

- cancer. 11th World Congress of Endoscopic Surgery, Yokohama, 2008
- 32) Mitsuyoshi Ota, Shoichi Fujii, Hirokazu Suwa, Naoto Yamamoto, Chikara Kunisaki, Shigeo Ohki, Shigeru Yamagishi, Shunichi Osada, Yasushi Ichikawa, Hiroshi Shimada: Evaluation of short term outcome of laparoscopic colorectal surgery. 11th World Congress of Endoscopic Surgery, Yokohama, 2008
- 33) Naoto Yamamoto, Shoichi Fujii, Mitsuyoshi Ota, Tsutomu Sato, Takashi Ohshima, Yasuhiko Nagano, Yasushi Rino, Toshio Imada, Chikara Kunisaki: Impact of the amount of visceral fat on the surgical difficulty of laparoscopically assisted sigmoidectomy. 11th World Congress of Endoscopic Surgery, Yokohama, 2008
- 34) Tsutomu Sato, Shoichi Fujii, Naoto Yamamoto, Takashi Ohshima, Mitsuyoshi Ota, Yasuhiko Nagano, Toshio Imada, Chikara Kunisaki: Risk factors for surgical site infection after laparoscopic colectomy. 11th World Congress of Endoscopic Surgery, Yokohama, 2008
- 35) Hirokazu Suwa, Mitsuyoshi Ota, Shoichi Fujii, Chikara Kunisaki, Shigeo Ohki, Shigeru Yamagishi, Shunichi Osada, Yasushi Ichikawa, Hiroshi Shimada: Neurostain guided autonomic nerve preserving surgery for left-sided colorectal cancer. 11th World Congress of Endoscopic Surgery, Yokohama, 2008
- 36) 大田貢由, 藤井正一, 國崎主税, 大木繁男, 長田俊一, 市川靖史, 嶋田紘: 肛門管に進展した直腸癌の臨床病理学的特徴. 第50回日本消化器病学会大会, 東京, 2008年
- 37) 藤井正一, 大田貢由, 山岸茂, 長田俊一, 山本晴美, 山本直人, 諏訪宏和, 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施行困難例とその対策. 第63回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 2008年
- 38) 山岸茂, 諏訪宏和, 山本晴美, 大田貢由, 長田俊一, 藤井正一, 市川靖史, 大木繁男, 嶋田紘: Stage II 結腸癌における術後補助化学療法との適応. 第63回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 2008年
- 39) 山本晴美, 山岸茂, 長田俊一, 市川靖史, 大田貢由, 藤井正一, 大木繁男, 嶋田紘: Stage I 大腸癌根治度A術後再発症例の検討. 第63回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 2008年
- 40) 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: 左側結腸・直腸癌術後排便機能に影響を及ぼす因子の検討. 第63回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 2008年
- 41) 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, 國崎主税, 益田宗孝, 今田敏夫: 手術アプローチ(開腹 vs. 腹腔鏡)による術後の体格因子変動に関する検討. 第63回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 2008年
- 42) 大田貢由, 成井一隆, 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: ISRの骨盤底操作における video assisted surgery. 第63回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 2008年
- 43) 長田俊一, 山本晴美, 山岸茂, 大田貢由, 藤井正一, 市川靖史, 大木繁男, 嶋田紘: 左側結腸癌および直腸癌に対する傍大動脈リンパ節郭清の適応. 第63回日本大腸肛門病学会学術集会, 東京, 2008年
- 44) 藤井正一, 大田貢由, 山岸茂, 山本直人, 諏訪宏和, 長田俊一, 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施行困難例とその対策. 第46回日本癌治療学会総会、名古屋市、2008年
- 45) 大田貢由、山本直人、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: Stage III 結腸癌術後補助化学療法としてのCapecitabine 投与による有害事象. 第46回日本癌治療学会総会、名古屋市、2008年
- 46) 山岸茂、藤井正一、諏訪宏和、山本晴美、長田俊一、大田貢由、市川靖史、大木繁男、嶋田紘: Learning curve から検討した腹腔鏡補助下大腸切除術(以下LAC)の技術習得. 第46回日本癌治療学会総会、名古屋市、2008年
- 47) 長田俊一、諏訪宏和、山本晴美、山岸茂、大田貢由、藤井正一、市川靖史、大木繁男、嶋田紘: リンパ節転移陽性大腸癌に対する鏡視下手術. 第46回日本癌治療学会総会、名古屋市、2008年
- 48) 藤井正一、大田貢由、山岸茂、山本直人、諏訪宏和、長田俊一、市川靖史、國崎主税、大木繁男、嶋田紘: 右側結腸癌D3郭清範囲とその成績. 第70回日本臨床外科学会総会、東京、2008年
- 49) 山本直人、大田貢由、諏訪宏和、佐藤勉、永野靖彦、藤井正一、國崎主税: 大腸癌に対するmFOLFOX6療法の短期成績. 第70回日本臨床外科学会総会、東京、2008年
- 50) 長田俊一、諏訪宏和、山本晴美、山岸茂、大田貢由、藤井正一、市川靖史、大木繁男、嶋田紘: 大腸癌脳転移のリスク因子. 第70回日本臨床外科学会総会、東京、2008年
- 51) 田村周三、木村準、山本直人、大田貢由、永野靖彦、藤井正一、國崎主税: 悪性転化を伴った成人仙骨部奇形腫の一例. 第70回日本臨床外科学会総会、東京、2008年
- 52) 山岸茂、藤井正一、山本晴美、長田俊一、大田貢由、市川靖史、大木繁男、嶋田紘: Learning curve から検討した腹腔鏡補助下大腸切除術の技術習得. 第70回日本臨床外科学会総会、東京、2008年
- 53) 山本晴美、山岸茂、長田俊一、大田貢由、藤井正一、市川靖史、大木繁男、嶋田紘: 絞扼性イレウスの診断における判別式の有用性. 第70回日本臨床外科学会総会、東京、2008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

研究分担者 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 大腸癌肝転移症例に対する術前抗癌剤治療後の肝切除例の肝細胞障害について検討し、いずれの抗癌剤によっても肝障害は認められ、その程度はICG検査とよく関連した。

A. 研究目的

最近の新規抗癌剤の効果により、切除不能多発肝転移が切除可能となる症例が増加してきた。当科でも、肝転移のみの症例に対する治療法根治的肝切除例は、肝動注療法：52例中3例(5.8%)、IRIS(TS-1/CPT-11)療法：9例中1例(11.1%)、FOLFOX±BV療法：12例中6例(50.0%)であり、FOLFOX±BV療法で根治切除率が上昇した。しかし、術前抗癌剤治療による、転移のない肝組織に対する抗癌剤の影響が見られ、報告されてきた。今回我々は、肝切除前抗癌剤治療施行例の肝組織の組織学的検討を行い、臨床的所見、有害事象等と比較検討した。

B. 研究方法

当科で2000年以降に肝切除が行われ、切除前に抗癌剤治療が行われた大腸癌肝転移症例42例に対し、臨床病理学的検索を行った。

（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

年齢31-75歳、男性29例、女性13例、使用抗癌剤はFOLFOX7例(+BVは3例)、IRIS5例、WHF4例、5FU/LV14例(RPMI2例、UFT/LV12例)、5FU剤単剤(5FUPO)12例であった。肝組織障害は、類洞拡張(SD)、胆汁うっ滞、中心静脈拡張、脂肪変性(ST)、肝細胞変性、門脈周囲リンパ球浸潤などが認められたが、今回はSDとSTの2項目に注目し、sever、moderate、mild、

slightの4段階に分類した。それぞれ順に、SD：13,19,9,1例、ST：14,6,8,14例であった。抗癌剤別のmoderate以上の割合を見ると、SD：WHF(100%)>5FUPO(91.7%)>FOLFOX(71.4%)=5FULV>IRIS(40.0%)、ST：5FUPO(58.3%)>5FU/LV(57.1%)>WHF(50.0%)>FOLFOX(42.9%)>IRIS(40.0%)であった。肝切除関連合併症の有無、術後在院日数、手術時間、出血量とSD&STを比較したが関連性は認めず。術前ICG試験施行例21例では15分停滞率が大きいほどSDの程度が強かった。STとICG試験の関連性は認めなかった。

D. 考察

1) いずれの抗癌剤においても組織学的肝障害を来していた。2) 合併症、在院日数、手術時間、出血量との関連は認めなかったが、ICG試験との関連は示唆された。

E. 結論

大腸癌肝転移症例に対して術前に抗癌剤治療を行って肝切除を行う症例が増えつつあるが、抗癌剤治療による正常肝細胞への障害は高頻度で認められるため、抗癌剤を施行しなければ切除できない症例には積極的に行ってゆきたいが、抗癌剤を施行しなくても切除が可能な症例は、まず根治切除を行ってからの抗癌剤治療の方針が、現在のところ推奨される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 亀山仁史, 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: UFT/LV療法でCRが得られた再発大腸癌の3例. 癌と化学療法, 2008; 35(11), 1951-1954

2) 亀山仁史, 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: UFT/LV療法でCRが得られた再発大腸癌の3例. 癌と化学療法, 2008; 35(11), 1951-1954

2. 学会発表

1) 亀山仁史, 瀧井康公, 奥田澄夫: 大腸癌転移症例に対する外科的治療の成績. 第68回大腸癌研究会, 2008, 福岡

2) 瀧井康公, 亀山仁史, 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: 多発肝転移大腸癌症例に対する術前抗癌剤治療の効果, 第108回日本外科学会定期学術集会, 2008, 長崎

3) 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: 進行直腸癌に対する術前化学療法併用側方郭清症例の治療成績. 2008, 第108回日本外科学会定期学術集会, 2008, 長崎

4) 奥田澄夫, 瀧井康公, 亀山仁史, 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: 当科大腸癌手術例における検診発見例と非検診発見例との比較, 第108回日本外科学会定期学術集会, 2008, 長崎

5) 大谷泰介, 瀧井康公, 島田能史, 太田玉紀: pseudomyxoma peritoneiに対して、mFOLFOX療法を行いCRが得られた1症例, 第61回新潟大腸肛門病研究会, 2008, 新潟

6) 大谷泰介, 瀧井康公, 島田能史: 大腸mp

癌外科切除後、再発例の検討, 第69回大腸癌研究会, 2008, 横浜

7) 亀山仁史, 瀧井康公, 奥田澄夫, 野村達也, 中川悟, 藪崎裕, 土屋嘉昭, 梨本篤, 田中乙雄: 進行直腸癌に対する術前化学療法の成績, 第63回日本消化器外科学会総会, 2008, 札幌

8) 瀧井康公, 亀山仁史, 奥田澄夫, 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に対する外科的治療の適応とその成績, 第63回日本消化器外科学会総会, 2008, 札幌

9) 島田能史, 瀧井康公, 大谷泰介: 直腸癌における直腸(結腸)間膜全割によるリンパ節構造のない壁外非連続性癌病巣の臨床的意義に関する検討, 第63回日本大腸肛門病学会総会, 2008, 東京

10) 瀧井康公, 島田能史, 大谷泰介, 太田玉紀: 大腸癌肝転移に対する術前抗癌剤治療による肝組織に対する障害について, 第63回日本大腸肛門病学会総会, 2008, 東京

11) 大谷泰介, 瀧井康公, 島田能史: mFOLFOX6が奏効しCRが得られた虫垂嚢胞粘液腺癌の一例, 第63回日本大腸肛門病学会総会, 2008, 東京

12) 大谷泰介, 瀧井康公, 島田能史: FOLFOX + Bevacizumabが奏効し二期的治癒切除が可能となった大腸癌同時性多発肝転移の1例, 第46回日本癌治療学会総会, 2008, 名古屋

13) 島田能史, 瀧井康公, 大谷泰介, 神林智寿子, 野村達也, 中川悟, 藪崎裕, 佐藤信昭, 土屋嘉昭, 梨本篤, 田中乙雄, 太田玉紀: 直腸S状部癌・直腸癌の肛門側切離線に関する検討-特に直腸間膜内肛門側癌進展から見て-, 第46回日本癌治療学会総会, 2008, 名古屋

14) 瀧井康公, 山崎俊幸, 岡田貴幸, 谷達夫,

船越和博, 太田宏信, 丸山聡, 長谷川潤, 赤澤宏平, 畠山勝義: 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46回日本癌治療学会総会, 2008, 名古屋

15) 谷達夫, 瀧井康公, 古川浩一, 山崎俊幸, 太田宏信, 酒井靖夫, 飯合恒夫, 丸山聡, 赤澤宏平, 畠山勝義: 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討 (NCCSG-02), 第46回日本癌治療学会総会, 2008, 名古屋

16) 丸山聡, 瀧井康公, 酒井靖夫, 飯合恒夫, 古川浩一, 山崎俊幸, 長谷川潤, 赤澤宏平, 畠山勝義: 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46回日本癌治療学会総会, 2008, 名古屋

17) 瀧井康公, 島田能史, 大谷泰介, 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: 当科における大腸癌術後補助化学療法の変遷と現状およびその成績について, 第70回日本臨床外科学会総会, 2008, 東京

18) 大谷泰介, 瀧井康公, 島田能史, 神林智寿子, 野村達也, 中川悟, 藪崎裕, 佐藤信昭, 土屋嘉昭, 梨本篤, 田中乙雄: 右半結腸切除症例の機械吻合法の工夫と合併症, 第70回日本臨床外科学会総会, 2008, 東京

19) 島田能史, 瀧井康公, 大谷泰介, 神林智寿子, 野村達也, 中川悟, 藪崎裕, 佐藤信昭, 土屋嘉昭, 梨本篤, 田中乙雄: 直腸S状部癌直腸癌の肛門側癌進展の臨床的意義-腸管壁内および直腸間膜内肛門側癌進展から見て-, 第70回日本臨床外科学会総会, 2008, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

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 山田 哲司 石川県立中央病院 院長

研究要旨 現在までに当施設から2例の症例を登録している。1例は1コース施行後、著明な好中球減少をきたし、G-CSFの投与などを行ったが、次コース開始が14日を超えて遅延したため、治療中止となった。もう1例は12コースを特に大きな副作用なく、完遂できた。さらなる症例の蓄積が必要である。

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/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

大腸癌肝転移治癒切除後の患者をランダムに手術単独群とmFOLFOX6治療群に割り付ける。後者は12コース行うことにする。Primary endpointは第III相部分が無病生存期間、第II相部分が9コース完遂割合である。secondary endpointは全生存期間、有害事象、再発形式とする。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に従って、本試験を行う。

C. 研究結果

現在までに当施設から2例の症例を登録している。1例は1コース施行後、著明な好中球減少をきたし、G-CSFの投与などを行ったが、次コース開始が14日を超えて遅延したため、治療中止となった。もう1例は12コースを特に大きな副作用なく、完遂できた。

D. 考察

mFOLFOX療法は当科では進行、再発大腸癌に第1選択として用いている。特に重篤な副作用は認めなかったが、本研究に登録した1例では重篤な好中球減少を認めた。これが肝切除と関係するかは、さらに症例を重ね、検討していかなければならない。

E. 結論

術後補助化学療法群で重篤な好中球減少を認めた。今後の更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし。

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

研究分担者 齊藤 修治 静岡県立静岡がんセンター 大腸外科副医長

研究要旨 JCOG-0603 が当院の倫理審査委員会の承認を受けてから 1 年半以上が経過したが、いまだ同意取得に至っていない。同意取得ができない原因を究明するため、倫理審査委員会の承認後から 2008 年 12 月までに施行した大腸癌肝転移切除例を retrospective に検討した。JCOG-0603 の適格基準を満たし、当院にて化学療法を行える可能性のあった症例は 23 例あった。うち 5 例は補助療法に関する患者の意思が固まっており、RCT 説明が行えなかった。RCT 参加を依頼可能な状況であった 18 例中実際に RCT 参加の依頼が行われていたのは 11 例のみであり、担当医による差がみられた。18 例中、補助化学療法を拒否した症例は 1 例のみであり、その他の症例は何らかの補助化学療法を希望されていた。mFOLFOX6 が行われ投与終了した症例は 11 例あり、うち JCOG-0603 のプロトコルに照らして 9 コース未完遂とみなすべき症例は 3 例 (27%) であった。

A. 研究目的

大腸癌肝転移切除例に対する補助化学療法として、当院では mFOLFOX6 などを行ってきた。しかし、補助療法は施設によって様々であり、優位性が確立された術後の補助療法は存在していない。大腸癌肝転移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目的に JCOG-0603 が行われ、2007 年 6 月に当院でも倫理審査委員会の承認を受けた。以後、JCOG-0603 適格条件を満たす患者に Randomized control trial (以下 RCT) の説明を行い、研究への参加を依頼しているが、現在まで研究参加の同意を取得できた症例はいない。今回、同意取得ができない原因を究明するため、倫理審査委員会の承認後に大腸癌肝転移手術を行った症

例を検討した。

B. 研究方法

2007 年 7 月～2008 年 12 月に大腸癌肝転移に対して肝切除を行った症例に関し、JCOG-0603 の適格の有無を retrospective に再検討した。また、適格基準を満たしていたが JCOG-0603 に参加せず、補助化学療法として mFOLFOX6 を行った症例の 9 コース未完遂割合とその理由も検討した。但し、mFOLFOX6 は当院消化器内科独自の治療変更基準に基づいて行っている。

2007 年 7 月～2008 年 12 月に大腸癌肝転移に対して肝切除を行った症例は 61 例あり、このうち JCOG-0603 の適格基準を満たしていた症例は 26 例 (43%) であった。適格基準を満たした 26 例のうち、住居が遠方であり当院での通院化学療法を拒否されたのが 3 例を除く 23 例を再検討した。

(倫理面への配慮)

通常診療に伴う retrospective な研究であり、倫理面では問題ないと判断する。

C. 研究結果

不適格症例 35 例 (57%) の不適格理由は、76 歳以上：7 例、再肝切除後：12 例、肝転移以外の遠隔転移または肝外再発あり：7 例、多重癌あり：8 例、オキサリプラチンの前治療あり：4 例などがあった（重複あり）。

当院で follow up している 23 例のうち、はじめから化学療法を拒否していた 2 例、また化学療法を熱望した 3 例には RCT の説明は行わなかった。残る 18 例中 RCT 参加を依頼していたのは 11 例だけであったが、2008 年 3 月以降の最近の 8 例は全例に RCT 参加の依頼がされていた。

実際の補助化学療法の有無の状況は、当院で follow up している 23 例のうち、はじめから化学療法を拒否していた 2 例と RCT 説明後に化学療法を拒否した 1 例を除く 20 例に補助化学療法が行われていた。内訳は mFOLFOX6 13 例、5-FU/1-leucovorin 3 例、capecitabine 2 例、UFT/LV 錠 1 例、FOLFIRI 1 例であった。mFOLFOX6 13 例中、現在継続中の 2 例を除く 11 例のうち、9 コース未完遂例は 3 例 (27%) であった。9 コース未完遂となった理由は、コース開始基準を満たさず 14 日超えても投与不可となったのが 2 例（1 例は GOT/GPT 高値、1 例は好中球減少）。残る 1 例の理由は、6 コース後の経過観察 CT での再発であった。

D. 考察

当院では、1 年 6 か月間に 61 例の大腸癌肝転移に対する肝切除が行われていたが、JCOG-0603 の適格基準を満たしていたのは 43% の 26 例であった。静岡県の地理的な状況から、遠方から手術を受けに来られる患者もおり、地元の病院での補助療法を希望される患者が 3 名いた。また抗がん剤治療に拒否的な患者や、術後の再発率から補助化学療法を強く望まれる患者もいた。これらを除いた 18 名には RCT 参加を依頼可能な状況であったが、実際に JCOG-0603 の説明がされていたのは 6 割の 11 名のみであった。当院では JCOG-0603 の説明は大腸外科医または消化器内科医が行うことになっているが、実際に説明を行っ

ていたのは大腸外科医 4 名中 2 名、消化器内科医 5 名中 3 名のみであり、担当医による差がみられた。今後、JCOG-0603 参加の同意を取得するためには、適格症例には全例 RCT 参加を依頼するよう担当医となる大腸外科医・消化器内科医の意識改革が必須である。

本研究開始前から当院では、大腸癌肝転移切除例に対する補助化学療法を行っていたこともあり、87% の症例になんらかの補助化学療法がおこなわれていた。mFOLFOX6 を希望された患者は 13 例あり、うち Grade 3 の好中球減少を起こす症例が半数近くにみられ、うち 1 例は JCOG-0603 プロトコル上ではプロトコル治療中止にあたる症例であったが、投与量の減量と投与間隔の延期により最終的には 12 コースの投与を完了した。ほか、2 例の 9 コース未完遂例もいたが、患者希望による中止はなかった。

E. 結論

大腸癌肝転移切除例に対する術後補助化学療法の有用性を証明するためには、JCOG-0603 は重要な研究と考えている。この研究に貢献するためには、適格症例全例への RCT 参加依頼を行い、同意取得を目指す必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 間浩之, 齊藤修治, 他: 結腸癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術の Surgical site infection 発生率の検討. 日本内視鏡外科学会. 13(1):101-107, 2008
2. 赤本伸太郎, 齊藤修治, 他: 大腸癌に対する腹腔鏡補助下大腸切除術一開腹移行の術後経過に対する影響. 日本内視鏡外科学会. 13(2):203-208, 2008
3. 絹笠祐介, 齊藤修治, 石井正之: 直腸の外科解剖 (TME に必要な骨盤解剖). DS NOW-小腸・結腸外科標準手術 1 ~ 操作のコツとトラブルシューティング・

メディカルビュー社：10-17, 2008

4. 川崎誠一, 齊藤修治, 他：直腸癌術後縫合不全に続発した直腸精嚢瘻の1例. 日本消化器外科学会雑誌, 41(10),1854-1859, 2008

5. Yusuke Kinugasa, Shuji Saito, et al: Development of the Human Hypogastric Nerve Sheath with Special Reference to the Topohistology Between the Nerve Sheath and Other Prevertebral Fascial Structures. Clinical Anatomy,21:558- 567, 2008

2. 学会発表

1. 齊藤修治, 他：胃切除既往のある症例に対する腹腔鏡下大腸癌手術. 第63回日本大腸肛門病学会学術集会, 2008.10

2. 齊藤修治, 他：右側結腸癌 D3 郭清-開腹手術と腹腔鏡下手術での実際-. 第70回日本臨床外科学会総会, 2008.11

3. 齊藤修治：〈講演〉癌専門病院における直腸切除の考え方とその手技 ～標準治療から先端治療へ～。「膜」にこだわった低位前方切除術. 第63回日本消化器外科学会総会, 2008.7

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

特記事項なし

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/イリ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

分担研究者 山口高史 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/イリ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)の参加1施設として症例を登録している。平成19年11月1日から平成20年12月31日までに3例の登録を行った。手術単独群に2例、術後補助化学療法群に1例割り付けられた。術後補助化学療法群ではmFOLFOX6を12コース完遂した。本研究の重要性は非常に高いと考えており、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研究継続していく予定である。

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/イリ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)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いている。

C. 研究結果

平成19年11月1日に第1例目の登録を行ってから平成20年12月31日までに3例の登録を行った。手術単独群に2例、術後補助化学療法群に1例割り付けられた。術後補助化学療法群ではmFOLFOX6を12

コース完遂した。

D. 考察

肝転移単独での手術適応例が比較的少ないため、適格症例の積極的な研究参加が必要である。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いと考えており、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.論文発表

なし

2.学会発表

1) 肥田侯矢、山口高史、坂井義治ほか: 大腸pSM/MP 癌腹腔鏡下手術後再発・転移例のpSS/A再発・転移例との比較. 第69回大腸癌研究会プログラム・抄録集 p87 2008

2) 山口高史、小泉欣也ほか: 進行大腸癌に対する開腹術と腹腔鏡手術の比較・多施設共同RCT(JCOG0404)の自験例について. 日本消化器外科学会雑誌 41巻 7号

3) 小木曾聡、山口高史ほか：腹部臓器の手術既往症例に対する腹腔鏡大腸癌手術の検討. 日本消化器外科学会雑誌 41巻 7号 p1303 2008

4) 植弘奈津恵、畑啓昭、山口高史ほか：小腸病変を合併した広範な重症偽膜性腸炎の1救命例. 日本消化器外科学会雑誌 41巻 7号 p1401 2008

5) 肥田侯矢、山口高史、坂井義治ほか：当院での潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡下手術の実際とその適応. 日本消化器外科学会雑誌 41巻 7号 p1232 2008

6) 畑啓昭、山口高史ほか：腹腔鏡下大腸切除における予防的・治療的抗菌薬投与のストラテジー. 日本外科感染症学会雑誌 5巻 5号. p498 2008

7) 西川元、畑啓昭、山口高史ほか：診断に苦慮した、潰瘍性大腸炎急性増悪・大腸全摘術に合併した *Listeria* 敗血症・髄膜炎の1例. 日本外科感染症学会雑誌 5巻 5号. P568 2008

8) 小木曾聡、山口高史ほか：腹腔鏡大腸癌手術における手術手技定型化のための工夫. 日本内視鏡外科学会雑誌 13巻 7号 p186 2008

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 大阪府立成人病センター 大植雅之

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-ロイコボ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 중이다。

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

大腸癌肝転移治療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Ⅱ相部分: 9コース完遂割合, 第Ⅲ相部分: 無病生存期間。

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21年2月3日現在で、78例を登録。本試験の第Ⅱ相部分の予定登録数を終了したことになる。当施設からは、6例を登録した。

D. 考察

現段階では、安全に研究が継続できている。

E. 結論

今後さらなる症例集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka K, Noura S, Ohue M, Seki Y, Yamada T, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Murata K, Kameyama M, Imaoka S. Doubling time of carcinoembryonic antigen is a significant prognostic factor after the surgical resection of locally recurrent rectal cancer. Dig Surg. 2008;25(4):319-24. Epub 2008 Sep 26.

2. Noura S, Ohue M, Seki Y, Yamamoto T, Idota A, Fujii J, Yamasaki T, Nakajima H, Murata K, Kameyama M, Yamada T, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Evaluation of the lateral sentinel node by indocyanine green for rectal cancer based on micrometastasis determined by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Oncol Rep. 2008 Oct;20(4):745-50.

3. Tomimaru Y, Noura S, Ohue M, Okami J, Oda K, Higashiyama M, Yamada T, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Kodama K, Ishikawa O, Murata K, Yokouchi H, Sasaki Y, Kameyama M, Imaoka S. Metastatic tumor doubling time is an independent predictor of intrapulmonary recurrence after pulmonary resection of

solitary pulmonary metastasis from colorectal cancer. *Dig Surg*. 2008;25(3):220-5. Epub 2008 Jun 23.

4. Miyoshi N, Ohue M, Noura S, Yano M, Sasaki Y, Kishi K, Yamada T, Miyashiro I, Ohigashi H, Iishi H, Ishikawa O, Imaoka S.

Surgical usefulness of indocyanine green as an alternative to India ink for endoscopic marking. *Surg Endosc*. 2008 Apr 29. [Epub ahead of print]

5. 田中晃司, 大植雅之, 能浦真吾, 関洋介, 尾田一之, 山田晃正, 東山聖彦, 矢野雅彦, 児玉憲, 石川治. 大腸癌の肝・肺同時転移/再発の外科的治療方針. *大腸癌 Frontier* 4(1), メディカルビュー社。

2. 学会発表

1. Ohue M, Noura S, Seki Y, Gotoh K, Yamada T, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O. Clinical application of indocyanine green fluorescence imaging for colorectal cancer surgery. The 11th Korea-Japan-China Colorectal Cancer Symposium 2008.

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 三嶋 秀行 大阪医療センター 外科医長

研究要旨 大腸癌肝転移切除後に補助化学療法として mFOLFOX6 療法をプロトコルに従い 12 コース行った。化学療法終了後も神経症状が残存しているため、神経症状を重篤化させないオキサリプラチンの使用方法について検討を要すると考えられた。

A. 研究目的

肝転移切除後の補助化学療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

肝転移切除後、FOLFOX 群と手術単独群を比較する。

(倫理面への配慮)

院内 IRB の承認を得た。

C. 研究結果

FOLFOX 群の 1 例は、6 コースまで延期減量なく経過した。7 コース目は血液毒性(好中球減少)のため開始を延期し、1 段階減量で開始した。その後減量のまま 12 コースまで終了した。FOLFOX 終了後も神経症状は持続している。

D. 考察

進行再発大腸癌に対する FOLFOX4 や mFOLFOX6 の効果と副作用は、国内と海外で差がないという報告が多いが、12 コースの補助化学療法についての報告は乏しい。進行再発では神経症状の重篤化を防ぐために、6-8 コースでオキサリプラチンを一時中止する方法が推奨されている。肝転移に限らず、FOLFOX を 12 コース補助化学療法として行って神経症状を重篤化させないオキサリプラチンの投与方法や神経症状の判定、血液毒性の回避対策について検討を要すると考えられる。

E. 結論

肝転移切除後に FOLFOX による補助化

学療法が有効かどうかを検証するためには、FOLFOX を 12 コース完遂するための対策が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

- 1) 三嶋秀行: よくみられる抗がん剤の副作用とその対応, 外科治療 vol.98 suppl. 53-59 2008
- 2) 三嶋秀行: StageIII 結腸癌術後補助化学療法—外科医の立場から—重要性と患者説明のポイント 癌の臨床 54(7); 591-596, 2008
- 3) 三嶋秀行: 薬の知識 / カペシタビン (ゼロダ[®]) 臨床消化器内科 23(8); 899-902, 2008
- 4) 三嶋秀行: 私は FOLFOX を選ぶ, 臨床腫瘍プラクティス 4(1); 45-47, 2008
- 5) 三嶋秀行: 消化器がん化学療法のキードラッグ (3) Capecitabine, 消化器がん化学療法 2008 113-121 日本メディカルセンター 2008

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 加藤健志 箕面市立病院 外科部長

研究要旨 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/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 相試験にて再発予防効果と安全性にて検証する。

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/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

インホームドコンセントの得られた大腸癌肝転移治癒切除後の症例を対象とし、術後 mFOLFOX6 又は手術単独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、箕面市立病院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21年2月15日現在2例が登録された。同時期に腸癌肝転移治癒切除症例を10例認めたが、2例は登録前のCT検査で残肝に転移を認めた。8例に研究について説明し、2例で同意を得ることができた。非同意であった理由は化学療法を拒否した症例が6例で、2例がFOLFOX療法を希望した。

D. 考察

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。

E. 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。

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

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
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

分担研究者 岡村 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一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

大腸がん肝転移切除後補助療法に関する研究

分担研究者 棚田 稔 四国がんセンター8階西病棟医長

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4例登録した。

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/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

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

2008年度までに4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2例であった。

4例中1例が再発を認めた。

B群：術後補助化学療法群の1例が、急性胆嚢炎を起こし、胆嚢摘出術をおこなった。化学療法との因果関係ははっきりしないが、可能性は否定できなかった。

D. 考察

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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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

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に参加し、遂行中である。現在2例を登録し、1例は術後の補助療法を終了し、もう1例は治療を開始したところである。1例目は有害事象によりL-OHPを抜いて施行した。当施設における肝転移に対する治療法は局所療法から全身療法へ変遷してきている。特に多発肝転移の場合、化療によって切除可能となる症例も経験し、肝切除後の化学療法にも期待している。

A. 研究目的

大腸癌の肝転移は様々な形式をとり、また治療法も選択肢が多く、教室でもまだ一定した方針がなされていないのが現状である。そこで、切除可能な症例に関しては、多施設ランダム化比較試験である本研究班に参加し、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。

一方、多発転移や、切除不能症例に対しては、FOLFOXやFOLFIRIに分子標的治療剤を使用し、手術可能となる症例も見られる。このような症例は切除転移巣を用いて病理組織学的検討や、薬剤の肝臓に対する影響を検討することが可能であることから、現在その研究を検討中である。検討する。

B. 研究方法

1. 多施設ランダム化比較試験（研究計画書より抜粋）

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

<倫理面の配慮（研究計画書より抜粋）>

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

多施設ランダム化比較試験へは現在まで、2例を登録した。術後の補助療法は終了したが、mFOLFOX6の9および10投目にアレルギー反応を起こしたために、11投以降はL-OHPを抜いて施行した。術後18か月を経過したが、再発は認めていない。もう1例は術後の化学療法を始めたばかりであるが、経過良好である。

同時性肝転移、切除不能肝転移症例に対してはセツキシマブ+FOLFOX6とセツキシマブ+FOLFIRIをまず施行し、手術を行うようにしている。現在化学療法の効果は比較的良好で、1例は肝切除を施行した。薬剤による肝臓への影響はほとんどなく、安全に施行しえた。

D. 考察

多施設ランダム化比較試験は予定の登録症例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。しかし、これまでの報告からしても、切除可能で、切除しえた症例のみが予後が良好である。したがって、本研究を速やかに終了させある一定の評価をすることが肝心である。そのためには、肝臓外科やグループ内での意思統一を図ること、登録可能症例の漏れを少なくする努力が必要である。

また、切除不能症例にしても、化学療法により手術可能となるものは多くはなく、このような症例に対する治療方針の確立も必要と思われる。

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

など治療の質を保つことが課題として残る。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 緒方 裕、村上英嗣、笹富輝男、内田信治、村上直孝、磯辺太郎、赤木由人、石橋生哉、白水和雄. 切除不能両葉多発大腸癌肝転移症例における切除率向上の対策. 癌の臨床 54(10):817(23)-822(28), 2008

2) 村上英嗣、緒方 裕、赤木由人、石橋生哉、笹富輝男、白水和雄. 大腸癌の同時性、異時性肝・肺転移に対する外科治療の成績と問題点. 日本大腸肛門病会誌 62(2):77-81, 2009

3) 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. Hepato-Gastroenterology 2008, 55: 550-556

4) Yutaka Ogata, Hidetsugu Murakami, Teruo Sasatomi, Nobuya Ishibashi, Shinjoro Mori, Masataka Ushijima, Yoshito Akagi, Kazuo Shirouzu. Elevated Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Level May Be an Effective Indicator for Needing Adjuvant Chemotherapy After Potentially Curative Resection of Stage II Colon Cancer Journal of Surgical Oncology. 99:65-70, 2009

2. 学会発表

1) AACR Annual Meeting 2008.
(2008.4.16. San Diego, USA)

Akagi Y, Tomoaki Mizobe, Kazuo Shirouzu, Masayoshi Kage, Akihiko Kawahara, Michihiko Kuwano, :Significance of the expression of pyrimidine metabolic enzymes in colorectal cancer tissue.

2) 第 63 回日本消化器外科学会定期学術総
会 (2008, 07. 16, 札幌)

村上英嗣、緒方 裕、赤木由人、石橋生哉、
森眞二郎、牛島正貴、福嶋敬愛、白水和雄：
大腸癌肝転移に対する肝切除のタイミング

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