

助療法を開始するか、もしくは術前補助療法を考慮する必要があると思われた。

なし

E. 結論

加藤班において大腸がん肝転移術後補助化学療法の意義を検討することは非常に意義深く急務である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

大腸癌肝・肺転移に対する切除 高橋進一郎、木下平、永井完治、斉藤典男 臨床雑誌「外科」第66巻 第13号 1656～1660
2004

2. 学会発表

高橋進一郎、中郡聡夫、小西大、木下平
(2004) 大腸癌多発肝転移に対する外科的切除。第16回日本肝胆膵外科学会総会
2004. 5. 15 大阪

高橋進一郎、井上和人、小田竜也、中郡聡夫、小西大、木下平 (2004) 大腸癌肝転移根治切除不可能例に対する肝動注、全身化学療法後肝切除の検討。第59回日本消化器外科学会学術総会 2004. 5. 15 鹿児島

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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 滝口 伸浩 千葉県がんセンター消化器外科主任医長

研究要旨 大腸癌肝転移切除後患者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補助化学療法 vs 切除単独による臨床第Ⅲ相試験。切除単独に対する化学療法群の無病生存期間の延長を評価する。プロトコール作成中である。

A. 研究目的

大腸癌肝転移切除後患者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補助化学療法 vs 切除単独による臨床第Ⅲ相試験。切除単独に対する化学療法群の無病生存期間の延長を評価する。

B. 研究方法

JCOG 大腸がん外科研究グループによる第Ⅱ相およびⅢ相試験。
(倫理面への配慮)

本試験はヘルシンキ宣言に従って実施し、各施設の倫理審査委員会の審査で承認され、プロトコールを遵守して実施予定。

C. 研究結果

現在、JCOG 大腸がん外科研究グループによりプロトコールを作成し、細部にわたりプロトコールの修正を行なっている。

D. 考察

本試験は、日本でオキサリプラチンを使用する臨床第Ⅲ相試験であり薬剤の有害事象を含めた詳細な検討が必要である。JCOG 大腸がん外科研究グループによるプロトコールも頻回のミーティングにより修正を行なってプロトコール作成が進んでいる。

E. 結論

大腸癌肝転移切除後患者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補助化学療法 vs 切除単独による臨床第Ⅲ相試験であり、症例登録により研究の成功に貢献を目指します。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

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における待機的肝切除例の検討

分担研究者 滝口 伸浩 千葉県がんセンター消化器外科主任医長

研究要旨 大腸癌肝転移症例の肝切除実施時期に関して検討した。同時性肝転移9例、異時性肝転移6例を対象とした。平均待機期間6.4ヶ月。tumor doubling timeは11.6ヶ月であった。手術までの期間が転移個数の増加、腫瘍径の増大と関連することをふまえ、慎重に手術時期を決定することが大切である。

A. 研究目的

大腸癌肝転移症例の肝切除実施時期に関して検討した。

B. 研究方法

大腸癌肝転移症例に対して待機的肝切除を施行した15例を対象にtumor doubling time、組織学的所見を検討した。

（倫理面への配慮）

肝切除についての十分なインフォームドコンセントのもと、患者さんの同意のうえで治療を行なった。

C. 研究結果

同時性肝転移9例、異時性肝転移6例で男性9例、女性6例。原発結腸10例、直腸5例。平均待機期間6.4ヶ月。平均腫瘍転移個数は肝転移判明時1.9個、肝切除診断時2.4個、切除標本上2.7個であった。平均腫瘍径は肝転移判明時25.9mm、肝切除診断時56.4mm、切除標本上49.9mmでtumor doubling timeは11.6ヶ月であった。

D. 考察

大腸癌の肝転移の手術時期については、同時性の症例でも、異時性の症例でも、手術までの期間が転移個数の増加、腫瘍径の増大と関連することをふまえ、慎重に手術時期を決定することが大切である。

E. 結論

大腸癌の肝転移の手術時期については、手術までの期間が転移個数の増加、腫瘍径の増大と関連することをふまえ、慎重に手術時期を決定することが大切である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

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における待機的肝切除例の検討

分担研究者 滝口 伸浩 千葉県がんセンター消化器外科主任医長

研究要旨 大腸癌肝転移症例の肝切除実施時期に関して検討した。同時性肝転移 9 例、異時性肝転移 6 例を対象とした。平均待機期間 6.4 ヶ月。tumor doubling time は 11.6 ヶ月であった。手術までの期間が転移個数の増加、腫瘍径の増大と関連することをふまえ、慎重に手術時期を決定することが大切である。

