

分担研究者 藤田 伸 国立がんセンター中央病院 大腸科医長

研究要旨

大腸癌肝転移切除症例を対象とした 5FU+Leucovorin+Oxaliplatin (FOLFOX)を用い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、JCOG 大腸がん外科グループと共同で臨床試験を行う。

(倫理面への配慮)

本臨床試験計画は、研究班内で十分な検討を行い、さらに他領域の専門家の委員から構成される JCOG 臨床試験検審査委員会で審査承認を受け、その後院内の倫理委員会の審査を受ける。

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/I-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」プロトコールが JCOG にて審査中である。

D. 考察

当初の予定よりプロトコールの作成ならびに承認が遅れており、2006年内には多施設共同試験を開始したい。

E. 結論

JCOGからプロトコールが承認された後、早急

に施設倫理審査の承認を受け、症例登録を行う必要がある。

F.健康危険情報

特記するものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsushita H, Matsumura Y, Moriya Y, Akasu, T, Fujita S, Yamamoto S, Onouchi S, Saito N, Sugito M, Ito M, Kozu T, Minowa T, Nomura S, Tsunoda H, Kakizoe T. A new method for isolating colonocytes from naturally evacuated feces and its clinical application to colorectal cancer diagnosis. Gastroenterology 129:1918-1927, 2005

2) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S. Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer. Surg Oncol Clin N Am 14:225-238. 2005

3) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: is follow-up by CEA justified? Hepatogastroenterology.52:444-9. 2005

4) Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Moriya Y. Safety of laparoscopic intracorporeal rectal transection with double-stapling technique

anastomosis. Surg Laparosc Endosc Percutan
Tech. 15:70-4. 2005

5) 藤田伸, 山本聖一郎, 赤須孝之, 森谷宜皓:
側方郭清-予防的側方郭清と治療的側方郭清. 消化
器外科. 28, 799-805.2005.

6) 藤田伸: 大腸がんの治療戦略, ガイドライン,
臨床試験. がん看護, 10, 206-210.2005

7) 藤田伸: 転移再発時の治療戦略. がん看護,
10, 232-235.2005

2. 学会発表

1) 藤田伸, 齋藤典男, 山田哲司, 瀧井康公, 近藤建,
植雅之, 池田栄一, 森谷宜皓: 大腸疾患術後感染症
予防抗生剤の適切な投与方法に関する無作為化比
較試験. 第 60 回日本消化器外科学会. 東京. 2005.

2) 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 伊
藤誠基, 森谷宜皓: 短期治療成績に関する
matched case-control study 腹腔鏡下前方切除
術 vs. 開腹前方切除術. 第 60 回日本消化器外科学
会. 東京. 2005.

3) 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 上原圭介, 森
谷宜皓. 直腸癌に対する腹腔鏡下手術の低侵襲性,
安全性の検討. 第 60 回日本消化器外科学会. 東京.
2005

4) 石黒成治, 赤須孝之, 上原圭介, 山本聖一郎,
藤田伸, 森谷宜皓. 大腸癌腹膜播種切除症例の検
討. 第 60 回日本消化器外科学会. 東京. 2005

5) 赤須孝之, 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 直
腸カルチノイドに対する経直腸超音波所見に基づ
くリンパ節郭清の意義. 第 60 回日本消化器外科学
会. 東京. 2005

6) 太田裕之, 赤須孝之, 込山元清, 山本聖一郎,
藤田伸, 森谷宜皓. 潰瘍性大腸炎および同時性直腸
癌・前立腺癌に対し一期的に根治切除術を施行し
た 1 例. 第 60 回日本消化器外科学会. 東京. 2005

7) 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 上原圭介, 石

黒成治, 森谷宜皓. 下部直腸癌で排尿機能, 性機能,
肛門機能温存を目的とした術式の諸問題. 第 30 回
日本外科系連合学会. 東京. 2005.

9) 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷宜皓. 直腸
癌局所再発例に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術.
第 30 回日本外科系連合学会. 東京. 2005

9) 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 上原圭介, 森
谷宜皓: 歯状線から 2cm 以内の下部直腸癌の治療
成績 肛門括約筋温存術の適応拡大の可能性に
ついて. 第 105 回日本外科学会. 名古屋. 2005.

