

2005000503A

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 知行

平成18 (2006) 年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

#### 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

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 …… 5

#### 2. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

池田 栄一 …… 8

#### 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

島田 安博 …… 10

#### 4. 大腸癌原発部位と肝転移のTS、DPD、TP、OPRT mRNA 発現の相関についての研究

澤田 俊夫 …… 12

#### 5. 大腸がん同時性肝転移切除例に関する研究

高橋 進一郎 …… 13

#### 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

滝口 伸浩 …… 15

#### 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 …… 16

8. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	杉原 健一	……	18
9. 大腸癌肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究	藤井 正一	……	22
10. 大腸がん肝転移切除症例の術後補助化学療法に関する研究	大植 雅之	……	24
11. 当院におけるオキサリプラチンの使用調査	三嶋 秀行	……	26
12. 大腸がん同時性肝転移切除例に関する研究	棚田 稔	……	27
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	岡村 健	……	28
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	白水 和雄	……	29
15. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	山口 茂樹	……	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

# I. 総括研究報告

研究要旨 本研究は、大腸癌肝転移の治癒切除が行われた症例を対象として、進行大腸がんに対する国際的標準治療であるオキサリプラチン (L-OHP) /5FU/ロイコボリン(LV)併用療法; FOLFOX6 の術後補助化学療法の有用性を肝切除単独を対象として比較評価する (第Ⅲ相試験)。

FOLFOX 療法は FOLFOX4 が標準治療と考えられており、本邦でもこの投与方法で保険承認されている。本研究で FOLFOX6 を選択した理由は、FOLFOX4 は day1 と day2 にそれぞれに LV の点滴静注と 5FU の急速静注、引き続いて 5FU の持続静注を行うという複雑な投与方法であり、現実補助療法として外来治療を行うことが困難である。FOLFOX6 は day1 のみ LV 点滴静注と 5FU 急速静注を行い、引き続いて 5FU 持続静注を 46 時間行うという簡便な投与方法で外来治療が可能であり、海外の報告では奏効率、progression free survival、overall survival は FOLFOX4 と同等であるからである。

本邦では FOLFOX 療法の経験は少ないので第Ⅲ相試験に先立って、切除不能の転移・再発大腸がんを対象として第Ⅱ相試験を行った。解析対象 46 例の中間解析結果では、奏効率は 43.5%、Grade 3 以上の有害事象として好中球減少が 33% にみられたが、非血液毒性の出現は低頻度だった。治療回数が少ないため、Grade 3 以上の末梢神経障害は出現していないが、今後重篤な蓄積性の末梢神経障害により L-OHP 中止例が増えることが予想される。

本試験における有害事象および抗腫瘍効果は欧米の報告にみられるものとほぼ同等と考えられる。第Ⅱ相試験の結果から、肝転移切除により治癒が期待できる症例を対象とする補助療法として 5FU および LV は第Ⅱ相試験と同量とし、L-OHP の投与量を本邦での保険承認用量である  $85\text{mg}/\text{m}^2$  と決定した。

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  
藤井正一・横浜市立大学市民総合医療センター講師  
大植雅之・大阪府立成人病センター 医長  
三嶋秀行・国立病院機構大阪医療センター 医長  
棚田 稔・独立行政法人四国がんセンター 医長  
岡村 健・独立行政法人九州がんセンター診療部長  
白水和雄・久留米大学医学部 教授  
山口茂樹・静岡がんセンター 外科部長

#### A. 研究目的

本試験における FOLFOX6 療法の有害事象および抗腫瘍効果は欧米の報告にみられるものとほぼ同等と考えられた。第Ⅱ相試験の結果から L-OHP の投与総量が増えると蓄積性の末梢神経障害が増強することが予想されたので、肝転移切除により治癒が期待できる症例を対象とする補助療法として 5FU および LV は第Ⅱ相試験と同量とし、L-OHP の投与量を本邦での保険承認用量である  $85\text{mg}/\text{m}^2$  と決定した。今後第Ⅲ相試験に入る。

昨年に FOLFOX 療法が保険適応となって以来セカンドオピニオン外来を受審した患者の紹介内容から見ると、進行・再発大腸がんに対してこれから行いたいと考えている治療法は 50% の医師が FOLFOX 療法を挙げており、その理由は standard 治