A. 研究目的

大腸癌肝転移症例の肝切除実施時期に関して検討した。

F. 健康危険情報

なし。

B. 研究方法

大腸癌肝転移症例に対して待機的肝切除を施行した 15 例を対象に tumor doubling time、組織学的所見を検討した。

（倫理面への配慮）

肝切除についての十分なインフォームドコンセントのもと、患者さんの同意のうえで治療を行なった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

C. 研究結果

同時性肝転移 9 例、異時性肝転移 6 例で男性 9 例、女性 6 例。原発結腸 10 例、直腸 5 例。平均待機期間 6.4 ヶ月。平均腫瘍転移個数は肝転移判明時 1.9 個、肝切除診断時 2.4 個、切除標本上 2.7 個であった。平均腫瘍径は肝転移判明時 25.9mm、肝切除診断時 56.4mm、切除標本上 49.9mm で tumor doubling time は 11.6 ヶ月であった。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

D. 考察

大腸癌の肝転移の手術時期については、同時性の症例でも、異時性の症例でも、手術までの期間が転移個数の増加、腫瘍径の増大と関連することをふまえ、慎重に手術時期を決定することが大切である。

E. 結論

大腸癌の肝転移の手術時期については、手術までの期間が転移個数の増加、腫瘍径の増大と関連することをふまえ、慎重に手術時期を決定することが大切である。

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 島田安博 国立がんセンター中央病院内科

研究要旨 転移性大腸がん症例を対象とした FOLFOX6 併用療法の第Ⅱ相試験プロトコールを作成した。臨床評価の後、手術単独を対照とした肝転移切除後症例を対象とした RCT 開始に向けて準備を行った。

A. 研究目的

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 併用療法の第Ⅱ相試験を計画実施し、次期研究課題である肝転移切除後症例を対象とした比較試験に向けて安全性、有効性を検討する。なお、本試験計画時にはオキサリプラチンは国内未承認であったが平成 17 年 3 月に承認されることになった。

B. 研究方法

海外での臨床試験成績を元に、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験での採用されている FOLFOX (infusional 5FU/LV+Oxaliplatin) の投与スケジュールを検討し、オキサリプラチン 100mg/m² の投与量を選択した。プロトコール作成委員会を組織して、プロトコールの詳細について議論を行った。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。また、使用薬剤および投与スケジュールについても平成 17 年 1 月および 3 月に厚生労働省より承認された。

(倫理面への配慮)

FOLFOX6 併用療法の第Ⅱ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

第Ⅱ相試験での採用用量はオキサリプラチン 100mg/m² 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 85mg/m² 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 100mg/m² 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全数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。今後は、本試験のほか、85mg/m² 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。

D. 考察

今回採用した FOLFOX 併用療法は海外において転移性大腸がん、および術後補助療法の RCT において臨床的有用性が検証された国際標準治療である。今回オキサリプラチンおよび持続点滴の 5FU/LV が承認されたことを受けて、国内での迅速な臨床導入を図りながら、国内臨床でのエビデンスを構築することは極めて重要である。特に、オキサリプラチンについては十分な国内臨床成績なしに海外臨床成績に基づき

承認された新薬であり、このような承認直後の臨床試験により迅速に評価することは極めて重要である。多施設共同試験による FOLFOX6 の臨床評価の後、次段階として重要な臨床課題である肝転移切除後症例における術後補助療法の意義を検証する RCT の早期開始は極めて重要な臨床試験と位置づけられる。

E. 結論

FOLFOX6 併用第Ⅱ相試験のプロトコールを作成し、IRB 承認を得た。本試験成績を受け、第Ⅲ相試験を予定している。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Goto A, Yamada Y, Hosokawa A, Ura T, Arai T, Hamaguchi T, Muro K, Shimada Y, Shirao K: Phase I/II study of irinotecan, 5-fluorouracil, and *l*-leucovorin combination therapy (modified Saltz regimen) in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 9: 364-368, 2004

2. Hosokawa A, Yamada Y, Shimada Y, Muro K, Hamaguchi T, Morita H, Araake M, Orita H, Shirao K: Prognostic significance of thymidylate synthase in patients with metastatic colorectal cancer who receive protracted venous infusions of 5-fluorouracil. *Int J Clin Oncol* 9: 388-392, 2004

