

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)

(総括・分担) 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

研究分担者 佐藤 敏彦 山形県立中央病院 手術部副部長

研究要旨 当科で切除不能肝転移症例5例に対して bevacizumab+mFOLFOX6 療法を行ったところ、PR:4例、PD:1例で奏効率は80%であった。Grade3以上の有害事象は白血球減少3例、高血圧1例のみであり、他の重篤な有害事象は認めなかった。CRが得られた例はなく、この療法により肝転移巣を縮小し、可能であれば肝切除を行うことで、予後の延長につながる可能性があった。

A. 研究目的

本研究においては、大腸がん肝転移の切除がなされ、その後に術後補助化学療法がいかにより予後に影響するかを研究目的としているが、一方では切除が不可能である症例も多数ある。今回、当科で切除不能肝転移症例に対して bevacizumab+mFOLFOX6 療法を行った5例を経験したので報告する。

B. 研究方法

同時性肝転移症例に対しては、原発巣切除後状態をみながら、術後2～3週間でmFOLFOX6を開始、3コース目より bevacizumab(5mg/Kg)を加え、4コース目終了後にCT検査による効果判定を行い、さらに4コースを行い(計8コース)、CT検査による効果判定を行う。これを繰り返した。

異時性肝転移に対しては、bevacizumab+mFOLFOX6療法を最初から行い、4コースごとにCT検査による効果判定を行った。

有害事象はCTCAE v3.0に従い、効果判定は、RECISTガイドラインに従った。

(倫理面への配慮)

患者本人に十分なインフォームドコンセントを行い、理解、承諾をいただいた上で薬剤を使用した。また、発表にあたっては患者本人を特定できないように配慮した。

C. 研究結果

同時性肝転移4例、異時性肝転移1例であった。

1) 46歳女性 同時性肝転移

原発巣: Ra tub2 pSE H3 P0 M1(傍大動脈リンパ節)。8コース終了でPR。

有害事象: 食欲低下 Grade1、しびれG1、脱毛G1、白血球減少G3。

2) 41歳女性 同時性肝転移

原発巣: C tub1 pSE n1 H3 P0。10コース終了でPR。

有害事象: 食欲低下 Grade1、しびれG1、脱毛G1、白血球減少G3。

3) 66歳女性 同時性肝転移

原発巣: Ra tub2 pSE H3 P0 M1(傍大動脈リンパ節)。8コース終了でPR

有害事象: 白血球減少G3。

4) 76歳女性 同時性肝転移

原発巣: A por2 pSI H3 P0 M1(傍大動脈リンパ節)。4コースでPD、術後4ヶ月原癌死。

有害事象: 食欲低下 Grade2、しびれG1。

5) 57歳女性 異時性肝転移

原発巣: Ra tub2 pSE n0 H0 P0 M0。

術後補助化学療法なし、術後14ヶ月目肝再発。10コース終了でPR

有害事象: 食欲低下 Grade1、しびれG1、高血圧G3。

D. 考察

5例のうち、4例でPR、1例がPD。CRの症例はなかった。現時点での奏効率は80%であった。PRの症例は4コース終了時点の効果判定ですでに肝転移の縮小効果が確認でき、一方、PDの症例は肝転移が増大し続けていた。このことから

bevacizumab+mFOLFOX6 療法は比較的早期に効果の有無が判定できており、効果のない場合には、早めの薬剤の変更が必要であると考えられた。4) 症例の原癌死例は全 4 コースのみ行われており、薬剤変更の前に肝機能不全が出現したため、薬剤の変更は不可能であった。

有害事象としては、白血球減少 Grade3 が 3 例に認められ、いずれも G-CSF を使用した。このような症例では、2 週間ごとの投与ができず、結果的には 3 週ごとの投与となっていた。Bevacizumab 特有の高血圧 Grade3 が 1 例に認められたが、降圧剤の使用によりコントロールされていた。観察期間は短いものの、上記以外の重篤な有害事象は認められなかった。

術後比較的早期から mFOLFOX6 療法を行い、bevacizumab は術後 6 週経過後より使用したところ創治癒遅延や出血などの重篤な有害事象は認めなかった。Bevacizumab の使用開始時期としては、術後 6 週以降であれば問題ないと思われた。

1) 2) 3) 5) の症例は、今後肝切除術を予定しており、現在、術前肝機能検査中である。奏効率は 80% と高率であるものの、CR の症例はなく bevacizumab+mFOLFOX6 療法により切除可能な状態にし、最終的には肝切除を行うことが予後の延長には必要と考えられる。しかし、肝以外の転移巣の有無や切除の必要性、残肝再発、肝切除後の化学療法の選択など、今後さらに検討すべきである。

E. 結論

切除不能肝転移症例 5 例に対して bevacizumab+mFOLFOX6 療法を行ったところ、重篤な有害事象はなく、奏効率は 80% で有効な治療法であった。しかし、CR 症例はなく、腫瘍縮小後に肝切除が可能であれば必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 須藤剛、池田栄一、高野成尚、石山廣志朗、佐藤敏彦：切除不能肝転移を有する大腸癌症例に対し FOLFOX 療法施行後に切除可能となった 2 例。日本大腸肛門病学会雑誌 第 61 巻 260-266 2008

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

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
(総括・分担) 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

研究分担者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター

研究要旨 大腸癌原発巣と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現の相関について検討した。大腸癌原発部位と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現比に相関がみられた。

A. 研究目的

5-FU関連酵素の発現が、大腸癌化学療法施行時の薬剤選択に有用であるとの報告がある。転移巣では標本採取が困難なため、原発部位の発現で検討されている。大腸癌原発巣と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現の相関について検討した。

