

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

大腸がん肝転移切除例の個別的予後予測モデルの開発

分担研究者 加藤知行 愛知県がんセンター中央病院長

多施設からretrospectiveに集積した1990～1998年の大腸がん肝転移578例のベースラインの臨床所見から肝転移切除後の予後を予測する予後モデルおよびnomogramの構築を試みた。多変量解析により7つの独立した予後因子を見いだした。1. 原発組織型、2. 原発転移リンパ節個数、3. 肝門部リンパ節転移の有無、4. 肝転移術前CEA値、5. 肝外転移巣の有無、6. 肝切除断端、7. 肝転移個数の7項目のうち、術前に分かる5因子のみを用いた術前nomogramと術後に分かる6因子を用いた術後nomogramを多変量モデルに基づいて作成した。ブーツストラップ法によりその妥当性を内部的に検証したところ一致指数（c index）は術前nomogramが0.68、術後nomogramが0.69と共に良好であった。

A. 研究目的

大腸がん肝転移治療切除例の5年生存率は30～40%期待できることが知られているが、高い精度で個別に肝切除後の予後が予測できるモデルはまだ存在していない。高い精度と汎用性を備えた、予後予測モデルの構築を試みた。

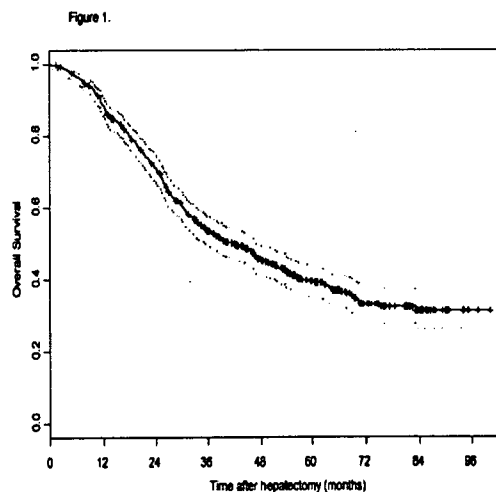
B. 研究方法

多施設からretrospectiveに集積した1990～1998年の大腸がん肝転移578例を対象とした。(1)肝転移個数、(2)肝転移最大径、(3)肝切除時肝外病変の有無、(4)肝切除前CEA、(5)原発巣リンパ節転移個数、(6)原発部位、(7)性別、(8)年齢、(9)原発組織型、(10)原発深達度、(11)肝転移分布様式、(12)肝門部リンパ節転移、(13)肝切除断端、(14)肝切除術式を目的変数として、Coxの回帰分析により予後因子を同定し、重要と思われる因子を組み合わせて、予後予測モデルであるnomogramを作成した。作成したnomogramが、実際の症例にどれほど適合できるかを表すために、客観的な指標としてc index (index of

correlation)を用いた。C indexはリスクスコア値の小さい、あるいは大きい症例の方が生存は長いということが、実際の症例でどれくらいの確率で正しいかを示す値である。多変量モデルに基づいて作成したnomogramは、ブーツストラップ法によりその妥当性を内部的に検証した。

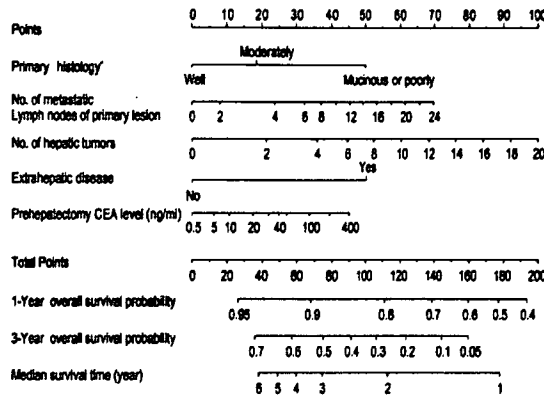
C. 研究結果

対象全集団の1年、3年、5年生存率はそれぞれ88.5%、53.4%、39.0%であった。



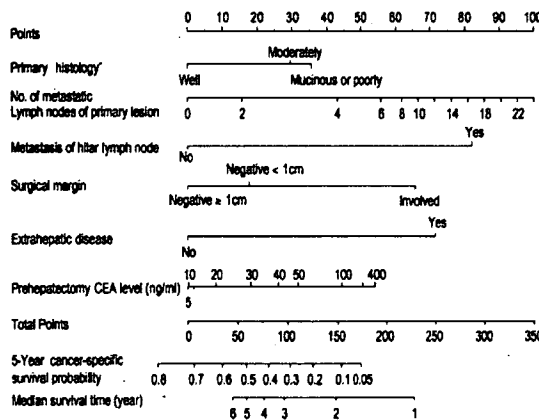
肝切除術前nomogramに有用な因子は1. 原発組織型、2. 原発転移リンパ節個数、3. 肝転移個数、4. 肝転移術前CEA値、5. 肝外転移巣の有無の5項目であり、作成したモデルのc indexは0.68と良好であった。

Figure 2.



肝切除術後nomogramに有用な因子は1. 原発組織型、2. 原発転移リンパ節個数、3. 肝門部リンパ節転移の有無、4. 肝転移術前CEA値、5. 肝外転移巣の有無、6. 肝切除断端の6項目であり、作成したモデルのc indexは0.69と術前nomogramを上まいった。

Figure 3.



D. 考察

今回のCox回帰モデルを用いた多変量解析に

より大腸がん肝転移症例におけるいくつかの独立した予後因子を見いだすことができ、臨床的に応用可能なnomogramを構築することが出来た。臨床医は肝転移患者を目の前にした時に、術前nomogramを用いれば、肝切除を行った場合の生存確率をある程度の精度で予測することが可能であり、その予測値から肝切除を勧めるか否かの判断基準に用いることでインフォームド・コンセントに役立てられる可能性がある。また、実際に肝切除を行った後には、術後nomogramから治癒率がある程度の精度で予測できるため、術後のフォローアップ方法の決定や補助療法を行うかどうかの判断基準に利用できる可能性がある。

このベースライン予後予測モデルが広く応用されるためには外部的な前向きな検証が必要である。

E. 結論

汎用性の高い因子を用いた簡便な予後予測モデルをつくり、その内部的妥当性を確認することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Kanemitsu Y, Kato T.