2. 学会発表

1. 島田安博：進行再発大腸癌に対する化学療法の現状と展望。第 42 回日本癌治療学会総会。2004, 10

2. 宇良 敬、白尾国昭、島田安博、山田康秀、室 圭、濱口哲弥、後藤 歩、安井

久晃：転移性大腸癌に対する持続静注 5-FU/*l*-leucovorin+CPT-11 併用療法 (FOLFIRI 療法) の第 1 相試験。第 42 回日本癌治療学会総会。2004, 10

3. 後藤 歩、内田陽三、島田安博、白尾国昭、室 圭、濱口哲弥、宇良 敬、安井久晃：転移性・再発大腸癌 30 例に対する CPT-11/5-FU/*l*-LV/(IFL)療法の治療成績。第 42 回日本癌治療学会総会。2004, 10

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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 藤田 伸 国立がんセンター中央病院医長

研究要旨： 大腸癌肝転移切除症例を対象とした補助化学療法のプロトコール作成を行った。

A. 研究目的

大腸癌肝転移切除後の補助化学療法を確立する。

B. 研究方法

現在、大腸癌切除後の補助化学療法として最も有効と考えられる5FU+Leucovorin+Oxaliplatin (FOLFOX)が、大腸癌肝転移切除後の補助化学療法としても有効かどうかを検討するために、多施設共同で臨床試験を行う。

(倫理面への配慮)

プロトコールは院内倫理審査を受け、承認後に研究を開始する。

C. 研究結果

現在「大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/トロイコポリンとオキサリプラチン併用補助化学療法 vs 切除単独による臨床第 III 相試験」プロトコール作成中であり、2005 年 6 月に完成予定。

D. 考察

プロトコール作成にあたり、研究班の中で詳細な検討を行い、安全でかつ意義のある研究となるよう十分配慮した。

E. 結論

2005 年内に多施設共同臨床試験を開始する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kubota K, Akasu T, Fujita S, Sugihara K, Moriya Y, Yamamoto S: Clinical and pathological prognostic indicators with colorectal mucinous carcinomas.

Hepatogastroenterology 55, 142-146 (2004)

2) Miyakura, Y, Sugano K, Akasu, T, Yoshida, T, Maekawa, M, Saitoh, S, Sasaki, H, Nomizu, T, Konishi, F, Fujita, S, Moriya, Y: Nagai H.

Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1 promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite

instability. Clin Gastroenterol Hepatol

2: 147-156, 2004

3) Yamamoto, S, Fujita, S, Akasu, T, Moriya,

Y: A Comparison of the complication rates

between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection. Surg

Endosc 18:1447-1451, 2004

4) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto

S. :Total pelvic exenteration with distal

sacrectomy for fixed recurrent rectal

cancer. Dis Colon Rectum 47:2047-2054,

2004

5) 藤田 伸, 森谷宜皓 : S 状結腸切除術。

手術. 58, 899-904 (2004)

6) 藤田 伸, 森谷宜皓, 赤須孝之, 山本聖

一郎 : 直腸癌側方郭清に意義はあるか—意義

ありとする立場から Frontiers in

2. 学会発表

- 1) 藤田 伸他、進行直腸癌側方郭清治成績、
第104回外科学会総会、2004年
- 2) 藤田 伸他、エビデンスと成績(大腸)、
シンポジウム、第29回外科系連合学
会総会、2004年
- 3) 藤田 伸他、進行癌における神経周囲浸
潤の予後因子としての重要性、第63
回癌学会総会、2004年
- 4) 藤田 伸他、下部進行直腸癌に対する側
方リンパ節郭清と非郭清の遠隔成績、
第59回大腸肛門病学会総会、2004年

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を
含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

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 杉原 健一 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科教授

研究要旨：肝転移時期（同時・異時）で肝切除後再発様式が異なるかを検討した。同時性、異時性とも肝切除後の生存期間は同等である。また、再々発臓器（残肝、肝外）の分布も同様である。同時性では肝切除後2年以内に再々発がみられたのに対し、異時性では肝切除後3年以上経過しての晩期再発が 3/16(18%)にみられた。肝切除術後サーベイランス時期の決定に肝転移時期の考慮が必要である。

A. 研究目的

同時性肝転移は、原発巣診断時に肝転移を有し、異時性肝転移に比較して生物学的悪性度が高いといえる。肝転移切除後の予後は同時性が不良との報告が多いが、差がないとする報告もある。肝転移切除後の再発臓器、再発時期を同時性と異時性で比較検討した