B. 研究方法

1996年から2006年に当院にて大腸原発部位および同時性、異時性肝転移を切除した43例を対象とした。男性28例、女性15例、平均年齢62.0才。同時性肝転移27例、異時性肝転移16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を採取後、TaqManプロンプ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。内部標準である β -actin発現量に対する、発現比を計測した。

(倫理面への配慮)

全患者から文書でのIC取得した。

C. 研究結果

原発部位のTS、DPD、TP、OPRTのmRNA平均発現比は3.19、0.46、3.16、2.0であった。肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRTのmRNA平均発現比は3.98、0.45、2.72、2.16であった。TP発現のみ原発巣で肝転移より有意に高かった。原発部位と肝転移にお

けるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現比に相関が見られた($r=0.62, 0.50, 0.65, 0.50$)。DPDとTPの発現は、原発と肝転移においても相関が見られた。

D. 考察

大腸癌原発部位と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現比に相関がみられた。DPDとTPの発現は相関した。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。

E. 結論

大腸癌原発部位と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現比に相関がみられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sameshima S, Tomozawa S, Horikoshi H, Motegi K, Hirayama I, Koketsu S, Okada T, Kojima M, Kon Y, Sawada T: F-fluorouracil-related gene expression in hepatic artery infusion-treated patients with hepatic metastases from colorectal carcinomas Anticancer Research 2008 28: 1477-1482

2. Sameshima S, Tomozawa S, Horikoshi H, Motegi K, Hirayama I, Koketsu S, Okada T, Kojima M, Kon Y, Sawada T: 5-Fluorouracil-related gene

expression in hepatic artery
infusion-treated patients with hepatic
metastases from colorectal carcinomas.
Anticancer Res 2008, 28:389-393.
2008.

学会発表

Shinichi Sameshima¹, Shigeru
Tomozawa¹, Masaru Kojima²,
Shinichiro Koketsu¹, Kenta
Motegi³, Hiroyuki Horikoshi⁴, Toshiyuki
Okada¹, Yoichi Kon³, and Toshio
Sawada¹ : 5-Fluorouracil-related Gene
Expression in Primary Sites and Hepatic
Metastases of Colorectal Carcinomas.
International Society of University Colon
& Rectal Surgeon XXII Biennial
Congress, San Diego, CA, USA. 2008.9.24

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

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に伴う肝障害に関する研究

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. 切除単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験』登録例中残肝再発に再肝切除を施行する患者を対象とした、FOLFOX に伴う肝障害に関する研究のため準備を行った。本研究は JCOG0603 の付随研究であり研究開始に向けプロトコール作成中である。

A. 研究目的

近年オキサリプラチンを併用した全身化学療法（オキサリプラチン併用化学療法）の導入により大腸癌の治療成績は著しく向上したが、一方、オキサリプラチン併用化学療法が肝障害を引き起こしその後肝切除を施行した場合、術後合併症割合を上昇させるという報告もみられる。

JCOG 多施設共同研究による『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/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』JCOG0603 は、大腸癌肝転移切除患者における mFOLFOX6 の有用性と安全性を検討する試験であり A 群（手術単独群）は初回肝切除後化学療法を全く受けない一方、B 群（術後補助化学療法群）では肝切除後に mFOLFOX6 を最大 12 コース受ける。大腸癌肝転移肝切除後約半数の患者に残肝再発を認め切除可能な残肝再発には再肝切除が行われる。大腸癌肝転移肝切除患者の 25% に切除可能な残肝再発が生じると想定した場合 JCOG0603 では片群約 37~8 例に再肝切除が施行されると推測される。JCOG0603 登録例で残肝再発に対し再肝切除が施行された患者を対象とした場合、同一母集団で初回肝切除時と再肝切除時における非癌肝の病理組織学的変化を A 群（手術単独群）と B 群（術後補助化学療法群）で比較し mFOLFOX6 と肝障害の関連を明

らかにすることが可能であり、また、再肝切除時の合併症割合を A 群（手術単独群）と B 群（術後補助化学療法群）で比較し mFOLFOX6 施行後肝切除例と術後合併症の関連を検討するが可能である。また、肝障害と薬剤投与量、血液生化学的検査値、治療前の非癌肝組織像、手術所見、患者の背景等との相関を明らかにできれば肝障害の予測が可能となり臨床的な意義が大きい。

EORTC40983 の結果によると FOLFOX 群（術前 FOLFOX4 6 コース）は切除単独群と比較し術後死亡割合（0.7%, 1.3%）に差は認めなかったが術後合併症割合（21.1%, 9.7%）は高率であった。FOLFOX 群の術後死亡割合、合併症割合は総じて低かったと結論されているが、JCOG0603 の再肝切除例では術前の薬剤総投与量が EORTC40983 と比較し高用量であるため B 群（術後補助化学療法群）の再肝切除の安全性について改めて調べる必要がある。

B. 研究方法

1 mFOLFOX6 による肝障害発生の前向き調査

初回肝切除時と再肝切除時における非癌肝の病理組織学的変化、血液学的所見の変化を A 群（手術単独群）と B 群（術後補助化学療法群）で比較することによって mFOLFOX6 による肝障害の発生頻度や程度、病理学的な変化の特徴について前向きにデータを収集する。

2 肝障害発生子測因子の探索

再発時に肝障害が発生した患者と発生しない患者の背景因子（病理所見、既往歴、BMI、検査値、薬剤投与量など）を比較し、肝障害に関連する因子を探索的に検討する。

3 再肝切除後の合併症に対する mFOLFOX6 の影響についての検討

mFOLFOX6 を行うことによって、再肝切除後の合併症が増加するかについて検討する。A 群と B 群の、再肝切除後合併症を前向きに収集し両群間の発生頻度について比較する。