療である、使えるようになった、やってみたくいような安易な理由が多く見られた。本邦の特徴として外科医が、あるいは開業医が化学療法を担当している現状では、十分な経験がないままに行われることが危惧される。FOLFOX 療法は有効な治療法と思われるが、その副作用も重篤であり適切に使用されるように propaganda に務めたい。

## B. 研究方法

FOLFOX 療法は、海外では進行大腸がんに対する基準治療とされているが、本邦ではオキサリプラチンが承認されていなかったために日本人に対する成績は出ていない。そこで当研究班では、FOLFOX 療法の国内臨床現場での実現可能性を検討するために、切除不能の進行・再発大腸がんを対象として第II相試験を実施し、奏効率、安全性を中心に検討を行い、その結果を基に肝転移治療切除例を対象とした第III相試験を計画することにした。

平成 16 年度は第II相試験のプロトコールを完成し、第III相試験のプロトコールコンセプトが JCOG で承認された。

平成 17 年度は、4 月に厚労省でオキサリプラチンが大腸がんに対して承認され、また bolus 静注しか認められていなかった 5FU の持続静注が承認されるのを待って FOLFOX6 療法の第II相試験の症例登録に入った。

主要評価項目は奏効率、副次的評価項目は安全性である。

投与スケジュールは、オキサリプラチン (L-OHP) 100mg/m<sup>2</sup> 静注 (第1日目)、I-ロイコボリン 200mg/m<sup>2</sup> 静注 (第1日目)、5-FU 400mg/m<sup>2</sup> 静注後 2400mg/m<sup>2</sup> 46 時間で静注 (第1, 2 日目) を 1 サイクルとして 2 週間毎に投与し、これを 1 コースとして繰り返し投与した。減量規定を表 1 に示す。

2005 年 4~9 月に 49 例が登録され、適格例 46 例について解析を行った。

表 1 減量規定

毒性	Grade	5-FU Bolus	5-FU Infusion	L-OHP
好中球減少	4	300mg/m <sup>3</sup>	2000mg/m <sup>3</sup>	75mg/m <sup>3</sup>
血小板減少	3/4			
発熱性好中球減少	3/4			
悪心・嘔吐・下痢	3/4			
口内炎	3	200mg/m <sup>3</sup>	1500mg/m <sup>3</sup>	減量なし
	4			75mg/m <sup>3</sup>
皮膚毒性	3/4	減量なし	減量なし	減量なし
神経毒性	2/3			75mg/m <sup>3</sup>
急性神経毒性				次回より 6 時間投与

投与量の変更は前回投与による副作用の最悪グレードに基づく

## C. 研究結果

46 例中投与中止は 6 例。投与延期は全 288 コース中 97 コースで行われ、延期理由は血液毒性が 50、非血液毒性が 6、その他が 41 であった。減量を要した症例は 18 例 (39%) で、5FU の減量は 11 例、L-OHP の減量は 16 例に行われた。減量理由は血液毒性 7 例、非血液毒性 12 例 (うち神経毒

性 7 例) であった。

Grade 3 以上の有害事象は、血液毒性としては好中球減少が 33% に見られた (表 2)。Grade 3 以上の非血液毒性としては食欲不振 (4%)、悪心・嘔吐 (4%)、口内炎 (4%) が認められた (表 3)。また、Grade 1・2 程度の軽度の有害事象

として、AST/ALT上昇が76%、知覚性神経障害が85%に認められた。

神経障害はコース数が増えるに従い頻度が増加した。Grade2が出現しL-OHPの減量を行う時点での、L-OHP積算投与量の平均は700mg/m<sup>2</sup>であった。投与期間が短い症例が多いため、解析時点でGrade3以上の神経障害は認めていないが今後重篤な蓄積性の末梢神経障害によりL-OHP中止例が増えることが予想される。

その他L-OHP点滴中、4例にGrade2/3のアレルギー反応が出現した。症状は顔面紅潮、皮疹（蕁麻疹様、紅斑様等）、掻痒感、呼吸困難、血圧

低下などであり、発現時期は8, 9, 10, 12コース目と遅発性の傾向がみられた。発症時の平均L-OHP積算投与量は871mg/m<sup>2</sup>で、いずれも、L-OHPを中止し、ハイドロコルチゾンの静注および経過観察で軽快した。その後全症例が治療中止/休止となった。