B. 研究方法

大腸癌肝転移に積極的に肝切除を行うようになった1990-2004年の大腸癌肝転移切除85症例（同時46例、異時39例）の肝転移個数、肝転移巣最大径、生存期間、再々発時期、再々発臓器、を同時性と異時性で比較解析した（原発巣切除から6ヶ月以上経過して診断されたものを異時性と定義）。肝切除後の観察期間（中央値）は29.6ヶ月であった。

C. 研究結果

肝転移個数や肝転移巣最大径は同時性と異時性で差はなかった。83/85例に詳細な予後解析が可能であった。同時性と異時性で肝切除後生存期間に差はなかったが（3年生存率：同時58.5%、異時80.1%、5年生存率：同時50.5%、異時51.5%）、無再発生存期間に有意差を認めた（3年無再発生存率：同時30.8%、異時53.7%、5年無

再発生存率：同時30.8%、異時44.7%、 $p=0.0392$ ）。残肝無再発生存には差はなかった。再々発臓器に関し、残肝、肝外の再発臓器の分布に差はなかった。

再々発時期において、切除例全体でみると肝切除後1年以内に41%が再発し、2年以内に89%が再発していた。同時性は、ほぼ2年以内に全例が再々発していたのに対し、異時性では、再々発時期が同時性よりも遅れる傾向にあり、3年以上経過しての再々発が異時性肝転移切除後再々発例16例のうちの3例(18%)にみられた。

($p=0.0912$)。

D. 考察

肝切除された肝転移例の生存期間は、再発時期（同時・異時）で変わらなかった。また、再々発率や再々発臓器（残肝、肝外）も差はなかった。しかし、再々発までの期間は、異時性では同時性よりも長い傾向にあった。

肝切除後の再発は、肝切除後症例の60-70%に生じるので、術後の残肝、肝外再発の定期的な検査サーベイランスが必要である。再々発例全体のうち2年以内に90%弱が再々発するので、肝切除後2年間はサーベイランスをインテンシブに行うべきと考ええる。異時性肝転移の場合は、肝切除後3年以上経過しての再々発が再々発例のうち

の 20%近くにみられたことから、サーベイランス期間設定においては、肝転移時期を考慮する必要がある。

E. 結論

肝切除術後サーベイランス時期の決定に肝転移時期の考慮が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Inokuchi M,Uetake H,Shirota Y,Yamada H, Tagima M,Sugihara K :
Gene expression of 5-fluorouracil metabolic enzymes in primary colorectal cancer and corresponding liver metastasis : Cancer Chemother Pharmacol : 53 : 391-396 : 2004

Iwama T, Tamura K, Morita T, Hirai T, Hasegawa H, Koizumi K, Shirouzu K, Sugihara K, Yamamura T, Muto T, Utsunomiya J : A Clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan : Int J Clin Oncol : 9 : 308-316 : 2004

榎本雅之、小林宏寿、朴成進、杉原健一 :
神経温存直腸癌手術 : 手術 : 58 (1) : 53-57 : 2004

新井健広、榎本雅之、杉原健一 : 直腸癌における吻合 : 手術 : 58 (3) : 347-351 : 2004

安野正道、杉原健一 : 低位前方切除術 : 手術 : 58 (10) : 1647-652 : 2004

植竹宏之、飯田聡、角崎秀文、安野正道、榎本雅之、杉原健一 : 転移性大腸癌の診断と治療 : 臨床と研究 : 81 (9) : 1418-1421 : 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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 池 秀之 横浜市立大学市民総合医療センター

研究要旨：大腸癌肝転移切除後の治療成績の向上を目的としてオキサリプラチン併用 5FU / 1-leucovoin(FOLFOX 6)療法の有用性を、肝切除単独療法を対象として比較評価するを A 群として肝切除後 FOLFOX 6)群および B 群として肝切除単独群に、中央登録によるランダム化割付を行い、無病生存期間、生存期間、有害事象発生割合、肝切除後再発形式を検討する。現在、研究計画を倫理委員会にて審査中である。

A. 研究目的

大腸癌肝転移治療切除後患者を対象として、進行大腸癌に対する国際的標準治療になりつつあるオキサリプラチン併用 5FU / 1-leucovoin(FOLFOX 6)療法の有用性を、肝切除単独療法を対象として比較評価する。