10) 森谷宜皓, 藤田伸, 赤須孝之, 佐藤暁洋: 側
方郭清は有効か? 臨床試験が答えを出す. 第 105 回
日本外科学会. 名古屋. 2005.

11) 山本聖一郎(国立がんセンター中央病院 大腸
外科), 藤田伸, 赤須孝之, 伊藤誠基, 上原圭介,
森谷宜皓: 下部直腸癌に対する内肛門括約筋合併
切除術の手術成績. 第 60 回日本大腸肛門病学会.
東京. 2005

12) 山田敬教, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 森谷宜
皓: 腹腔鏡下虫垂切除を施行した虫垂仮性憩室の
1 例. 第 60 回日本大腸肛門病学会. 東京. 2005.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究者 杉原 健一 東京医科歯科大学大学院 教授

研究要旨：同時性肝転移では原発巣切除まで癌細胞が肝に流れており、潜在的微小転移巣の存在が考えられる。また、同時性肝転移は異時性と比べ予後不良である。その原因の一つに、画像診断で確認できない微小転移がある。ある条件の下に経過観察後に肝切除を適応することにより、同時肝切除が不利益となる症例を除外できる。

A. 研究目的

大腸癌肝転移は、同時性として大腸癌の10%に、異時性として15%に合併する。転移が肝に局限し、切除可能な場合は、手術切除が最も効果的治療である。しかし、肝切除後には70%が再発し、50%には残肝再発を認める。したがって、治療法選択には、大腸癌肝転移が、全身転移の一部なのか肝に局限した病変なのかを考慮する必要があるが、画像診断能には限界がある。この点を踏まえ、同時性肝転移では、原発巣と同時に肝切除すべきか原発巣切除後に2~3ヶ月待った異時切除をするのかの問題点は解決されていない。本研究では、この点を検討した。

B. 研究方法

1990年から2004年に当科で大腸癌肝転移と診断された210例を対象とし、分析した。また、大腸癌肝転移に関する国内・国外の論文を詳読し、大腸癌同時性肝転移に対する肝切除時期を考察した。

（倫理面への配慮）

個人名を特定していないので、問題ない。

C. 研究結果

1 同時性肝転移

同時性肝転移は、原発巣診断時に肝転移を有していることから、異時性肝転移に比

較して生物学的悪性度が高く、肝切除後の予後は、同時性肝転移が不良である。

1990-2004年に当科で治療を行った大腸癌肝転移210例（同時：異時=146:64例）では、肝切除率は同時性肝転移は30%で、異時性肝転移では60%であった。同時性肝転移は、異時性肝転移より有意に肝転移個数が多く、肝転移区域も広汎で、また、原発巣の深達度やリンパ節転移の進行した症例が有意に多く、予後不良ではあった。しかし、肝切除症例では、異時性と同等の生存期間であった。

2 同時性肝転移の切除時期：同時切除と異時切除

同時切除か異時切除かの問題点は、外科的側面と腫瘍学的側面に分けられる。

切除時期と合併症

同時切除では、手術侵襲が大きいこと、肝切除のPringle操作の門脈血遮断で、腸管にうっ血浮腫を来たして縫合不全の率が高くなるかもしれない危惧がある。Scheeleらは28例の低位前方切除を含む90例の同時切除例において、13例の縫合不全がみられて、そのうち2例が死亡した²⁾。従って、同時切除では、部分切除などの小さな術式のみが許容されると述べている。一方、Eliasらは、原発巣と肝転移の同時切除を

行った 53 例では縫合不全率は 3%で、同時切除でも縫合不全率は高くないと報告した³⁾。Martin らは同時切除 136 例と異時性切除 106 例の術後合併症を比較した⁴⁾。原発、肝切除あわせた合併症の率は、同時切除の 49%に対し、異時切除の 67%であった。Lyass らも、原発巣の部位や肝転移程度にかかわらず、同時・異時切除で、合併症 (25%程度)、出血量、入院期間は同等であったと報告している⁵⁾。手術手技と周術期管理が確立した現在、原発巣と肝転移の同時切除は安全に行えるようになった。

