

2) **逸脱 deviation**

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの

\* 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例みられる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

3) **許容範囲 acceptable deviation**

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

14.2. **施設訪問監査**

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名するJCOG内の研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、施設IRB承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って業務担当者などが作成する標準業務手順書(SOP)に従って行う。なお、各施設の監査結果は、監査報告書のJCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者やJCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

## 15. 特記事項

### 15.1. オキサリプラチンの効果・有害反応等に関連するバイオマーカーに関する附随研究

オキサリプラチンの累積投与量が800 mg/m<sup>2</sup>になるとGrade 3の感覚性末梢神経障害が15%出現し、患者QOLが著しく損なわれることが知られているが、有効な予防法・治療方法は確立していない。そこでFOLFOX療法が有効なサブpopulation・無効なサブpopulationおよび神経障害や重篤な有害事象が出現するサブpopulationを区別することができるようなバイオマーカーを確立することにより、個別化薬物療法を行うことが可能となり、薬物療法による有害事象の低減など、より適正な投薬が可能になることが期待される。そこで将来の個別化治療につながるバイオマーカーの探索を目的として、手術単独群とFOLFOX群の肝転移切除標本および末梢血リンパ球を用いて遺伝子多型の網羅的解析およびDNAマイクロアレイによる発現解析などを行う研究を計画している。本附随研究については別途、附随研究に関するプロトコルを作成し、(平成19年1月)現在検討中の「JCOG検体解析研究ポリシー」に従って審査を受ける。また、本附随研究は、本附随研究プロトコルがJCOGおよび各参加施設IRBにて承認された後に、附随研究に関する同意が得られた患者のみを対象として実施する。

本附随研究はJCOG検体解析研究ポリシーに従って実施する。特に、遺伝子多型の網羅的な解析は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」のヒトゲノム・遺伝子解析研究に該当するため、本指針に従って実施する予定である。

1. 研究目的: 下記2.の検体を用いて、遺伝子多型および蛋白質・内因性低分子化合物を網羅的に解析し、オキサリプラチンとその代謝物の薬物動態、効果、有害反応発現と関連するバイオマーカーを探索的に検討する。
2. 使用検体: 切除肝組織、固定標本、末梢血リンパ球など
3. 同意の取得: 本附随研究のためには、初回肝転移切除術前に肝転移切除組織の検体保存に関する同意が必要である。そのため、本附随研究については、本試験(JCOG0603)の登録前の段階(肝転移切除前)に附随研究としての同意を取得する。
4. 研究体制: 国立がんセンターおよび国立医薬品食品衛生研究所の共同研究として実施する。
5. 研究費: 独立行政法人医薬基盤研究所「保健医療分野における基礎研究推進事業」「抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用」班として実施する。

### 15.2. mFOLFOX6による肝障害の病理学評価に関する附随研究

2.7.2.で述べたように、以下に概要を示す附随研究を実施予定である。本附随研究については、別途附随研究に関するプロトコルを作成し、プロトコル審査委員会の審査を受ける。

#### 1.附随研究の概要: 1) mFOLFOX6による肝障害発生についての前向き調査

- ①目的: mFOLFOX6による肝障害の発生頻度や程度について調査する。
- ②方法: B群に登録され、肝再発し再肝転移切除を行った患者(再切除例)を対象に、初回肝転移切除時点および再肝転移切除時の肝組織と臨床検査値を前向きに調査する。
- ③意義: これまで得られていなかったmFOLFOX6による肝障害の発生頻度、病理学的な変化についての基礎的なデータが得られ、医師・患者双方にとって有益な治療リスクに関する追加情報となる。

#### 2) 肝障害発生の予測因子の探索

- ①目的: 肝障害の発生の予測因子を探索的に検討する。
- ②方法: 1)で得られたデータを元に、再肝転移切除時に肝障害が発生していた患者と発生しなかった患者の背景因子(病理所見、検査値、薬剤投与量など)を比較し、肝障害発生に関連する因子を探索的に検討する。
- ③意義: mFOLFOX6によって肝障害発生のリスクが高い集団について、病理組織学的検討も含む情報が得られることによって、実臨床でmFOLFOX6を安全に使用する際に有用な情報が得られる。