抗腫瘍効果は、CR0例、PR20例、SD16例、PD1例、NE9例であり、奏効率は43.5%(95%CI 29.2-57.8%)であった。また、PRを4~8週間維持した10症例に限ると奏効率は21.7%であった。

表2. 有害事象（血液毒性） CTCAE v3.0

N=46	Gr1	Gr2	Gr3	Gr4	All grades	Grade≥3
白血球	13	17	1	0	67%	2%
好中球	4	13	10	5	70%	33%
ヘモグロビン	27	2	1	1	67%	4%
血小板	27	3	0	0	65%	0%

表3. 有害事象（非血液毒性、症例別）

CTCAE v3.0 神経障害はDEB-NTCで評価

	Gr1	Gr2	Gr3	Gr4	All grades	Grade≥3
食欲不振	24	2	2	0	61%	4%
悪心・嘔吐	21	2	2	0	54%	4%
下痢	11	3	0	0	30%	0%
口内炎	12	1	2	0	33%	4%
発熱性好中球減少	-	-	1	0	2%	2%
手足症候群	5	0	0	0	11%	0%
色素沈着	12	0	-	-	26%	-
味覚異常	8	1	-	-	20%	-
T-Bil 上昇	4	0	0	0	9%	0%
AST/ALT 上昇	24	10	1	0	76%	2%
Cr 上昇	5	2	0	0	15%	0%
知覚性神経障害	25	14	0	0	85%	0%

#### D. 考察

本試験における有害事象および抗腫瘍効果は欧米の報告にみられるものとはほぼ同等と考えられた。第II相試験の結果からL-OHPの投与総量が増えると蓄積性の末梢神経障害が増強することが予想されたので、肝転移切除により治癒が期待できる症例を対象とする補助療法として5FUおよびロイコボリンは第II相試験と同

量とし、L-OHPの投与量を本邦での保険承認用量である85mg/m<sup>2</sup>と決定した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 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 大腸がん肝転移切除症例の術後再発形式としては断端再発、残肝再発、肺転移、リンパ節および腹膜再発などが有る。再発の主たる原因は目に見えない微小浸潤あるいは微小転移によるものと考えられ、これらに対する微小転移診断は再発ハイリスク患者の選別による術後の補助療法選択のための有用なツールとなる可能性がある。近年、組織や体液中に遺残、存在する少数のがん細胞を検出するために CEA などの腫瘍マーカーを指標とする定量的リアルタイム RT-PCR 法が用いられているが cDNA 合成など手技の煩雑さや測定に時間がかかり迅速診断ができないなど課題も指摘されていた。これらの問題点を克服するためのひとつの方法として RNA を直接増幅する TRC(transcription reverse transcription concerted reaction)法がある。本年度はこの TRC 法を用いて、CEA mRNA の検出感度、特異性などにつき、胃がん・大腸がんの腹腔洗浄液をサンプルとして従来から使用している定量的リアルタイム RT-PCR (qRT-PCR)法と比較する予備的、基礎的検討を行った。その結果、TRC 法と qRT-PCR 法は検出できる CEA mRNA コピー数に関しほぼ同等の測定感度を有すること、TRC 法による CEA mRNA 値は qRT-PCR 法と同様、深達度とよく相関すること、また TRC 法では約 1 時間で測定を終了できることなどが明らかとなった。TRC 法は迅速性、簡便性と高い検出感度を兼ね備えており、大腸がん肝転移症例の再発リスクを評価するための有用なツールとなりうる。

#### A. 研究目的

大腸がん肝転移切除症例の残肝再発のリスク評価は従来病理形態学的な HE 染色による切除断端におけるがん細胞の有無で判定されていたが、この方法は感度が低く、断端陰性症例からの残肝再発が認められる。また組織診や細胞診で肝門部リンパ節や腹腔洗浄液が陰性の場合にも肝切除術後にこれらの部位に再発を認めることがある。従って微量のがん細胞を高感度に検出し、再発リスクを評価することは大腸がん肝転移切除症例においても一定の意義を有するものと考えられる。また切除断端におけるがん細胞の有無の判定には迅速性も要求される。癌細胞の高感度の検出には CEA などの腫瘍マーカー遺伝子を指標とする定量的リアルタイム RT-PCR 法で十分に対応できるが、簡便さや迅速性などに課題があった。