切除時期と予後

腫瘍学的側面は、同時性肝転移では、原発巣の深達度が深くリンパ節転移も高度で、生物学的悪性度が高く、肝病変の進行度が早い傾向があり、肝病変や肝外病変の評価を十分に行わないと、早期の残肝再発・肝外再発をきたす症例にも肝切除を行ってしまう可能性がある。微小転移巣の診断は、画像診断の発達した今日でも困難である。そこで、肝転移を診断しても即座には肝切除を行わず、微小転移巣が増大し画像的に捉えられるまでの期間を待つという戦略が考えられる。一方、肝臓から 2 次的に肺を始めとする肝以外の全身の臓器へ転移を生じる可能性もあり、早期切除が原則であるとする考え方もある。

1985 年ごろより積極的に術中超音波検査 (IOUS) が行われるようになった。Vogt らは IOUS は 15—25%に新に微小転移を検出でき、それらを切除するので、肝微小病変が増大するのを待つ必要がなく、同時切除でも異時切除でも予後は同じであると報告した⁶⁾。Scheele や Lyass らも同時切除と異時切除で予後は変わらなかったと報告している^{2),5)}。これに対し、Jenkins らは、肝切除後生存期間 (中央値) は同時切除で

24 ヶ月、異時切除 39 ヶ月で、異時切除が良好であると報告した⁷⁾。さらに、Scheele や Lyass らの報告は症例数が少なく有意差が出ないだけで、それぞれの切除の生存期間は異時切除のほうが予後良好であると述べている。

厚生労働省がん助成金 10-11 「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」(主任研究者:加藤知行) 班で 12 施設から集積された症例のうち、同時性肝転移例切除は 402 例であった。異時性肝切除は 44 例(15.8%)に行われ、原発巣切除から肝転移切除までの期間は 15-476 日で中央値は 80 日であった⁸⁾。同時切除と異時切除で、生存期間に差はなかった。残肝再発率は同じであるが、肝外無再発生存期間は異時切除が不良であることから、待機中に肝から肝外へ転移した可能性も考えられる。

肝切除待機中に、新たな転移巣発見の頻度

この問題に関する報告は、調べた限り Elias の論文にあるのみであった⁹⁾。Elias は、3—6 ヶ月の待機中に 5-10%に新病変が見つかったと報告した。

3 当科における肝転移切除時期: 大きさとダブリングタイム

高橋らは肝転移単発例における肝転移巣最大径と肝切除後残肝再発率とを検討した¹⁰⁾。5 年残肝無再発率は、最大径 5cm 以上では 49.7%で、最大径 2cm 未満では、14.7%であった。2cm 未満では残肝再発率が高いことから、小さな肝転移では画像で捉えられない微小転移が存在している可能性がある」と指摘している。肝転移の最大径と予後との関係では、5cm 以上では 5cm 未満と比較して予後は悪かった。しかし、5cm 未満の転移巣での検討では、予後は最大径と関連しなかった。Finlay は、肝転移の Doubling time(DT)を造影 CT 検査で、臨

床上明らかな転移が 155 日、occult 転移では 86 日と報告した¹¹⁾。Tanaka らは、CTAP を用いて DT を測定し、46 日と報告している¹²⁾。これらの DT からみると、2cm 程度の肝転移巣が 5cm に達するには、3ヶ月程度はかかると考えられる。したがって、大きさ 2cm 以下の肝転移例では、原発巣切除後に 3ヶ月間経過を観察し、肝および肝外病変を再検査し、肝切除を考慮しても遅くないと考える。ただし、腫瘍が肝門部や右肝静脈近傍、ないし尾状葉にある症例では、待機によって切除不能ないしは肝切除量が極端に大きくなる危険があるため、同時切除を行う。

術前化学療法後肝切除

切除不能肝転移で、転移が肝に限局する症例には肝動注化学療法を行われる。肝動注化学療法の奏効率は 60-80%で、奏効例の 50%生存期間は、約 2 年である。肝動注が奏功し、肝転移巣が切除可能になれば、肝切除を適応する。Adam らは、5FU+LV+Oxaliplatin を切除不能高度肝転移に行い、14%が肝切除可能になり、その 5 年生存率 35%と良好な成績を示した¹³⁾。今後、同時性肝転移で切除不能例には、術前補助療法を用いた治療が期待できる。

D. 考察

同時性肝転移では原発巣切除まで癌細胞が肝に流れており、潜在的微小転移巣の存在が考えられる。肝転移巣の大きさは肝転移の予後因子の一つである。予後不良にならない期間は経過観察可能であり、それにより同時肝切除が不利益となる症例の選別ができる。