(適格基準)

- 1) JCOG0603 本試験登録患者。
- 2) JCOG0603 登録後の大腸癌残肝再発に対し初めての再肝切除を予定している患者
- 3) 肝外再発合併の有無は問わない。
- 4) 本付随研究参加について患者本人から文書で同意が得られている。

(除外基準)

- 1) 大腸癌残肝再発以外の疾患を対象として肝切除を予定している患者。
- 2) JCOG0603 登録後の大腸癌残肝再発に対し化学療法、ラジオ波焼灼術を施行した既往のある患者。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って本研究を実施する。プライバシーの保護と患者識別：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

2 回の JCOG 大腸がん外科グループ総合班会議における討議、JCOG データセンターへのコンサルテーションを経て 2 次審査に向けプロトコル変更作成中である。

D. 考察

本研究の対象となる FOLFOX 補助化学療法後再肝切除例だけでなく、切除不可能もしくは marginally resectable な大腸癌肝

転移例に対する FOLFOX 後の肝切除例が急増している。FOLFOX 後肝障害に関する知見は増えつつあるが、再肝切除時合併症に関するリスクの定量化、関連因子の特定については十分とは言えない。早急な研究の開始にむけ努力するつもりである。

E. 結論

FOLFOX 施行後肝障害及び再肝切除後合併症について明らかにするため JCOG0603 登録例中残肝再発に再肝切除を施行する患者を対象とした付随研究の準備を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kajiwaru M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kojima M, Kinoshita T. Incidence of the focal type of autoimmune pancreatitis in chronic pancreatitis suspected to be pancreatic carcinoma: experience of a single tertiary cancer center. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:110-116.
- 2) Kajiwaru M, Kojima M, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Hasebe T, Ochiai A, Kinoshita T. Autoimmune pancreatitis with multifocal lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15:449-452.
- 3) Mitsunaga S, Kinoshita T, Hasebe T, Nakagohri T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Ochiai A. Low serum level of cholinesterase at recurrence of pancreatic cancer is a poor prognostic factor and relates to systemic disorder and nerve plexus invasion. *Pancreas.* 2008;36:241-248.
- 4) Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N. Surgical outcome and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2008;32:2675-2680.

- 5) Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N. Surgical outcome of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15:318-321.
- 6) Nakagohri T, Yoneyama Y, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K, Takahashi S. Prognostic Significance of Peritoneal Washing Cytology in Patients with Potentially Resectable Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:1913-1915.
- 7) Nobuoka D, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T. Prevention of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy. *World J SURG.* 2008;32:2261-2266.
- 8) 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.* 2008;39:37-48.
- 9) Aokage K, Yoshida J, Ishii G, Takahashi S, Sugito M, Nishimura M, Ochiai A, Nagai K. Long-term survival in two cases of resected gastric metastasis of pulmonary pleomorphic carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2008;3:796-9.
- 10) Ishii H, Furuse J, Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Nakachi K, Suzuki E, Yoshino M. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients who meet the Milan criteria. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:621-6.
- 11) Kobayashi S, Gotohda N, Nakagohri T, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Risk factors of surgical site infection after hepatectomy for liver cancers. *World J Surg.* 2009;33:312-7.
- 12) 高橋進一郎:特集 国外大規模臨床試験の意義と国内がん診療へのインパクト 切除可能大腸癌肝転移例に対する外科切除+周術期 FOLFOX4 療法 vs. 外科切除単独の第Ⅲ相試験 *血液・腫瘍科* 57:531-540,2008
- 13) 高橋進一郎, 後藤田直人, 木下平, 小西大, 中郡聡夫, 高橋進一郎:化学療法が奏効し切除可能となった大腸癌肝転移の 1 例 *Liver Cancer* 14:237-243,2008
- 14) 高橋進一郎, 小西大, 木下平, 中郡聡夫, 高橋進一郎, 後藤田直人.:【十二指腸病変に対する外科的アプローチ】 原発性十二指腸癌に対する外科的治療方針. *臨床外科* 63:1571-1575,2008
- 15) 高橋進一郎, 木下平, 小西大, 中郡聡夫, 高橋進一郎, 後藤田直人.:【再発癌への挑戦 肺・肝転移、手術でどこまで制御できるか】 胃癌肝転移再発に対する外科的切除の検討. *癌の臨床* 54:847-851,2008
- 16) 信岡大輔, 後藤田直人, 小西大, 中郡聡夫, 高橋進一郎, 木下平.:早期胃癌における術前 MDCT の有用性の検討 *日本臨床外科学会雑誌* 69:1303-1307,2008
- 17) 中郡聡夫, 木下平, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人, 盛川浩志, 河合隆史.:【最新の肝胆膵の 3D イメージ】 肝門部胆管癌および肝内胆管癌のインタラクティブな胆管・門脈・肝動脈 3DCG 画像. *胆と膵 臨増特大* 29:1207-1212,2008

2. 学会発表

- 1) S. Takahashi, T. Kinoshita, Y. Kuroki, K. Nasu, M. Konishi, T. Nakagohri, N. Gotohda, N. Saito, M. Sugito. Clinical impact of PET/CT on management of colorectal liver metastases (CLM): Prospective study assessing complementary value of PET/CT in addition to multi-detector row CT (MDCT) and MRI. 2008 ASCO Annual Meeting.
- 2) 高橋進一郎, 木下平, 小西大, 中郡聡夫, 後藤田直人, 齋藤典男, 杉藤正典, 大津