近年、LAMP 法など目的の遺伝子を PCR 法の原理を用いずに迅速に増幅する方法が開発されてきた。その一つである TRC 法 (transcription reverse transcription concerted

reaction)は逆転写反応によりターゲット RNA から cDNA を合成、二本鎖 DNA にしたのち、これを鋳型として RNA ポリメラーゼにより RNA を直接増幅する方法である。本法は定温反応で行われるためサーマルサイクラーなどを必要とせず、また反応を一本のチューブ内 (1 ステップ) で行うため 1 時間で目的の mRNA の定量が可能である。このように本法は簡便さ、汎用性において定量的リアルタイム RT-PCR 法より優れているが、ハイリスク患者の選別のために要求される最も重要な条件である検出感度および定量性に関しては実際の臨床検体での検討は未だ十分になされておらず、本年度はこの点について基礎的検討を行った。

#### B. 研究方法

対象は 121 例の胃癌患者 (早期癌 26 例、進行がん 86 例および手術不能例 9 例を含む)、10 例の大腸がん患者 (進行がん) の腹腔洗浄液および 8 例の大腸がん患者リンパ節である。

これらの検体採取は愛知県がんセンター倫理審査委員会の承認のもとに行なわれ、患者の同意が得られたものに限られる。腹腔洗浄液は胃癌・大腸がん手術の開腹直後にダグラス窩および左横隔膜下を生理食塩水約100mlで洗浄し採取した。この洗浄液を遠心して得られた沈渣(細胞)のうち半分は通常のpapanicolaou染色による腹腔洗浄細胞診を行い、残り半分から常法により全RNAを抽出し、そのうち約1/5を用いてTRC法により直接CEAmRNAを増幅した。増幅はTRCRリアルタイムモニター(TRCRapid-160、東ソー)を用い、定温(42℃)で15分ほど増幅を行い、結果を専用ソフトによりコンピューター上で解析した。一方、残りの全RNAからcDNAを合成し、このcDNAを用いて、通常のリアルタイムRT-PCR法(LightCycler, Roche Diagnostics)によりCEAmRNAの定量を同時に行ない、両法の測定結果を比較検討した。

### C. 研究結果

TRC法ではCEAmRNAを外標準とした場合、 $10^2$ コピーから $1 \times 10^6$ コピーまで定量が可能であった。一方、リアルタイムRT-PCR法でも同じ測定レンジでの検出が可能であり、検出感度に差は認められなかった。また両測定値は相関係数0.744と良い相関を示した。121例の胃癌患者(早期癌26例、進行がんを含む)のCEAmRNAの平均値はTRC法、qRT-PCR法のいずれも深達度と良く相関した。TRC法のカットオフ値を100とした場合、qRT-PCR法ではT1の早期癌症例で約6%の偽陽性と考えられる症例が見られたが、TRC法では0%であった。しかし、逆にqRT-PCR法ではT4症例の陽性率が82%と高率であったのに対し、TRC法では42%とやや低かった。TRC法は定温で15分ほど増幅を行い、結果をコンピューター上でオンライン解析するため増幅と解析が20分ほどでき、全所要時間は約1時間とqRT-PCR法に比べ約1/3で終了でき、手術中の迅速診断への対応が可能であった。

### D. 考察

TRC法の検出感度は腹膜転移陽性症例13例中11例(84.6%)とqRT-PCR法のそれ(12/13, 92.3%)に比べ若干低い、逆に特異性は高く偽陽性率を低く抑えることが可能であった。測定値もqRT-PCR法とよく相関することから定量性にも大きな問題はないものと考えられ、十分実用に耐える性能を有しているものと考えられた。一方、TRC法は操作が簡便で、測定時間は1時間と迅速診断も可能であり、しかも低コストであり汎用性において優れていた。今後、今回測定した症例の生存予後を追跡することにより予後因子としてTRC法が本当に有用か否かの検証をしてゆく必要がある。今回の検討結果はTRC法が大腸がん肝転移切除症例の切除断端の分子生物学的な迅速診断や肝門部リンパ節微小転移等の検出への応用が可能なることを示しており、近い将来の実用化が期待できる。