**3) 再肝転移切除後の肝機能および術後合併症に対する mFOLFOX6 の影響についての検討**

- ①目的: mFOLFOX6 を行うことによって、再肝転移切除時の術後合併症が増加するかについて、A群で再肝転移切除した患者をコントロールとして用いて比較を行う。
- ②方法: 両群の再肝転移切除例について、登録前の臨床検査値と、再肝転移切除時の臨床検査値および術後合併症を前向きに調査し、再肝転移切除後の肝機能および術後合併症の発生頻度について比較する。
- ③意義: mFOLFOX6 を行うことによって、再肝転移切除に伴う術後合併症および肝障害が増加するかどうかの情報が得られる。これによって、医師・患者双方にとって有益な再肝転移切除のリスクについての情報が得られる。また、本試験の結果を解釈する場合にも有益な情報となる。

**2.使用検体・データ: 1) B 群のみ**

- ①初回肝転移切除時(登録前)の肝組織(HE 染色スライド)  
②再肝転移切除患者の肝組織(HE 染色スライド)

**2) A・B 群共通**

- ①登録時の臨床検査値  
(上記は本研究の CRF 収集項目であり、附随研究のための新たな検査は発生しない)  
②再肝転移切除時の臨床検査値  
③再肝転移切除後の術後合併症

**3.同意の取得:**

以下の理由により本試験(JCOG0603)に登録する時点では附随研究についての説明を行わず、再肝転移切除時点で本附随研究についての説明を行う。

- 1) 本附随研究で使用する初回肝転移切除組織標本(HE 染色)は、日常診療の範囲内で各施設が作成し保管されているため、本試験登録時に附随研究のための新たな検体作成・保管は必要ない。
- 2) 本附随研究では、データセンターおよび研究事務局に収集した情報を使用せずに、再肝転移切除が行われる時点で各施設の担当医の判断で附随研究の説明を行う。そのため、患者情報の新たな流れは発生しない。
- 3) 附随研究の対象が限られており、かつ本試験に登録する時点で肝再発した場合の附随研究の説明をすることが患者にとって心理的に負担になることが予想される。

**4.研究費:**

厚生労働省科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業」  
「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」班の分担研究として実施する。

### 15.3. 本試験の対象に対するオキサリプラチンの使用について

#### 1. 添付文書の記載

オキサリプラチン添付文書(2005年3月作成)では「効能・効果」が以下のように記載されている

##### <効能・効果>

「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」

##### <効能・効果に関連する使用上の注意>

再発予防を目的とした術後補助療法において、本剤を含む化学療法の有効性及び安全性は確認されていない。

#### 2. 適応外使用にあたるかどうかについての見解

これに対して、本試験でのオキサリプラチンの使用は、以下の理由により適応外使用として保険査定される可能性は極めて少ないと考えられるものの、保険査定の対象になる可能性は否定できない。

一般的に「治癒切除」は、進行情I期～III期に対して、癌の遺残なく切除できた(R0切除: 3.1.2.参照)場合に対して使用され、「大腸癌取扱い規約第7版」の根治度A(3.1.3.参照)に相当する。本試験の対象は、同時性、異時性を問わず肝転移に対してもR0切除された患者であるが、肝転移がある場合はIV期であり、R0切除されたとしても根治度Bとなるため「治癒切除」(=根治度A)には相当しない。保険審査委員会の審査においても同様の観点で審査が行われていると考えられるため、実際に肝転移切除後にオキサリプラチンを使用し保険査定されることは極めて少ないと考えられる。また、JCOG大腸がん外科グループ参加施設からもそのような事例はこれまで報告されていない。

以上が研究者側の見解であるが、本試験の対象が添付文書上の「治癒切除」に該当するかどうか、すなわち「根治度A=治癒切除」についてのコンセンサスを各都道府県の保険審査委員会から得られているわけではなく、また、都道府県によって保険審査委員会の判断規準が異なる場合があるために、肝転移がR0切除されていればこれを「治癒切除」とみなし適応外使用と判断される可能性は否定できない。

#### 3. 適応外使用と判断された場合の対応

本試験の参加施設では通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、上記の理由により、可能性は低いと考えられるが事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、参加施設の損失が発生した場合もJCOG研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設の損失となる。実際に参加施設の損失が発生した場合には本試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設IRBおよび施設長の承認を得ること。

## 16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

### 16.1. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は厚生労働省がん研究助成金指定研究 17 指-1、-2、-3、-4、-5 の 5 つの研究班 (下記) を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/)