B. 研究方法

治療法はフェーズ 2 研究として大腸癌肝転移切除後 40 例に対して FOLFOX 6 療法を行い、その後フェーズ 3 研究として A 群として肝切除後 FOLFOX 6 療法群および B 群として肝切除単独群に、中央登録 (JCOG データセンター) によるランダム化割付を行う。Primary endpoint は無病生存期間で Secondary endpoint は生存期間、有害事象発生割合、肝切除後再発形式である。

(倫理面への配慮)

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター倫理委員会の承認、患者様本人の文書による同意を得て症例集積予定である。

C. 研究結果

平成 17 年 2 月現在、研究計画を倫理委員会にて審査中であり、症例集積は開始されていない。

D. 考察

FOLFOX 療法は、切除不能例では全生存期間が、術後補助化学療法では無再発期間を有意に延長することが報告されている。一方、肝切除後に本療法を施行した報告はなく、有意義な研究と考えられる。

E. 結論

オキサリプラチン併用 5FU / 1-leucovoin(FOLFOX 6)療法は副作用に十分留意して行えば肝切除後の治療成績向上に有用と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y, Matsuo K, Kijima M, Ichikawa Y, Ike H, Ohki S, Togo S: Results of surgical treatment for multiple (>5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Aech Surg* 389:114-121, 2004

2) Ota M, Shimada H, Masui H, Tanaka K, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Togo S,

Ike H, Oki S: Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection for Dukes C colorectal cancer: a pilot study. Hepato-Gastroenterology 51:124-127,2004

3) Tanaka K, Shimada H, Fujii Y, Endo I, Sekido H, Togo S, Ike H: Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver. Langenbecks Arch Surg 389(5):371-379,2004

4) 田中邦哉、貴島深雪、鬼頭礼子、松尾憲一、永野靖彦、市川靖史、渡会伸治、池 秀之、嶋田 紘：大腸癌肝転移に対する neoadjuvant chemotherapy. 外科 66 : 1634-1644, 2004

2. 学会発表

1) 齋藤修治、池 秀之、藤井正一、辰巳健志、成井一隆、野尻和典、久保田香、山岸 茂、市川靖史、大木繁男、今田敏夫、嶋田 紘：多臓器浸潤を伴う大腸癌の治療成績. 第66回日本臨床外科学会総会ワークショップ、盛岡、2004

2) Ike H, Saito S, Yamagishi S, Fujii S, Ichikawa Y, Imada T, Shimada H: Detection of recurrence of colorectal cancer by FDG-PET. XXth Biennial Congress of the ISUCRS, Budapest, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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 山口茂樹 静岡がんセンター大腸外科部長

研究要旨 大腸癌肝転移術後化学療法の有効性の有無を無作為臨床試験にて確認する。プロトコール作成のためにさらに症例選択、薬剤投与方法などの検討を要する。

A. 研究目的

大腸癌肝転移術後化学療法の有効性の有無を無作為臨床試験にて確認する。

B. 研究方法

大腸癌肝転移術後患者の化学療法に関して、症例選択、薬剤選択などプロトコールの検討。

（倫理面への配慮）

現在プロトコール作成中で未だ実際の登録無し。

C. 研究結果

欧米で頻用されている薬剤を選択し、肝転移後の効果につき臨床研究を行う方針となった。

D. 考察

これまで本邦で比較的良好に行われてきた肝動注化学療法はその効果もいまだはつきりしない。現在欧米で最も効果のあるもので、本邦で未使用のものを選択すべきと考えられた。

今後さらに症例選択や投与方法の検討が必要。

E. 結論

プロトコール作成のためにさらに症例選択、薬剤投与方法などの検討が必要。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ota M, Yamaguchi S, et al: Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection for Dukes C colorectal cancer. A pilot study: *Hepatogastroenterology*. 51: 124-127. 2004

2. 学会発表

山口茂樹,他: クリニカルパスを使用した腹腔鏡下 VS 開腹大腸切除術の短期成績の検討 第46回日本消化器病学会総会 2004年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究者 大植 雅之 大阪府立成人病センター 消化器外科医長

研究要旨

大腸がん肝転移 76 症例を対象に、術後補助療法別に累積生存率を検討した結果、肝動注群、全身化学療法群、無治療群の間で有意差を認めなかった。

A. 研究目的

大腸がん肝転移切除症例の術後補助科化学療法に関して、わが国では従来から肝動注化学療法の有用性が報告されているが、生存率の向上に寄与するという evidence は未だなく、EBM に基づいた治療の確立が急務である。