E. 結論

当科では、1997 年以降は、最大径 2cm

以下の同時性肝転移例は、原則的に原発巣切除後 3ヶ月経過観察し、新しい肝病変や肝外病変の出現の有無を確認し、肝切除の適応を判断することを原則としている。

- 1 Weiss L, Grundmann E, Hartveit F et al: Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150: 195-203, 1986
- 2 Scheele J, Stangl R, Altedorf HA, et al: Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 103;278-288, 1991
- 3 Elias D, Detroz B, Lasser P et al: Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe? *Am J Surg* 169; 254-260, 1995
- 4 Martin R, Patey P, Fong Y, et al: Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. *J Am coll Surg* 197;233-242, 2003.
- 5 Lyass S, Zamir G, Matot I et al: Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Oncology* 78;17-21, 2001
- 6 Vogt P, Raab R, Ringe B, et al: Resection of Synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 15:62-67, 1991
- 7 Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, et al: Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg*
- 8 Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy. *Dis Colon Rectum* 46(Suppl): S22-S31, 2003
- 9 Elias D: Impact of tumor doubling time on the therapeutic strategy: application to so-called synchronous metastases of colorectal cancers *Ann Chir* 52(5):413-20, 1998(Article in French)
- 10 高橋慶一、森武生、安野正道：大腸癌肝転移に対する切除の適応と限界。消化器科。25:633-640, 1997
- 11 Finlay IG, Meek D, Brunton F, et al: Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 75(79):641-4, 1988
- 12 Tanaka k, Shimada H, Miura M 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
- 13 Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-

year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 8:347-353,2001

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1 Kobayasi H, Uetake H, Higuchi T, Enomoto M, Sugihara K. JTE-522, a selective COX-2 inhibitor, inhibits growth of pulmonary metastases of colorectal cancer in rats. *BMC Cancer* 5:26 2005

2 Tanami H, Tsuda H, Okabe S, Iwai T, Sugihara K, Inomoto I, Inazawa J. Involvement of cyclin D3 in liver metastasis of colorectal cancer, revealed by genome-wide copy-number analysis *Laboratory Investigation* 2005;85:1118-1129.

3 樋口哲郎、植竹宏之、安野正道、榎本雅之、杉原健一 転移性肝癌に対する治療方針：大腸癌外科治療 92(2):164-171,2005

4 角崎秀文、杉原健一 結腸癌 消化器学 上西紀夫、菅野健太郎、田中雅夫、滝川一 編集、C小腸結腸疾患、344-349、メジカルビュー、東京、2005

5 植竹宏之、飯田聡、角崎秀文、樋口哲郎、安野正道、榎本雅之、杉原健一 大腸癌に対するセカンドライン化学療法を選択と意義 癌と化学療法 32(1):121-125,2005

6 植竹博之、杉原健一 再発大腸がんに対するがん化学療法がもたらす症状緩和の効果と限界 がん患者と対症療法 16(1):37-41,2005

7 安野正道、杉原健一 病気分類 特集 大腸癌のすべて 消化器外科 28(5):696-702,2005

8 安野正道、杉原健一 大腸癌肝転移の治療戦略：切除の適応と肝切除時期—肝切除

は何時行うのか— 肝胆膵 26(3):291-297,2005

9 杉原健一 大腸癌治療ガイドライン

茨城県農村医学会雑誌 18 : 3-4、2005

10 樋口哲郎、榎本雅之、植竹宏之、安野正道、杉原健一 直腸癌術後のフォローアップ法 消化器外科 29(1): 19-28,2006

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

大腸癌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 藤井 正一

横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター講師

研究要旨：大腸癌肝転移切除後の治療成績向上を目的に白金製剤（オキサリプラチン）併用 5FU+I-LV 療法（FOLFOX6）の有用性を、肝切除単独群を対象に比較評価する。現在、プロトコール作成のための薬剤安全性を確認試験中である

A. 研究目的

大腸癌肝転移術後化学療法の有効性を確認する。

B. 研究方法

Phase II 研究として大腸癌肝転移切除後 40 例に対し FOLFOX6 療法をおこなった。この後、Phase III 研究として肝切除後 FOLFOX6 療法群と手術単独群とに分け、無作為臨床試験にて比較評価する。現在、プロトコールを作成中である。

