解析では原発巣低分化腺癌・印鑑細胞癌、両葉転移、肝転移4個以上が無再発生存期間と有意な相関を示し、多変量解析では原発巣低分化腺癌・印鑑細胞癌が有意な再発予測因子であった。101例の5年生存率は42%、生存期間中央値は34ヶ月であり、原発巣低分化腺癌・印鑑細胞癌、半年以内再発が有意な予後不良因子であった。

D. 考察

大腸癌肝転移術後半年以内の再発例は全再発例の約半数を占め切除率が低く予後は不良である。半年以内再発例には術後速やかに補