- ・ 指定研究 17 指-1 主任研究者: 堀田知光 (国立病院機構名古屋医療センター)  
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 17 指-2 主任研究者: 西條長宏 (国立がんセンター東病院)  
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 17 指-3 主任研究者: 大津 敦 (国立がんセンター東病院)  
「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 17 指-4 主任研究者: 渋井壮一郎 (国立がんセンター中央病院)  
「稀少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 17 指-5 主任研究者: 福田治彦 (国立がんセンターがん対策情報センター)  
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

### 16.2. 指定研究以外の研究班

本試験は下記の研究班と 16.1 の 17 指-3、5 との共同研究である。

- ・ 厚生労働省科学研究費補助金「第三次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業」  
「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」  
主任研究者: 加藤知行 (愛知県がんセンター中央病院)

### 16.3. JCOG 代表者

西條長宏                      国立がんセンター東病院

### 16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 大腸がん外科グループ

グループ代表者: 森谷 宜皓

国立がんセンター中央病院 特殊病棟部長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: ymoriya@ncc.go.jp

グループ事務局: 島田 安博

国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 胃科医長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: yshimada@ncc.go.jp

## 16.5. 研究代表者

加藤 知行  
愛知県がんセンター中央病院長  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
TEL: 052-762-6111  
FAX: 052-763-5233  
E-mail: tkato@aichi-cc.jp

## 16.6. 研究事務局

清水 泰博  
愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
TEL: 052-762-6111  
FAX: 052-763-5233  
E-mail: yshimizu@aichi-cc.jp

(研究事務局不在の場合の連絡先)

金光 幸秀  
愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
TEL: 052-762-6111  
FAX: 052-763-5233  
E-mail: ykanemit@aichi-cc.jp

## 16.7. 化学療法研究事務局

稲葉 吉隆  
愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR 部  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
TEL: 052-762-6111  
FAX: 052-763-5233  
E-mail: 105824@aichi-cc.jp

## 16.8. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で1か月に1度更新されているので、確認可能である。(2007年1月現在)

下記の JCOG 大腸がんグループのうち本研究に参加予定の施設は行頭に○印のある38施設である。

	施設	科名	施設責任者	施設コーディネーター	年間適格患者数
○	札幌厚生病院	外科	近藤 正文	益子 博幸	10
	岩手医科大学	外科学講座	大塚 幸喜	秋山 有史	—
○	宮城県立がんセンター	外科	椎葉 健一	佐藤 正幸	※
○	山形県立中央病院	外科	池田 栄一	佐藤 敏彦	5
○	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター	外科	吉見 富洋	岡本 光順	5
○	栃木県立がんセンター	外科	固武 健二郎	新井 達広	6
○	群馬県立がんセンター	外科	澤田 俊夫	鮫島 伸一	6
	防衛医科大学校	第1外科	望月 英隆	橋口 陽二郎	—
○	埼玉県立がんセンター	消化器外科	西村 洋治	八岡 利昌	10
	自治医科大学大宮医療センター	外科	小西 文雄	河村 裕	—
○	国立がんセンター東病院	消化管外科	齋藤 典男	杉藤 正典	30
○	千葉県がんセンター	消化器外科	滝口 伸浩	早田 浩明	15
	順天堂浦安病院	外科	福永 正氣	永仮 邦彦	—
○	国立がんセンター中央病院	外科	森谷 亘皓	島田 安博	30
	杏林大学医学部	第1外科	正木 忠彦	松岡 弘芳	—
	東京医科大学病院	第3外科	青木 達哉	勝又 健次	—
○	都立駒込病院	大腸外科	高橋 慶一	山口 達郎	10
○	慶應義塾大学病院	外科	長谷川 博俊	西堀 英樹	6
○	東京医科歯科大学	外科	杉原 健一	植竹 宏之	5
	東邦大学医療センター大橋病院	第3外科	炭山 嘉伸	斉田 芳久	—
○	北里大学東病院	消化器外科	佐藤 武郎	旗手 和彦	10
○	神奈川県立がんセンター	消化器外科	赤池 信	塩澤 学	10
○	北里大学医学部	外科	渡邊 昌彦	中村 隆俊	5
○	昭和大学横浜市北部病院	消化器センター	工藤 進英	田中 淳一	10
○	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	藤井 正一	山岸 茂	8
○	新潟県立がんセンター新潟病院	外科	瀧井 康公	瀧井 康公	10
○	石川県立中央病院	消化器外科	山田 哲司	伴登 宏行	7
○	長野市民病院	外科	宗像 康博	山辺 健仁	10
○	静岡県立静岡がんセンター	大腸外科	山口 茂樹	齊藤 修治	10
○	愛知県がんセンター中央病院	消化器外科	加藤 知行	金光 幸秀	10
○	藤田保健衛生大学	消化器外科	前田 耕太郎	佐藤 美信	20
○	国立病院機構京都医療センター	外科	小泉 欣也	山口 高史	5
○	大阪大学医学部	消化器外科	門田 守人	関本 貢嗣	10
○	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	消化器外科	大植 雅之	能浦 真吾	15
○	国立病院機構大阪医療センター	外科	三嶋 秀行	池永 雅一	10
○	大阪市立総合医療センター	消化器外科	東野 正幸	福長 洋介	5
	大阪医科大学	消化器外科	谷川 允彦	奥田 準二	—
○	市立堺病院	外科	福永 睦	武元 浩新	5
○	箕面市立病院	外科	加藤 健志	三宅 泰裕	8