（倫理面への配慮）

横浜市立大学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する予定である。

C. 研究結果

現在、プロトコールを作成中であり、症例の登録はされていない。

D. 考察

FOLFOX6 療法は切除不能進行再発大腸癌で生存期間の延長が報告されており、肝切除後に補助療法として研究した報告はなく、意義のある研究と考える。

E. 結論

FOLFOX6 療法は肝切除後の治療成績向上に有効性があると期待している。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamagishi S, Shimada H, Ishikawa T, Fujii S, Tanaka K, Masui H, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Togo S, Ike H : Expression of Dihydropyrimidine Dehydrogenase, thymidylate Synthase, p53 and p21 in Metastatic Liver Tumor from CXolorectal Cancer after 5-Fluorouracil-based Chemotherapy. ANTICANCER RESEARCH, 25: 1237-1242, 2005

2. 学会発表

- 1) 山岸 茂、大田貢由、藤井正一、小坂隆司、山本直人、齊藤修治、国崎主税、市川靖史、池 秀之、今田敏夫、嶋田 紘：進行大腸癌症例における経口抗癌剤による術後補助化学療法の効果の検討. 第 60 回日本大腸肛門病学会総会、東京、2005 年
- 2) 藤井正一、山岸 茂、大田貢由、市川靖史、国崎主税、大木繁男、今田敏夫、嶋田 紘：StageII、III 大腸癌に対する鏡視下手術の成績. 第 18 回日本内視鏡外科学会総会、東京、2005 年
- 3) 藤井正一、小坂隆司、成井一隆、山本直人、山岸 茂、大田貢由、市川靖史、国崎主税、池 秀之、大木繁男、今田敏夫、嶋田 紘：結腸癌に対する鏡視下手術における N3 郭清の意義. 第 67 回日本臨床外科学会総会、東京、2005 年
- 4) 齊藤修治、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：腹膜転移を伴う大腸
癌に対する外科治療の意義、第 105 回
日本外科学会定期学術集会、名古屋、
2005 年

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

大腸がん肝転移切除症例の術後補助化学療法に関する研究

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/トロイコボリンとオキサリプラチン併用補助化学療法 (FOLFOX6) vs 切除単独によるランダム化比較試験を施行すべくプロトコールを作成中である。

A. 研究目的

大腸癌肝転移術後補助化学療法の臨床的有用性について多施設共同のランダム化比較試験で検証する。

B. 研究方法

既に先行している「切除不能進行・再発大腸癌患者の初回化学療法例を対象としたフルオロウラシル/ト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」の臨床経過も勘案し、プロトコールを完成予定である。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコール作成後に院内倫理委員会の承認を得る予定である。

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/トロイコボリンとオキサリプラチン併用補助化学療法 (FOLFOX6) vs 切除単独によるランダム化比較試験」のプロトコールの細部を修正中であり、近々完成予定である。

D. 考察

大腸癌肝転移術後の補助化学療法に関して、evidence に基づいた治療の確立が望まれる。

E. 結論

本臨床試験を早期に開始すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumoto T, Ohue M, Sekimoto M, Yamamoto H, Ikeda M, Monden M. Feasibility of autonomic nerve-preserving surgery for advanced rectal cancer based on analysis of micrometastases. Br J Surg. 2005 ; 92(11) : 1444-1448.
- 2) Kim BM, Yamamoto H, Ikeda K, Damdinsuren B, Sugita Y, Ngan CY, Fujie Y, Ogawa M, Hata T, Ikeda M, Ohue M, Sekimoto M, Monden T, Matsuura N, Monden M. Methylation and expression of p16INK4 tumor suppressor gene in primary colorectal cancer tissues. Int J Oncol. 2005 ; 26(5) : 1217-1226.
- 3) Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M, Hiduchi I, Yasui M, Seshimo I, Takayama O, Yamamoto H, Ohue M, Tatsumi M, Hatazawa J, Ikenaga M, Nishimura T, Monden M. Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer. Ann Surg Oncol. 2005 ; 12(7) : 561-569.
- 4) Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, Fujiwara Y, Ohue M, Yasuda T, Imamura H, Tatsuta M, Yano M, Furukawa H, Monden

M. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy. Ann Surg. 2005 ; 241(2) : 208-216.