Prognostic Models for Predicting Death after Hepatectomy in Individuals with Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. World J Surg. 2008 Jan 15

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の術後補助化学療法に関する研究
JCOG0603 登録症例の詳細

分担研究者 島田安博 国立がんセンター中央病院 消化器内科

研究要旨 JCOG0603 試験の登録症例について検討した。2007年4月から2008年2月までに6例の症例登録を実施した。1例は肝転移切除2回目の症例であり、不適格が判明した。各群3例ずつで、観察/治療継続中である。手術群1例で2ヶ月後に肝・肺転移が確認された。

A. 研究目的

大腸癌の肝転移は、その頻度が高く、予後規定因子となる。切除可能肝転移に対しては外科的切除が第一選択である。しかしながら、術後再発予防としての抗がん剤治療の意義については明らかでなく、Stage IV 症例における再発抑制が確認されたレジメンの報告はない。今回、Stage IV 肝転移治療切除例を対象とした術後補助療法の RCT 試験 JCOG0603 を計画し、その再発抑制効果を確認する。

B. 研究方法

JCOG0603「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-ロイコポリンとオキサリプラチン併用補助化学療法（mFOLFOX6）vs、手術単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験」実施計画書を遵守し、肝転移切除後症例を肝転移切除単独群と mFOLFOX6 治療群に割り付け、無再発生存期間を評価項目として比較検討をしている。（倫理面への配慮）

プロトコールについて、主任研究者所属施設である愛知県がんセンター中央病院 IRB 審査の後、各参加施設 IRB において審査承認された後に、症例登録を実施した。被験者には説明同意文書を用い、試験の必要性、期待される有効性と安全性について説明し、文書にて同意を得た。安全性情報については適宜研究事務局に報告し、治療との関連性に関して検討を行い結果について参加施設に周知して共有をした。

C. 研究結果

1) 症例登録の進捗状況: 2007年4月に IRB 審査承認され、症例登録が可能となった。4月2例、8月9月10月に各1例、08年2月1例の合計6例の症例登録を実施した。

第1例目は、肝切除2回目症例であることを見落としており、不適格例であることが判明した。再発治療中。

第2例目は上行結腸癌切除後4年9ヶ月で異時性肝転移再発を来した症例であり、手術単独群に割り付けられた。再発なし。

第3例目は同時性肝転移であり、地元に戻って抗癌剤治療を継続することになり、JCOG 参加施設内での施設移動を行い、試験治療継続中である。詳細不明。

第4例目は原発巣切除後10ヶ月目の異時性肝転移再発であり、mFOLFOX6 群に割り付けられた。07年10月から08年2月まで7コース実施したが、末梢神経障害と好中球減少で治療中止した。再発なし。

第5例目は同時性肝転移例であり、手術単独群に割り付けられた。4ヶ月後に、肝・肺転移を来し、現在転移に対して mFOLFOX6+BV 併用を実施している。

第6例目は、同時性肝転移である。mFOLFOX6 群に割り付けられ、治療開始した。

抗癌剤治療群において、術後症例であることによる有害事象の増強は認められていない。

2) 症例登録促進の院内協力: 本試験は大腸外科、肝臓外科、消化器内科の3者の共同作業で実施されている。適格症例を確

実に登録するために、患者が受診する大腸癌外科、肝臓外科にプロトコル内容を説明し、必要であれば消化器内科が説明を担当するようにしている。しかしながら当初の予想に反して、適格症例は少なく、症例登録が進んでいない。今後、さらに連携を密にして症例把握を徹底する予定である。

D. 考察

肝転移切除後の mFOLFOX6 において、有害事象は予想範囲内であり、通常の転移性大腸癌での有害事象のプロフィールと大差ない。治療制限因子は末梢神経障害と好中球減少であり、これも転移性大腸癌と同様である。本試験の第Ⅱ相試験部分の評価項目は 9 コース完遂割合であり、できるだけ 9 コース以上継続するように努力する予定である。

E. 結論

JCOG0603 試験の症例登録を開始し、6 例登録を実施した。現在までに、1 例の再発を手術単独群に確認した。抗癌剤治療群での有害事象は転移性大腸癌で認められたものと同様であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 島田安博. 分子標的薬のエビデンスと有害事象 ガイドラインサポートハンドブック. 大腸癌 監修: 武藤徹一郎, 編集: 杉原健一, 島田安博. 医薬ジャーナル社

2007;124-133

2) Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y, Muto M, Doi T, Ohtsu A, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Sawada J. Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences. J Hum Genet

2007;52(10):804-819

3) 島田安博: 癌の化学療法マニュアル 総論. 外科 2007;69(1):86-90

4) 高張大亮, 島田安博. 大腸癌に対する抗体医薬. Pharma Medica 2007;25(3):15-20

5) 高張大亮, 島田安博. 大腸癌化学療法の最前線. Frontiers in Gastroenterology 2007;12(2):44-53

6) 島田安博, 高張大亮. Stage IV 大腸癌の化学療法. 外科治療

2007;69(6):1012-1018

7) 沖田南都子, 島田安博. 消化器毒性. 消化器外科 2007;30(8):1177-1181

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の術後補助化学療法に関する研究
JCOG0603 試験不適格症例の検討

分担研究者 森谷亘皓 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部部长

研究要旨 大腸癌肝転移に対する術後補助療法 RCT JCOG0603 試験が開始された。当センターでは6例の症例登録を実施した。しかしながら適格症例が少なく、当センターでの肝転移切除の現状を検討した。

A. 研究目的

大腸癌の肝転移は、その頻度が高く、予後規定因子となる。切除可能肝転移に対しては外科的切除が第一選択である。しかしながら、術後再発予防としての抗がん剤治療の意義については明らかでなく、Stage IV 症例における再発抑制が確認されたレジメンの報告はない。今回、Stage IV 肝転移治療切除例を対象としたmFOLFOX6 術後補助療法の RCT 試験を計画し、その再発抑制効果を確認する。