	市立吹田市民病院	外科	村田 幸平	瀬下 巖	—
○	関西労災病院	外科	岡村 修	鈴木 玲	6
○	兵庫医科大学	第2外科	富田 尚裕	野田 雅史	※
○	岡山済生会総合病院	外科	木村 秀幸	新田 泰樹	8
○	広島大学病院	第2外科	岡島 正純	池田 聡	10
○	広島市立広島市民病院	外科	高倉 範尚	小野田 正	5
○	国立病院機構四国がんセンター	消化器外科	棚田 稔	久保 義郎	8
○	久留米大学医学部	外科	白水 和雄	緒方 裕	10
○	大分大学医学部附属病院	消化器外科	北野 正剛	猪股 雅史	10

計 368 名(試験開始時)

年間登録予定数は全適格患者数の 30%( $368 \times 0.3=110$ )と見積もった

※ 新規参加施設



## 16.9. JCOG プロトコール審査委員会

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。  
(構成は 2007 年 6 月現在)

委員長	飛内 賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がんセンターがん対策情報センター
副委員長	室 圭	愛知県がんセンター中央病院
委員	石塚 直樹	国立国際医療センター研究所
	山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科
	伊藤 芳紀	国立がんセンター中央病院
	※濱口 哲弥	国立がんセンター中央病院
	宮北 康二	国立がんセンター中央病院
	軒原 浩	国立がんセンター中央病院
	佐治 重衝	都立駒込病院
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	吉野 孝之	静岡県立静岡がんセンター
	小原 泉	国立がんセンター東病院
	齋藤 裕子	静岡県立静岡がんセンター
事務局長	佐藤 暁洋	国立がんセンターがん対策情報センター
事務局	鈴木 竜子	国立がんセンターがん対策情報センター

ただし、※印の委員は大腸がん外科グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

## 16.10. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。  
(構成は 2007 年 6 月現在)

委員長	※島田 安博	国立がんセンター中央病院
副委員長	久保田 馨	国立がんセンター東病院
委員	西條 長宏	国立がんセンター東病院
	石塚 直樹	国立国際医療センター研究所
	山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科
	大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科
	江口 研二	東海大学医学部
	國頭 英夫	国立がんセンター中央病院
	高上 洋一	国立がんセンター中央病院
	松村 保広	国立がんセンター東病院臨床開発センター
	南 博信	神戸大学大学院
	早川 和重	北里大学医学部
	手島 昭樹	大阪大学医学部
	岡本 浩明	横浜市立市民病院
	坪井 正博	東京医科大学病院
	※広中 秀一	静岡県立静岡がんセンター
	笹子 三津留	兵庫医科大学
	塚崎 邦弘	長崎大学医学部・歯学部附属病院
	清水 千佳子	国立がんセンター中央病院
	勝俣 範之	国立がんセンター中央病院
	庭川 要	静岡県立静岡がんセンター
	田仲 和宏	九州大学病院
	石倉 聡	国立がんセンターがん対策情報センター
	洪井 壮一郎	国立がんセンター中央病院
	塚本 泰司	札幌医科大学

	福岡 正博	近畿大学医学部堺病院
	※北野 正剛	大分大学医学部附属病院
	古瀬 純司	国立がんセンター東病院
事務局長	安藤 正志	国立がんセンター中央病院
事務局	富井 裕子	国立がんセンターがん対策情報センター
	齋藤 勇	国立がんセンターがん対策情報センター
	酒島 みゆき	国立がんセンターがん対策情報センター