5) Izawa H, Yamamoto H, Damdinsuren B, Ikeda K, Tsujie M, Suzuki R, Kitani K, Seki Y, Hayashi T, Takemasa I, Ikeda M, Ohue M, Sekimoto M, Monden T, Monden M. Effects of p21cip1/waf1 overexpression on growth, apoptosis and differentiation in human colon carcinoma cells. Int J Oncol. 2005 ; 27(1) : 69-76.

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。

当院におけるオキサリプラチンの使用調査

分担研究者 三嶋秀行 大阪医療センター外科医長

研究要旨 2005年4月以降の当院におけるオキサリプラチンの使用状況について調査した。100例以上安全に使用され、mFOLFOX6やファーストラインでの使用が増加する傾向にあった。

A. 研究目的

2005年4月にオキサリプラチンが発売された。標準治療とされる治療（FOLFOX）が、実地診療においても安全に行われているか検討する。

B. 研究方法

2005年4月以降、当院におけるオキサリプラチンの使用状況（使用数・担当科・レジメン・ファーストラインかセカンドライン以降か）について調査した。

倫理面への配慮

FOLFOX4, mFOLFOX6の多施設臨床試験に関して院内IRBの承認を得た。

C. 研究結果

オキサリプラチンは101例に使用された。（安全性試験の4例は含まず）担当科は、外科が96例、消化器内科が5例であった。FOLFOX4が76例、mFOLFOX6が11例であった。2006年1月以後は、FOLFOX4が8例、mFOLFOX6が5例であった。25例がファーストラインで、2005年8月以後は、50%以上ファーストラインで使用された。全身発赤のアレルギー反応による中止が1例、神経症状による中止が5例であった。CRは1例で、30日以内の死亡はなかった。

D. 考察

発売当初は、主にFOLFOX4がセカンドライン以降で使用されていたが、徐々にmFOLFOX6がファーストラインで使用さ

れるようになってきている。外科だけでなく消化器内科でも使用例が増加しつつあり、一般診療への浸透がうかがわれた。

E. 結論

オキサリプラチンは2005年4月の発売以後、専門の腫瘍内科のない病院でも安全に使用できる。

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* 2005 ; 51 : 32-39

三嶋秀行 : 大腸癌の化学療法ーレボリナト・フルオウラシル持続静注療法の実際ー, *新薬と臨床* 54 (7) : 2-17, 2005

三嶋秀行 : 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 2005 日本メディカルセンター

2. 学会発表

H.Mishima et al : Multi-Center Phase II Study of Irinotecan + 5-FU/LV (RPMI) Chemotherapy for Patients with Metastatic Colorectal Cancer (OGSG0201). *ASCO* 2005

大腸がん同時性肝転移切除例に関する研究

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 大腸がん同時性肝転移切除後の長期予後より、手術療法の限界が明らかになった。

A. 研究目的

大腸がん同時性肝転移切除例の予後より、その治療方針について検討した。

B. 研究方法

当院外科にて切除した大腸がん同時性肝転移例のうち、2年以上経過観察可能であった35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、個人情報の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

35例の1, 3, 5年生存率、それぞれ89%, 60%, 26%で、同時期に施行した異時性肝転移の97%, 63%, 31%に比べ、有意に予後不良であった。(P=0.03) 予後因子の検討では、多発肝転移は、単発例と比べ有意に予後不良であった。(P=0.02) 再発は26例に認められ、その部位は、肝17例、肺9例、腹膜3例で、26例中10例が6ヶ月以内、18例が1年以内に再発を認めた。再発例のうち、肝再発の3例と、肺再発の3例に切除が行われ、それぞれ2例、計4例が無病生存中である。無再発例9例をあわせた、13例の肝転移個数は、1個：11例、2個：1例、3個：1例であった。

D. 考察

肝転移個数4個以上の症例は予後不良なため、1期的切除は慎重にすべきである。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。

E. 結論

大腸がん同時性肝転移切除例の予後は不良であった。このため、手術適応や補助療法などについて、検討されるべきであろう。

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

なし

2. 学会発表

1. 経肛門的局所切除を施行した直腸癌症例の検討（第63回大腸がん研究会）

2. 大腸癌腹膜播種症例の治療と予後（第105回日本外科学会）

3. 腹腔鏡補助下大腸切除術における手術時間と術後合併症（第18回日本内視鏡外科学会）

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

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 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/l-leucovorin 療法 (FOLFOX6J) 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 17 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詳細について平成 16 年度からの課題の詰めの検討を

行い、計画書案改編中である。

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、これが確認されれば、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

Tomoko Hagiwara, Suminori Kono, Guang Yin, Kengo Toyomura, Jun Nagano, Tatsuya Mizoue, Ryuichi Mibu, Masao Tanaka, Yoshihiro Kakeji, Yoshihiko Maehara, Takeshi Okamura, Kouji Ikejiri, Kitaroh Futami, Youichi Yasunami, Takafumi Maekawa, Kenji Takenaka, Hitoshi Ichimiya, Nobutoshi Imaizumi: Genetic Polymorphism in Cytochrome P450 7A1 and Risk of Colorectal Cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. Cancer Research 65(7) April 1:2979-2982, 2005.

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/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4月、大腸癌に対するL-OHPの承認を受け、最終プロトコルの作成中である。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投与を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/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/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、患者イニシャル、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。最終解析は、最終登録症例が2年を経過した時点（平成18年8月）で行い、論文化の予定である。

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/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

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogata Y, Matono K, Torigoe S, Mizobe T, Sasatomi T, Ishibashi N, Shida S, Ohkita A, Fukumitsu T, Ikeda S, Ogo S, Ozasa H, Shirouzu K: The benefit of post-operative adjuvant chemotherapy using oral fluoropyrimidines in rectal cancer. *Kurume Med J* 52(1-2):1-7, 2005
 - 2) Ogata Y, Torigoe S, Matono K, Sasatomi T, Ishibashi N, Shida S, Ohkita A, Mizobe T, Ikeda S, Ogo S, Ozasa H, Shirouzu K: Prognostic factors after potentially curative resection in stage II or III colon cancer. *Kurume Med J* 52:67-71, 2005
 - 3) Ogata Y, Matono K, Sasatomi T, Ishibashi N, Ohkita A, Mizobe T, Ogo S, Ikeda S, Ozasa H, Shirouzu K: The MMP-9 expression determined the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy using oral fluoropyrimidines in stage II or III colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57:577-583, 2006
 - 4) Ogata Y, Matono K, Sasatomi T, Ishibashi N, Ohkita A, Mizobe T, Ogo S, Ikeda S, Ozasa H, Shirouzu K: Upregulation of thymidine phosphorylase in rectal cancer tissues by mitomycin C. *J Surg Oncol* 93:47-55, 2006
 - 5) Ogata Y, Matono K, Nakajima M, Sasatomi T, Mizobe T, Nagase H, Shirouzu K: Efficacy of the MMP inhibitor MMI270 against lung metastasis following removal of orthotopically transplanted human colon cancer in rat. *Int J Cancer* 118:215-221, 2006
- ##### 2. 学会発表
- 1) 緒方 裕、大北 亮、石橋生哉、森眞二郎、溝部智亮、小河秀二郎、池田 悟、

小篠洋之、白水和雄：Stage IIIb 大腸癌
に対する術後補助化学療法の標準化に
むけて. 60回 日本大腸肛門病学会総会、
シンポジウム、東京、2005,10.28

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

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

分担研究者 山口茂樹 静岡県立静岡がんセンター大腸外科部長

研究要旨

再発高危険群である直腸癌側方転移の術前診断向上のために FDG-PET の有用性を検討した。PET では CT,MRI よりも偽陽性が少ない傾向だったが、正診率に差はなかった。治癒の期待される少数転移例の画像診断はまだ困難であった。

A. 研究目的

中下部直腸癌のリンパ節転移のうち、特に側方転移は再発高危険群と位置づけられるが、その診断率はまだ満足いくものでない。今回術前検査に FDG-PET (Positron emission tomography)を行いその有用性を検討した。

B. 研究方法

2002年12月から2003年9月の直腸癌切除21例の術前症例にFDG-PETを行い、原則としてCT、MRI検査も行った。占居部位下縁はRa:2、Rb:16、P:3だった。各種modalityと組織学的結果を比較した。各画像診断ともに画像診断科医師が診断し、CT、MRIでは1cm以上、FDG-PETではhot spotを転移陽性と診断基準とした。

