

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

JCOG0603 試験未完遂例の検討

研究分担者 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

研究要旨 大腸癌肝転移に対する術後補助療法 RCT JCOG0603 試験が進行中である。当センターでは 13 例の症例登録を実施した。mFOLFOX 群の 5 例では、通常の再発進行例に比べて好中球減少による未完遂例が多く経験され、プロトコール改訂がなされた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

JCOG0603 「大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/1-ロイコ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」実施計画書を遵守し、肝転移切除後症例を肝転移切除単独群と mFOLFOX6 治療群に割り付け、無再発生存期間を評価項目として比較検討をしている。今回、今回、mFOLFOX6 の 9 コース未完遂症例が 16 例を超えたためにプロトコール改訂が行われた。

当院を中心に切除不能進行大腸がんを対象とした mFOLFOX6+Bevacizumab (Bev) 療法の臨床第 II 相試験を行ったので、mFOLFOX6+Bev 療法の安全性、とくに 8 コース以上継続不能となる原因について検討した。本臨床試験では、有害事象による減量レベルを -2 レベルまで設定している。一方、JCOG0603 では減量レベルは -1 レベルのみとしている。尚、投与延期規準および減量規準は両試験ともほぼ同様である。

C. 研究結果

当センターを中心とした医師主導多施設共同研究として mFOLFOX6+Bev 療法の臨床第 II 相試験を行った。50 名の登録があり、患者背景は年齢中央値 61 歳、PS=0/1=34/16 であった。有害事象については、FOLFOX の投与延期規準にあたる Grade 2-4 の好中球減少が 74%、白血球減少が 44%、血小板減少が 6%、下痢を 18% に認めた。40 例が治療中止となっており、その理由は、腫瘍増悪が 16%、末梢神経障害が 24%であったが、好中球減少を含む血球減少による中止は皆無であった。一方、JCOG0603 では、毒性中止 12 例中 8 例が好中球減少であった。

D. 考察

大腸癌肝転移切除後に使用する術後補助療法として、肝転移切除単独と補助療法としての mFOLFOX6 を比較検討する RCT JCOG0603 を開始した。mFOLFOX の未完遂例が目立つため、その中止理由につき検討したところ、好中球減少に関連した中止が多かった。一方、切除不能進行癌においては、血球減少による中止例は皆無であった。EORTC の perioperative mFOLFOX6 と手術単独の RCT の報告においても、術前 mFOLFOX6 における Grade 3/4 好中球減少は 18%であったが、術後 mFOLFOX6 では 35%と術後投与の方が高頻度であった。今回、プロトコール改訂により、-2 レベルまでの減量を許容し、また延期期間も 1 週間から 2 週間へ延長したことで術後 mFOLFOX6 の 9 コース完遂率が向上する

ことが期待されるが、当面は安全性に留意し、治療を継続することが重要である。

E. 結論

切除不能進行大腸がんでは、好中球減少に関連した治療中止例はほとんどみられなかったが、JCOG0603 試験の mFOLFOX6 の未完遂例に関して検討したところ、好中球減少に関連した治療中止を多くみとめた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shirao K, Yoshino T, Boku N, Kato K, Hamaguchi T, Yasui H, Yamamoto N, Tanigawara Y, Nolting A, Yoshino S. A phase I escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab pharmacokinetics in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 64: 557-564, 2009
- 2) Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, Kurose K, Sugiyama E, Katori N, Kaniwa N, Hasegawa R, Hamaguchi T, Eguchi-Nakajima T, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Yamamoto N, Nokihara H, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Ura T, Saito M, Muro K, Doi T, Fuse N, Yoshino T, Ohtsu A, Saijo N, Matsumura Y, Okuda H, Sawada J. Genetic polymorphisms of copper-and platinum drug-efflux transporters ATP7A and ATP7B in Japanese cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 24: 565-574, 2009
- 3) 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
- 4) 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* Vol.27 No.11: 23-27, 2009