B. 研究方法

JCOG0603「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-ロイコポリンとオキサリプラチン併用補助化学療法（mFOLFOX6）vs、手術単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験」実施計画書を遵守し、肝転移切除後症例を肝転移切除単独群とmFOLFOX6 治療群に割り付け、無再発生存期間を評価項目として比較検討をしている。今回、肝転移切除術を実施された症例において本試験の適格性を検討し、不適格理由を考察した。（倫理面への配慮）

プロトコールについて、主任研究者所属施設である愛知県がんセンター中央病院 IRB 審査の後、各参加施設 IRB において審査承認された後に、症例登録を実施した。被験者には説明同意文書を用い、試験の必要性、期待される有効性と安全性について説明し、文書にて同意を得た。安全性情報については適宜研究事務局に報告し、治療との関連性に関して検討を行い結果について参加施設に周知して共有をした。

C. 研究結果

1) 当センターにおける肝転移切除例の検討：JCOG0603 試験は、初回肝転移完全切除、抗癌剤治療初回例などを条件とする RCT である。本試験の登録開始となった07年4月から8月末までの対象症例について検討した。肝切除例は5月3例、6月2例、7月1例、8月7例であり、4ヶ月間で13例であった。この間のJCOG0603 試験登録例数は2例である。0603 適格条件を満たす症例は5例。不適格8例の理由は、肝転移再々発2例、前治療にFOLFOX 使用済み、補助療法中再発、重複癌（胃癌、肺癌各1例）、肝動注+全身治療の既往2例であった。IC 実施された4例中2例は同意取得、症例登録を実施できており、本試験における同意率は通常の RCT と比較しても低い訳ではない。

継続して不適格症例の理由を検討するとともに、適格症例を確実に症例登録する努力を行う予定である。

D. 考察

大腸癌肝転移切除後に使用する術後補助療法として、肝転移切除単独と補助療法としての mFOLFOX6 を比較検討する RCT JCOG0603 を開始した。症例登録が少ないため、その不適格症例の理由を検討したが、特徴的なものは認められなかった。当面は適格症例を正確に把握し、適切な IC により症例登録を促進することが重要である。

E. 結論

JCOG0603 試験の不適合理由に関して検討したが、特に問題点を指摘することはできなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akasu T, Yamaguchi T, Fujimoto Y, Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y. Abdominal sacral resection for posterior pelvic recurrence of recatal carcinoma: analyses of prognostic factors and recurrence patterns. Ann Surg Oncol 2007;14:74-83

2) Uehara K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y.

Clinicopathological significance of fibrous tissue around the fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. Br J Surg 2007;94(12):1530-1535

3) Uehara K, Nakanishi Y, Shimoda T, Taniguchi H, Akasu T, Moriya Y.

Clinicopathological significance of microscopic abscess formation at the invasive margin of advanced low rectal cancer. Br J Surg 2007;94:239-243

4) Uehara M, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y, Morisue A. Isolated right external iliac lymph node recurrence from a primary cecum carcinoma: Report of a case. Jpn J Clin Oncol 2007;37(3):230-232

5) Nakajima T, Saito Y, Matsuda T, Hoshino T, Yamamoto S, Moriya Y, Saito D. Minute depressed-type submucosal invasive cancer; 5mm in diameter with intermediate lymph-node metastasis. Report of a Case. Dis Colon Rectum 2007;50(5):677-68

6) Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Impact of Upward Lymph Node Dissection on Survival Rates in Advanced Lower Rectal

Carcinoma. Dig Surg 2007;24(5):375-381
7) Fujita S, Saito N, Yamada T, Takii Y, Kondo K, Ohue M, Ikeda E, Moriya Y. Randomized, Multicenter Trial of Antibiotic Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. Archives of Surgery, 142:657-661

8) Terauchi T, Tateishi U, Maeda T, Kanou D, Daisaki H, Moriya Y, Moriyama N, Kakizoe T.: A case of colon cancer detected by carbon-11 choline positron emission tomography/ computed tomography: An initial report. Jpn J Clin Oncol 2007;37:797-800

9) 古川洋一, 吉田輝彦, 中村祐輔, 森谷 亘皓. HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト —大腸癌研究会 HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト—, 家族性腫瘍 2007;7: 2-7

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。

非治癒切除、再発大腸癌手術症例に対する FOLFOX 療法に関する研究

山形県立中央病院 外科 佐藤敏彦、須藤 剛

研究要旨

FOLFOX 療法を行った 83 例での有害事象と腫瘍縮小効果について検討したところ、有害事象は血液毒性は 43 / 83 (51.8%) 例、非血液毒性は 46 / 83 (55.4%) 例であった。前治療の有無別では、grade3 は前治療有り例に多かったが grade4 症例は認めなかった。腫瘍縮小効果は、奏効率は 33 / 83 (39.7%) 例であったが、SD まで含めると 49.3% で、1st line 症例では肝転移非切除症例において、FOLFOX 療法施行後、切除可能であった 2 例を経験した。症例の殆どが高度の進行例であり、縮小効果は高度ではないものの grade4 症例も認めないことから、今後も注意深い観察が必要であるが、比較的安全に施行できる治療法と思われた。現時点では、進行再発大腸癌症例において 1st line 症例に置いては比較的効果が期待できると考えられた。

A. 研究目的

非治癒切除、再発大腸癌症例に対して FOLFOX4 療法を施行し、化学療法の有害事象と、腫瘍縮小効果について検討、今後の大腸癌切除例での術後の FOLFOX 療法の問題点について考察した。