(倫理面への配慮)

通常診療に伴うHistorical studyであり特に倫理面に問題なし。

C. 研究結果

10例が組織学的にリンパ節転移陽性だった。このうちFDG-PETは4例に陽性で、感度40%(4/10)、特異度100%(11/11)、正診率71%(15/21)だった。CTは感度60%(6/10)、特異度82%(9/11)、正診率71%(15/21)、MRIは各々40%(4/10)、78%(7/9)、63%(12/19)だった。側方転移は

6例に認め、このうち3例はFDG-PET、CT、MRIのいずれも陽性だったが、残る3例はすべての検査で陰性だったが、このうち2例は術中肉眼的に転移陽性と判断されており、これを加味した場合の感度は83%となった。

全例の平均観察期間は25ヶ月で、根治度Aの17例中2例に再発を認め、ともに側方転移陽性例に骨盤内リンパ節再発を来していた。根治度Bの3例は肝切除を並施していたが、局所と肺に再発した。側方転移切除5例中3例に局所再発、1例に肺再発を来した。無再発の1例は側方転移1個の症例で各種画像診断陰性、肉眼所見陽性例だった。

D. 考察

今回の結果からFDG-PETは側方リンパ節転移の術前診断率を上げるものではなかった。診断率を向上させるものは、術中診断の加味だった。また側方転移例は今回の検討でも再発率が高く、補助化学療法が必須と思われた。

E. 結論

FDG-PETではリンパ節転移診断の擬陽性はCT,MRIよりも少ない傾向だったが、正診率に差はなかった。側方転移はこれらの診断に肉眼診断を加えると感度が向上したが、治癒の期待される少数転移例の画像

診断はまだ困難であった。

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

山口茂樹、古川敬芳、森田浩文、石井正之、大田貢由：新しい検診法の可能性. P E T. 早期大腸癌. 8 : 529-533 2004

2. 学会発表

1. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、大田貢由、本多桂、森本幸治：下部直腸進行癌に対する尿管下腹神経筋膜を温存する側方郭清法と術後機能. 第 105 回日本外科学会定期学術集会 サージカルフォーラム 2005.5. 名古屋

2. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、齊藤修治、橋本雅彦、森本幸治、前田敦行：FDG-PET を利用した中下部直腸癌のリンパ節転移診断の試み. 第 60 回日本大腸肛門病学会総会 口演 2005.10. 東京

3. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、齊藤修治、橋本雅彦、森本幸治、前田敦行、上坂克彦：経腹的肛門管内剥離を先行した Intersphincteric Resection の実際と短期成績. 第67回日本臨床外科学会総会 ビデオシンポジウム 2005.11 東京

4. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、齊藤修治、坂東悦郎、前田敦行、上坂克彦：同一クリニカルパスを用いた腹腔鏡下および開腹大腸切除の術後経過の比較検討. 第 18 回日本内視鏡外科学会総会 口演 2005.12. 東京

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小森康司、 加藤知行、 平井 孝、 金光幸秀、 安井健三、 清水泰博、 森武生、杉 原健一、望 月英隆、亀 岡信悟、亀 山雅男、河 原正樹、小 林薫	転移盛大腸癌の 治療 1 大腸癌肝 転移に対する熱 凝固療法の現状	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 NOW 2006	日本メデ ィカルセ ンター	東京	2006	159-169
島田安博	わが国における 大腸癌の補助療 法	渡辺英伸 杉原健一 多田正大	大腸疾患 NOW 2006	日本メデ ィカルセ ンター	東京	2006	170-177
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	大腸がん標 準化学療法 の 実 際 FOLFOX/FO LFIRI 療法 の臨床導入	金原出版	東京	2006	11-20
松原 淳一 安井久晃 島田安博	FOLFOX,FOLFI RI の有害事象 と投与継続のこ つ	島田安博	大腸がん標 準化学療法 の 実 際 FOLFOX/FO LFIRI 療法 の臨床導入	金原出版	東京	2006	75-78
島田安博	FOLFOX,FOLFI RI の保険請求 の実際	島田安博	大腸がん標 準化学療法 の 実 際 FOLFOX/FO LFIRI 療法 の臨床導入	金原出版	東京	2006	87
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