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究
JCOG0603 試験プロトコール治療に関する検討
分担研究者 森谷亘皓 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部部长

研究要旨 大腸癌肝転移に対する術後補助療法 RCT JCOG0603 試験に当センターより 13 例の症例登録を実施したが、好中球減少などの副作用により 9 コース未完遂例が予想より多かったためプロトコール改訂となった。プロトコール改訂後に完遂率を向上させるためには、プロトコール遵守はもちろんのこと、副作用による患者理由でプロトコール中止とならないよう医師・患者コミュニケーションも肝要であるといえる。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

JCOG0603「大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/T-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」実施計画書を遵守し、肝転移切除後症例を肝転移切除単独群と mFOLFOX6 治療群に割り付け、無再発生存期間を評価項目として比較検討をしている。今回、mFOLFOX6 の 9 コース未完遂症例が 16 例を超えたために、以下の 3 点につきプロトコール改訂が行われた。①適格条件に好中球数 $\geq 1500/\text{mm}^3$ を追加、②減量レベルを -2 レベルまで設定、③休薬期間の許容範囲の延長。

当改訂プロトコールについて、主任研究者所属施設である愛知県がんセンター中央病院 IRB 審査の後、各参加施設 IRB において審査され、当院では 1 月 21 日に承認され、症例登録を再開した。被験者には説明同意文書を用い、試験の必要性、期待される有効性と安全性について説明し、文書にて同

意を得た。安全性情報については適宜研究事務局に報告し、治療との関連性に関して検討を行い結果について参加施設に周知して共有をした。

C. 研究結果

当センターにおける mFOLFOX6 群の feasibility に関する検討：本試験の登録開始となった 07 年 4 月から現在までに登録された 13 例のうち、mFOLFOX6 群の 6 例のうち当院で治療を行った 5 例につき検討した。背景は、男/女 = 4/1、年齢中央値 55 歳 (52-70 歳)、肝切除範囲 (Hr) ; 0/s/1/2 = 3/1/1/0 である。治療終了理由は、完了/有害事象による中止 = 1/4 であった。mFOLFOX6 は計 37 コース投与され、投与コース中間値 7 コース (5-12)、減量は oxaliplatin/5-FU 急速静注/5-FU 持続静注 = 5/5/5 と全例で減量が必要であった。有害事象による中止理由の詳細は、好中球数/静脈血栓症/有害事象による患者拒否 (再開規準は満たしているものの好中球減少による投与延期が相次ぎ患者が拒否した) = 1/1/2 であった。好中球減少が原因で中止した 3 例のうち、治療前好中球数が $1500/\text{mm}^3$ であったものは 1 例であった。

D. 考察

mFOLFOX6 の未完遂例が目立つため、その中止理由につき検討したところ、好中球減少に関連した中止が多いためにプロトコール改訂に至った。当院の好中球減少による治療中止例の検討では、1 例は登録時好中球数が $1500/\text{mm}^3$ であった。他の 2 例

は好中球数減少が度重なるために患者希望で投与を中止した例であり、プロトコル改訂後にも同様の症例の出現は予想される。そのような場合には、補助療法の可能性につき患者によく説明し、治療完遂できるように務める必要がある。試験再開後、当面は安全性に留意し、治療を継続することが重要である。

E. 結論

JCOG0603 試験の mFOLFOX6 の未完遂例に関して検討したところ、好中球減少に関連した治療中止を多くみとめた。プロトコル改訂により患者選択を至適化する以外にも、投与中の患者に術後化学療法の意義を十分に理解いただくよう説明をすることなども、治療完遂率を向上するためには肝要であることが伺える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. *Annals of Surgery* 249(2):229-235, 2009

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

3) Moriya Y.: Differences in rectal cancer surgery east versus west. *Lancet Oncol* 10: 1026-1027, 2009