わが国では肝動注化学療法の有用性が報告されているが、今回の検討はこれを支持するものではなかった。昨今の海外での大腸がんに対する大規模臨床試験の結果は、化学療法の有用性を示唆するものであるが、肝切除後補助療法についての検討は未だなく、バイアスの介入しない prospective な方法で問題を解決する必要がある。

B. 研究方法

1990 年から 2000 年までに当科で経験した大腸がん肝転移根治的切除 76 例（同時性 33 例、異時性 43 例）を対象に、術後補助療法別の残肝再発率、累積生存率を retrospective に比較検討した。

（倫理面への配慮）

個人情報の非連結匿名化には十分配慮しており、問題はない。

E. 結論

大腸がん肝転移切除症例の術後補助化学療法に関する prospective な臨床試験を行い、EBM に基づいた治療を確立する必要がある。

C. 研究結果

術後補助療法の内訳は、肝動注群 14 例、全身化学療法群 21 例、肝動注療法＋全身化学療法群 29 例、無治療群 12 例であった。全体の 5 年生存率は 54.4% で、同時性と異時性では有意差を認めなかった。動注群は、動注なし群と比較して残肝無再発生存率は有意に延長（56.9% vs 33.8%）したが、他臓器も含めた再発率に有意差を認めず、5 年生存率は延長しなかった（49.7% vs 51.4%）。また、全身化学療法の有無で、無再発生存率、5 年生存率に有意差を認めなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

現在準備中

2. 学会発表

本年度はなし。第 60 回日本消化器外科学会総会（2005 年 7 月）で発表予定。

D. 考察

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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 三嶋秀行 国立病院機構 大阪医療センター 外科医長

研究要旨 FOLFOX4 レジメンに関して、海外と同じ用法用量で国内でも使用できるか、20例のパイロット第II相試験を行った。重篤な副作用はなく国内でもFOLFOX4併用療法が安全に施行できることが示唆された。

A. 研究目的

大腸癌に対する新規抗癌剤であるOxaliplatinと5FU持続との併用療法であるFOLFOX4の国内での安全性・有効性を検討する。

B. 研究方法

イリノテカン+5FU/LV療法に抵抗性の進行再発大腸癌を対象に、FOLFOX4レジメンが海外と同じ用法用量で国内でも使用可能かどうか、パイロット第II相試験を行った。ポートは使用せず、入院して末梢輸液で行った。18例中8例以上の中止例があれば、海外での用法用量は国内では不適と判断することとした。

（倫理面への配慮）

院内IRBの承認を得た。

C. 研究結果

20例が登録された。年齢の中央値は61.5才、2コース終了までの相対用量強度の中央値は100%であった。grade3以上の毒性は、血液毒性が3例、非血液毒性は認められなかった。血管炎は軽度であり、血管炎による治療中止はなかった。神経毒性による治療中止もなかった。

D. 考察

大腸癌に対する新規抗癌剤であるOxaliplatinが承認されたが、FOLFOX4療法は国内で第I相試験や第II相試験が行わ

れていないので、国内でも安全に投与できるか確認する必要がある。本研究の結果から、FOLFOX4療法は神経毒性も重篤でなく、末梢投与が可能であり、国内でも安全に投与可能であることが示唆された。

E. 結論

国内でも海外と同じ用法用量のFOLFOX4併用療法が安全に施行できることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

H.Mishima et al ; Sequential Treatment with Irinotecan and Doxifluridine : Optimal Dosing Schedule in Murine Models and in a Phase I Study for Metastatic Colorectal Cancer. Chemotherapy; 51 : 32-39. 2005

三嶋秀行、他：肛門扁平上皮癌治療の日本における現状とEBM。大腸疾患NOW2005 135-142 日本メディカルセンター

2. 学会発表

三嶋秀行、他：進行再発大腸癌に対するIrinotecan+5FU/LV併用療法の多施設第2相試験（OGSG0201）：第42回日本癌治療学会総会

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 棚田 稔 四国がんセンター下部消化管外科医長

研究要旨 大腸がん肝転移切除後の長期予後より、術後補助化学療法の必要性が明らかになった。

A. 研究目的

大腸がん肝転移切除後の術後補助化学療法の必要性について検討した。

B. 研究方法

当院外科にて切除した大腸がん肝転移例のうち、定期的に経過観察可能であった症例について、生存率、再発時期、再発形式、予後因子などについてレトロスペクティブに検討した。