B. 研究方法

2005 年 6 月から 2006 年 8 月までに当科で手術され、術後、FOLFOX 療法を行った大腸癌症例 83 例を、FOLFOX 療法前治療の有り例 37 例（非治癒切除例 20 例、再発例 17 例）、無し例 46 例（非治癒切除例 40 例、CurB 例 6 例）に分け、対象とした。用法・用量は、FOLFOX4 又は 6m のレジメンに従い、抗がん剤投与前に制吐剤（カイトリル 1A + デカドロン 8mg）とカルチコール 1/2A+マグネゾール 1/2A を投与したが、2007 年 9 月以降は投与していない。オキサリプラチンは 85mg/m² とした。5Fu は Baxter LV-5 を使用し、ポート針はインターリンク iv アクセシステム Y サイト付きにて側管投与可能とした。前治療あり例は 2nd 14 例、3rd 10 例、4th 7 例、5th 6 例であった。前治療無し例は結腸 32 例、直腸 14 例であり、前治療有り例では

結腸 21 例、直腸 16 例であった。臨床病理学的事項は大腸癌取り扱い規約（第 6 版）に準じ、対象症例の CT 検査成績より化学療法の腫瘍縮小効果は RECIST ガイドライン、有害事象は NCI-CTC に従った。治療に際しては十分な説明と同意を得て施行した。

C. 研究結果

<有害事象>

重複を含むものの血液毒性として、前治療有り例は、21 / 37 (56.7%) 例であり、その内訳は、Leukopenia (grade1 : 8 例、grade2 : 2 例、grade3 : 2 例)、Neutropenia (grade1 : 5 例、grade2 : 2 例、grade3 : 2 例) であった。anemia (grade2 : 4 例、grade3 : 3 例)、血小板減少 (grade1 : 4 例、grade2 : 1 例)。無し例は、21 / 46 (45.1%) 例であり、内訳は、Leukopenia (grade1 : 14 例、grade3 : 1 例)、Neutropenia (grade1 : 11 例、grade2 : 1 例、grade3 : 1 例)、anemia (grade2 : 1 例、grade3 : 1 例)、血小板減少 (grade1 : 2 例) であった。非血液毒性として前治療有り例は 24 / 37 (67.5%) 例で、内訳は、Anorexia (grade1 : 4 例、grade2 : 8 例、grade3 : 6 例)、Nausea

(grade1: 2例、grade2: 7例)、Diarrea (grade1: 3例、Grade2: 1例)、Fatigue (grade1: 5例、grade2: 11例、grade3: 1例)であった。無し例は23/46(51.5%)例で、内訳はAnorexia (grade1: 9例、grade2: 10例、grade3: 6例)、Nausea (grade1: 3例、grade2: 1例)、Diarrea (grade1: 3例)などであった。血液毒性、非血液性ともにgrade4症例は認めていなかった。神経障害は前治療有り例ではgrade1: 11例、grade2: 2例で投与回数は2~5回であった。無し症例ではgrade1: 21例で、投与回数は2~5回であった。アレルギーは有り症例ではgrade1: 1例、grade2: 2例で投与回数は各々2回と7回であった。無し例ではgrade1: 1例、grade3: 1例で1回と6回であった。

<腫瘍縮小効果>

腫瘍縮小効果は評価例のみ対象として奏効率は83例中33例で39.7%であった。前治療有り例は37例中5例10.1%、無し例は46例中28例で60.8%であった。1st lineでの効果は比較的期待できるものの、腫瘍の増大を抑制する可能性が考えられた。

<FOLF0X4療法後の経過>

無増悪期間(time to progression)において、全体における中央値は158日(30~372日)、MSTは188日(52~725日)であった。前治療有り例は、TTP 118日(30~186日)、MST 98日(30~186日)、死亡例は19例であった。無し例は、TTP 198日(88~372日)、MST 273日(52~725日)、死亡例は1例であった。TTP、MSTともに無し症例が良い傾向にあった。全治療無し症例のうち、手術時H3症例に対し、原発巣切除後FOLF0X4施行後肝転移切除可能例を2例に認めた。又画

像上CRとなり経過観察中の症例が3例認められた。

D. 考察

当科にて非治癒切除、再発大腸癌症例にFOLF0X療法を83例に施行した。FOLF0X療法の有害事象として骨髄抑制、nausea、diarreaは比較的認めやすい副作用と考えられているが、特に末梢神経障害や、アレルギーなどは注意すべき副作用と考えられている。欧米では進行、再発大腸癌に対して、1st lineとしてFOLF0X4療法施行時のgrade 3/4の有害事象はleukopenia 約20%、末梢神経障害約19%と報告されている。本邦においても末梢神経障害についての臨床試験などが行われているが、当院での症例においてgrade3/4を示す有害事象は血液毒性においても低値であり、末梢神経障害は認めなかった。又、grade3症例は前治療有り例で多かったが、前治療においても5FUなど同系統の薬剤を使用している症例が多く、オキザリプラチンと相互の有害事象とも考えられた。使用期間が長くなれば、有害事象の出現は、今後、増加すると考えられ、さらに厳重な観察が必要であるが、現時点では、重度の有害事象は認められておらず、比較的安全に治療が行われていると考えられた。

腫瘍縮小効果において、当院の奏効率は33/83(39.7%)例と低値であった。その理由として当院での症例は前治療有り症例の奏効率が低値であり、当初より高度な遠隔転移や、再発を認めた症例が多かった。さらに、治療開始後、当初の転移病巣に効果が認められていても、新たな再発病巣を認めた症例が多かったためと考えられた。しかし、全治療無し症例のうち、手術時H3症例に対し、原発巣切除後FOLF0X4

施行後肝転移切除可能例を 2 例に認め、1st line での治療効果は比較的期待でき、腫瘍の増大を抑制する可能性も考えられた。今後は更に患者背景など考慮して検討すべきと思われた。

E. 結論

当科での FOLFOX 例は 83 例と少ないものの、有害事象は 2nd line 以降症例は 1st line 症例より Grade3 以上の割合が多い傾向にあった。Grade3 以上の神経障害は認めず、投与回数が多い症例でアレルギーを認めたが、比較的安全に施行できる治療法と思われた。肝転移非切除症例において、FOLFOX 療法施行後、切除可能であった 2 例を経験した。

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

大腸癌肝転移に対する 5FU 肝動注の効果と原発部位の TS、DPD、TP、OPRT 活性に関する研究

分担研究者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター病院長

研究要旨

肝動注は切除不能大腸癌肝転移に対する、安全で有効な治療法である。治療効果予測には 5-FU 代謝酵素、特に DPD, TP が有用である。

A. 研究目的

大腸癌肝転移症例において原発部位の TS、DPD、TP、OPRT の mRNA 発現量を測定、肝動注治療効果予測に有用であるか検討した。

B. 研究方法

1999年1月から2005年9月に、原発部位切除後肝動注療法を施行した同時性、異時性大腸癌肝転移症例、42例を対象。肝動注は 5-FU 1,000-1,500 mg / 1-2 週を投与した。肝動注施行前および動注10回施行ごとの肝転移巣の大きさを CT にて、測定評価した。38例について大腸癌原発部位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 プローブを用いたリアルタイム RT-PCR 法により、TS, DPD, TP, OPRT の mRNA 発現量を定量した。

C. 研究結果

肝動注10回施行の治療成績はCR 6 例、PR 18 例、SD 9 例、PD 9 例で、奏成功率は、57.1%。Overall MST は 29.1ヶ月。MST は pN0 で 50.1ヶ月、pN1-2 で 23.2 ヶ月 ($P=0.011$)、動注試行前 CEA ≤ 50 ng/ml で 36.3ヶ月、CEA > 50 ng/ml で 24.1ヶ月 ($P=0.01$)であった。動注試行前の CEA 上昇患者のうち、26例 (78.8%) で 50% 以上減少した。有害事象は Grade 1 が 8 例 (19.0%) であった。CR+PR 群、SD+PD 群における TS 発現量の発現量は 2.5, 2.4 で有意差はなかった。DPD 発現量は、0.4 と 0.9 (NS)。OPRT 発現量

は、1.7, 1.5 (NS)。TP 発現量は、2.5, 4.2 と SD+PD 群で有意に高かった ($p < 0.05$)。

D. 考察

化学療法における 5FU の感受性は TS、DPD の組み合わせが有用で、TS 低発現、DPD 低発現で予後が有意に良好といわれている⁽⁴⁾。今回の検討では TS は有用でなく、DPD, TP が臨床効果をよく反映した。

E. 結論

肝動注は切除不能大腸癌肝転移に対する、安全で有効な治療法である。MST の予後因子として、原発巣のリンパ節転移と動注前の CEA 値が有用であった。治療効果予測には 5-FU 代謝酵素、特に DPD, TP が有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1, Sameshima S, Horikoshi H, Motegi K, et al. T: Outcomes of hepatic artery infusion therapy for hepatic metastases from colorectal carcinoma after radiological placement of infusion catheters. *Eur J Surg Oncol* 33: 741-745, 2007.

2, Sameshima S, Tomozawa S, Horikoshi H, et al. T: 5-Fluorouracil-related Gene Expression in Hepatic Artery Infusion Treated Patients with Hepatic Metastases from Colorectal Carcinomas *Anticancer Res.* in press.

2. 学会発表

大腸癌肝転移に対する 5FU 肝動注の効果と予後、臨床病理学的検討と TS、DPD、TP、

OPRT 発現 (日本消化器外科学会雑誌・
636・2007)

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 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 平成 15-19 年に当院で切除した大腸癌肝転移 214 例を対象とし、化学療法歴、再切除、同時性他臓器転移、重複癌、高齢(76 歳以上)、原発巣術後補助化学療法歴、の各因子を有する症例の頻度を年次ごとに比較した。化学療法歴を有する頻度、原発巣術後補助化学療法歴を有する頻度は明らかに増加傾向にあり、前者は本研究の症例集積へ影響を及ぼす可能性が示唆された。

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 (mFOLFOX6) vs. 切除単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験』の適格基準では肝転移に対する前治療がないことが必要とされている。最近、前医で術前化学療法を受けている患者や切除不能肝転移に対し化学療法を受け切除可能となった症例の割合が増加し適格基準を満たす症例が減少している印象がある。大腸癌肝転移切除例において、化学療法歴の他、再切除、他臓器転移、等 適格基準に影響する因子の頻度を年次毎に調べ本試験への影響を検討する。

B. 研究方法

1. 平成 15-19 年に当院で切除した大腸癌肝転移 214 例を対象とし、化学療法歴、再切除、同時性他臓器転移、重複癌、高齢(76 歳以上)、原発巣術後補助化学療法歴、の各因子を有する症例の頻度を年次ごとに比較した。

2. 術前に施行された化学療法の治療内容を年次ごとに比較した。

(倫理面への配慮)

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

平成 15-19 各年度の大腸癌肝転移切除数は 45 例、48 例、41 例、34 例、46 例と大きな増減を認めなかった。化学療法歴を有する患者の頻度は平成 15 年から順に 15.6%、14.6%、29.3%、31.8%、37.0%と明らかに上昇していた。異時性肝転移例で原発巣術後補助化学療法歴を有する頻度も 16.2%、27.7%、40.7%、42.9%、62.1%と増加していた。また、肺転移、限局性腹膜転移等の同時性遠隔転移を有する患者の年次ごとの頻度は 4.4%、8.3%、7.3%、2.9%、17.4%と平成 19 年度に高かった。再切除例の年次ごとの頻度は 33.3%、39.6%、26.8%、26.5%、17.4%、重複癌の頻度は 2.2%、8.3%、7.3%、0%、10.9%、高齢者(76 歳以上)の頻度は 11.1%、6.3%、7.3%、14.7%、6.5%とばらつきはあるが増加傾向は認めなかった。

2. 術前に施行された化学療法の内訳：前医で施行された治療の内訳は、平成 15-18 年は UFT 等の経口抗がん剤が最も多く、次いで肝動注、5FU/LV であったが、平成 19 年は FOLFOX が最も多く(4 例)行われていた。当院で施行された治療は、切除不能肝転移に対する治療であり平成 15-16 年は IFL、FOLFIRI、平成 17 年からは mFOLFOX6 が中心に行われ増加傾向にある。

D. 考察

今回、『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

(mFOLFOX6) vs. 切除単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験』の適格基準に関わる因子(化学療法歴、再切除、同時性他臓器転移、重複癌、高齢(76歳以上)、原発巣術後補助化学療法歴)の経時的な頻度の変化を検討したが、化学療法歴を有する患者が増加しつつあることが確認された。

化学療法歴を有する患者は主に3群に大別される。切除の適応を有する患者であるが前医で化学療法を行われていた群、原発巣切除後の前医補助化学療法が肝転移認識後も継続して行われていた群、根治切除不能例に対しIFL、FOLFIRI、FOLFOXを施行し切除可能になった群であり、3群とも増加傾向にある。後者は元々本研究の対象ではないpopulationであり研究への影響は無いと思われる。しかし、前2群は、術前化学療法を行わずに肝切除が先行されたり、転移が判明した時点で術後補助化学療法が終了されていれば本来適格性を有していた群であり症例集積への影響が否定できない。前2群増加の原因については不明であるが、切除可能肝転移に対する術前化学療法のエビデンスが無いにも関わらず、切除不能肝転移でのエビデンスから抗腫瘍効果に期待して手術までの待機期間に化学療法を行っている可能性が高い。ここ数年で大腸癌化学療法は大きく進歩し一般臨床医の化学療法に対する意識も高まっており、切除可能転移に対する実地臨床が徐々に変化している可能性もある。

短期的に有効な対策は無いが、機会を見つけて紹介医に本研究をアピールし協力をお願いしていくつもりである。

E. 結論

大腸癌肝転移切除例において化学療法歴のある患者の割合が最近5年間で増加しており症例集積に影響を与える可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi S, Nagai K, Saito N,

Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Nishimura M, Yoshida J, Kinoshita T. Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(3):186-92.

2) Kobayashi A, Takahashi S, Ishii H, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Satake M, Furuse J, Kinoshita T. Factors predicting survival in advanced T-staged hepatocellular carcinoma patients treated with reduction hepatectomy followed by transcatheter arterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):1019-24.

3) Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Tanizawa Y. Clinical results of extended lymphadenectomy and intraoperative radiotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Hepato-Gastroenterol.* 2007;54(74):564-9.

4) Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Kinoshita T. Pancreas-sparing duodenectomy for duodenal neoplasms including malignancies. *Hepato-Gastroenterol.* 2007;54(75):753-7.

5) Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N. Surgical outcome of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(11):3174-80.

6) Kajiwara M, Fujii S, Takahashi S, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Kinoshita T. Adenocarcinoma of the minor duodenal papilla with intraepithelial spread to the pancreatic duct. *Virchows Arch.* 2007;451(6):1075-81.

7) Mitsunaga S, Hasebe T, Kinoshita T,

- Konishi K, Takahashi S, Gotohda N, Nakagohri T, Ochiai A. Detail histological analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(11):1636-44.
- 8) Kajiwara M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kojima M, Hasebe T, Kinoshita T. Cystic endocrine tumor of the pancreas with an atypical multilocular appearance. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(6):586-9.
- 9) Hasebe T, Konishi M, Iwasaki M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Kinoshita T, Ochiai A. Primary tumor/-vessel tumor/-nodal tumor classification of extrahepatic bile duct carcinoma. *Hum Pathol.* 2007;39:37-48.
- 10) 小西 大、木下 平、中郡聡夫、高橋進一郎、後藤田直人：胆道癌における拡大郭清と術中照射療法 胆と膵 28 臨増号：789-92, 2007
- 肝胆膵外科学会・学術集会 2007.6.7 横浜
- 5) 高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、古瀬純司、石井浩、仲地耕平：肝細胞癌切除後 10 年無再発生存例の検討。第 43 回日本肝癌研究会 2007.6.22 東京
- 6) 高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、杉藤正典、斉藤典男、那須克宏、黒木嘉典：大腸癌肝転移術前診断における MRI 拡散強調画像 (SENSE-DWI) の有用性。第 62 回日本消化器外科学会定期学術集会 2007.7.19 東京
- 7) 高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、古瀬純司、石井浩：腫瘍径 10cm 以上の肝細胞癌に対する肝切除。第 45 回日本癌治療学会ワークショップ 2007.10.25 京都
- 8) 高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、杉藤正典、斉藤典男：大腸癌肝・肺転移に対する積極的切除。第 69 回日本臨床外科学会総会 2007.11.30 横浜
- 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
○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○
2. 学会発表
- 1) 高橋進一郎、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、杉藤正典、斉藤典男、木下平：大腸癌肝転移 新旧ステージングの比較検討。第 107 回日本外科学会定期学術集会 2007.4.13 大阪
 - 2) 北田浩二、高橋進一郎、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、斉藤典男、木下平：グリソン進展を呈した大腸癌肝転移の一例。第 46 回日本消化器画像診断研究会 2007.2.10 東京
 - 3) S. Takahashi, T. Kinoshita, N. Saito, M. Sugitoh, A. Ochiai Assessment of influence of hepatitis B or C virus (HBV or HCV) infection on occurrence of colorectal liver metastasis (CLM). 2007 ASCO Annual Meeting
 - 4) 高橋進一郎、小西代、中郡聡夫、後藤田直人、木下平：粘膜下腫瘍の形態を呈した巨大十二指腸癌の一例。第 19 回日本

下部進行直腸癌術前 chemoradiotherapy 症例の再発例の検討

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 局所再発コントロールのために下部進行直腸癌にたいする術前 chemoradiotherapy を行なってきた。全骨盤腔及び小骨盤腔に総量 42.6Gy を約 4 週間で施行し、Tegaful 坐薬 750mg/day と UFT300mg-400mg/day を併用。23 治療例のうち 4 例の再発症例を検討し、現状の治療効果を考察した。Gr3 の放射線腸炎、N3 転移症例、人工肛門造設後照射例、照射後 CEA 低下不良例といずれもリスク因子を有するものであり、局所治療である照射と全身療法である化学療法のバランスを考えたプロトコルの開発がさらなる成績向上に必要である。