4) 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(9):1643-1650, 2009

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 佐藤 敏彦 山形県立中央病院 外科

研究要旨 大腸がん切除不能肝転移症例 5 例に対して、一次治療として Bevacizumab + mFOLFOX6 療法を行ったところ 4 例で PR が得られ肝切除術がなされた。Grade3 以上の有害事象は白血球減少 (G3) : 3 例、高血圧 (G3) : 1 例のみで重篤なものは認めなかった。肝切除例のうち R0 の肝切除ができた例は 2 例であった。また、組織学的効果は Grade0 : 1 例、Grade1a : 1 例、Grade2 : 2 例で、正常肝組織での明らかな類洞拡大は認めなかった。Bevacizumab + mFOLFOX6 療法は有用な治療法と考えられたが、いずれにおいても肝転移巣内に癌細胞が遺残しており、化学療法後の肝切除術の適応や時期、肝切除術後の化学療法の必要性について今後、検討が必要であると思われる。

A. 研究目的

本研究では、大腸がん肝転移症例において肝転移切除後に行われる術後補助化学療法の有効性について検討を行っているところであるが、大腸がん肝転移症例のうちでも肝転移切除が不可能とされる症例も多く経験する。今回、大腸がん肝転移症例で切除不能と判断され、一次治療として Bevacizumab (以後 Beva.) + FOLFOX 療法を行った症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

当科では、切除不能大腸がん肝転移症例に対して、Beva.(5mg/kg) + mFOLFOX6 療法を行い、4 コースごとに CT 検査を行い転移巣を評価し、可能である場合には肝切除術を行っている。同時性では、原発巣切除後 2 ~ 3 週間後に mFOLFOX6 療法を開始し、3 コース目から Beva. を追加している。異時性の場合には当初から Beva. + mFOLFOX6 療法を行っている。有害事象は CTCAE ver3.0、腫瘍縮小効果は RECIST、組織学的効果判定は大腸癌取り扱い規約第 7 版に従った。

(倫理面への配慮)

治療を行う際には患者および患者家族に十分なインフォームド・コンセントを行い承諾を得た。また、発表に際しては個人情報保護の保護に努めた。

C. 研究結果

当科で一次治療として Beva. + mFOLFOX6 療法を行った切除不能大腸がん肝転移症例 5 例を検討した。

同時性肝転移症例は 4 例のうち 3 例が PR が得られ肝切除を行った。1 例は PD で mFOLFOX6 療法 4 コース (+Beva. は状態の悪化あり 1 コースしか追加できなかった) を行い、術後 4 ヶ月で原癌死した。異時性 1 例は PR が得られ、肝切除が行われた。

全 5 例での Grade3 以上の有害事象は、白血球 (好中球) 減少 (G3) : 3 例、高血圧 (G3) : 1 例であった。

5 例のうち、4 例で PR が得られ、肝切除がなされた。しかし、肝切除で R0 が得られた症例は 4 例中 2 例で、残り 1 例は腹膜播種、傍大動脈リンパ節転移を、もう 1 例は肺転移と傍大動脈リンパ節転移を伴っていた。組織学的効果は、Grade0 : 1 例、Grade1a : 1 例、Grade2 : 2 例であった。正常肝組織での明らかな類洞拡大は認めなかった。また、重篤な術後合併症は認めなかった。

D. 考察

Beva. + mFOLFOX6 療法を行った 5 例中 4 例 (80%) で PR が得られ、奏功率は

高率だった。また、重篤な有害事象も認めず安全に行われていた。しかし、Beva.を使用しているため、化学療法終了後手術まで6週間以上の間隔が必要とされ、Beva.+mFOLFOX6療法を5～10コース施行後6～10週間の後に肝切除が行われていた。その期間に肝転移巣が増大したと考えられる症例が1例認められ、この間の化学療法の必要性を示唆していた。