ただし、※印の委員は大腸がん外科グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がんセンターがん対策情報センター 臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

#### 16.11. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

E-mail: jcogdata@ml.jcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 佐藤 暁洋

国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門

吉村 健一/山本 精一郎

DM 部門

河田 恵/甲木 博美

JCOG 運営事務局

研究支援部門

中村 健一/黒川 幸典

#### 16.12. プロトコール作成

プロトコール作成

愛知県がんセンター中央病院

加藤 知行

愛知県がんセンター中央病院

安井 健三

愛知県がんセンター中央病院

金光 幸秀

国立がんセンター中央病院

島田 安博

---

国立がんセンター中央病院	濱口 哲弥
国立がんセンター中央病院	森谷 宜皓
東京医科歯科大学	植竹 宏之
国立がんセンター東病院	高橋 進一郎
大阪大学	池田 正幸
大阪府立成人病センター	楢原 啓之
箕面市立病院	加藤 健志
久留米大学	赤木 由人

## プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門

DM 部門

JCOG 運営事務局

研究支援部門

吉村 健一

加幡 晴美

佐藤 暁洋/山内 みづき/三浦 弥生

## 17. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での JCOG 全体または研究グループで決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な JCOG または研究グループのポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコールで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコールに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を経ることが出来る。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

## 18. 参考文献

- 1) がんの統計 '01:財団法人 がん研究振興財団, 2001
- 2) 橋本雅幸. 肉眼的分類と組織学的分類. 大腸癌, 日本メディカルセンター, 東京, 1996.
- 3) [http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2003/toukeihyou/0004652/t0098908/mc240\\_001.html](http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2003/toukeihyou/0004652/t0098908/mc240_001.html)
- 4) Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol*. 1976 Sep;2(3):285-8
- 5) 山本順司, 杉原健一:肝転移:外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編)臨床腫瘍学 second ed. 第1版, 癌と化学療法社, 東京, 1999, 1645-1657
- 6) Ravikumar TS, Gallos G: Resection of liver metastases; State of the art. *Oncology* 16: 1240-1260, 2002
- 7) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al: Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma; an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150: 195-203, 1986
- 8) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15:938-946, 1997
- 9) Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, et al: Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg*. 131: 322-329, 1996.
- 10) 山本順司, 杉原健一:肝転移:外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編)臨床腫瘍学 second ed. 第1版, 癌と化学療法社, 東京, 1999, 1645-1657.
- 11) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59-71, 1995.
- 12) Rogers MS, McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement; a systematic review. *Br J Surg*. 87: 1142-1155, 2000
- 13) Choti MA, Sitzmann JV, Tibuli NF, et al: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235: 759-766, 2002
- 14) Ohlsson b, Stenram U, Tranberg K: Resection of colorectal liver metastases; 25-year experience. *World J Surg* 22: 268-277, 1998
- 15) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer; long-term results. *Ann Surg* 231: 487-499, 2000
- 16) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*, 230: 309-321, 1999.
- 17) Kato T, Yasui K, Hirai 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. *Dis Colon Rectum*2003; 46(suppl):S22-31
- 18) 横井佳博, 鈴木昌八, 中村達:大腸癌肝転移に対する外科的治療. 癌と化学療法 29: 848-855, 2002
- 19) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之, 他:大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. 消化器外科, 24: 313-319, 2001
- 20) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy--an intergroup study. *J Clin Oncol*, 2002 Mar 15;20(6) 1499-505
- 21) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):905-14.
- 22) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1041-7. Erratum in: *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1372.
- 23) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):23-30. Epub 2003 Dec 9
- 24) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
- 25) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
- 26) Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1338-42.
- 27) Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly

- leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer*. 2001 May;37(8):1000-5. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2004 Nov;40(16):2533
- 28) De Gramont A, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: O, 2003 (abstr 3525)
- 29) Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006 Jan 20; 24(3):394-400.
- 30) Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1; 23(34):8564-5
- 31) L.H. Solbin/Ch. Wittekind 編: TNM 悪性腫瘍の分類 2002 年(第 6 版)日本語版
- 32) 大腸癌研究会、編。大腸癌取り扱い規約、第 7 版、金原出版、東京、2006
- 33) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22; 229-237, 2004