（倫理面への配慮）

症例の解析にあたっては、個人情報保護に十分に配慮し、個人を特定できるような情報は含まれていない。

C. 研究結果

3,5年生存率はそれぞれ 57%,43%で、性別、年齢、転移時期、転移個数、転移腫瘍径、切除断端、切除術式、切除後の補助化学療法、原発巣の部位、原発巣のリンパ節転移の有無の各因子での予後の検討では、原発巣のリンパ節転移陽性例は有意に予後不良であった。

D. 考察

大腸がん肝転移切除例の予後は不良であった。予後因子の検討で、補助療法の有無で予後に差を認めなかったが、補助療法は経口抗がん剤が主体のマイルドなものであった。今後、強力な薬を使った、補助療法が検討されるべきであろう。

E. 結論

大腸がん肝転移切除後の長期予後より、術後補助化学療法の必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

大腸癌肝転移切除後長期生存例の検討
癌と化学療法・31・1659-1661・2004

2. 学会発表

大腸癌肝転移切除後長期生存例の検討
第26回日本癌局所療法研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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 岡村 健 国立病院機構九州がんセンター 統括診療部長

研究要旨 大腸がんの肝転移症例に対する治癒切除術は 20～50%の 5 年生存率が得られるので、標準治療となっているが、その後の再発は残肝再発と肺転移であり、これらを制御できれば、治療成績向上が期待できる。しかしながら、肝転移の治癒切除後の全身補助化学療法の有用性については、まだ証明されていない。本研究は、大腸がん肝転移症例の治癒切除後の全身補助化学療法の有用性を検討する多施設共同第 III 相比較試験である。

A. 研究目的

大腸がん肝転移治癒切除後患者を対象として、進行大腸癌に対する国際的標準治療となりつつあるであるオキサリプラチン併用 5FU/1-leucovorin 療法 (FOLF0X6J) の補助化学療法としての有用性を肝切除単独療法を対照として比較評価する。

B. 研究方法

上記対象患者の適格条件を確認し、文書による同意を得た後、データセンターに連絡、登録する。データセンターでランダムに割りつけられた治療法に則って治療を行う。その他詳細はプロトコールに記載。

(倫理面への配慮)

本研究は当施設の倫理委員会に申請し、承認を得て、開始する。

C. 研究結果

平成 16 年度は研究代表者によって作成された臨床試験計画書案の検討を行い、計画書案改編するなどリファイン中である。

D. 考察

大腸がんの肝転移症例に対しては治癒切除が標準的治療になっているが、術後全身補助化学療法の有用性はまだ確立されておらず、これが確認できれば、転移性大腸癌の予後改善のための治療法評価として意義深いものである。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuniaki Shirao, Atsushi Ohtsu, Hideho Takada, Yasushi Mitachi, Kosei Hirakawa, Noboru Horikoshi, Takeshi Okamura, Koichi Hirata, Soh Saitoh, Hiroharu Isomoto, Atsushi Satoh: Phase II Study of Oral S-1 for Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma. Cancer 100:2355-2361, 2004

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 白水 和雄 久留米大学医学部外科教授

研究要旨

大腸癌肝転移に対する肝切除術後補助化学療法としてのオキザリプラチン(L-OHP)+5-FU/1-LV 静注併用療法(FOLFOX6-J)と手術単独療法との多施設共同ランダム化比較試験を予定している。2005年3月、大腸癌に対するL-OHPの承認を受け、最終プロトコールの作成中である。本邦では、大腸癌肝切除後の補助療法として5-FUを用いた肝動注化学療法が広く行われてきたが、残肝再発は抑制するものの生存期間を延長するという明らかなエビデンスは得られていない。教室では、大腸癌肝切除後に肝動注に加え生化学的抗腫瘍剤アンチネオプラストンの全身療法をON/OFFするランダム化比較試験を実施中で、予定症例の登録を終了した(各群32例)。試験の評価は、無病生存期間、全生存期間および有害事象発生頻度とし、現在追跡中である。

A. 研究目的

1. 多施設ランダム化比較試験

欧米では、進行・再発大腸癌のみならず術後補助化学療法においても5-FU/LV療法に対してFOLFOX4の優位性が示され、最も有効な化学療法とされている。本研究班では、大腸癌肝転移肝切除術後の補助化学療法としてのオキザリプラチン+5-FU/1-LV静注併用療法(FOLFOX6-J)の有効性を検討する。

2. 教室のランダム化比較試験

大腸癌肝切除後の肝動注補助化学療法は、残肝再発は抑制するものの生存期間の延長効果がなく、何らかの全身療法を付加することが必要である。そこで、大腸癌肝切除後の肝動注に生化学的抗腫瘍剤アンチネオプラストンの全身投与を付加する有用性を検討する。

B. 研究方法

1. 多施設ランダム化比較試験

大腸癌肝転移肝切除症例を登録し、中央割付け法で2群にランダム化し、無病生存期間、全生存期間および有害事象発生頻度を比較する。

A群：L-OHP+5-FU/1-LV 静注併用療法(FOLFOX6-J)

B群：手術単独

2. 教室のランダム化比較試験

大腸癌肝切除(局所凝固療法を含む)症例を最小化法で2群にランダム化し、無病生存期間、全生存期間および有害事象発生頻度を比較する。

A群：動注 + アンチネオプラストン全身投与

B群：動注

(倫理面への配慮)

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。十分な説明と同意を得る(インフォームドコンセント)。登録患者の氏名は試験データセンターへ知らせることはなく、登録者の同定や照会は、登

録時に発行される症例登録番号、患者インシヤル、生年月日、カルテ番号を用いて行われ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。有害事象の発生に対しては保険診療の範囲で適切かつ迅速な対応をとる。

C. 研究結果

2. 教室のランダム化比較試験

1998年から2004年までの7年間に大腸癌肝転移肝切除症例各群32例の計64例が登録された。A群32例中、有害事象により4例が試験脱落となった。無病生存期間や全生存期間の解析は、最終登録症例が1年を経過した時点で行う予定である。

D. 考察

2. 教室のランダム化比較試験

A群脱落4例中1例はアンチネオプラストン静注時の血管痛、他の3例は内服による腹部膨満（食欲不振）が理由で試験中止希望であった。しかし、これらの有害事象はいずれも物理的なもので、投与ルートの変更や減量により試験継続可能と考えられた。有害事象としては、腹部膨満など軽微なものと考えられた。

E. 結論

肝切除術後オキザリプラチン+5-FU/1-LV静注併用療法(FOLFOX6-J)の効果に関する多施設ランダム化比較試験の開始が待たれる。

2. 教室のランダム化比較試験

動注+生化学的抗腫瘍剤アンチネオプラストン全身投与は、大腸癌肝切除後の補助療法として安全な治療法であり、追跡結果が待たれる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogata Y, Torigoe S, Matono K, Sasatomi T, Ishibashi N, Shida S, Ohkita A, Fukumitsu T, Mizobe T, Ikeda S, Ogo S, Ozasa H, and Shirouzu K: Oral fluoropyrimidines might not reduce the risk of post-operative recurrence in colorectal cancer associated with mesenteric lymph node metastasis. *Int Surgery* (in press)

2) Ogata Y, Matono K, Hayashi A, Takamori S, Miwa K, Sasatomi T, Ishibashi N, Shida S, Shirouzu K: Repeat Pulmonary Resection for Isolated Recurrent Lung Metastases Yields Results Comparable to Those after First Pulmonary Resection in Colorectal Cancer. *World J Surg*. 2005 Feb 10; [Epub ahead of print]

3) Matono K, Ogata Y, Tsuda H, Araki Y, Shirouzu K: Effects of antineoplaston AS2-1 against post-operative lung metastasis in orthotopically implanted colon cancer in nude rat. *Oncol Rep*. 2005 13:389-395

2. 学会発表

1) 第104回日本外科学会総会(2004, 4. 7, 大阪)
野敬子、緒方 裕、白水和雄、ほか: アンチネオプラストンAS2-1の大腸癌に対するG1, G2細胞休止作用を介する抗腫瘍効果

2) The 95th Annual Meeting of AACR (2004, 5. 29, Orlando)

Matono K, Ogata Y, Shirouzu K et al.: Antitumor effect of biological defense modifier antineoplaston AS2-1 against colon cancer through G1 and G2 arrest.

3) 第42回癌治療学会総会(2004, 10. 27-29, 京都)

緒方 裕、笹富輝男、白水和雄、ほか: 大腸癌術後補助療法における血管新生抑制剤の併用導入

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし