

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准教授

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。現在無作為試験を開始し症例の集積中である。

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。その結果、安全に施行できることが確認され、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。2007 年 4 月より症例登録が開始され、現在、症例の集積中である。

(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、症例の集積中であり、比較検討は行っていないが、化学療法群に重篤な有害事象はみられていない。

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いる。また肝切除後の補助療法と手術療法単独の精度の高い比較試験の研究報告はなく、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。まだ登録症例数が少なく、積極的な登録、集積が必要であ

る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 山岸茂, 藤井正一, 縦山将士, 永野靖彦, 大田貢由, 市川靖史, 國崎主税, 池秀之, 大木繁男, 嶋田紘:【直腸癌に対する腹腔鏡手術の問題点】直腸癌に対する腹腔鏡手術における縫合不全の危険因子-縫合器、吻合器とその操作を中心に-. 癌の臨床 第 53 巻 131-136  
2007 年

2) 成井一隆, 渡會伸治, 清水哲也, 大田貢由, 市川靖史, 山岸茂, 藤井正一, 大木繁男, 嶋田紘:大腸癌手術における Surgical site infection (SSI) 予防のための創縁保護用ドレープの有用性. 日本外科感染症学会雑誌 第 4 巻 303-307  
2007 年

2. 学会発表

1) 藤井正一, 諏訪宏和, 山岸茂, 長田俊一, 大田貢由, 市川靖史, 國崎主税, 大木繁男, 嶋田紘:腹腔鏡下前方切除術における新しい腸管洗浄切離法 Extracorporeal HALS:E-HALS 法. 第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、2007 年

- 2) 藤井正一, 山岸茂, 大田貢由, 長田俊一, 山本直人, 市川靖史, 國崎主税, 大木繁男, 嶋田紘:直腸癌に対する腹腔鏡手術の手技の工夫腸管吊上げ法と E-HALS 法. 第 62 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2007 年
- 3) 藤井正一、山岸茂, 大田貢由, 市川靖史, 國崎主税, 大木繁男, 嶋田紘:進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術の現状と展望. 第 62 回日本消化器外科学会総会、東京、2007 年
- 4) 藤井正一、山岸茂, 大田貢由, 市川靖史, 國崎主税, 嶋田紘:ローテーション外科医に対する鏡視下大腸切除術の教育. 第 107 回日本外科学会定期学術集会、大阪、2007 年
- 5) 藤井正一、山岸茂、大田貢由\*、市川靖史、國崎主税、嶋田紘:腹腔鏡下前方切除術における腸管洗浄切離法の工夫. 第 20 回日本内視鏡外科学会総会、仙台、2007 年
- 6) 長田俊一, 大田貢由, 市川靖史, 山岸茂, 藤井正一, 大木繁男, 嶋田紘:大腸癌再発診断における PET/CT の有用性 PET 単独との比較. 第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、2007 年
- 10) 永野靖彦、田中邦哉, 山岸茂, 松尾憲一, 大田貢由, 藤井正一, 遠藤格, 國崎主税, 渡会伸治, 嶋田紘:大腸癌肝肺転移切除症例の検討. 第 69 回日本臨床外科学会総会、横浜、2007 年
- 11) 長田俊一、大田貢由, 市川靖史, 山岸茂, 藤井正一, 大木繁男, 渡会伸治, 嶋田紘:大腸癌術前および再発診断における PET/CT の有用性. 第 45 回日本癌治療学会総会、京都、2007 年
- 12) 長田俊一、市川靖史, 大田貢由, 野尻和典, 山岸茂, 藤井正一, 大木繁男, 山田滋, 嶋田紘:切除不能・再発大腸癌に対する治療法の選択効果と QOL を考慮して 直腸癌局所再発に対する炭素線治療と全身化学療法との併用. 第 62 回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2007 年
- 13) 野尻和典, 永野靖彦, 田中邦哉, 山岸茂, 松尾憲一, 大田貢由, 藤井正一, 遠藤格, 國崎主税, 渡会伸治, 嶋田紘:高齢者(75 歳以上)大腸癌肝転移症例に対する外科治療(非切除例も含めた検討). 第 32 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2007 年
- 14) 市川靖史, 大田貢由, 野尻和典, 山岸茂, 藤井正一, 大木繁男, 山田滋, 辻井博彦, 嶋田紘:直腸癌局所再発に対する重粒子線および化学療法の有効性. 第 62 回日本消化器外科学会総会、東京、2007 年
- 15) 諏訪宏和, 永野靖彦, 佐藤勉, 山岸茂, 藤井正一, 國崎主税, 松尾憲一, 大田貢由, 田中邦哉, 渡会伸治, 嶋田紘:高齢者(80 歳以上)の大腸癌肝転移症例の検討. 第 107 回日本外科学会定期学術集会、大阪、2007 年
- 16) 山田美千代, 市川靖史, 初山信義, 山岸茂, 大田貢由, 藤井正一, 田中邦哉, 渡会伸治, 嶋田紘:大腸癌肝転移における予測因子としての Amphiregulin. 第 107 回日本外科学会定期学術集会、大阪、2007 年
- 17) 山岸茂, 藤井正一, 山口直孝, 樺山将士, 永野靖彦, 大田貢由, 市川靖史, 國崎主税, 池秀之, 大木繁男, 嶋田紘:組織中 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)、Thymidine phosphorylase (TP) 酵素活性は Stage II 大腸癌の再発規定因子か?. 第 107 回日本外科学会定期学術集会、大阪、2007 年
- 18) 市川靖史, 大田貢由, 池秀之, 野尻和典, 成井一隆, 山岸茂, 藤井正一, 大木繁男, 山田滋, 辻井博彦, 嶋田紘:直腸癌骨盤内再発の治療戦略切除術の限界と炭素線治療の可能性. 第 107 回日本外科学会定期学術集会、大阪、2007 年

- 19) 大田貢由、市川靖史、田中邦哉、藤井正一、山岸茂、大木繁男、嶋田紘：  
Stage IV 大腸癌に対する FOLFOX、  
chrono-HAI 併用術前化学療法の  
feasibility. 第 62 回日本大腸肛門病  
学会学術集会、東京、2007 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

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

大腸癌肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

分担研究者 瀧井康公 新潟県立がんセンター新潟病院 外科部長

研究要旨 根治切除不可能な大腸癌肝転移に対する治療として、最近の新規抗癌剤治療により、根治治療がどこまで可能であったかを検討した。

A. 研究目的

根治切除不可能な大腸癌肝転移に対する治療成績を検討し今後の治療方針の一助とする。

B. 研究方法

当科で経験した根治切除不能肝転移症例(倫理面への配慮)

個人名が同定されないように、匿名化されたデータベースから検討した。

C. 研究結果

多発肝転移に対する術前抗癌剤治療として、対象をいくつかに分類して考えている。#1原発巣の切除前から抗癌剤治療を行い、原発巣と転移巣の切除を考慮する場合。#2原発巣を切除した後、切除不可能例に対して根治切除可能となるまで抗癌剤を行う場合。#3切除が困難であるが根治切除の可能性のある場合に腫瘍の縮小や、微小病変の消滅を目標として抗癌剤治療を行う場合。#4根治切除が可能な場合に、切除後の再発率を抑制する目的で術前抗癌剤治療を行う場合に分類している。現在の強力な全身投与抗癌剤が登場するまでは、当科では主に肝動注によるWHF療法を中心に行ってきた。根治切除不可能な肝転移症例52例に対し施行し、根治切除が行えたのは3例のみであった。現在はこれ以上の根治切除率、延命効果を期待し、全身投与抗癌剤を適応している。まず、#1の症例に対するIRIS(CPT-11/TS-1)療法の治療効果を、新潟大腸

癌抗癌剤治療研究会にて2005年9月から、phase II の臨床試験として行っている。現在13例が登録され、現時点で評価可能な9例のうち、肝転移(CR1例、PR4例、SD2例、PD2例)および原発巣(PR3例、SD4例、PD1例、NE1例)の奏効例を経験している。術前化学療法による手術延期や重篤な有害事象の発現はなく、また2例は根治B切除も可能となった。この臨床試験の対象症例は、原発巣による腸閉塞の無い症例であり、腸閉塞症状がある場合は原発巣を切除の後、#2 & #3 の適応症例となる。これらに対しては、mFOLFOX6を1st line として治療を行っており、現在まで4例に投与を行った。このうちの1例は、mFOLFOX6 からFOLFIRI 療法へ移行して1年後に根治切除が可能となった。現在はこれにAVASTIN を追加した治療を1st line として開始し、その第1例目の症例が根治切除可能となった。当科では、#4 の場合には現在は術前の抗癌剤投与を行っておらず、切除後の補助化学療法の臨床試験の対象としている。