A. 研究目的

下部進行直腸癌の局所再発コントロールと肛門温存を目指して、術前 chemo-radiation を行なってきた。再発例を検討し、現状の治療効果を考察した。

B. 研究方法

術前 chemo-radiation (Neo) は、術前診断で深達 A 以深、生検で粘液癌を除外した下部進行直腸癌 22 例と、肛門温存を目的に Rb の MP 癌を 1 例の 23 例施行。うち再発は 4 例である。術前照射は全骨盤腔及び小骨盤腔に総量 42.6Gy を約 4 週間で施行し、化学療法として Tegaful 坐薬 750mg/day と UFT300mg-400mg/day を併用した。

C. 研究結果

【再発症例提示】症例 1 ; 73 歳、男。ISR 目的の Rb 症例は、Neo 後半より放射線性腸炎併発。Gr3 の下痢および低蛋白血症のため、手術までのインターバルが 51 日あり、Gr2 の治療効果にもかかわらず、術後 515 日に肺転移再発を確認した。症例 2 ; 74 歳、女。術前 A N2 で Neo 施行。術前高分化型腺癌、切除標本では粘液癌で Gr1a。転移リンパ節 11 個 p N3。術後大動脈周囲リンパ節転移。術後 7 ヶ月で死亡。局所再発なし。症例 3 ; 65 歳、男。人工肛門造設後術前照射、ISR 施行。Rba, 全周性 ss, n2 で stage IIIb。6 か月後人工肛門閉鎖も、骨盤内に誘導した結腸全体の狭窄で、イレウスとなり再開腹。骨盤内肉芽に癌細胞

陽性。局所再発。症例 4 ; 50 歳、男。RbP, 全周性, a, n1 stage IIIa。APR 施行、組織学的効果 Gr1a。CEA は照射前 36.9 ng/dl から照射後 28.4ng/dl。術後 162 日目に肝転移再発診断。肝切除術施行した。

D. 考察

Neo から手術までの治療期間および待機期間があるため、局所療法としての治療効果と全身療法としての治療効果を考慮した治療戦略をねる必要がある。

E. 結論

下部進行直腸癌術前 chemoradiotherapy は局所治療である照射と全身療法である化学療法のバランスを考えたプロトコルの開発が更なる成績向上に必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1. 滝口伸浩, 早田浩明

下部進行直腸癌術前 chemoradiotherapy 症例の再発例の検討 (第 62 回日本大腸肛門病学会学術集会 2007 年 11 月、東京) 日本大腸肛門病学会雑誌 (0047-1801)60 巻 9 号 Page791 (2007.09)

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

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腫瘍外科学分野教授

研究要旨 再発高危険群（肝転移切除後）の大腸癌に対する術後の mFOLFOX6 療法を、効果と有害事象の両面より検討している。

A. 研究目的

大腸癌肝転移治癒切除後の患者を対象として、オキサリプラチン併用 5-FU/1-leucovorin 療法（mFOLFOX6）の術後補助化学療法の有用性を、標準治療である肝転移切除単独療法とのランダム化第 II/III 相試験にて検証する。

B. 研究方法

インフォームドコンセントの得られた大腸癌肝転移切除後の患者に対し、術後に mFOLFOX6 療法治療群または手術単独群をランダム化割付し、再発予防効果と副作用について検討する。
（倫理面への配慮）

JCOG データセンターによる中央登録方式で、東京医科歯科大学の患者情報は当院の症例番号により暗号化されている。

C. 研究結果

平成 19 年 12 月 31 日までに 1 例が登録された。治療群に割り付けられた。mFOLFOX6 療法を継続投与中である。

D. 考察

現在のところ登録は 1 例であり、有効性や有害事象については今後の検討が必要である。当該症例については重篤な有害事象はなく治療継続中である。

E. 結論

現在まで、大腸癌肝転移治癒切除後の患者に対する mFOLFOX6 療法は副作用が軽微

で安全である。

F. 健康危険情報

（研究代表者がまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 植竹宏之、杉原健一。久保田哲朗、大村健二編。大腸癌の術後補助化学療法。消化器癌化学療法。南山堂：160-164、2007
- 2) 加藤俊介、植竹宏之、飯田聡、樋口哲郎、石川敏昭、安野正道、榎本雅之、杉原健一。5-FU+1-LV 肝動注が奏功した大腸癌肝転移の 2 例。癌と化学療法 33(12)：1798-1800、2006
- 3) 石川敏昭、植竹宏之、杉原健一。大腸癌の発生から転移までのメカニズム。薬局 28(5)：1855-1860、2007
- 4) 杉原健一。Stage IV 大腸癌の治療方針はどう変わったか。外科治療 96(6)：979-983、2007
- 5) 植竹宏之、石川敏昭、杉原健一。大腸癌化学療法の進歩と限界。日本医師会雑誌 136：535-538、2007
- 6) 植竹宏之、石川敏昭、杉原健一。特集：外科医が知っておきたい抗癌剤の副作用 神経障害とその対策。消化器外科 30(7)：1213-1218、2007
- 7) 植竹宏之、石川敏昭、杉原健一。外科医から見た化学療法時の緊急対応。

医学のあゆみ 222 (13) : 1209-1212、

2007

2. 学会発表

Hiroyuki Uetake, Regina Hiromi Nakamoto, Yanislav Velchev Kolev, Labile Togba Soumaoro, Masamichi Yasuno, Satoru Iida, and Kenichi Sugihara. Positive correlation of angiogenic factors between primary tumor and liver metastasis in human colorectal cancer. Annual meeting of American Association of Cancer Research (AACR), 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得、2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

分担研究報告書

大腸癌肝転移治癒切除後患者を対象とした術後化学療法の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

分担研究者 赤池 信 神奈川県立がんセンター消化器外科部長

研究要旨：同時性、異時性の大腸癌肝転移例で治癒切除が行われた症例に対するオキサリプラチン併用 5-FU/l-leucovorin 療法（mFOLFOX6）の有用性を、標準治療である肝転移切除単独療法とのランダム化第Ⅱ／Ⅲ相試験にて検証する。また、同意対象症例が認められず未登録であるが、今後積極的に本試験を進めることにより補助化学療法としての全身化学療法の臨床的意義を明らかにすることを目標とする。

A. 研究目的

肝以外に転移、再発病変を認めない同時性、異時性の大腸癌肝転移例を対象として、治癒切除後の補助化学療法としてのオキサリプラチン併用5-FU/l-leucovorin療法（mFOLFOX6）の有用性を、標準治療である肝転移切除単独療法とのランダム化第Ⅱ／Ⅲ相試験にて検証する。

B. 研究方法

JCOG0603の実施計画に基づいてランダム割付された治療法を施行する。対象になると考えられる症例に対して手術を施行した後登録する。適格症例であることの確認は以下の所見による。切除された肝転移病変は組織学的に大腸癌の転移であることが診断されている。同時性肝転移の場合は、術前の画像診断にて肝転移以外の他臓器転移が認められず術後の癌遺残度がR0と判断される。原発巣と肝転移を2期的に手術した場合は、肝転移切除後に根治度判定。異時性肝転移の場合は、原発巣に大して根治度Aの手術が行われ肝転移のみで初回再発し、肝転移切除にて遺残なく切除されたと判断されている。肝転移切除時期と術式は規定しない。

A群は手術単独群であり、登録後再発が認められるまで無治療で観察する。

B群は術後補助化学療法群であり、オキサリプラチン併用5-FU/l-leucovorin療

法（mFOLFOX6）をオキサリプラチン 85 mg/m²、l-LV200 mg/m²、5-FU（急速）400 mg/m²、5-FU（持続）2,400 mg/m²で投与し、14日1コースとして12コース施行する。

評価項目としては、primary endpointを無病生存期間（第Ⅲ相部分）、化学療法9コース完遂割合（第Ⅱ相部分）とし、secondary endpointを全生存期間、有害事象発生割合、再発形式とする。

（倫理面への配慮）

説明同意文書を作成し、当施設の倫理委員会にて承認を得た文書にて、登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書にて同意を得た後に登録を行う。

C. 研究結果

当施設でも肝転移に対しては外科的切除を治療方針としている。同意の得られた対象症例が認められないため未登録であるが、今後積極的に本試験を進める方針である。

D. 考察

大腸癌治療としての外科治療、化学療法ともに発展している中で、大腸癌罹患患者数の上昇が認められる近年、転移再発に対する治療成績の向上が大腸癌治療の重要な課題となっている。本試験で対象としている肝転移は、stageⅣとなる最も多い因子であり、且つ原発巣治癒切除

後の初再発部位で最も多くを占める再発形式である。RCTは病態から不可能であるが、肺転移とともに外科的治療が有効なことが示されている。一方、手術以外の治療方法も開発施行されてきており、抗癌剤の肝動注療法、肝動脈塞栓療法、マイクロ波凝固壊死療法、ラジオ波焼灼療法などの局所療法がそれらであるが、切除以上の成績は証明されていない。肝転移に対する切除は有効ではあるが残肝再発が多いことも明らかであり、肺再発などの残肝以外の再発も多いことが満足とは言えない治療成績の原因となっている。現在まで、肝転移切除後の補助療法についてはいくつかの肝動注療法と全身化学療法に関する比較試験が行われているが結論は出ていない。そこで補助療法としての全身化学療法の有用性を検証すべく本試験が計画され、化学療法としてはmFOLFOX 6療法が採用された。これは欧米でのstage IIIに対する術後補助化学療法と切除不能IV期に対する臨床試験の結果から有効とされており、FOLFOX 4療法とその変法であるmFOLFOX 6療法には有効性に差は認めないとされている。

本試験において、II相での安全性、耐用性の確認とIII相での有効性が示されれば、肝転移治療切除後の標準治療としてのmFOLFOX 6療法が提示されることになり臨床上重要であると考えられる。

E. 結論

大腸癌肝転移症例における標準治療の確立を目的とした多施設共同臨床試験 JCOG0603の施行は臨床上意義深いと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Manabu Shiozawa, Makoto Akaike, Roppei Yamada, Teni Godai, Naoto Yamamoto, Hiroshige Saito, Yukio Sugimasa, Shoji Takemiya, Yasushi Rino, Toshio Imada: Clinicopathological Features of Skip Metastasis in

Colorectal

Cancer. Hepato-Gastroenterology 54:81-84, 2007.

Manabu Shiozawa, Makoto Akaike, Roppei Yamada, Teni Godai, Naoto Yamamoto, Hiroshige Saito, Yukio Sugimasa, Shoji Takemiya, Yasushi Rino, Toshio Imada: Lateral Lymph Node Dissection for Lower Rectal Cancer. Hepato-Gastroenterology 54:1066-1070, 2007.

土田知史, 塩澤学, 菅野伸洋, 森永聡一郎, 赤池信, 杉政征夫, 武宮省治, 亀田陽一, 利野靖, 今田敏夫: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. 癌の臨床 53(8):519-523, 2007.

塩澤学, 土田知史, 菅野伸洋, 森永聡一郎, 赤池信, 杉政征夫: 大腸癌における他臓器重複癌の検討. 日本消化器外科学会誌 40(9):1557-1564, 2007.

赤池信, 山本裕司, 高橋誠, 白石龍二, 松川博史, 牧野達郎, 鈴木弘治, 田村功, 小澤幸弘, 利野靖: 進行再発大腸癌に対するCPT-11併用5FU/1-LV療法の検討. 横浜医学 58:487-492, 2007.

Norio Yukawa, Takaki Yoshikawa, Makoto Akaike, Yukio Sugimasa, Yasushi Rino, Munetaka Masuda, Toshio Imada: Impact of Plasma Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 on Long-Term Survival in Patients with Colorectal Cancer. Oncology 72:205-208, 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし