

200925024A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

(H19-がん臨床-一般-024)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 知行

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告

大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

研究代表者 加藤 知行 …… 1

II. 分担研究報告

1. 臨床病理学的因子による再発高リスク Stage II 大腸癌抽出の試み

愛知県がんセンター中央病院 加藤 知行 …… 11

2. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

愛知県がんセンター中央病院 加藤 知行 …… 14

3. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

JCOG 0603 試験未完遂例の検討

国立がんセンター中央病院 濱口 哲弥 …… 18

4. 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 試験プロトコール治療に関する検討

国立がんセンター中央病院 森谷 亘皓 …… 20

5. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

山形県立中央病院 佐藤 敏彦 …… 22

6. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

国立がんセンター東病院 高橋進一郎 …… 24

7. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

千葉県がんセンター 滝口 伸浩 …… 28

8. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

東京医科歯科大学大学院 杉原 健一 …… 30

9. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 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 神奈川県立がんセンター	赤池 信	……	32
10. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター	藤井 正一	……	35
11. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 新潟県立がんセンター新潟病院	瀧井 康公	……	40
12. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 石川県立中央病院	伴登 宏行	……	43
13. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 静岡県立静岡がんセンター	齊藤 修治	……	44
14. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 国立病院機構京都医療センター	山口 高史	……	46
15. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 大阪府立成人病センター	大植 雅之	……	48
16. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 国立病院機構大阪医療センター	三嶋 秀行	……	50
17. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 箕面市立病院	加藤 健志	……	51
18. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究 関西労災病院	岡村 修	……	52

19. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究			
国立病院機構四国がんセンター	棚田 稔	……	53
20. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究			
久留米大学医学部	白水 和雄	……	54
21. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究			
北里大学東病院	佐藤 武郎	……	56
22. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究			
札幌厚生病院	近藤 征文	……	61
23. 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			
昭和大学横浜市北部病院	工藤 進英	……	62
24. 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究			
岡山済生会総合病院	木村 秀幸	……	66

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別冊

V. 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相試験実施計画書 ver2.0

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
 総括研究報告書
 大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究

研究代表者 加藤 知行 愛知県がんセンター中央病院 名誉病院長

研究要旨 大腸がん肝転移切除+mFOLFOX6療法の有用性を検証する第Ⅱ/Ⅲ相試験の内、第Ⅱ相試験の解析を行った。第Ⅱ相試験のendpointは試験治療群9コース完遂割合であるが、治療群39例中20例が未完遂となった。その内容は毒性中止9, 患者拒否5, 併存症による治療開始前の中止1, 再発5だった。有害事象が関係する中止理由は好中球減少が12例中8例で最も多い中止理由だった。そこで、投与薬剤の減量・中止基準を以下のように改訂した。

- 1) 患者選択基準を、白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上だったものを好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以上に変更した。
- 2) 化学療法の減量レベルを・1しか規定していなかったものをオキサリプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$, 5-FU急速静注 $200\text{mg}/\text{m}^2$, 持続静注 $1600\text{mg}/\text{m}^2$ と、もう一段階下げた・2レベルを設定した。
- 3) 有害事象により投与開始基準に当てはまらない場合の休薬期間は14日だったものを28日まで延長した。

大腸がん肝転移切除に対する補助療法は未だ満足する治療法はなく、大腸がん肝転移切除例に適した改訂プロトコールによる本研究の意義は大きいものと考えられる。

分担研究者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

濱口哲弥・国立がんセンター中央病院 総合病棟部 17B 病棟医長

森谷亘皓・国立がんセンター中央病院 特殊病棟部部長

佐藤敏彦・山形県立中央病院・手術部副部長

高橋進一郎・国立がんセンター東病院 上腹部外科手術部手術室医長

滝口伸浩・千葉県がんセンター 臨床検査部長

杉原健一・東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学分野教授

赤池 信・神奈川県立がんセンター 消化器外科部長

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

瀧井康公・新潟県立がんセンター新潟病院 外科部長

伴登宏行・石川県立中央病院 診療部長

齊藤修治・静岡県立静岡がんセンター 大腸外科医長

山口高史・京都医療センター 外科医長

大植雅之・大阪府立成人病センター 消化器外科副部長

三嶋秀幸・国立病院機構大阪医療センター 外科医長

加藤健志・箕面市立病院 外科部長

岡村 修・関西労災病院 外科副部長

棚田 稔・国立病院機構四国がんセンター 8階西病棟医長

白水和雄・久留米大学医学部 外科教授

佐藤武郎・北里大学東病院 消化器外科下部消化管主任

近藤征文・札幌厚生病院 副院長

工藤進英・昭和大学横浜市北部病院・消化器センター センター長

木村秀幸・岡山済生会総合病院 副院長

A. 研究目的

大腸がん肝転移治癒切除後の再発抑制を目的として、新規抗がん剤であるオキサリプラチンに5-FUとL-ロイコボリンを併用する regimen (mFOLFOX6療法)の臨床的有用性を検証する。

大腸がん肝転移切除例に対する補助療法は確立していないが、本研究の有用性が証明されれば国際的標準治療の確立に貢献でき、大腸がん治療上患者にとって大きな利益をもたらす。もし有用性が証明されない場合にも、根拠に乏しい医療を行って医療費を無駄に費やすことを防ぐことが出来て医療行政上からも貢献できる。

B. 研究方法

本研究は大腸癌肝転移完全切除例を対象として、手術単独群を対照群、手術後の 5FU+L-ロイコボリン+オキサリプラチン併用療法 (mFOLFOX6) を試験治療群として試験治療群の臨床的有用性をランダム化比較試験で検討するものである。肝転移切除後に FOLFOX 療法を行った第Ⅱ相試験はないので、先ず第Ⅱ相試験を行い、安全性を確認した上で、引き続いて第Ⅲ相試験を行う第Ⅱ/Ⅲ相試験を計画した。

[mFOLFOX6 療法]

オキサリプラチン 85mg/m², 2 時間で点滴静注 (第 1 日目)

L 型ロイコボリン 200mg/m², 2 時間で点滴静注 (第 1 日と 2 日目)

5FU400mg/m² を急速静注, その後 5FU2400mg/m² を 46 時間で静注 (第 1 日目と 2 日目)

以上を 2 週毎に繰り返す。

[第Ⅲ相試験のデザイン]

- 1) 肝切除の方法：局所切除か系統切除か、肝所属リンパ節郭清の有無は問わない。
- 2) 大腸がん肝転移完全切除例を肝切除単独群 (対照群) と肝切除後 mFOLFOX6 療法群 (試験治療群) のいずれかにランダム割付を行う。割付調整因子は施設、肝転移時期、肝転移個数、肝転移最大径、原発巣リンパ節転移個数である。治療群の mFOLFOX6 療法は 2 週を 1 サイクルとし、12 サイクル実施する。
- 3) 両群とも登録終了後 5 年間の経過観察の後、最終解析を行う。
- 4) 再発が確認された時点でプロトコル治療は中止し、以降、後治療は自由とする。

[第Ⅱ相試験の評価項目] 主評価項目：治療完遂割合 (9 コース完遂割合)

[第Ⅲ相試験の評価項目] 主評価項目：無再発生存期間

副評価項目：全生存期間, 有害事象, 再発形式。

[予定登録症例数] 第Ⅱ相部分：A 群 39 例、B 群 39 例, 計 78 例

第Ⅲ相部分：第 2 相部分も合わせて 1 群 150 例, 計 300 例

[研究体制] 本研究の対象は前治療のない肝転移治療切除例と比較的稀な症例であり、1 施設で 1 年間に遭遇する機会は少ない。そこで班員 23 施設のみでなく日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 大腸がんグループ 38 施設の共同研究として登録期間である 3 年の間に 300 例を集積することを目指す。

[年次計画] 平成 19 年 2 月に JCOG のプロトコル審査委員会で研究計画書が承認され登録を開始した。平成 21 年 2 月に第Ⅱ相部分の 79 例の登録が完了した。平成 21 年度は第Ⅱ相部分の治療が終了し (平成 21 年 8 月), その解析結果から安全性と治療完遂性を評価して第Ⅲ相部分を継続することを計画した。

(倫理面への配慮)

本臨床試験計画は、厚生労働省科学研究費補助金:H16-がん臨床一般 032 の研究班内で十分な検討を行い、さらに日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 審査委員会のアドバイスを受けて完成させた。平成 19 年 2 月に JCOG 審査委員会の承認を得た後に各施設での倫理審査委員会において、試験実施の妥当性について科学的、倫理的な審査を受け、承認されたことを確認してから症例登録を開始している。

試験実施にあたっては被験者の人権に配慮し、文書を用い適切な説明を被験者に対して行った上で同意を得た。今までに重篤な有害事象の発現はないが、重篤な有害事象など重要な情報については適宜被験者に伝えると共に、必要であれば試験計画の改訂を行い、倫理審査委員会の承認を受け、また被験者の再同意を得ることにしている。これら倫理的試験を実施するために JCOG 臨床試験検討委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会に依頼して適切な試験運営

が行われるように管理された。

C. 研究結果

1. 第Ⅱ相部分の解析

平成 21 年 2 月にⅡ相部分 79 例（試験治療群 39 例，対照群 40 例）の登録が完了し，8 月に試験治療群の治療が終了した。

第Ⅱ相試験の endpoint は試験治療群 9 コース完遂割合であるが，治療群 39 例中 20 例が未完遂となった。その内容は毒性中止 9，患者拒否 5，併存症による治療開始前の中止 1，再発 5 だった（表 1）。有害事象が関係した中止理由（表 2）は好中球減少が 12 例中 8 例で最も多い中止理由だった。

好中球減少について，登録基準は白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上としていたが，適格例の中には登録時の好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ を下回るものが 2 例あり，好中球数 1,100～2,400，2,401～3,400，3,401 以上に分けて見てみると登録時の好中球数が少ないと 7 コース目までは少ないままで推移しているのので，登録基準は白血球数ではなく，好中球数で決めた方が良いと思われた。肝切除量と好中球数減少との関係を肝切除量 10～100g，101～350g，351g 以上に層別して比べたが，肝切除量と好中球減少との間に関連はなかった。

2. プロトコールの改訂

プロトコール基準を守った上での中止 6，未治療 2，患者拒否 1 に対して基準の見直しを行い，減量・中止基準を以下のように改訂した。

- 1) 患者選択基準を，白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上だったものを好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 以上に変更した。
- 2) 化学療法の減量レベルを・1 しか規定していなかったものをオキサリプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ ，5-FU 急速静注 $200\text{mg}/\text{m}^2$ ，持続静注 $1600\text{mg}/\text{m}^2$ と，もう一段階下げた・2 レベルを設定した。
- 3) 有害事象により投与開始基準に当てはまらない場合の休薬期間は 14 日だったものを 28 日まで延長した。
- 4) 未治療例は第Ⅱ相試験の解析対象から除外することにした。第Ⅲ相試験の解析対象には含める。
- 5) このプロトコール改訂案は平成 21 年 11 月に JCOG 効果・安全性評価委員会で承認された。
- 6) プロトコール改定案は参加 38 施設の IRB で審査を受け（平成 22 年 3 月 4 日現在 31 施設で承認された），改訂プロトコールの下に試験を再開した。

表 1. 第 2 相試験：9 コース未完遂 20 例

			基準遵守	基準不遵守	注
毒性中止	9		4	5	
患者拒否	5	有害事象に伴う	2	1	
		有害事象に関連せず	2		コース中 1 治療開始前 1
その他	1	併存症による治療開始前の中止	1		
再発	5		5		

表 2. 毒性中止 12 例の内訳

好中球減少 ($\leq 1.500 \text{ mm}^3$)	8
神経障害	1
血栓症	1
胆嚢炎	1
悪心・嘔吐	1

D. 考察

本研究の目的は、大腸がん肝転移治癒切除例を対象として、現在本邦で進行大腸がんに対する最強の治療法である FOLFOX 療法の術後補助療法としての有用性を評価することである。

計画を始めた平成 16 年にはまだ FOLFOX の国内での臨床経験はなかったため、先ず日本人における安全性を確認するために進行・再発大腸がんを対象として phase II 試験を行い、その結果から本試験でのオキサリプラチンの用量を 85 mg/m^2 とした¹⁾。即ち mFOLFOX6 である。

大腸がん肝転移切除後に FOLFOX 治療を行う第 II 相試験の報告は未だないので、本研究では先ず第 II 相試験を行い、安全性を確認した上で引き続いて第 III 相に移る第 II / III 相試験を計画した。

第 II 相試験の endpoint は 9 コース完遂割合であるが、治療群 39 例中 20 例が未完遂となった。その内容は毒性中止 9、患者拒否 5、併存症による治療開始前の中止 1、再発 5 である。再発による中止はやむを得ないが、再発を除く 15 例では、プロトコル逸脱による中止が 6 例あり、これは今後プロトコルを守る努力をしなくてはならない。プロトコル基準を守った上で中止 6、未治療 2、患者拒否 1 については、今後このような症例が出ないように基準を見直す必要がある。

プロトコル基準の見直しについては、(1) 9 コース完遂割合、完遂割合の閾値を 50% とする decision rule を見直す方法と、(2) 減量・中止基準を下げて endpoint の 9 コース完遂を維持する方法とがある。

(1) について、FOLFOX 投与コース数と奏

効率の関係を米国 FDA がオキサリプラチンを承認するときの基となったデータ^{2,3)}およびわれわれががん臨床研究事業 (H16-がん臨床一般-032) で行った第 II 相試験でのデータから、抗腫瘍効果は FOLFOX3 コースあるいは 4 コースから現れ、8-9 コースで plateau となることが分かっている。したがって確実な効果を期待するために 9 コース完遂を維持するのがよいと考えた。完遂割合の閾値を 50% 以下にすることは出来ない。そこで (2) の減量・中止基準を検討した。

有害事象に関連して中止となった 12 例の中止理由を見ると、試験計画時には、中止理由は神経毒性が最も多いと考えていたが、実際には好中球減少が 8 例と最も多い中止理由だった。

登録基準は白血球数 $3,000 / \text{mm}^3$ 以上としていたが、登録時の好中球数が $1,500 / \text{mm}^3$ を下回るものが 2 例あり、登録時の好中球数が少ないと 7 コース目までは少ないままで推移して中止基準の好中球数 $1,500 / \text{mm}^3$ 以下になりやすかったので、登録基準は白血球数ではなく、好中球数で決めた方がよいと思われた。そこで、患者選択基準の白血球数 $3,000 / \text{mm}^3$ 以上だったものを好中球数 $1,500 / \text{mm}^3$ 以上に変更した。類似の症例を対象にした他の試験でも好中球数 $1,500 / \text{mm}^3$ 以上とするものが多い⁴⁾。

FOLFOX の主な報告例から投与状況を見ると⁵⁻¹⁰⁾、相当の頻度に減量が行われている。肝転移症例に対して術前、術後に投与した EORTC の研究⁹⁾では術前 6 コースの減量症例は 34% であるが、術後 6 コースでは 60% で減量がされ、術前は 44%、術後は 64% の症例で投与が延期され

ている。また、本邦の臨床現場での調査では、投与コース数は8あるいは7.6コースで、81%で減量されまた平均投与間隔は2.6週と延長されている^{11,12)}。原発大腸がんに対するMOSAIC試験⁵⁾とEORTCの試験⁹⁾を除いては、手術を受けていない症例が対象であり、大きな手術侵襲を伴う肝切除後の補助化学療法としては減量基準、投与延長基準を配慮しなくてはならない。そこで、化学療法の減量レベルを-1しか規定していなかったものをもう一段階下げた-2レベルを設定した。

有害事象により投与開始基準に当てはまらない場合の休薬期間は14日だったものを28日まで延長した。

大腸がん肝転移切除例に対する補助療法は現在EORTC⁹⁾の結果が報告されて仮のstandard治療と見なされているが、この結果は、ITT解析ではない、最終のendpointである全生存率の結果が出ていない、対象を肝転移個数が4個までの症例としており、これは大腸がん取扱い規約の肝転移Stage1に相当するもので、我々が日常で扱う肝切除例の半数にも満たない、術前化学療法による肝障害や術後合併症の増加などの問題が指摘されており、満足する治療法とは言えない。現在の世界での考え方は、大腸がん肝転移切除の有効な補助療法は未だでない、補助療法は術後の全身化学療法が基本である¹³⁾とされる。FOLFOX療法の至適投与コース数や薬剤の減量gradeについて明らかにした報告はないので、大腸がん肝転移切除例に適した改訂プロトコールによる本研究の意義は大きいものと考えている。

文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業：大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究（H16-がん臨床-一般-032）平成17年度総括研究報告書，2006
- 2) FDA:ELOXATINE, NDA#21-063

- 3) de Gramont A, et al. J Clin Oncol 18:2938, 2000
- 4) Clinical trials gov. 2008/04/02
- 5) Andre T, et al. N Engl J Med 350:2343, 2004
- 6) 安井久晃, 他: 第43回日本癌治療学会総会, 2005
- 7) 平島詳典, 他: 第44回日本癌治療学会総会, 2006
- 8) Hochster HS, et al. J Clin Oncol 26:3523, 2008
- 9) Nordlinger B, et al. Lancet 371:1007, 2008
- 10) 市川度, 他: 第109回外科学会総会, 2009
- 11) Yakult: エルブラット注射用100mg使用成績調査・最終結果. 2009
- 12) CareNet: 日本のがん治療・薬物療法の実態調査: 大腸がん. 2008
- 13) Karakousis G, et al. Ann Surg Oncol 16: 2086, 2009

E. 結論

大腸がん肝転移完全切除後にmFOLFOX6を12コース行う第II相試験部分の解析を行った。

第II相試験のendpointは試験治療群9コース完遂割合であるが、治療群39例中20例が未完遂となった。その内容は毒性中止9、患者拒否5、併存症による治療開始前中止1、再発5だった。有害事象が関係した中止理由は好中球減少が12例中8例で最も多い中止理由だった。

この解析結果を基に薬剤投与の減量・中止基準を改訂した。

大腸がん肝転移切除に対する補助療法は未だ満足する治療法はなく、大腸がん肝転移切除例に適した改訂プロトコールによる本研究の意義は大きいものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takashima A, Shimada Y, Masaki T, Hamaguchi T, Ito Y, Yamaguchi S, Kondo Y, Saito N, Kato T, Que M, Higashino M, Moriya Y: Current therapeutic strategies for squamous cell carcinoma in Japan. *Int J Clin Oncol* 14: 416-420, 2009
- 2) Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, Shimada Y, Nakamura K, Sato A, Moriya Y: A randomized phase II / III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. *Jpn J Clin Oncol* 39: 406-409, 2009
- 3) Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K, Sugihara K: Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with or without pelvic side wall dissection. *Dis Colon Rectum* 52: 567-576, 2009
- 4) 加藤知行, 安井久晃, 島田安博, 清水泰博, 金光幸秀, 稲葉吉隆: 大腸癌肝転移切除成績の現状; 切除可能肝転移に対する術後補助化学療法. *大腸癌 Frontier* 3: 40-46, 2010
- 5) 金光幸秀, 平井孝, 小森康司, 加藤知行: 大腸癌局所再発に対する治療「直腸癌」. 武藤徹一郎監修. *大腸疾患 NOW2009*, pp105-113, 日本メディカルセンター, 東京, 2009
- 6) Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y.: Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 65: 467-471. 2010
- 7) Sai K, Saito Y, Maekawa K, Kim S.R, Kaniwa N, Nishimaki T.M, Sawada J, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Matsumura Y, Ohtsu A, Saijo N, Minami H.: Additive effects of drug transporter generic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese Cancer Patients. *Cancer Chemother Pharmacol* (Published online)
- 8) 濱口哲弥.: わが国における切除不能再発大腸癌 (MCRC) に対する化学療法; 最近の動向. *Pharma Medica* 27: 23-27, 2009
- 9) Kusters M, C.J.H. van de Velde, R.G.H. Beets-Tan, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y.: Patterns of local recurrence in rectal cancer: A single-center experience. *Ann Surg Oncol* 16: 289-296, 2009
- 10) Kusters M, Beets GL, Van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Marijnen CA, Rutten HJ, Putter H, Moriya Y.: A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, with focus on the patterns of local recurrence. *Ann Surg* 249: 229-235, 2009
- 11) Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y.: Risk factors of lateral pelvic lymph node metastasis in advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 24: 1085-1090, 2009
- 12) Moriya Y.: Differences in rectal cancer surgery east versus west. *Lancet Oncol* 10: 1026-1027, 2009
- 13) Fujimoto Y, Akasu T, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y.: Long-term results of hepatectomy after hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatic colorectal metastases. *J Gastrointest Surg* 13: 1643-1650, 2009
- 14) 須藤剛, 佐藤敏彦, 盛直生, 高野成尚, 石山廣志朗, 桜井直樹, 斉藤聖宏, 飯澤肇, 池田栄一: 高度な肝機能障害を伴い切除不能多発肝

転移を有する大腸癌症例に対する肝動注併用 FOLFOTX療法の検討. 癌と化学療法 36:71-76, 2009

15) 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 33: 312-317, 2009

16) Cho A, Yamamoto H, Nagata M, Takiguchi N, Shimada H, Kainuma O, Souda H, Gunji H, Miyazaki A, Ikeda A. : Safe and feasible inflow occlusion in laparoscopic liver resection. Surg Endosc. 23: 906-908, 2009

17) Kobayashi H, Sugihara K, Uetake H, Higuchi T, Yasuno Y, Enomoto M, Iida S, Lenz HJ, Danenberg K, Danenberg PV : MessengerRNA expression of COX-2 and angiogenetic factors in primary colorectal cancer and corresponding liver metastasis. Int J Oncol 34: 1147-1153, 2009

18) Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Ohya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Sugihara K: Timing of relapse and outcome after curative resection for colorectal cancer: a Japanese multicenter study. Dig Surg 26: 249-255, 2009

19) 石川敏昭、植竹宏之、杉原健一 : アジュバント/ネオアジュバント化学療法の進歩と未来. モダンフィジシャン 29: 954-958, 2009

20) 植竹宏之、石川敏昭、杉原健一 : 大腸がん術後補助療法における欧米と日本の相違点. 臨床腫瘍プラクティス 5 : 305-307, 2009

21) Shiozawa M, Sugano N, Tsutida K, Morinaga S, Akaike M, Sugimasa Y: A phase I study of combination therapy with S-1 and irinotecan(cpt-11) in patients with advanced colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol

135: 365-370, 2009

22) Shoichi Fujii, Hiroshi Shimada, Shigeru Yamagishi, Mitsuyoshi Ota, Chikara Kunisaki, Hideyuki Ike, Yasushi Ichikawa: Evaluation of intraperitoneal lavage cytology before colorectal cancer resection. Int J Colorectal Dis 24: 907-914, 2009

23) Shoichi Fujii, Hiroshi Shimada, Shigeru Yamagishi, Mitsuyoshi Ota, Yasushi Ichikawa, Chikara Kunisaki, Hideyuki Ike, Shigeo Ohki: Surgical Strategy for Local Recurrence after Resection of Rectal Cancer. Hepato-gastroenterology 56: 667-671, 2009

24) M. Ishii, M. Ota, S. Saito, Y. Kinugasa, A. Shiomi, I. Ito: Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 24: 1069-1074, 2009

25) Noura S, Ohue M, Seki Y, Yano M, Ishikawa O, Kameyama M.: Long-term prognostic value of conventional peritoneal lavage cytology in patients undergoing curative colorectal cancer resection. Dis Colon Rectum 52: 1312-1320, 2009

26) Kono T, Mishima H, Shimada M, Morita S, and Sakamoto J : Preventive Effect of Goshajinkigan on Peripheral Neurotoxicity of FOLFOX Therapy: A Placebo-controlled Double-blind Randomized Phase II Study (the GONE Study) . Jpn. J. Clin. Oncol 39: 847-849, 2009

27) Nagata N, Kondo K, Kato T, Shibata Y, Okuyama Y, Ikenaga M, Tanemura H, Oba K, Nakao A, Sakamoto J, Mishima H : Multicenter phase II study of FOLFOX for metastatic colorectal cancer (mCRC) in Japan: SWIFT-1 and 2 study.

Hepatogastroenterology 56: 1346-1353, 2009

28) Ishida H, Miyake Y, Fukunaga M, Watanabe Y, Kato T, Takemoto H, Furukawa

II. 分担研究報告

臨床病理学的因子による再発高リスク Stage II 大腸癌抽出の試み

分担研究者 加藤知行 愛知県がんセンター中央病院名誉院長

Stage II 大腸癌における再発高リスク因子は確立していない。通常臨床病理学的因子を用いて、再発高リスクの抽出が可能かどうかを検討した。18施設から集積した pStage II の 1466 例を対象として、無病生存期間 (DFS) と全生存期間 (OS) をエンドポイントとして、年齢、性、腫瘍発生部位、壁深達度、腫瘍径、組織型、郭清リンパ節個数、ly、v、術前 CEA 値の共変量を Cox 比例ハザードモデルに含めて予後因子解析を行った。有意な因子を統合して DFS、OS を予測する多変量モデル (ノモグラム) を作成した。

A. 研究目的

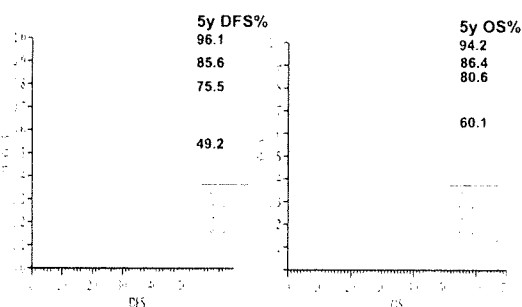
現在、Stage II 大腸癌における再発高リスク因子は確立していない。通常臨床病理学的因子を用いて、再発高リスクの抽出が可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

18 施設から集積した 4824 例中、重複・多発癌を除外し、十分な解析が可能な pStage II の 1466 例を対象とした。無病生存期間 (DFS) と全生存期間 (OS) をエンドポイントとして、年齢、性、腫瘍発生部位、壁深達度、腫瘍径、組織型、郭清リンパ節個数、ly、v、術前 CEA 値の共変量を Cox 比例ハザードモデルに含めて予後因子解析を行った。予後因子の予測精度を c-index (予測と実際の生存が一致している確率、ROC 曲線下面積=AUC に近似、c-index 0.5=worthless・1.0=perfect) で評価した。

B. 研究結果

全 Stage N=4050



C.

5年 DFS 率、OS 率はそれぞれ 85.6%、86.4% であった。単変量解析にて、部位 ($p < 0.0001$ 、c-index=0.562)、郭清リンパ節個数 ($p = 0.0181$ 、c-index=0.548)、深達度 ($p = 0.0168$ 、c-index=0.564)、ly ($p = 0.0001$ 、c-index=0.580)、v ($p < 0.0001$ 、c-index=0.589)、術前 CEA 値 ($p = 0.0103$ 、c-index=0.578) が DFS の有意な予後因子であり、年齢 ($p < 0.0001$ 、c-index=0.639)、性 ($p < 0.0001$ 、c-index=0.572)、郭清リンパ節個数 ($p < 0.0001$ 、c-index=0.611)、深達度 ($p = 0.0004$ 、c-index=0.557)、ly ($p = 0.0100$ 、c-index=0.530)、術前 CEA 値 ($p = 0.0397$ 、c-index=0.521) が OS の有意な予後因子であった。多変量解析では 6 因子 (部位、郭清リンパ節個数、深達度、ly、v、術前 CEA 値) が DFS の独立した予後因子であ

り、5 因子（年齢、性、郭清リンパ節個数、深達度、ly）が OS の独立した予後因子であった。

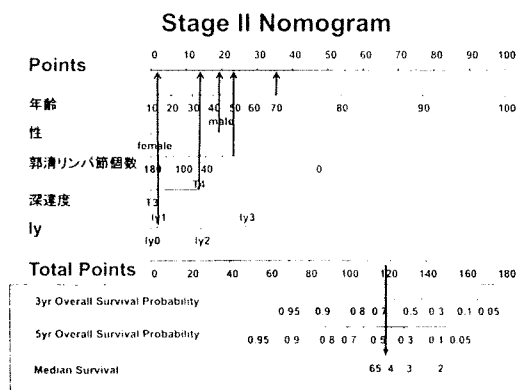
DFS 予後因子解析 N=1466

	単変量解析		多変量解析		
	P	C-index	P	C-index	
年齢	NS	-	-	-	} 0.642
性	NS	-	-	-	
原発部位	<0.0001	0.562	0.0001	-	
組織型	NS	-	-	-	
郭清リンパ節個数	0.0181	0.548	0.0010	-	
郭清リンパ節12個未満	0.0197	0.545	-	-	
腫瘍最大径	NS	-	-	-	
深達度	0.0168	0.564	0.0407	-	
ly	0.0001	0.580	0.0108	-	
V	<0.0001	0.589	0.0495	-	
CEA	0.0103	0.578	0.0051	-	

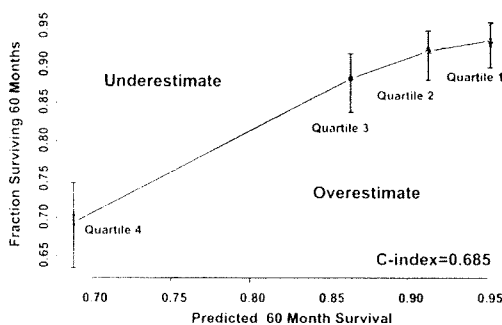
OS 予後因子解析 N=1466

	単変量解析		多変量解析		
	P	C-index	P	C-index	
年齢	<0.0001	0.639	<0.0001	-	} 0.685
性	<0.0001	0.572	<0.0001	-	
原発部位	NS	-	-	-	
組織型	NS	-	-	-	
郭清リンパ節個数	<0.0001	0.611	0.0030	-	
郭清リンパ節12個未満	<0.0001	0.557	-	-	
腫瘍最大径	NS	-	-	-	
深達度	0.0004	0.557	0.0108	-	
ly	0.0100	0.530	0.0448	-	
V	NS	-	-	-	
CEA	0.0397	0.521	NS	-	

以上の因子を統合して DFS、OS を予測する多変量モデル（ノモグラム）を作成した場合、それぞれの c-index は 0.642、0.685 に上昇し、単一因子による予測精度を向上させることができた。



校正(こうせい)曲線
— モデル予測値が観測値とどの程度一致するか? —



D. 考察、結論

単一のままでは情報量の少ない予後因子を統合することで、Stage II 大腸癌の中から OS の予後不良なサブグループを、中等度の精度で抽出することが可能かもしれない。

D. 倫理面への配慮

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）に従って本試験を実施する。

E. 研究成果の刊行発表

外国語論文

1) Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, Shimada Y, Nakamura K, Sato A, Moriya Y; Colorectal Cancer Study Group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. Jpn J Clin Oncol. 2009;39(6):406-9.

2) Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato K; Prediction of residual disease or distant metastasis after resection of locally recurrent

rectal cancer. Dis Colon & Rectum. 2009 [in press]

3) Takashima A, Shimada Y, Masaki T, Hamaguchi T, Ito Y, Yamaguchi S, Kondo Y, Saito N, Kato T, Oue M, Higashino M, Moriya Y: Current therapeutic strategies for squamous cell carcinoma in Japan. Int J Clin Oncol 14: 416-420, 2009

4) Tajika M, Nakamura T, Bhatia V, Komori K, Kato T, Yamao K: Ileal pouch adenocarcinoma after proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. Int J Colorectal Dis 24: 1487-1489, 2009

5) Tajika M, Nakamura T, Nakahara O, Kawai H, Komori K, Hirai T, Kato T, Bhatia V, Baba H, Yamao K: Prevalence of adenomatous and carcinomas in the ileal pouch after proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis. J Gastrointest Surg 13: 1266-1273, 2009

6) Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, Shimada Y, Nakamura K, Sato A, Moriya Y: A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. Jpn J Clin Oncol 39: 406-409, 2009

7) Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K, Sugihara K: Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with or without pelvic side wall dissection. Dis Colon Rectum 52: 567-576, 2009

日本語論文

1. 金光幸秀. ガイドラインサポートハンドブック大腸癌[大腸癌治療ガイドライン 2009 年版] 医薬ジャーナル社. 82-83,123-125, 2009

6) 加藤知行, 安井久晃, 島田安博, 清水泰博, 金光幸秀, 稲葉吉隆: 大腸癌肝転移切除成績の現状; 切除可能肝転移に対する術後補助化学療法. 大腸癌Frontier (in press), 2010

7) 金光幸秀, 平井孝, 小森康司, 加藤知行: 大腸癌局所再発に対する治療「直腸癌」. 武藤徹一郎監修. 大腸疾患NOW2009, pp105-113, 日本メディカルセンター, 東京, 2009

2.学会発表

1) 金光幸秀, 加藤知行, 清水泰博, 島田安博, 森谷亘皓, 中村健一, 福田治彦: 大腸癌肝転移切除後患者に対する化学療法併用 vs.手術単独のランダム化比較試験 (JCOG0603). 第64回日本消化器外科学会総会. 大阪, 2009

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
主任研究者 加藤知行 愛知県がんセンター中央病院 名誉病院長

研究要旨 大腸がん肝転移切除症例の術後再発形式としては断端再発、残肝再発、肺転移、リンパ節および腹膜再発などがある。本研究班の目的はこれら術後の転移再発を予防するための補助化学療法としてオキサリプラチンを含めた 5-FU+ロイコボリン (LV) の臨床的有用性を検証する事である。臨床試験と並んで薬効の作用機序の解明のためにはこれら 5-FU 系薬剤の大腸がんに対する転移抑制効果に関する免疫不全マウスモデルを用いた非臨床試験が必須であるが、十分な検討がなされていないのが現状である。我々はこれまでにリンパ節、腹膜に高頻度に、肺や肝臓にも低頻度ながら転移する多臓器転移性、高悪性度の低分化型大腸癌細胞株 (COLM-5) を樹立している。本年度は、本細胞株の高いリンパ節転移性に着目し、これまでほとんど研究のなされていない大腸がんリンパ節転移に対する経口 5-FU 製剤である S-1 および UFT/LV の転移抑制効果をヌードマウスモデルを用いて比較検討した。S-1 と UFT/LV は最大耐性量の濃度では皮下原発腫瘍に対してほぼ同等の抗腫瘍効果を発揮したが、リンパ節微小転移に対しては、UFT/LV に比べて S-1 の方が有為に高い転移抑制効果を示した。また COLM-5 細胞は 5-FU 代謝酵素である DPD と TS に関して DPD-high, TS-low という発現パターンを示した。S-1 は UFT/LV の uracil に比べて高い DPD 阻害活性を有する CDHP を含有しており、これが本モデルにおける S-1 の高いリンパ節微小転移抑制効果の一因となっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

大腸がん肝転移切除症例の術後補助化学療法を個別化するためには再発のハイリスク群の選別の為の高感度な診断法の開発と再発の原因となる微小転移に対する新しい効果的な治療法の開発の両者が重要である。診断法についてはこれまでに術中診断が可能な高感度迅速遺伝子診断法 (TRC 法等) についてその有用性を報告した[1]。また昨年度は微小残存病変に対する全く新しい治療法を開発するため、上記、前臨床モデルをもちいて、大腸がんのがん幹細胞モデルを新たに作成し基礎的検討を行った。しかし、大腸がんの予後因子として最も重要なリンパ節転移に対する化学療法の転移抑制効果や薬効の分子機序などの基礎的検討は十分にはなされていないのが現状である。

本年度は独自に開発した大腸がんリンパ節高転移モデルを用いてその特性の検討と同モデルを用いた経口 5-FU 製剤である S-1 と UFT/LV のリンパ節転移抑制効果の比較検討を行った。

B. 研究方法

我々が樹立した大腸がん細胞株 (COLM-5) はヌードマウス皮下移植により約 90% の頻度でソケイ部リンパ節に転移する高転移モデルである (図 1)。COLM-5 細胞の転移機構の解析のためにリンパ管内皮細胞に対する増殖因子である VEGF-C 等の発現を Western blot や免疫染色により、癌細胞の *in vitro* 浸潤能を Boyden chamber 法により検討した。

また *in vivo* における抗腫瘍効果は

COLM-5 細胞 5×10^6 個の細胞を皮下接種し、サイズが 8 mm 程度に発育した時点から S-1、UFT/LV を胃チューブを用いて週 5 回、4 週間経口投与した。対照群には 0.5%CMHC を経口投与した。抗腫瘍効果は皮下腫瘍の増殖抑制曲線から、またリンパ節転移抑制効果はリンパ節転移巣をホルマリン固定、パラフィン包埋ブロックし、HE 染色標本を作成後、転移の短径および長径から転移巣の体積を近似式 $L \times w \times w \div 2$ にて計算、比較した。

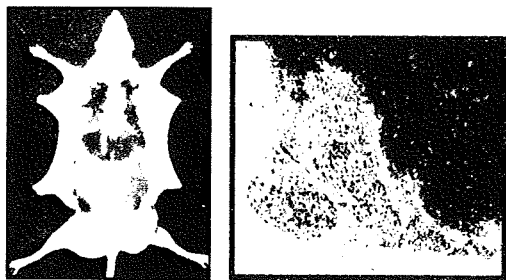


図 1 COLM-5 細胞のソケイならびに腋下リンパ節転移の肉眼像と組織像(HE)

C. 研究結果

COLM-5 細胞はリンパ節転移能を持たない他の大腸がん細胞株 (COLM-2) に比べて VEGF-C を mRNA レベルならびに蛋白レベルで有意に強く発現した。また、*in vitro* 浸潤能や MMP-2 および MMP-9 の活性も COLM-2 細胞に比べて高かった。

In vivo の皮下原発腫瘍に対する S-1 と UFT/LV の抗腫瘍効果を比較したところ、同じ最大耐性濃度では、有意な差異は認めなかった。また、進行したリンパ節転移に対しても原発腫瘍と同様、S-1 と UFT/LV で転移抑制効果に有意差は認めなかったが、リンパ節微小転移に対しては S-1 は UFT/LV に比べて有意に転移を抑制し、S-1 では約 2/3 のリンパ節で転移の消失が認められた (図 2)。またリンパ節転移巣の体積も S-1 治療群では UFT/LV 治療群に比べて有意に低かった。

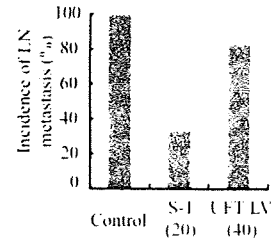


図 2 リンパ節微小転移に対する S-1、UFT/LV の転移抑制効果。左は S-1 により癥痕化した転移巣の組織像を、右は転移が消失したリンパ節の頻度を示す。

次に UFT/LV に比べて S-1 のリンパ節転移抑制効果が高い理由を明らかにするために 5-FU の代謝酵素の発現を定量 RT-PCR で検討した。その結果、転移性の COLM-5 細胞は非転移性の COLM-2 細胞に比べてピリミジン合成系の律速酵素である TS の発現に差異はないが、5-FU の分解酵素である DPD の発現が著しく高く、5-FU 系薬剤に対して抵抗性の腫瘍であることが判明した (図 3)。S-1 は DPD 阻害活性が高い 5-chloro-2, 4-dihydropyrimidine (CDHP) を含有しているのに対して UFT/LV が含有している Uracil は DPD 阻害活性が低いことから、これが COLM-5 腫瘍に対して S-1 の抗腫瘍効果 (転移抑制効果) が高い理由と考えられる。

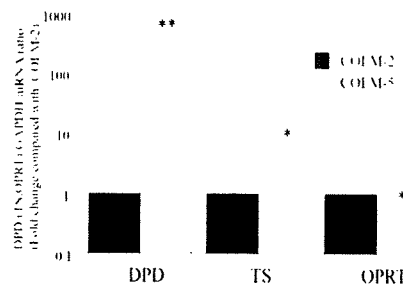


図 3 COLM-5, COLM-2 細胞の DPD, TS, OPRT mRNA 発現の比較検討

(倫理面への配慮)

本研究において用いた樹立細胞株は、愛知県がんセンター倫理審査委員会の承認が得られている。

D. 考察

5-FUやオキザリプラチンなどの抗がん剤のヒト大腸がんに対するリンパ節転移抑制効果は実験的にはこれまでほとんど明らかにされていないのが現状である。これはヒト大腸がんの再現性のある転移モデルが少数しか存在しないためと思われる。今回作成したCOLM-5細胞は開腹して盲腸に移植する必要のある同所移植系に比べて手技が簡単な皮下移植という異所移植系にも関わらず90%程度の高い転移率を示すことから、ヒト大腸がんのリンパ節転移モデルとして極めて有用な転移モデルと考えられる。また本実験の結果より、COLM-5細胞のリンパ節転移能は高いVEGF-C発現と浸潤能によることが判明し、臨床の大腸がんリンパ節転移をよく反映した転移モデルであることも確認した。またCOLM-5細胞は5-FU系抗がん剤の感受性と関連する酵素として5-FUの分解に関わるDPDの発現が高く、TSの発現が低いという興味ある特徴を有していた。

本モデルを用いて同じく経口の5-FU系抗がん剤であるS-1とUFT/LVのリンパ節転移抑制効果について微小転移モデルと進行した肉眼転移モデルに分けて検討した。その結果、肉眼的なリンパ節転移に対しては両抗がん剤の間に有意な差異は認められなかったが、微小転移に対してはS-1が有意に高い転移抑制効果を有することを明らかにした。S-1はDPD阻害活性が高いCDHPを含有しているのに対してUFT/LVが含有しているUracilはDPD阻害活性が低く、これがCOLM-5腫瘍に対してS-1の抗腫瘍活性(転移抑制効果)が高い理由と考えられる。両薬剤の抗腫瘍効果の差は既に発育した原発

腫瘍や進行した肉眼的転移に対して薬剤を最大耐性濃度で投与した場合には出にくいですが、がん細胞数の少ない微小転移に対してはUFT/LVに比べS-1の場合、Total cell killingが起こるため微小転移に対する治癒率が高くなったものと考えられる。

以上の前臨床試験の知見からS-1はUFT/LVに比べてリンパ節転移再発を予防するための術後補助療法剤として有用である可能性が示唆された。

E. 結論

大腸がんのリンパ節転移に対する抗がん剤の抑制効果に関する詳細な非臨床試験はこれまでほとんど報告されていない。今回我々が用いたリンパ節高転移モデルは低分化型腺がん、しかもDPDを高発現する腫瘍であり、頻度的には高くはないと思われるが、リンパ節に転移しやすい大腸がんのサブセットに対する新しい治療法の研究に本モデルは極めて有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Characterization of a novel lymph node metastasis model from human colonic cancer and its preclinical use for comparison of anti-metastatic efficacy between oral S-1 and UFT/LV. Ito Y, Nakanishi H, Kodera Y, Hirai T, Nakao A and Kato,T. Cancer Sci., in press, 2010

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