敦、土井俊彦：大腸癌肝転移に対する
mFOLFOX6 後切除及び切除後
mFOLFOX6 補助化学療法。第44回日
本肝癌研究会パネルディスカッション
2008.5.22 大阪

- 3) 高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、
後藤田直人、齋藤典男、杉藤正典、大津
敦、土井俊彦：再発形式からみた大腸癌
肝転移切除、補助化学療法のタイミング
第63回日本消化器外科学会定期学術集
会シンポジウム 2008.7.17 札幌
- 4) 高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、
後藤田直人、齋藤典男、杉藤正典、那須
克宏、黒木嘉典：大腸癌肝転移術前患者
を対象とした PET/CT の有効性に関す
る研究。第46回日本癌治療学会ワークショ
ップ 2008.11.1 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
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

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臨床検査部長

研究要旨 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/l-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。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 endpoints：第II・III 相部分共通：全生存期間、有害事象、再発形式である。現在症例集積中である。千葉県がんセンターでは2例の登録が行われた。現在2例しか症例登録ができていない。その原因に、当初の予定数よりも術後の補助化学療法の進歩により肝転移のみの再発症例が減少していること。また、治療群と非治療群であるために、拒否される症例も多いことが現状の症例集積結果となっている。今後、試験の意義を十分説明し、十分なインフォームドコンセントにより、研究を継続して進めていく予定である。

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/l-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

大腸癌肝転移治療切除後の患者を対象として

A 群：手術単独群

再発が認められるまで無治療で経過観察を行う。

B 群：術後補助化学療法群

mFOLFOX6 療法を2週1コースとして12コース繰り返す。

の両群の比較試験である。

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 endpoints: 第II・III 相部分共通: 全生存期間、有害事象、再発形式である。

院内倫理委員会を通過した試験である。十分なインフォームドコンセントの上、試験の同意を得た患者さんを対象として臨床試験を行っている。

C. 研究結果

千葉県がんセンターは対象症例への十分なイン

フォームドコンセントの上、本研究を進めているが、治療群と非治療群であるために、拒否される症例も多く、現在2症例の登録となっている。

できるだけ、努力して症例集積の増加につなげたい。

D. 考察

現在2例しか症例登録ができていない。その原因に、当初の予定数よりも術後の補助化学療法の進歩により肝転移のみの再発症例が減少していること。また、治療群と非治療群であるために、拒否される症例も多いことが現状の症例集積結果となっている。

今後、試験の意義を十分説明し、十分なインフォームドコンセントにより、研究を継続して進めていく予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

3. 書籍

G. 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

直腸癌を発症した頸髄損傷患者に対する腹腔鏡補助下 Hartmann 手術の検討

分担研究者 滝口 伸浩 千葉県がんセンター臨床検査部長

研究要旨 脊髄損傷患者に対する腹腔鏡手術の報告はない。脊髄損傷患者は麻酔薬に対する反応や全身麻酔下での循環動態の不安定性が指摘されている。今回、誤嚥を繰り返すこと、呼吸筋の萎縮などで呼吸に関する余力がない症例で、腹部切開創を可及的に小さくする目的で、腹腔鏡補助下での Hartmann 手術した。頸髄損傷患者で呼吸筋の萎縮、長期臥床による軀幹四肢硬直、頸部進展不良、菌保有状態で、腹腔鏡補助下の低侵襲手術を目指したが、CO₂ 気腹による循環動態への影響はなく手術は終了したが、栄養状態の不良と菌保有状態のためにその後の治療も重症管理が必要であった。

A. 研究目的

脊髄損傷患者に対する腹腔鏡手術の報告はない。脊髄損傷患者は麻酔薬に対する反応や全身麻酔下での循環動態の不安定性が指摘されている。呼吸筋の萎縮などで呼吸に関する余力がない症例で、腹部切開創を可及的に小さくする目的で、腹腔鏡補助下での Hartmann 手術+胃ろう造設術を施行した治療経過を検討する。

B. 研究方法

対象は 69 歳男性。65 歳時に交通事故により C5 以下の麻痺で、軀幹、四肢の運動障害と、嚥下、呼吸機能障害を有する。腸癌は、Ra 後壁 1/3 周性の Type1。術前喀痰検査で緑膿菌検出。経口摂取時誤嚥がみられる状態。栄養状態も悪く、IVH 管理とした。術前診断 H0P0MPNOM0 Stage1。また下腹部正中に膀胱ろう造設状態であった。麻酔導入時、薬剤による過敏性反応と思われる序脈出現しアトロピン使用。腹腔鏡補助下手術の体位は、碎石位が取れないため背臥位とした。上肢も開くことができないため手を腰につける体位とした。手術開始後は右下頭低位とし、皮切前にはキシロカインによる局所麻酔を施行。

(倫理面への配慮)

十分なインフォームドコンセントの上、腹腔鏡治療を施行した。

C. 研究結果

腹腔鏡補助下の低侵襲手術を目指したが、CO₂ 気腹による循環動態への影響はなく手

術は終了したが、栄養状態の不良と菌保有状態のためにその後の治療も重症管理が必要であった。

D. 考察

脊髄損傷患者に対する腹腔鏡手術の報告はない。脊髄損傷患者は麻酔薬に対する反応や全身麻酔下での循環動態の不安定性がいわれるが、麻酔導入時、薬剤による過敏性反応と思われる序脈出現しアトロピン使用し、皮切前にはキシロカインによる局所麻酔を施行することにより、安全に腹腔鏡下手術が施行できた。

E. 結論

頸髄損傷患者では呼吸筋の萎縮、長期臥床による軀幹四肢硬直、頸部進展不良、菌保有状態で、腹腔鏡補助下の低侵襲手術を目指し、CO₂ 気腹による循環動態への影響はなく手術は終了したが、栄養状態の不良と菌保有状態のためにその後の治療も厳重に管理する必要がある。

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. 滝口伸浩, 早田浩明, 前田慎太郎

Ra 直腸癌を発症した頸髄損傷患者に対する腹腔鏡補助下 Hartmann 手術+胃ろう造設術

(第63回日本大腸肛門病学会総会 2008. 10
月、東京)

日本大腸肛門病学会雑誌 61 巻 9 号
Page821(2008. 09)

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

厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業)
(総括・分担) 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
研究分担者 杉原 健一 東京医科歯科大学腫瘍外科

研究要旨 大腸癌における plasma cell-free circulating DNA の臨床的意義 cell-free circulating DNA の臨床的意義を検討した。plasma cell-free circulating DNA レベルは、健常人と比較して大腸癌患者で有意に高い。治癒切除後には減少するが、非治癒切除症例と再発患者においては再上昇を示した。plasma cell-free circulating DNA は大腸癌の再発予見や治療効果判定のモニターとして有用である。

A. 研究目的

大腸癌をはじめ様々の固形腫瘍において、末梢血中に高レベルの cell-free circulating DNA が存在することが報告されている。しかし、大腸癌における cell-free circulating DNA の意義の報告は少なく、その臨床的意義を検討した。

B. 研究方法

ミラノ国立がんセンターにおける大腸癌患者 70 人と健常人 20 人の末梢血を採取、plasma 成分を分離し DNA を抽出した。plasma cell-free DNA を DNA Dip Stick Kit (Invitrogen 社) で定量した。plasma cell-free DNA レベルを手術当日、術後 4 ヶ月、術後 10 ヶ月と経時的に測定した。さらに plasma cell-free circulating DNA における K-RAS 変異、p16 promoter 領域の hypermethylation を解析した。

ミラノ国立がんセンターの倫理基準に従って患者IDは暗号化し、個人情報の守秘など倫理面に配慮した。研究目的、方法、意義などについて図および文書で説明し研究同意書を取得した。

C. 研究結果

plasma cell-free circulating DNA レベルは、健常人と比較して大腸癌患者で有意に高かった (10.3 vs 495.7 ngDNA/ml plasma, $p < 0.05$)。大腸癌切除後には plasma cell-free circulating DNA は減少するが、非治癒切除症例と再発患者においては、再上昇を示した。

D. 考察

plasma cell-free circulating DNA レベルは、大腸癌患者で有意に高いことが示され

た。plasma cell-free circulating DNA の定性的解析において K-RAS 変異、p16 promoter 領域の hypermethylation が認められ、大腸癌患者に出現する plasma cell-free circulating DNA は腫瘍特異的であることが示唆された。また、経時的測定において、非治癒切除例や再発患者においては、大腸癌切除後に plasma cell-free circulating DNA レベルは一旦減少するものの再上昇した。

plasma cell-free circulating DNA は CEA などの腫瘍マーカーが正常であるような不顕性の遠隔転移例の抽出や、大腸癌の再発早期予知や治療効果判定のモニターとして有用であろう。

E. 結論

plasma cell-free circulating DNA は、大腸癌の再発や治療効果判定のモニターとして有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

第 108 回日本外科学会定期学術集会上において口演発表(SF-073-5)を行った。

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

大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/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 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:大腸癌肝転移治療切除症例に対する術後補助化学療法の必要性を検証する目的でフルオロウラシル/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相試験を実施している。積極的な外科治療を心がけているが、何らかの術前治療を受けている症例が多い。今後も適切な症例選択により登録を進め研究目的の達成に向けて実施していく方針である。

A. 研究目的

治療切除可能であった大腸癌肝転移（同時性、異時性両者）に対する術後補助化学療法の必要性について、標準治療である切除手術単独群とフルオロウラシル/ロイコボリンとオキサリプラチン併用補助化学療法（mFOLFOX6）群によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験を実施することにより検証する。

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。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は認められず、原発巣と肝転移ともにR0手術が施行されていることが必要である。肝転移の切除時期は初回手術より3ヶ月程度の期間内とされる。異時性肝転移の場合には、原発巣治療切除後の肝転移のみでの初回再発であって肝転移切除がR0手術であることが必要である。これらの適格症例を手術単独群（A群）と補助化学療法群（B群）にランダム割付する。B群の治療レジメンはmFOLFOX6療法（オキサリプラチン85mg/m²、イリホリン200mg/m²、b-5FU400mg/m²、c-5FU2400mg/m²）とし、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

Ⅱ相部分ではB群での9コース完遂割合（安全性）、Ⅲ相部分では無病生存期間とした。Secondary endpointとしては全生存期間、有害事象、再発形式とした。（倫理面への配慮）

説明同意文書を作成し、当施設のIRB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

2008/12現在での全体登録数は78例であるが当施設は未登録である。肝単独再発例ではあるが前治療による不適合が多く術後合併症によるものも認められた。今後も積極的な治療を進め研究目的の達成に向けて努力していく方針である。

D. 考察

StageⅣ大腸癌、再発大腸癌に対する治療の中で、外科治療の対象となる頻度が高い転移再発部位は肝転移と肺転移であり、両者とも積極的な切除が行われている。中でも肝転移については従来より様々な治療が行われており、切除以外にも全身化学療法、肝動脈注入療法、肝動脈塞栓療法、マイクロ波凝固療法、ラジオ波熱焼灼療法などが採用されてきている。し

かし、切除治療以外に長期生存は殆ど得ることは不可能であり、切除可能な転移病変の標準治療は肝転移切除術であると言える。肝転移切除後の5年生存率は40%前後との報告が多く、転移に対する治療としては比較的良いといえるが残肝再発が約半数に生じる点や肺転移が多いなどの成績向上の課題を感じさせる点が存在する。しかしながら、肝転移切除後の補助化学療法の有効性は臨床試験では示されておらず、今後の治療方針の確立に向けて本臨床試験の意義は大きいものと考えられる。

E. 結論

大腸癌肝転移治療切除例に対する標準治療の確立を目的とした多施設共同臨床試験 JCOG0603 の継続は重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

TAKASHI OSHIMA, CHIKARA KUNISAKI, KAZUE YOSHIHARA, ROPPEI YAMADA, NAOTO YAMAMOTO, TSUTOMU SATO, HIROCHIKA MAKINO, SHIGERU YAMAGISHI, YASUHIKO NAGANO, SHOICHI FUJII, MANABU SHIOZAWA, MAKOTO AKAIKE, NOBUYUKI WADA, YASUSHI RINO, MUNETAKA MASUDA, KATSUAKI TANAKA, TOSHIO IMADA: Reduced expression of the *claudin-7* gene correlates with venous invasion and liver metastasis in colorectal cancer. ONCOLOGY REPORT 19:953-959, 2008.

TAKASHI OSHIMA, CHIKARA KUNISAKI, KAZUE YOSHIHARA, ROPPEI YAMADA, NAOTO YAMAMOTO, TSUTOMU SATO, HIROCHIKA MAKINO, SHIGERU YAMAGISHI, YASUHIKO NAGANO, SHOICHI FUJII, MANABU SHIOZAWA, MAKOTO AKAIKE, NOBUYUKI WADA, YASUSHI RINO, MUNETAKA MASUDA, KATSUAKI TANAKA, TOSHIO IMADA: Clinicopathological significance of the gene expression of matrix metalloproteinases and

reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in patients with colorectal cancer: *MMP-2* gene expression is a useful predictor of liver metastasis from colorectal cancer. ONCOLOGY REPORTS 19:1285-1291, 2008.

TAKASHI OSHIMA, MAKOTO AKAIKE, KAZUE YOSHIHARA, MANABU SHIOZAWA, NAOTO YAMAMOTO, TSUTOMU SATO, ROPPEI YAMADA, SHOICHI FUJII, YASUSHI RINO, CHIKARA KUNISAKI, KATSUAKI TANAKA, MUNETAKA MASUDA, TOSHIO IMADA: Clinicopathological significance of the gene expression of *matrix metalloproteinase-7*, *insulin-like growth factor-1*, *insulin-like growth factor-2* and *insulin-like growth factor-1 receptor* in patients with colorectal cancer: *Insulin-like growth factor-1 receptor* gene expression is a useful predictor of liver metastasis from colorectal cancer. ONCOLOGY REPORTS 20:359-364, 2008.

TAKASHI OSHIMA, MAKOTO AKAIKE, KAZUE YOSHIHARA, MANABU SHIOZAWA, NAOTO YAMAMOTO, TSUTOMU SATO, NOZAKI AKIHITO, YASUHIKO NAGANO, SHOICHI FUJII, CHIKARA KUNISAKI, NOBUYUKI WADA, YASUSHI RINO, KATSUAKI TANAKA, MUNETAKA MASUDA, TOSHIO IMADA: Overexpression of *EphA4* gene and reduced expression of *EphB2* gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer. INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 33:573-577, 2008.

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: メチル酸イマチニブによるneoadjuvant therapyが奏効した直腸原発GISTの1例. 日本消化器病学会雑誌 105(6):830-835, 2008.

伊藤宏之, 中山治彦, 坪井正博, 菅泰博, 加藤靖文, 赤池信, 塩澤学: 大腸癌肺転移への治療戦略-予後から見た肺切除適応の決定-. 癌の臨床 54(10):795-800, 2008.

- 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
 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

横浜市立大学付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+1-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。

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。

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)

横浜市立大学付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。

F. 健康危険情報

なし

C. 研究結果

現在、症例の集積中である。当院では 2008 年 12 月までに A, B 両群合わせて 7 例を登録した。両群の比較検討はまだ行っていないが、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤井正一、池秀之、大田貢由、山岸茂、長田俊一、市川靖史、國崎主税、大木繁男、野澤昭典、嶋田紘：大腸癌の術中腹腔洗浄細胞診の有用性。横浜医学第 59 巻 33-39 2008 年
- 2) Oshima T, Akaike M, Yoshihara K, Shiozawa M, Yamamoto N, Sato T, Yamada R, Fujii S, Rino Y, Kunisaki C, Tanaka K, Masuda M, Imada T: Clinicopathological significance of the gene expression of matrix metalloproteinase-7, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-2 and insulin-like growth factor-1 receptor in patients with colorectal cancer; insulin-like growth factor-1 receptor gene expression is a useful predictor of liver metastasis from colorectal cancer. *Oncology Reports* 20(2): 359-364, 2008
- 3) Oshima T, Akaike M, Yoshihara K, Shiozawa M, Yamamoto N, Sato T, Akihito N, Nagano Y, Fujii S, Kunisaki C, Wada N, Rino Y, Tanaka

E. 結論

FOLFOX6 療法は肝切除後の治療成績向上

- K, Masuda M, Imada T :
Overexpression of EphA4 gene and reduced expression of EphB2 gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer. *International Journal of Oncology* 33(3): 573-577, 2008
- 4) Yamada M, Ichikawa Y, Yamagishi S, Momiyama N, Ota M, Fujii S, Tanaka K, Togo S, Ohki S, Shimada H: Amphiregulin is a promising prognostic marker for liver metastases of colorectal cancer. *Clinical Cancer Research* 15 2351-2356, 2008
- 5) Oshima T, Kunisaki C, Yoshihara K, Yamada R, Yamamoto N, Sato T, Makino H, Yamagishi S, Nagano Y, Fujii S, Shiozawa M, Akaike M, Wada N, Rino Y, Masuda M, Tanaka K, Imada T: Reduced expression of the claudin-7 gene correlates with venous invasion and liver metastasis in colorectal cancer. *Oncology Reports* 19(4): 953-959, 2008
- 6) Takagawa R, Fujii S, Ohta M, Nagano Y, Kunisaki C, Yamagishi S, Osada S, Ichikawa Y, Shimada H: Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Level as a Predictive Factor of Recurrence After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 15(12):3433-3439, 2008
- 7) Oshima T, Kunisaki C, Yoshihara K, Yamada R, Yamamoto N, Sato T, Makino H, Yamagishi S, Nagano Y, Fujii S, Shiozawa M, Akaike M, Wada N, Rino Y, Masuda M, Tanaka K, Imada T: Clinicopathological significance of the gene expression of matrix metalloproteinases and reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in patients with colorectal cancer: MMP-2 gene expression is a useful predictor of liver metastasis from colorectal cancer. *Oncology Reports* 19(5): 1285-1291, 2008
- 8) 金澤周, 山本直人, 佐藤勉, 山田貴允, 大島貴, 永野靖彦, 藤井正二, 今田敏夫, 國崎主税: ダブルバルーン内視鏡検査が有用であった回腸悪性リンパ腫の1例. *日本外科系連合学会誌* 第33巻2号 160-164 2008年
- 9) 國崎主税, 高川亮, 佐藤圭, 牧野洋知, 永野靖彦, 藤井正二, 小坂隆司, 小野秀高, 秋山浩利, 嶋田紘: 抗MRSA薬の適正使用—消化器外科術後の抗MRSA対策とその治療薬の適正使用—. *日本外科感染症学会雑誌* 第5巻3号 241-247 2008年
- 10) 中島雅之, 牧野洋知, 永野靖彦, 藤井正二, 國崎主税, 嶋田紘: 軸捻転により腸閉塞をきたした回腸GISTの1例. *日本臨床外科学会雑誌* 第69巻7号 1701-1706 2008年
- 11) 長田俊一, 藤井正二, 山岸茂, 山本晴美, 大田貢由, 秋山浩利, 市川靖史, 國崎主税, 大木繁男, 嶋田紘: 腹腔鏡下手術の現状と課題. *カレントセラピー* 第26巻5号, 398-402, 2008年

2. 学会発表

- 1) 藤井正二, 諏訪宏和, 大田貢由, 山岸茂, 長田俊一, 市川靖史, 國崎主税, 大木繁男, 嶋田紘: 重複がんを有する大腸癌の治療成績と対策. 第68回大腸癌研究会, 福岡市, 2008年
- 2) 長田俊一, 市川靖史, 山岸茂, 山本晴美, 野尻和典, 大田貢由, 藤井正二, 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骨盤内臓全摘と炭素線治療(全身化学療法併用)の境界. 第68回大腸癌研究会, 福岡市, 2008年
- 3) 藤井正二, 山岸茂, 諏訪宏和, 佐藤勉, 大田貢由, 長田俊一, 市川靖史, 永野康彦, 國崎主税, 大木繁男, 嶋田紘: 直腸癌に対する腹腔鏡手術の成績と手技の工夫. 第108回日本外科学会定期学術集会, 長崎市, 2008年

- 年
- 4) 山本晴美、山岸茂、永野靖彦、藤井正一、大木繁男、國崎主税、長田俊一、大田貢由、嶋田紘:根治度 A, Stage I 大腸癌再発症例の検討。第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎市、2008 年
 - 5) 市川靖史、後藤歩、貴島深雪、廣川智、千島隆司、大田貢由、長田俊一、田中邦哉、秋山浩利、藤井正一、山岸茂、成井一隆、大木繁男、渡会伸治、嶋田紘:大腸癌に対する FOLFOX 療法 アレルギーの現状と対策。第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎市、2008 年
 - 6) 大島貴、國崎主税、山本直人、佐藤勉、山岸茂、永野靖彦、藤井正一、塩澤学、赤池信、利野靖、益田宗孝、今田敏夫:大腸癌における claudin-7 の脈管侵襲と肝転移の予測因子としての意義。第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎市、2008 年
 - 7) 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:左側結腸および直腸癌の治療における大動脈周囲リンパ節郭清の意義。第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎市、2008 年
 - 8) 野尻和典、永野靖彦、田中邦哉、松尾憲一、藤井正一、大田貢由、長田俊一、山岸茂、國崎主税、渡会伸治、嶋田紘:大腸癌肝転移切除後残肝再発に対する再肝切除の効果。第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎市、2008 年
 - 9) 金澤周、藤井正一、山田貴允、佐藤勉、山本直人、牧野洋知、山岸茂、大島貴、永野靖彦、今田敏夫、國崎主税:Air 注腸 CT による直腸癌深達度診断能に関する検討。第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎市、2008 年
 - 10) 成井一隆、市川靖史、大田貢由、山岸茂、藤井正一、大木繁男、嶋田紘:高齢者大腸癌切除術症例の Scoring System によるリスク評価の有用性。第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎市、2008 年
 - 11) 佐藤勉、藤井正一、金澤周、諏訪宏和、高川亮、山田貴允、山本直人、山岸茂、大島貴、永野靖彦、今田敏夫、國崎主税:腹腔鏡補助下結腸切除後 SSI 発生と肥満の関連の分析 (FatScan を用いた分析)。第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎市、2008 年
 - 12) 山岸茂、藤井正一、諏訪宏和、山本晴美、永野靖彦、大田貢由、長田俊一、市川靖史、國崎主税、大木繁男、嶋田紘:Stage II 大腸癌に対する予後規定因子。第 108 回日本外科学会定期学術集会、長崎市、2008 年
 - 13) 藤井正一、大田貢由、山岸茂、長田俊一、山本直人、市川靖史、國崎主税、大木繁男、嶋田紘:大腸癌に対する腹腔鏡下手術の周術期治療成績。第 33 回日本外科系連合学会学術集会、浦安市、2008 年
 - 14) 長田俊一、高橋卓嗣、山本晴美、山岸茂、大田貢由、藤井正一、市川靖史、小尾芳郎、阿部哲夫、大木繁男、嶋田紘:創傷処置の工夫 大腸癌術後手術創感染時の処置 ヨードホルムガーゼは必要か?。第 33 回日本外科系連合学会学術集会、浦安市、2008 年
 - 15) 山本晴美、藤井正一、山岸茂、長田俊一、大田貢由、市川靖史、大木繁男、嶋田紘:sm・mp 癌の再発:stage I 大腸癌根治術後症例における検討。第 69 回大腸癌研究会、横浜市、2008 年
 - 16) 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 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
 - 17) 野尻和典、永野靖彦、田中邦哉、上田倫夫、藤井正一、大田貢由、松尾憲一、國崎主税、渡会伸治、嶋田紘:大腸癌肝転移切除後残肝再発に対する再肝切除の意義 非切除例も

- 含めた検討. 第 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
- 18) 金澤周、藤井正一、山本直人、佐藤勉、山田貴允、大島貴、大田貢由、永野靖彦、今田敏夫、國崎主税: Air 注腸 CT による直腸癌深達度診断能に関する検討. 第 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
- 19) 山本晴美、大田貢由、山岸茂、長田俊一、藤井正一、市川靖史、大木繁男、嶋田紘: 下部直腸癌における自律神経温存側方郭清の成績. 第 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
- 20) 山本直人、藤井正一、金澤周、佐藤勉、牧野洋知、大島貴、大田貢由、永野靖彦、今田敏夫、國崎主税: 腹腔内脂肪が腹腔鏡下大腸手術の各手術操作に与える影響. 第 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
- 21) 山岸茂、藤井正一、諏訪宏和、永野靖彦、大田貢由、長田俊一、市川靖史、國崎主税、大木繁男、嶋田紘: Stage II 結腸癌に対する補助化学療法への適応. 第 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
- 22) 大島貴、國崎主税、山本直人、佐藤勉、藤井正一、利野靖、益田宗孝、塩澤学、赤池信、今田敏夫: 大腸癌における IGF-1R の脈管侵襲と肝転移の予測因子としての意義. 第 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
- 23) 佐藤勉、藤井正一、諏訪宏和、山田貴允、山本直人、大島貴、大田貢由、永野靖彦、今田敏夫、國崎主税: 腹腔鏡補助下結腸切除後 SSI 発生危険因子の分析 皮下・内臓脂肪面積を用いた検討. 第 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
- 24) 長田俊一、市川靖史、山岸茂、野尻和典、大田貢由、藤井正一、大木繁男、山田滋、辻井博彦、嶋田紘: 吻合部型以外の直腸癌局所再発の治療戦略 骨盤内臓全摘術と炭素線照射. 第 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
- 25) 大田貢由、成井一隆、藤井正一、國崎主税、山岸茂、長田俊一、市川靖史、大木繁男、嶋田紘: 肛門管に進展した直腸癌の病理学的特徴からみた括約筋間切除術の適応. 第 63 回日本消化器外科学会総会、札幌市、2008 年
- 26) 藤井正一、山岸茂、長田俊一、大田貢由、市川靖史、山本直人、國崎主税、大木繁男、嶋田紘: 大腸癌に対する腹腔鏡下手術の長期成績. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008 年
- 27) 大田貢由、藤井正一、諏訪宏和、山本直人、國崎主税、大木繁男、山岸茂、長田俊一、市川靖史、嶋田紘: 腹腔鏡下大腸切除術の周術期成績の評価. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008 年
- 28) 山本直人、藤井正一、大田貢由、佐藤勉、大島貴、永野靖彦、利野靖、今田敏夫、國崎主税: FatScan を用いた内臓脂肪量計測による手術難易度の予測. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008 年
- 29) 佐藤勉、藤井正一、山本直人、大島貴、大田貢由、永野靖彦、今田敏夫、國崎主税: 腹腔鏡補助下結腸切除後 SSI 発生危険因子の分析 (皮下・内臓脂肪面積を用いた検討). 第 21 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008 年
- 30) 諏訪宏和、大田貢由、藤井正一、國崎主税、大木繁男、山岸茂、長田俊一、市川靖史、嶋田紘: 左側大腸癌における神経染色を用いた自律神経温存術. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会、横浜市、2008 年
- 31) Shoichi Fujii, Shigeru Yamagishi, Shunichi Osada, Mitsuyoshi Ota, Yasushi Ichikawa, Naoto Yamamoto, Chikara Kunisaki, Shigeo Ohki, Hiroshi Shimada: Long-term result of laparoscopic surgery to colorectal