E. 結論

以前であればほとんど根治治療の見込みの無かった症例の中に、現在の強力な全身投与抗癌剤治療を行うことによって根治治療の可能性が出てきたことが確認され、今後この根治切除の症例を増やしていく方策を検討してゆきたい。

F. 研究発表

## 1. 論文発表

無し

## 2. 学会発表

- 1) 岩谷昭、瀧井康公: 大腸sm癌切除症例の検討。第66回大腸癌研究会, 2007, 大宮
- 2) 瀧井康公、山崎俊幸、谷達夫、船越和博、太田宏信、飯合恒夫、丸山聡、酒井靖夫、須田武保、大竹雅広、古川浩一、岡本春彦、岡田貴幸、西村淳、長谷川潤、小山覚、高井和江、塚田裕子、赤澤宏平、島山勝義: 進行・再発大腸癌に対する2nd lineとしてのTS-1/CPT-11併用(IRIS)療法の第I/II相臨床試験(NCCSG-01)。第20回関越UFT研究会, 2007, 大宮
- 3) 川原聖佳子、瀧井康公、神林智寿子、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、佐藤信昭、梨本篤、田中乙雄: 大腸癌手術におけるドレーン留置についての検討。第107回日本外科学会, 2007, 大阪
- 4) 瀧井康公、川原聖佳子、神林智寿子、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、佐藤信昭、梨本篤、田中乙雄: 大腸癌患者における腹腔洗浄細胞診の意義と腹膜播種症例に対する外科的切除の成績, 第107回日本外科学会, 2007, 大阪
- 5) 亀山仁史、瀧井康公、船越和博: 放射線化学療法が奏効した肛門管扁平上皮癌の3例, 第67回大腸癌研究会, 2007, 神戸
- 6) 瀧井康公、岩谷昭、堀亮太、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、梨本篤、田中乙雄: 当科における大腸癌根治腸切除後再発例の検討, 第62回日本消化器外科学会, 2007, 東京
- 7) 岩谷昭、瀧井康公、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、梨本篤、田中乙雄: 大腸癌における血清p53抗体の有用性, 第62回日本消化器外科学会, 2007, 東京
- 8) 谷達夫、瀧井康公、太田宏信、古川浩一、酒井靖夫、須田武保、岡本春彦、山崎俊幸、赤澤宏平、島山勝義: 高度進行大腸癌に対するTS-1/CPT-11併用術前化学療法の検(NCCSG-02): 第45回日本癌治療学会, 2007, 京都
- 9) 丸山聡、瀧井康公、山崎俊幸、古川浩一、酒井靖夫、須田武保、岡本春彦、飯合恒夫、赤澤宏平、島山勝義: 術前リンパ節転移陽性大腸癌に対するTS-1/CPT-11併用術前化学療法の検討(NCCSG-03), 第45回日本癌治療学会, 2007, 京都
- 10) 瀧井康公、山崎俊幸、谷達夫、船越和博、太田宏信、飯合恒夫、丸山聡、酒井靖夫、須田武保、大竹雅広、古川浩一、岡本春彦、岡田貴幸、西村淳、長谷川潤、小山覚、高井和江、塚田裕子、赤澤宏平、島山勝義: 進行・再発大腸癌に対する2nd lineとしてのTS-1/CPT-11併用療法の第I/II相臨床試験(NCCSG-01), 第45回日本癌治療学会, 2007, 京都
- 11) 亀山仁史、瀧井康公、奥田澄夫、神林智寿子、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、佐藤信昭、梨本篤、田中乙雄: UFT/Leucovorin経口内服療法でCRが得られた再発大腸癌の3例, 第45回日本癌治療学会, 2007, 京都
- 12) 川原聖佳子、瀧井康公、島山勝義: 大腸癌手術後感染症とドレーン留置期間についての検討, 第62回日本大腸肛門病学会, 2007, 東京
- 13) 瀧井康公、亀山仁史: 当院の直腸癌手術における神経温存のコツとその成績, 第62回日本大腸肛門病学会, 2007, 東京
- 14) 岩谷昭、瀧井康公: 大腸sm癌外科切除後、再発症例の検討, 第62回日本大腸肛門病学会, 2007, 東京
- 15) 亀山仁史、瀧井康公、奥田澄夫: 直腸癌側方郭清例の検討, 第62回日本大腸肛門病学会, 2007, 東京
- 16) 瀧井康公、亀山仁史、奥田澄夫: 大腸癌術後感染症減少のための対策とその効果, 第69回日本臨床外科学会, 2007, 横浜

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| 17) 亀山仁史、瀧井康公、奥田澄夫:直腸癌側方郭清症例の検討, 第69回日本臨床外科学会, 2007, 横浜      | 無し<br>2. 実用新案登録<br>無し |
| 18) 奥田澄夫、亀山仁史、瀧井康公:切除し得た転移性大腸癌5症例の検討, 第69回日本臨床外科学会, 2007, 横浜 | 3. その他<br>無し          |

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）分担報告書

「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. 手術単独によるランダム化Ⅱ／Ⅲ相試験」に関する研究

分担研究者 山田哲司 石川県立中央病院病院長

研究要旨 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Ⅱ／Ⅲ相試験で検証する。無病生存期間、9コース完遂割合、全生存期間、有害事象、再発形式などに検討する。現在までに当院での登録はないが、国立がんセンター中央病院で肝切除を受けた患者に mFOLFOX6 療法を行い、肝再発を来した。この症例に対し、アバスタチン+mFOLFOX6 療法を行っている。

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Ⅱ／Ⅲ相試験で検証する。

B. 研究方法

原発巣と肝転移に対し、治癒切除が行われている大腸癌患者を対象とし、mFOLFOX6 投与群と手術単独群の2群に中央登録によるランダム化割付を行う。mFOLFOX6 投与群に割り付けられれば、12クール投与する。

なお本臨床試験への参加をお願いする際には、患者さんの人権への配慮や研究へのインフォームドコンセントについて、事前に十二分な配慮を行なっている。大腸癌の肝転移切除後に本臨床試験の対象と考えられた患者に対して、本試験を詳しく説明するため、説明文章を渡し、書面での同意を得ている。

当然のことながら、個人情報を守られること、本研究からの離脱も自由であることを話し、強制がないように十分な注意を払っている。

C. 研究結果

この研究が始まって以来、石川県立中央病院で

は登録はないが、国立がんセンター中央病院で肝切除を受けた患者に mFOLFOX6 療法を行い、肝再発を来した。この症例に対し、アバスタチン+mFOLFOX6 療法を行っている。引き続きこの臨床試験への参加をお願いしている。

D. 考察

現在研究継続中であり、本研究の primary endpoint である無病生存期間や9コース完遂割合、secondary endpoint である全生存期間、有害事象、再発形式についての結果は不明である。さらに症例を集積したうえで、結論を出したい。

E. 結論

いまだ研究継続中であり、結論はでていない。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

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。



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.手術単独によるランダム化比較試験Ⅱ/Ⅲ相試験に関する研究

分担研究者 静岡県立静岡がんセンター大腸外科 医長 石井正之

研究要旨 化学療法施行後の肝切除の安全性を検討した。肝切除単独の患者群と比較して同等の安全性を保ちながら肝切除が施行できると考えられた。

A. 研究目的

肝転移に対して肝切除を行った後の残肝再発は約30-60%の患者に認められる。一方5-fluorouracil (FU)とIrinotecan (IRI)またはOxaliplatin (OX)との併用療法は脂肪性肝炎や血管障害などの肝障害を併発することが報告されている。肝切除後に補助療法を行うことで残肝再発に対しての再肝切除が不可能となる、あるいは合併症が増加する危険性が考えられる。当院にてFU/IRIまたはFU/OX併用療法後の肝切除の安全性を検討した。

B. 研究方法

H14年9月～H16年12月に大腸癌肝転移巣が切除された128件のうち、肝炎ウイルス陰性、術前にFU/IRIまたはFU/OXが施行された13件 (A群)と化療歴のない61件 (B群)を対象とした。

(倫理面への配慮)

通常診療に伴うretrospectiveな研究であり、倫理面に問題を認めない。

C. 研究結果

【結果】A群は初診時全例切除不能、IRI/FU 8例、OX/FU 4例、化療期間中央値248日(95-688)、最終投薬日から手術までの期間中央値37日。A/B群：年齢(歳): 65/64, BMI: 22/22, ASA score: 2/2. 術前ICG値: 19/11(p=0.004), 肝転移個数:

2/1(p=0.001), 肝病変最大径(mm): 23/30, 切除肝亜区域数(部切は0): 2(0-4)/2(0-6), 原発巣合併切除率(%): 25/36であった。手術時間(分): 380/371, 出血量(ml): 846/691, 輸血施行率(%): 33/20, 術後合併症率(%): 17/28, 術後在院日数: 12/13.

D. 考察

FU/IRIまたはFU/OX併用療法後の肝切除は、肝切除単独と比較して、術前ICG高値や肝転移個数が多いなど条件が悪く、出血量や輸血の頻度が高いが、在院日数の延長を認めず、比較的安全に施行できると思われた

E. 結論

FU/IRIまたはFU/OX併用療法後の肝切除は、肝切除単独と比較して、在院日数の延長を認めず、比較的安全に施行できると思われた

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 最相晋輔、齊藤修治、吉田剛、石井正之、山口茂樹、森田浩文、前田敦行、古川敬芳. FDG-PET/CTにて大動脈周囲リンパ節偽陽性を示した進行・再発直腸癌の2切除例. 日本消化器外科学会誌. 40. 683-688. 2007
- 2) 間浩之、山口茂樹、赤本伸太郎、富岡寛行、絹笠祐介、齊藤修治、石井正之、森田浩文. 直

腸癌術前の機械的腸管前処置の違いによる創  
感染・縫合不全の比較検討. 日本大腸肛門病  
学会雑誌. 60. 385-391. 2007

- 3) 齊藤修治、山口茂樹、石井正之、絹笠祐介、  
赤本伸太郎、奥本龍夫、富岡寛行、間浩之、  
川崎誠一、小島隆司. 腹腔鏡下大腸癌手術の現  
状と短期成績. 癌の臨床. 53. 729-732. 2007

2. 学会発表

なし

(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

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

大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/ル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. 手術単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験

分担研究者 山口高史、小泉欣也 独立行政法人国立病院機構 京都医療センター外科

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/ル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. 手術単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験(JCOG0603) の参加1施設として症例を登録している。平成19年6月18日に当院の倫理委員会で承認され、平成19年中に1例の登録を行った。術後補助化学療法群に割り付けられ、現在順調にmFOLFOX6を施行中であり、8コース終了している。本研究の重要性は非常に高く、数多くはない適格症例に対してできるだけ参加して頂けるよう努力し、今後も同様に継続していく予定である。

A. 研究目的

多施設共同研究である、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/ル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. 手術単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験(JCOG0603)の参加1施設として症例を登録している。

B. 研究方法

JCOG0603研究実施計画書に基づき、適格症例に対して全例研究への参加を依頼することを原則としている。肝転移に対する現在の標準治療は手術単独であること、その上で再発予防のため化学療法をするのであればmFOLFOX6などの強力な治療が必要であり、5FU/LVやそれに準ずる内服治療では不十分で当科では行わない方針であることを説明している。

(倫理面への配慮)

患者さんには上記の内容、当科の方針を十分に説明して理解していただき、信頼関係を構築した上で同意を頂くよう心がけている。

C. 研究結果

平成19年6月18日に当院の倫理委員会で承認され、平成19年中に1例の登録を行った(11月1日に第1例目の登録)。術後補助

化学療法群に割り付けられ、現在順調にmFOLFOX6を施行中であり、8コース終了している。

D. 考察

倫理委員会で承認されてからの平成19年度後半は、肝転移単独での手術適応例が少なかったため、適格症例1例、登録1例という状況であった。患者さんに本研究の内容をご理解頂くのは容易ではないが、当科としての方針を説明し同意を得るよう努力している。

E. 結論

本研究の重要性は非常に高く、数多くはない適格症例に対しては、できるだけ参加して頂けるようにして、今後も同様に継続していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.学会発表

小木曾聡、山口高史ほか：若手外科医の執刀による腹腔鏡下大腸切除術の安全性の検討. 日本外科学会雑誌 108巻臨時増刊号(2). P716 2007

山口高史、小泉欣也ほか：肛門管腺癌、

鼠径リンパ節転移にて腹腔鏡下直腸切断術  
＋鼠径リンパ節郭清を施行した1例. 第67  
回大腸癌研究会抄録集 p58 2007

山口高史、坂井義治、小泉欣也ほか：  
横行結腸癌に対する腹腔鏡手術の現況・リ  
ンパ節郭清について. 日本消化器外科学会  
雑誌 40巻7号p1401 2007

畑啓昭、山口高史ほか： 腹腔鏡下大  
腸切除術における周術期の抗菌薬投与のスタ  
ンダードを求めて. 日本外科感染症学会  
雑誌 4巻suppl. p470 2007

小木曾聡、山口高史ほか：直腸癌腹腔  
鏡下手術における視野展開法. 日本内視鏡  
外科学会雑誌 12巻7号 p234 2007

片山宏、山口高史ほか：横行結腸癌に  
対する腹腔鏡手術の現況・リンパ節郭清に  
ついて. 日本内視鏡外科学会雑誌 12巻7  
号 p338 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 大植 雅之 大阪府立成人病センター消化器外科 副部長

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-ロイコポリンとオキサリプラチン併用補助化学療法(mFOLFOX6)の意義を、手術単独群とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験により研究中である。

A. 研究目的

大腸癌肝転移切除後の補助化学療法(mFOLFOX6)の臨床的意義について多施設共同のランダム化試験で検証する。

B. 研究方法

大腸癌肝転移治癒切除後の患者を対象として、FOLFOX6の有用性を、標準治療である手術単独療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験で検証する。

Primary endpoint：第Ⅲ相部分：無病生存期間，第Ⅱ相部分：9コース完遂割合。

Secondary endpoint：第Ⅱ/Ⅲ相部分共通：全生存期間，有害事象，再発形式。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコールは研究班で十分に検討された後、JCOG臨床試験検査審査印会で承認を受け、さらに平成19年7月3日院内倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

平成20年2月4日現在で、27例の登録が終了した。当施設からは、2例を登録している。

D. 考察

現段階では、安全に研究が継続できているが、今後さらなる症例集積が必要である。

E. 結論

本臨床試験のプロトコールを院内倫理委員会での承認を得たのち、試験を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

F. 研究発表

1. 論文発表

○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: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. Arch Surg. 2007 Jul;142(7):657-61.

○Korekane H, Tsuji S, Noura S, Ohue M, Sasaki Y, Imaoka S, Miyamoto Y. Novel fucogangliosides found in human colon adenocarcinoma tissues by means of glycomic analysis.

Anal Biochem. 2007 May 1;364(1):37-50.

○Seki Y, Ohue M, Sekimoto M, Takiguchi S, Takemasa I, Ikeda M, Yamamoto H, Monden M.

Evaluation of the technical difficulty performing laparoscopic resection of a rectosigmoid carcinoma: visceral fat reflects technical difficulty more accurately than body mass index. Surg Endosc. 2007 Jun;21(6):929-34..

○Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Yasui

M, Danno K, Fujie Y, Kitani K, Seki Y, Hata T, Shingai T, Takemasa I, Ikenaga M, Yamamoto H, Ohue M, Monden M. Total splenic vein thrombosis after laparoscopic splenectomy: a possible candidate for treatment. Am J Surg. 2007 Jan;193(1):21-5.

○Hata T, Ikeda M, Ikenaga M, Yasui M, Shingai T, Yamamoto H, Ohue M, Sekimoto M, Hoshida Y, Aozasa K, Monden M. Castleman's disease of the rectum: report of a case. Dis Colon Rectum. 2007 Mar;50(3):389-94. Review.

○Korekane H, Shida K, Murata K, Ohue M, Sasaki Y, Imaoka S, Miyamoto Y. Evaluation of laser microdissection as a tool in cancer glycomic studies. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Jan 19;352(3):579-86.

○大植雅之、東山聖彦、尾田一之、能浦真吾、岡見次朗、前田純、矢野雅彦、児玉憲、石川治、今岡真義. 肺転移を伴うStage IV 大腸癌の治療方針. 外科治療 96(6) 2007、992-998.

○大植雅之、能浦真吾. 下部直腸癌に対する内肛門括約筋部分切除術. 機能温存のための大腸外科治療. 森武生監集. 中山書店. 135-136, 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に対する FOLFOX の効果の検討

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 大腸癌肝転移に対する FOLFOX の効果を、国内で行われた FOLFOX の多施設試験（SWIFT）の結果から検討した。肝転移に対する縮小効果は、国内でも EORTC40983 などの海外試験と同じぐらいの効果が期待できる。

A. 研究目的

海外で報告される大腸がん肝転移症例に対する FOLFOX 療法の効果が、国内でも同様かどうか検討する。

B. 研究方法

転移性大腸がんに対して、FOLFOX の有効性と安全性を確認する目的で行われた国内の多施設臨床試験（SWIFT1&2）の結果から、肝転移に対する縮小効果を検討した。

（倫理面への配慮）

各施設院内 IRB の承認を得た。

C. 研究結果

FOLFOX が行われた 113 例中、肝転移が測定可能病変である症例は 75 例であった。化学療法前の肝転移で最も大きい転移を選択し、化学療法前の最大径と化学療法後の最少径を比較した。化学療法前の最大径の中央値の平均は 46.7mm(10-162mm)、化学療法後は 29.0mm(0-105mm)であった。

D. 考察

海外で行われた切除可能肝転移に対する術前術後に FOLFOX を行う EORTC40983 試験（N=182）では、化学療法前の肝転移の長径の和は 45mm(5-255mm)であり、化学療法後は 30mm(0-230mm)であった。測定対象が異なるものの、FOLFOX による肝転移の縮小効果は大差ないと考えられる。

E. 結論

国内で行われる FOLFOX は、大腸癌肝転移に対して、海外と同じ程度の縮小効果がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

H.Mishima et al : Multicenter Phase II Study of Irinotecan Plus Bolus Fluorouracil / l-Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. Anticancer Research 27: 1003-1008, 2007

三嶋秀行：外科医にとって必要な大腸癌化学療法、臨床外科 62 (5) ; 647-652, 2007

2. 学会発表

H.Mishima et al ; Multicenter phase II study of FOLFIRI with reduced starting dose of irinotecan in metastatic CRC patients with homozygous for UGT1A1\*28 (FLIGHT1 & FLIGHT2) #362 ASCO GI symposium 2008

研究要旨：大腸癌肝転移治癒切除術後の患者を対象として、mFOLFOX6療法の術後補助療法の有用性を、標準治療である肝転移切除術単独療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験にて検討している。

A. 研究目的

大腸癌肝転移治癒切除術後の抗癌剤投与が、再発予防に寄与するか否か証明されていない。そこで今回はmFOLFOX6療法の有用性を証明するために、肝転移切除術単独療法を対照群として、効果の同等性と、有害事象の両面から比較検討する。

B. 研究方法

インホームドコンセントの得られたの症例を対象とし、術後mFOLFOX6療法又は肝転移切除術単独療法をランダム化割付を行い、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、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2例が登録された。対象症例は4例認めたが、本研究参加の同意が得られた症例は2例であった。登録した2例は、試験継続中である。同意を得ることが出来なかった理由は肝転移切除術単独療法を希望した1例と、mFOLFOX6療法を希望した1例であった。

考察

大腸癌肝転移切除術の再発率は高く、再発率を減少させることが重要である。しかし現在のところ大腸癌肝転移切除術後補助療法の有用性は証明されておらず、本研究の意義は高い。今回の結果より同意を取得することが困難であることが明らかとなったが、今後も現状を十分説明することにより、研究参加を求めていく必要がある。

D. 結論

現段階では、大腸癌肝転移治癒切除術後症例に対する補助療法において、治療を中止する有害事象も認めておらず、研究継続可能と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

E. 知的財産権の出願・登録右状況(予定を含む)

- |  |      |
|--|------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 特許取得</li><li>2. 実用新案登録</li><li>3. その他</li></ol> | } 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 修 関西労災病院 外科副部長

研究要旨：大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関するランダム化比較試験(JCOG0603)に共同研究参加施設として参加している。当施設にて登録可能となった昨秋より現在のところ症例登録はない。今後本試験登録の促進を図り、登録症例の予後等について追跡調査予定である。

A. 研究目的

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関するランダム化比較試験(JCOG0603)に共同研究参加施設として参加し、プロトコール治療を行い、大腸癌肝転移切除術後の補助化学療法の意義を検証するためのデータを得ることを目的とした。

B. 研究方法

当院での大腸癌肝転移術後症例において、JCOG0603のプロトコールに定められたエントリー基準に従って術後に症例を選択し(Informed Consentのもと)、プロトコール通りにA,B2群にランダム割付を行い、それぞれプロトコール通りに化学療法もしくは経過観察を行なう。検査などもプロトコール通りに決定し、遂行する。登録症例について有害事象、予後などの調査を行う。研究方法の詳細はプロトコール通りである。

C. 研究結果

当施設にて登録可能となった昨秋より現在のところ症例登録はない

D. 考察

現時点で特に本研究の継続には問題は無く、今後、症例登録ならびに予後などのデータの蓄積を待って考察を行っていく予定である。

E. 結論

症例登録を進め、予後等の追跡調査を行っていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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 棚田 稔 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

研究要旨

大腸がん肝転移切除後補助療法に関する研究において JCOG0603 に 3 例登録した。

A. 研究目的

大腸癌肝転移治療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

JCOG0603の実施計画に基づいて、大腸癌肝転移切除後A群：手術単独群、B群：術後補助化学療法群 (mFOLFOX6 2週 1 コース×12コース) に無作為に割り付ける。

(倫理面への配慮)

当施設の倫理委員会にて承認を得た説明同意文章にて、患者本人に十分な説明を行い登録を行った。

C. 研究結果

2007年度に3例を登録した。

A群：手術単独群は2例、B群：術後補助化学療法群 (mFOLFOX6 2週 1 コース×12コース) は1例であった。

D. 考察

B群：術後補助化学療法群の1例は、現在2コース目を行っているが、重篤な有害事象は認めていない。

本試験により、肝切除後の補助化学療法の有用性が検証できる。

E. 結論

A群、B群とも順調に登録がおこなわれた。

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

1、Unusual Abscesses Associated with Colon Cancer : Report of Three Cases. (Acta Med. Okayama, 61:107-113, 2007)

2. 学会発表

1、MP大腸癌の適切な手術術式の検討 (第66回大腸癌研究会)

2、EMR後に追加手術を施行した大腸がん症例の検討 (第67回大腸癌研究会)

3、リンパ節転移陰性大腸癌治療切除後のフォローアップについての検討 (第45回日本癌治療学会総会)

4、同一クリニカルパスによる開腹および腹腔鏡補助下大腸切除術の運用 (第69回日本臨床外科学会総会)

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

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 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(mFOLFOX6)と手術単独療法との多施設共同ランダム化比較試験を遂行中である。現在、1例を登録し、術後の補助療法を終了した。mFOLFOX6 9 および 10 投目にアレルギー反応を起こし、11 投以降は L-OHP を抜いて施行した。当施設では、大腸癌肝切除後に肝動注単独と肝動注に生化学的抗腫瘍剤アンチネオプラストン (AN) の全身投与を付加するランダム化第Ⅱ相試験では、最終登録後 3 年半観察し、AN 群の全生存期間は良好である。

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(mFOLFOX6)の有効性を検討する。

2. 教室のランダム化第Ⅱ相試験

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)

B 群：手術単独

2. 教室のランダム化第Ⅱ相試験

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

### 1. 多施設ランダム化比較試験

現在まで、1例を登録し、術後の補助療法を終了した。mFOLFOX6の9および10投目にアレルギー反応を起こし、11投以降はL-OHPを抜いて施行した。術後6か月を経過したが、再発は認めていない。

### 2. 教室のランダム化第Ⅱ相試験

1998年から2004年までの7年間に大腸癌肝転移肝切除症例65例が登録された。A群33例中、有害事象により4例が試験脱落となった。現在、最終登録から3年半経過しているが、A群の生存率は良好である。両群間で再発程度を比較すると、B群には複数臓器再発が多く、A群の再発巣切除率は高率であった。最終解析後に論文化の予定である。

## D. 考察

### 1. 多施設ランダム化比較試験

教室の症例登録は、予定より下まわっている。その理由として、肝転移症例に対し術前の化学療法を施行することが多くなり、本試験の基準から外れている。有害事象では、アレルギーの問題があり、補助療法完遂に支障をきたす可能性がある。

### 2. 教室のランダム化第Ⅱ相試験

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。アンチネオプラストンは肝切除後の再発を外科治療が可能な程度に抑制し、生存率の向上に寄与することが示唆された。

## 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(mFOLFOX6)は、比較的安全に施行できるが、アレルギー反応が問題点の一つに挙げられる。登録を加速し、予定どおりに試験を終了することが望まれる。

### 2. 教室のランダム化第Ⅱ相試験

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、抗腫瘍効果については最終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, Uchida S, Hisaka T, Horiuchi H, Mori S, Ishibashi N, Akagi Y, Shirouzu K: Intraoperative Thermal Ablation Therapy for Small Colorectal Metastases to the Liver. Hepatogastro enterology (in press)

2) Ogata Y, Sasatomi T, Mori S, Matono K, Ishibashi N, Akagi Y, Fukushima T, Murakami H, Ushijima M, Shirouzu K: Significance of thymidine phosphorylase in metronomic chemotherapy using CPT-11 and doxifluridine for advanced colorectal carcinoma. Anticancer Res, 27:2605-2612, 2007

3) Ogata Y, Mori S, Ishibashi N, Akagi Y, Ushijima M, Murakami H, Fukushima T, Shirouzu K: Metronomic chemotherapy using weekly low-dosage CPT-11 and UFT as postoperative adjuvant therapy in colorectal cancer at high risk to recurrence. J Exp Clin Cancer Res, 26:475-482, 2007

4) Ogata Y, Torigoe S, Matono M, Sasatomi T,