### E. 結論

微小転移検出のための遺伝子診断法として従来の定量的リアルタイムRT-PCR法と新しく開発されたTRC法を比較する予備的、基礎的検討を行い、TRC法が迅速性、簡便性と高い検出感度を兼ね備えており、大腸がん肝転移症例の再発リスクを評価するための有用なツールとなりうることを明らかにした。

### 文献

1. Mochizuki Y., Nakanishi H., Kodera Y. Ito S., Yamamura Y., Kato T., Hibi K., Akiyama S., Nakao A., Tatematsu M. TNF-alpha promotes progression of peritoneal metastasis as demonstrated using a green fluorescence protein (GFP)-tagged human gastric cancer cell line. Clin. Exp. Meta. 21(1): 39-47. (2004)
2. 中西速夫、小寺泰弘、伊藤誠二、望月能成、金光幸秀、平井 孝、大橋紀文、原賢康、山村義孝、加藤知行、立松正衛 消化管癌腹膜播種の存在診断と悪性度診断、胃癌・大腸癌の病理診断II-悪性度診断-、病理と臨床、23巻 9号、949-953、2005.

3.中西速夫、小寺泰弘、伊藤誠二、望月能成、  
金光幸秀、平井 孝、大橋紀文、横山裕之、  
久保田啓介、加藤知行、立松正衛、山村義孝、  
立松正衛 微小遠隔転移の病理と診断、外科、  
67巻、8号、875-884、2005.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

厚生労働省科学研究費補助金（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 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 大腸癌肝転移切除症例に対する術後補助化学療法の治療効果判定に関しては、対象症例の適切な病期分類が肝要と考えられる。当院の肝転移切除症例を対象として病期分類を試みた。肝転移巣の数と最大径、原発巣の転移リンパ節個数、遠隔転移を指標とした病期分類は、特に同時性肝転移切除例の予後との相関において有用であった。

A. 研究目的

大腸癌肝転移切除症例に対する術後補助化学療法の治療効果判定に際しては、対象症例の適切な病期分類が肝要と考えられる。今回の研究では当科における肝切除症例を肝転移巣の数と最大径、原発巣の転移リンパ節個数、遠隔転移の有無による病期分類に当てはめ、その有効性を解析した。

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。病期分類は原発巣の進行度を取り入れた大腸癌研究会による病期分類（案）を採用した。すなわち、肝転移巣に関しては、4個以下かつ最大径5cm以下のものをT1、5個以上かつ最大径5cm超のものをT3、T1、T3以外の症例をT2とした。さらに原発巣のリンパ節転移がないものをn0、1-3個の症例をn1、4個以上の症例をn2としている。以上の肝転移巣、原発巣の因子に遠隔転移の有無を加味し、病期分類はStage A：遠隔転移がなくT1&n0あるいはT1&n1、Stage B：遠隔転移がなくT2&n0、T2&n1、T1&n2、Stage C：遠隔転移がなくT2&n2、T3症例、あるいは遠隔転移を有するものと設定されている。該当症例のStagingを上記に従って行った後、生存曲線をKaplan-Meier法にて算出、Logrank testにてStage間の比較を行った。

C. 結果

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%であり、同時性肝切除例(N=105)26.6%、異時性肝切除例(N=68)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。そのため、切除時期毎に病期分類の評価を試みた。

同時性症例の5生率はStageA(N=39)37.3%、StageB(N=44)26.3%、StageC(N=22)9.1%であった。Stage間の比較ではA vs.B p=0.0598、A vs.C p=0.0009、B vs.C p=0.0076であり、この病期分類は予後と良く相関していた。

異時性症例の5生率はStageA(N=34)61.4%、StageB(N=22)22.4%、StageC(N=12)41.6%であった。Stage間の比較ではA vs.B p=0.0291、A vs.C p=0.3991、B vs.C p=0.6197と同時性症例と比し、予後との相関は良好とはいえなかった。

全症例(N=173)の5生率はStageA(N=73)47.4%、StageB(N=66)24.8%、StageC(N=34)20.6%であり、Stage間の比較ではA vs.B p=0.0023、A vs.C p=0.0011、B vs.C p=0.3575と、StageBC間に有意差は認められなかったが、予後との相関は比較的良好であった。

D. 考察

昨年度の当研究報告にて示した通り、当科の大腸癌肝転移切除例では、同時性肝切除例と異時性肝切除例でその予後に有意な差を認め、さらに予後因子も切除時期により異なる傾向を示していた。同時性症例では腹膜播種、転移リンパ節数といっ

なし

た原発巣因子が予後に大きく影響しており、原発巣の進行度を転移リンパ節個数によって取り入れた今回の病期分類は同時性肝切除症例に関しては特に有用であると考えられた。

一方、病期分類を異時性肝切除症例に当てはめてみたところ、Stage B の5年生存率は22.4%、一方、Stage C では41.6%と予後との相関が全くみられなかった。この点に関して異時性 Stage C 症例の内訳を検討したところ、肺転移の3例が肺切除を、T2 & n2 の2症例に再肝切除を行うことにより、計5症例で5年生存が得られていた。これらの再手術症例の良好な治療成績が異時性 Stage C の予後に反映されたため、Stage B との逆転が生じたものと考えられた。

#### E. 結論

大腸癌肝切除症例に対する術後補助化学療法の治療効果の判定には、対象症例の適切な病期分類が重要である。肝転移巣の数と最大径、原発巣の転移リンパ節個数、遠隔転移を指標とした病期分類は、特に同時性肝転移切除例の予後との相関において有用であった。

#### 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

- 1) 山内淳一郎、池田栄一他：大腸癌肝転移治療切除症例における予後因子としての原発巣リンパ節転移の重要性 第60回消化器外科学会定期学術集会 2005.7
- 2) 山内淳一郎、池田栄一他：大腸癌同時性肝転移に対する肝切除術の治療成績 第67回臨床外科学会総会 2005.11

#### 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

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相試験を実施した。奏効率、有害事象に関しては、既報の海外臨床試験成績と同等と判断できる結果を得ることができた。高度肝転移症例でも、安全性に問題なく、肝転移切除後症例を対象とした RCT は可能と判断された。

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、オキサリプラチンは平成 17 年 4 月に国内使用可能となった。

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/I-LV+Oxaliplatin) の投与スケジュールを検討・選択した。プロトコール作成委員会を組織して、プロトコールを完成し、各参加施設の IRB での審査を受けた。本試験への参加施設数は 10 施設である。

(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/m<sup>2</sup> を採用した。また投与スケジュールも FOLFOX6 を採用し、2 週間に 1 回の外来通院とした。これらは海外での使用実績、臨床試験成績を参考にして決定

した。第Ⅱ相試験の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、全生存期間とし、切除不能進行・再発大腸癌症例を登録した。具体的な投与スケジュールは、5FU 400mg/m<sup>2</sup> 急速静注、2400 mg/m<sup>2</sup>/46 時間持続点滴、I-LV200mg/m<sup>2</sup>/2 時間点滴、オキサリプラチン 100mg/m<sup>2</sup>/2 時間を 2 週間毎に繰り返した。原則として中心静脈カテーテル・ポート下に実施した。明らかな腫瘍増大、高度な有害事象、治療拒否まで治療継続を行った。予め予想された血液毒性、消化器毒性、末梢神経毒性に関しては減量・休薬規準を設定した。平成 17 年 4 月から 9 月末までの 6 ヶ月間で 49 例が登録され、3 例の不適合例を除いた 46 例で解析を行った。奏効率は 50% (23/46、95%CI 36-64%)。無増悪生存期間は 8.8 ヶ月 (7.7-10.0 ヶ月)であった。主な有害事象は、G3/4 白血球減少 6.5%、G3/4 好中球減少 50%、G1/2/3 血小板減少 85%、食欲不振 67%、悪心・嘔吐 63%、下痢 37%、口内炎 46%、AST/ALT 上昇 94% (G3 7%)、知覚性神経障害 94% (G3 13%)であった。特に神経障害はコースを重ねる毎に頻度が上昇した。また、特徴的な有害事象として、アレルギー反応が認められた。皮疹・紅潮・蕁麻疹・呼吸困難などの G2 は 4 例に、症状のある気管支痙攣、血圧低下は 2 例に認められた。

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/I-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。本研究班では今回の第Ⅱ相試験成績に基づき、大腸癌肝転移切除後症例を対象として手術単独対 FOLFOX の RCT を計画している。国内施設での経験のない新規治療法に短時間で習熟し、新たな可能性を検討することは極めて重要な臨床研究である。海外臨床試験の成績について再現性をもって示すことができただけでなく、次期第Ⅲ相試験により、肝転移症例の治療成績の向上を目指すことが可能と考える。

#### E. 結論

FOLFOX6 併用第Ⅱ相試験を実施し、既報の海外臨床試験成績と同等の治療成績を得ることができた。本試験成績を受けて、次期第Ⅲ相試験プロトコールを作成中である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 島田安博：わが国における大腸癌の補助療法。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 NOW2006。(株)日本メディカルセンター，東京，2006。170-177
- 2) 島田安博：切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス。島田安博／編。大腸がん標準化学療法の実際 FOLFOX/FOLFIRI 療法の臨床導入。金原出版，東京，2006。11-20
- 3) 松原淳一，安井久晃，島田安博：FOLFOX，FOLFIRI の有害事象と投与継続のこつ FOLFOX ， FOLFIRI 療法の臨床導入。島田安博／編。大腸がん金原出版，東京，2006。75-78
- 4) 島田安博：FOLFOX ， FOLFIRI 療法の

保険請求の実際。島田安博／編。大腸がん標準化学療法の実際 FOLFOX/FOLFIRI 療法の臨床導入。金原出版，東京，2006。87

- 5) 島田安博：化学療法。大腸癌研究会。大腸癌治療ガイドライン 医師用 2005 年。金原出版，東京，2005。29-33
- 6) 島田安博：わが国における大腸癌の補助療法。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 NOW2005。(株)日本メディカルセンター，東京，2005。117-127
- 7) 松原淳一，島田安博：大腸癌化学療法—新たな標準治療体系。医学のあゆみ 215：434-439，2005

#### 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。

大腸癌原発部位と肝転移の TS、DPD、TP、OPRT mRNA 発現の相関についての研究

分担研究者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター病院長

研究要旨

肝転移に対する5-FUの効果予測に、原発部位の5-FU 関連酵素の測定を用いる妥当性を検証する。

A. 研究目的

大腸癌肝転移の化学療法に対する感受性予測のため、大腸癌原発部位と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現に相関があるか検討した。

B. 研究方法

対象は1996年から2004年に当院にて大腸癌原発部位および同時性、異時性肝転移を切除した21例。大腸癌原発部位および肝転移のパラフィン切片を作成、癌部位をLaser captured micro-dissection 法より採取。total RNA を採取、TaqMan プローブを用いたRT-PCR 法により、TS、DPD、TP、OPRTの mRNA 発現量を定量した。

（倫理面への配慮）

手術前に切除標本の研究利用およびプライバシーの保護についての承諾書を得ている。

C. 研究結果

原発部位の TS、DPD、TP、OPRT の mRNA 平均発現量は 3.0、0.4、3.8、1.9 であった。肝転移における TS、DPD、TP、OPRT の mRNA 平均発現量は 2.9、0.4、3.3、1.8 であった。原発部位と肝転移における TS、DPD、TP、OPRT mRNA 発現に相関が見られた（相関係数 0.77、0.58、0.60、0.68）。

D. 考察

当院では非切除大腸癌肝転移に対し5-FU肝動注療法(HAI)を行っている。大腸癌肝転移症例において原発部位の TS、DPD、TP、OPRT の mRNA 発現量を検討している。HAI奏効

例では原発巣のTS発現が低くOPRT発現が高いという結果が得られている。大腸癌原発巣と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA 発現に相関があるかが検討したところ、相関が見られた。

E. 結論

大腸癌原発部位と肝転移における TS、DPD、TP、OPRT mRNA 発現に相関がみられた。肝転移に対する 5-FU の効果予測に、原発部位の 5-FU 関連酵素の測定を用いる妥当性が示された。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

大腸癌治療のプロトコール. 鮫島伸一、澤田俊夫. 臨床外科 60(11) 83/92, 2005

2. 学会発表

大腸癌原発部位と肝転移における TS、DPD、TP、OPRT mRNA 発現の相関について. 鮫島伸一、金古 康、平山 功、澤田俊夫. 第 51 回日本大腸肛門病学会総会

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

大腸がん同時性肝転移切除例に関する研究

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

研究要旨 大腸がん肝転移19例に外来ベースでFOLFIRI術後補助化学療法を施行した。FOLFIRIは肝転移術後補助療法としてtolerableであり外来で十分に施行可能であった。

A. 研究目的

大腸癌肝転移術後FOLFIRI補助化学療法の安全性を検証する。本regimenは、oxaliplatinがirinotecanに変更される以外、加藤班で施行されるFOLFOX6とほぼ同様であり、加藤班（大腸癌肝転移術後FOLFOX6）の安全性及びpracticalな運用可能性の検討に有用であると考ええる。

B. 研究方法

H16年6月～H17年5月の期間、大腸癌肝転移術後PRACTICEとしてFOLFIRI補助化学療法を施行した。19例の成績を検討した。

（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

FOLFIRI術後補助化学療法を施行した19例の肝転移は平均腫瘍径3.7cm、腫瘍個数2.4個で同時性転移7例、両葉転移8例を認め、葉切除1例、区域切除3例、複数部分切除15例が施行された。顕微鏡的断端陽性を3例に認めた。8例は2回以上の肝転移切除歴を有していた。平均肝切除後41日からFOLFIRIが開始され、平均11.4コース施行、14例で全12コース完遂可能であった。全例化療前に鎖骨下静脈にポートを留置し外来で化療を行っている。Grade3以上のToxicityは白血球減少3例、食欲不振1例、悪心1例、嘔吐2例、下痢1例のみであったが、8例で投与量の減量を要した。

GOT/GPT、T-Bil値についてはGrade1を1例認めたのみであった。現在観察期間中央値12ヶ月で1年無再発生存率は60%である。FOLFIRI術後補助化学療法を施行しなかった大腸癌肝転移肝切除252例はFOLFIRI術後補助化学療法を施行した19例と背景因子に有意な差はなく1年無再発生存率は49%であった。

D. 考察

大腸癌肝転移術後FOLFIRI補助療法は安全に外来で施行可能であった。懸念された、肝毒性は軽微であった。FOLLOW UP期間がまだ短く有効性の検討にはさらなる経過観察が必要である。

E. 結論

大腸癌肝転移術後補助療法のkey drugと考えられる新規抗がん剤はirinotecanとoxaliplatinである。本研究ではirinotecanを用いたFOLFIRIを用いているが、FOLFIRIは大腸癌StageIIIに対する術後補助療法として5FU/LVに対する優位性を証明できていない。FOLFOXはStageIIIに対する術後補助療法として5FU/LVに対する優位性が証明されており加藤班での肝転移術後補助療法としての有効性の検討が待たれる。  
本研究の結果は肝転移術後約40日から新規抗がん剤+5FU continuous infusionが安全に施行可能である事を示しており、加藤班施行時に参考になると思われた。

F. 健康危険情報

なし

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

高橋進一郎、木下平. 胃がん・大腸がんのadjuvant療法 b. 大腸がん. 西条長宏、鶴尾隆. 癌化学療法update. 中外医学社. 東京. 2005. 437-441.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Takahashi S, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Saito N, Kinoshita T: Short time to recurrence after hepatic resection correlates with poor prognosis in colorectal hepatic metastasis. Jpn J Clin Oncol (In Press).

2. 学会発表

高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、齊藤典男 (2005) 大腸癌多発肝転移に対する切除適応。第105回日本外科学会定期学術集会 国際シンポジウム  
2005.5.13 名古屋

高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、齊藤典男、大津敦 (2005) 大腸癌両葉多発肝転移に対する集学的治療。第17回日本肝胆膵外科学会 シンポジウム  
2005.6.10 横浜

高橋進一郎、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、木下平、齊藤典男 (2005) 術後再発時期の検討による大腸癌肝転移治療戦略。第43回日本癌治療学会総会 2005.10.26 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

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。

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ルを作成し、細部にわたりプロトコ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。オキサリプラチン承認後、FOLFOX 4が切除不能および再発大腸癌に対して、急速に使われ始めている。我々も modified FOLFOX6により治療を行なっている。JCOG 大腸がん外科研究グループによるプロトコルは modified FOLFOX6によるものであり、大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法として外来での治療をベースとして期待される化学療法である。プロトコルの完成とともに症例集積が期待される。

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相試験にたいし、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

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