## 19. 付表 Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)
- ・ JCOG 術中・術後合併症規準

## II. 分担研究報告



## 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

主任研究者 加藤知行 愛知県がんセンター中央病院 病院長

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ある。このうち腹膜転移は大腸がんにおいては比較的稀な転移様式であり、臨床的には肝転移の対極に位置し、さほど重要視されていない。しかしなぜ大腸がんが腹膜に転移しにくいのかという臨床的な疑問は、大腸がんがなぜ肝臓に転移しやすいのかという問題の裏返しと考えられ、この疑問を明らかにすることは肝転移指向性の強い大腸がんの生物学的特性の分子基盤の解明にとって重要なヒントになりうる。しかしこれまでこの点に関する検討は全くなされていない。我々はこれまでにCEAを指標とする定量RT-PCR法を用いて胃がん・大腸がんの腹腔洗浄液、リンパ節ならびに血液中遊離がん細胞や微小転移検出の臨床的意義について検討し、本法が腹膜再発のハイリスク群の選別に有用であることを明らかにしてきた。本年度は、102症例の大腸がん患者の腹腔洗浄液中がん細胞と126例の胃癌患者のそれを比較し、大腸がんがなぜ腹膜転移しにくいのかという課題に関し、基礎および臨床の両面から検討した。その結果、検索した大腸がん症例では殆ど腹膜再発が認められなかったにも関わらず、深達度に比例して胃がんとほぼ同程度の頻度で腹腔内に癌細胞が遊離、存在していることが明らかとなった。このことから、大腸がんにおいては大腸がん細胞自身の腹膜転移能が低いことが腹膜再発が少ないことの主たる原因である可能性が示唆された。

## A. 研究目的

大腸がん肝転移切除症例の術後補助化学療法を個別化するためには再発のハイリスク群の選別の為の高感度な診断法の開発と再発の原因となる微小転移に対する生物学的特性と分子基盤にもとづいた新しい効果的な治療法の開発の両者が重要である。初年度は術中診断が可能な高感度迅速遺伝子診断法（TRC法）についてその有用性を検討し、報告した [1]。昨年度は再発の原因となる微小転移に対する効果的な治療法開発にとって重要な前臨床モデルの確立とこれを用いた薬効評価に関するパイロット研究を行った。今年度はもう一度基礎に立ち返り、肝転移を含む大腸がんの生物学的特性をより深く掘り下げるために、肝転

移と対極に位置する腹膜転移について検討し、従来とは異なった視点から大腸がん肝転移のメカニズムについて考察した。

## B. 研究方法

症例は進行大腸がん102症例（ T1, 10%; T2, 74%; T3, 14%; T4, 2%; N0, 48%; N1-2, 52%）ならびに age, sex-matchした進行胃がん126症例を用いた。

手術時、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、これを腹腔洗浄液とした。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パapanicolaou 染色による洗浄細胞診を行い、残り半分から全RNAを抽出し、cDNAを合成した。このcDNAを用いて、通常のプロ

ロックRT-PCR法のかわりにハイブリダイゼーションプローブを用いた定量RT-PCR法(LightCycler)により CEA mRNAの定量を行なった。本法はシングルステップで50サイクルのPCRを行うが、増幅に用いた温度サイクルは95℃0秒, 50℃10秒, 72℃10秒であり、手術時間内(約3-4時間)に測定可能であった。

一方、大腸がんと胃癌の腹膜転移能を比較検討するため両者の培養細胞株、各数株を用い、それら $5 \times 10^6$ 個の細胞を腹腔内に接種し、1-2ヶ月後の腹腔内転移重量によりヌードマウスにおける腹膜転移能を比較評価した。

(倫理面への配慮)

本研究において、遺伝子発現解析を行う検体については、愛知県がんセンター倫理審査委員会、また愛知県がんセンターDNA組み換え研究審査委員会の承認を得ており、患者本人への説明後、同意書がとられている。さらに個人情報保護法などを遵守して行っている。

### C. 研究結果

リアルタイムRT-PCR法を用いて測定した大腸がんおよび胃癌患者腹腔洗浄液の深達度別CEAmRNA値を図1に示す。CEAmRNAの平均値、陽性頻度は大腸がん・胃癌とも深達度と相関して増加し、両者間に有意差は認められなかった。また大腸がん・胃癌細胞株におけるCEAmRNAの発現の平均値にも有意差は認められなかった。

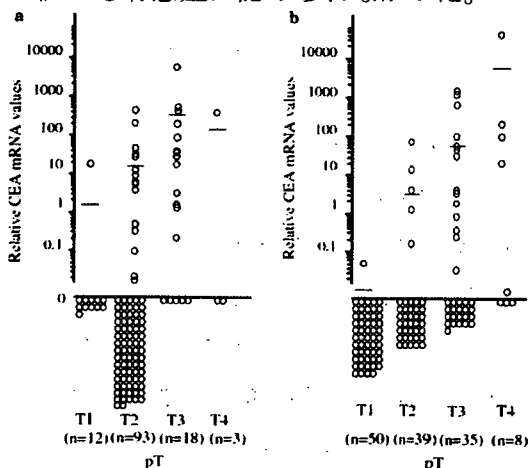


図1 深達度(pT因子)別にみた大腸が

ん(a)および胃癌(b)患者腹腔洗浄液中CEAmRNA値の分布

次に腹膜再発をエンドポイントとする生存曲線を図2に示す。胃癌症例ではRT-PCR法陽性例では約53%に腹膜再発が見られRT-PCR法陰性例に比し予後が有意に不良であったのに対し、大腸がん症例ではRT-PCR法陽性例においても腹膜再発は1例も見られなかった。

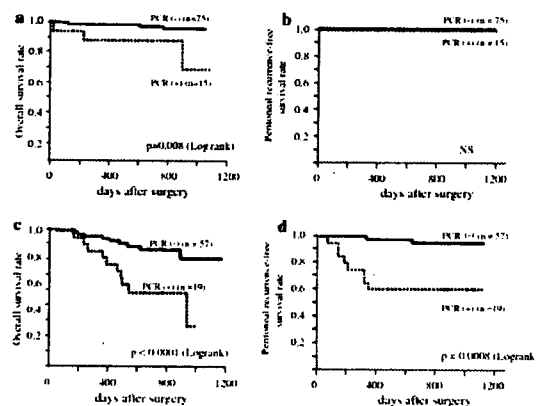


図2 CEA mRNA陽性、陰性例別にみた大腸がん(a, b)および胃癌(c, d)の全生存および腹膜無再発生存曲線

一方、皮下接種による腫瘍形成では殆ど増殖性に差のない大腸がん・胃癌細胞株各2株を用いてヌードマウス腹腔内に接種し腹膜転移実験を行ったところ、胃癌細胞株はいずれも腹腔内に高度の腹膜転移をきたし早期死亡したのに対し、大腸がん細胞株はいずれも大網、腸間膜に小さく、殆ど發育しないドーマントな転移を形成するのみで転移重量も有意に低く、担癌マウスの長期生存が認められた(図3)。

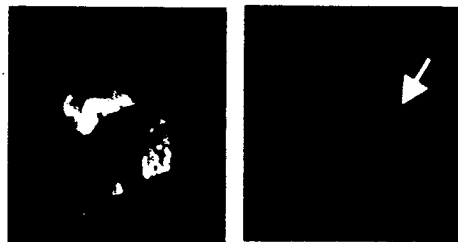


図3 スードマウス腹膜転移のGFP蛍光像(左) 胃がん細胞株(GCIY-EGFP)の腹膜転移像。腹腔内に瀰漫性に進展する癌性腹膜炎を示す。(右) 大腸がん細胞株(COLM2-EGFP)の腹膜転移像。大網に微小転

移巢の形成が見られる（矢印の緑色蛍光）。

#### D. 考察

大腸がんの転移の特徴は肝転移が多く、腹膜転移が少ないことであり、胃癌の転移様式と全く逆の関係にあることはよく知られた事実である。しかしながら、両者のこの転移パターンの差異の分子基盤は現在でも殆ど解明されていない。大腸がん症例において腹膜転移や術後の腹膜再発が少ない理由としては、1) 大腸がんは分化型の癌が多く、バラバラになりにくいため腹腔内に遊離したり散布されにくい。2) 大腸がんも胃癌と同様、腹腔内に散布されるが、接着依存性が高いため腹腔内で生着しにくく死滅しやすい。3) 大腸がんも胃癌と同様、腹腔内に散布され腹腔内に接着し定着するが発育増殖しにくい。などいくつかの可能性が考えられる。今回の検討により少なくとも1)の可能性は除外された。すなわち、大腸がんも壁深達度と相関して腹腔内に胃癌と同程度のがん細胞が散布されていることが判明した。

一方、ヌードマウスモデルの実験結果からは大腸がん細胞（分化型）も腹腔内の転移好発部位である大網（Milky spot）に生着するが、腹腔内の生着に必要な接種がん細胞数は胃癌に比べ、大腸がん細胞の方が有意に多かった。また腹膜転移巣における発育増殖も胃癌に比べて明らかに遅く、組織学的にも癌細胞のアポトーシスや転移巣周囲の繊維化が観察された。以上の知見は大腸がん細胞は腹腔内においては接着の効率も増殖性も胃癌細胞（低分化型）に比べて低いことを示唆している。言い換えると、腹膜転移能が低いことが大腸がんの術後の腹膜再発が少ない主要な原因と考えられる。

腹膜転移の分子メカニズムは現在のところ不明な点が多いが、がん細胞自身の運動

能、浸潤性、接着性、増殖性ならびに腹腔内の宿主細胞成分である中皮細胞や腹腔炎症細胞と癌細胞との相互作用などが複雑に絡み合っているものと考えられる。我々はこれまでに腹膜転移能の高い低分化型胃癌では転移能の低い分化型大腸がん細胞株に比べフィブロネクチン受容体であるインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ やシンデカン2の発現が高いこと、またアクチン重合など細胞骨格制御において重要な働きをする mDiaなどの低分子量Gタンパク質 Rhoの下流でアクチン繊維を中心とする細胞骨格を制御する分子が胃癌と大腸がんでは顕著に異なることを見出し、これらの分子の発現の違いが胃癌と大腸がん細胞の転移能の違いに関与している可能性も考えられ、現在、詳細な解析を進めている。

このような腹膜転移能の低い大腸がん細胞が逆に肝転移能が高いという事実は肝臓と腹腔の微小環境の違いが転移の成立に大きく関与している可能性を強く示唆している。転移臓器の微小環境の違いとはこの場合、言い換えれば大腸がん細胞と肝血管内皮細胞や肝類洞細胞等との相互作用と大腸がん細胞と中皮細胞・腹腔マクロファージなどの炎症細胞との相互作用の違いである。これは単に細胞間相互作用にととまらず、細胞-細胞外マトリックス相互作用やサイトカインネットワークとの相互作用等を含み、複雑である。

今後、このがん細胞と宿主細胞の相互作用の分子基盤の違いを詳細に解析することにより、大腸がんの腹膜転移ならびに肝転移のメカニズムの解明が進むものと期待している。

#### E. 結論

大腸がんはなぜ肝転移しやすく、逆に腹膜転移しにくいのかという課題に関し、大

腸がん患者の腹腔洗浄液中がん細胞と胃癌患者のそれを測定することにより比較検討した。胃癌と異なり、検索した大腸がん症例では全く腹膜再発が認められなかったにも関わらず、深達度に比例して胃がんとほぼ同程度の頻度で腹腔内に癌細胞が遊離、存在していることを明らかにした。さらに細胞株のヌードマウス腹膜転移モデルを用いて大腸がんの腹膜転移能が胃癌に比して多くの株で低いことを実験的に明らかにした。これらのことから、大腸がんにおいては原発巣から腹腔内に癌細胞が遊離しにくい訳ではなく、大腸がん細胞自身の腹膜転移能が低いことが腹膜再発の少ないことの主たる原因である可能性を示唆した。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

論文発表

1. Ohashi, N, Nakanishi, H, Kodera, Y, Mochizuki, Y, Ito, S, Koike, M, Fujiwara, M, Yamamura, Y, Tatematsu, M, Nakao, A, Kato, T. Intraoperative quantitative detection of CEA mRNA in the peritoneal lavage of gastric cancer patients with transcription reverse-transcription concerted (TRC) method. A comparative study with real-time quantitative RT-PCR. *AntiCancer Res.* 27(4C): 2769-77 (2007)
2. Hara M, Hirai, T, Nakanishi, H, Kanemitsu, Y, Komori K, Tatematsu M and Kato T. (2007) Isolated tumor cell in lateral lymph node has no influences on the prognosis of rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis.* 22(8): 911-7 (2007)
3. Hara M, Nakanishi H, Jun Q, Hirai T, Kanemitsu K, Ito S, Mochizuki Y, Kodera Y, Tatematsu M, Yamamura Y and Kato T. Comparative analysis of intraperitoneal minimal free cancer cells between colorectal and gastric cancer patients using quantitative RT-PCR. Possible reason for rare peritoneal recurrence in colorectal

*cancer. Clin Exp Metastasis*, 24 (3): 179-89 (2007)

学会発表

(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