本来、肝転移巣切除可能と判断した際には、肝切除前にPET-CT検査等を行いR0の肝切除を前提としているが、実際には、開腹時に、傍大動脈リンパ節の転移や腹膜播種を発見したり、手術直後に肺転移が出現する例があり、R0の肝切除は4例中2例のみであった。肝切除前の他部位への転移を確認する検査の正確性が必要と考えられた。PET-CTだけでなく、経時的なCT検査による病変の変化にも気をつける必要性があった。

肝切除された肝組織にはFOLFOX療法でみられるBlue liver(類洞拡張)の所見は認められなかった。しかし、いずれの例でも癌細胞が残存しており、癌病巣の遺残を考えると、肝切除後の化学療法が必要と思われた。

E. 結論

切除不能大腸がん肝転移症例5例に対して、一次治療としてBeva.+mFOLFOX6療法を行ったところ、4例でPRが得られ、肝切除術が可能となり有用な治療法と考えられた。しかし、いずれにおいても肝転移巣内に癌細胞が遺残しており、化学療法後の肝切除術の適応や時期、肝切除術後の化学療法の必要性について今後、検討が必要であると思われた。

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

日本癌治療学会 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

分担研究者 高橋 進一郎 国立がんセンター東病院 上腹部外科

研究要旨 平成21年に当院で切除した大腸癌肝転移48例についてJCOG0603の適格基準と関連する化学療法歴、再切除、同時性他臓器転移、重複癌、高齢(76歳以上)、原発巣術後補助化学療法歴、の各因子検討し過去のデータと比較を行った。化学療法歴を有する頻度、他臓器転移患者頻度は増加傾向にあり、全ての適格基準を満たした患者は12例であった。

A. 研究目的

平成21年の大腸癌肝転移切除例について、JCOG0603『大腸癌肝転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/1-ロイコボリンとオキサリプラチン併用補助化学療法(mFOLFOX6) vs. 切除単独によるランダム化Ⅱ/Ⅲ相試験』の適格基準を全て満たした患者数、各々の適格基準を満たした割合を過去のデータと比較することにより、現在の肝転移外科治療対象患者の傾向を明らかにし今後の登録促進のための基礎的データとする。

B. 研究方法

1. 平成21年に当院で切除した大腸癌肝転移48例について、化学療法施行歴、肝切除歴、他臓器転移、重複癌の有無、高齢(76歳以上)、その他JCOG0603の適格基準と関連する因子についてその頻度を検討した。

2. 1. で得られたデータを平成15-19年に当院で切除した大腸癌肝転移214例のデータと比較し各因子の経年的変化を検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。プライバシーの保護と患者識別：本試験研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

C. 研究結果

1. 平成21年に当院で切除した大腸癌肝転移48例の内、約1/4に当たる13例は初

診時根治切除不能な同時性もしくは異時性肝転移で全身化学療法奏効後に切除を行った患者であった。初診時より切除可能であった35例をさらに検討すると、過去に大腸癌肝転移に対する肝切除歴を有していた患者10例(29%)、76歳以上の高齢者8例(23%)、多臓器転移の合併8例(23%)、弁膜症、肝障害等の問題となる合併症を有する患者3例(9%)、50日以内の早期再発患者2例(6%)、同時性重複がん、前医でのRFA施行歴を各々1例(3%)認めた。全ての適格基準を満たした患者は12例(34.3%)であった。

2. 平成21年大腸癌肝転移切除患者48名と平成15-19年の大腸癌肝転移切除患者各々45、48、41、34、46例と比較を行った。JCOG0603の適格基準を全て満たす症例は平成15-19、21年において各々20、22、17、17、13、12例と減少傾向にあった。内訳を検討すると、切除可能・不能を問わず肝転移に対し化学療法歴を有する患者の頻度は16、15、29、32、37、27%と上昇傾向がここ数年3割程度にとどまっていた。上記患者の内、初診時根治切除不能肝転移に対し全身化学療法奏効後に切除を行った患者は2、6、5、3、12、13例と増加傾向を認めた。一方、他臓器転移の合併割合は4、8、7、3、17、27%と上昇傾向にあった。過去に大腸癌肝転移に対する肝切除歴を有していた患者割合は33、40、27、27、17、27%、重複癌の割合は2、8、7、0、11、6%、高齢者(76歳以上)の患者割合は11、6、7、15、7、19%と平成21年は高齢者が多い傾向を

認めた。

D. 考察

当院における大腸癌肝転移切除患者数は平成15年よりほぼ40-50例と一定しているが、内訳は変化がみられる。当院における大腸癌肝転移切除は、再切除患者が多い、他臓器転移患者が多い、高齢者が多い、化学療法歴を有する患者が多い、特徴があるが、今回の検討では、他臓器転移患者と根治切除不能肝転移に対する全身化学療法奏効後切除患者が増加を認めていた。他臓器転移患者は肺転移、限局性腹膜転移等が多い。特に肺転移に対し胸部外科が積極的に切除を行っていることに起因すると思われる。また、化学療法歴を有する患者割合は最近大きく変わってはいないが、根治切除不能肝転移に対する全身化学療法奏効後切除患者は増加している。大腸癌治療ガイドラインでも明記され広く認知されるに至り患者数が増えつつある。この対象群は元々背景が大きく異なるため今後は適格性検討の対象から除外して考えた方が良いと思われる。

当院でのこれらの特徴の背景として、肝臓外科特に肝切離における surgical device の進歩があるように思われる。併存合併症が少なく比較的簡単な肝切除はセンター病院、中核病院以外の病院で行われる機会が多くなっている印象があり、センター病院には complicated case が多い傾向にある。

今回の JCOG0603 の適格性に関する検討から、適格性を全て満たした患者は近年十数例と比較的少なくなっていることが判明した。これらの少ない患者に対し、高い確率で同意を獲得することが今後の登録促進のために必要であると思われた。

E. 結論

近年、全身化学療法歴を有する患者、他臓器転移患者が増加傾向にあり JCOG0603 適格患者は減少傾向にあった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T: Glypican-3 is a useful diagnostic marker for a component of hepatocellular carcinoma in human liver cancer. Int J Oncol. 34(3):649-656, 2009
- 3) Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T.: Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Cancer Sci. 100(8):1403-07, 2009
- 4) Fujita T, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T.: Clinical and histopathological features of remnant gastric cancers, after gastrectomy for synchronous multiple gastric cancers. J Surg Oncol. 100(6):466-71, 2009
- 5) Fujita T, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Ochiai A, Kinoshita T.: Incidence, clinical presentation and pathological features of benign sclerosing cholangitis of unknown

- origin masquerading as biliary carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg. (Epub ahead of print) 2009
- 6) Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kobayashi S, Kojima M, Miyauchi H, Asano T.: Inferior head resection of the pancreas for intraductal papillary mucinous neoplasms. J Hepatobiliary Pancreat Surg. (Epub ahead of print) 2009
- 7) 藤田武郎、小嶋基寛、後藤田直人、高橋進一郎、中郡聡夫、小西 大、落合淳志、佐竹光夫、木下 平. 興味深い組織像を呈した fibrolamellar hepatocellular carcinoma の 1 例. Liver Cancer 15(1):61-67, 2009
- 8) 日置勝義、後藤田直人、木下 平、小西大、中郡聡夫、高橋進一郎. 上部胃癌に対する噴門側胃切除の至適適応基準についての検討. 日消外会誌 42(8):1360-1365, 2009
- 9) 小西 大、木下 平、中郡聡夫、高橋進一郎、後藤田直人、川村公彦. 膵・胆道癌の腹膜転移に対する腹腔洗浄細胞診の意義. 胆と膵 30(9):989-993, 2009
- 10) 小西 大、木下 平、中郡聡夫、高橋進一郎、後藤田直人. 胆道がん 1)胆道がんの外科治療における現在のコンセンサス. (特集 肝・胆道・膵がん治療の動向-最新のエビデンス). 腫瘍内科 4(4): 343-347, 2009
2. 学会発表
- 1) 門田一晃、高橋進一郎、後藤田直人、中郡聡夫、小西大、木下平. 肝門部胆管癌手術のリスク評価における POSSUM score の有用性. 第 109 回日本外科学会定期学術集会 2009 年 4 月 2-4 日 福岡市
- 2) 高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人. 尾状葉大腸癌肝転移に対する切除の有効性. 第 21 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2009 年 6 月 10-12 日 名古屋市
- 3) 後藤田直人、木下平、小西大、中郡聡夫、高橋進一郎. 腹腔鏡補助下肝切除術の適応と有効性. 第 21 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2009 年 6 月 10-12 日 名古屋市
- 4) 高橋進一郎、木下 平、小西 大、中郡聡夫、後藤田直人. 肝細胞癌切除後 10 年生存率の検討. 第 45 回日本肝癌研究会 2009 年 7 月 3-4 日 福岡市
- 5) 高橋進一郎、木下 平、小西 大、中郡聡夫、後藤田直人、斉藤典男、杉藤正典、大津 敦、土井俊彦. 根治切除不能大腸癌肝転移化学療法奏効後切除の適応. 第 64 回日本消化器外科学会総会 2009 年 7 月 16-18 日 大阪市
- 6) 後藤田直人、木下 平、小西 大、中郡聡夫、高橋進一郎. 肝切除クリニカルパスによる簡略化した周術期管理とそのアウトカムの検討. 第 64 回日本消化器外科学会総会 2009 年 7 月 16-18 日 大阪市
- 7) 中嶋健太郎、高橋進一郎、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、斉藤典男. 当院における同時性の両葉多発転移性肝癌に対する手術治療成績. 第 64 回日本消化器外科学会総会 2009 年 7 月 16-18 日 大阪市
- 8) 佐々木 滋、後藤田直人、木下 平、小西 大、中郡聡夫、高橋進一郎. 当院における混合型肝癌手術症例の検討. 第 64 回日本消化器外科学会総会 2009 年

7月16-18日 大阪市

- 9) 高橋進一郎、木下 平、中郡聡夫、小西大、後藤田直人、池田公史、仲地耕平、光永修一 膵癌 Borderline resectable 症例の切除成績 第40回日本膵臓学会大会 2009年7月30-31日 東京都
- 10) 高橋進一郎、木下 平、小西 大 胆摘後判明した胆嚢癌に対する再開腹 radical resection の意義 第45回日本胆道学会学術集会 2009年9月18-19日 幕張市
- 11) 高橋進一郎、木下 平、小西 大、中郡聡夫、後藤田直人、齋藤典男、黒木嘉典、大腸癌肝転移術前診断としての PET の有効性. 第71回日本臨床外科学会総会 2009年11月19-21日 京都市
- 12) 後藤田直人、木下 平、小西 大、中郡聡夫、高橋進一郎、小林信 肝切除術後 SSI 対策としての至適抗生剤投与の検証 第22回日本外科感染症学会総会 2009年12月9-11日 宇部市
- 13) 細川勇一、後藤田直人、小西 大、中郡聡夫、高橋進一郎、杉藤正則、西澤祐吏、木下 平、大腸癌同時多発肝転移に対する同時切除後、肝切離面全てに膿瘍をきたした1例. 第22回日本外科感染症学会総会 2009年12月9-11日 宇部市

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 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。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。千葉県がんセンターでは2例の登録が行われた。2009年2月18日主任研究者より9コース完遂できなかった患者数が17例に達し、第II相部分の解析対象39名のうち、治療完遂できなかった患者数が16名以上となったため、登録中止となった。その後、プロトコル改定が11月13日承認され、現在、2010年2月3日に当院のIRB審査で承認され、登録再開となった。術後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が、今後、改定プロトコルに従い、試験の意義を説明し、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

2009年2月18日主任研究者より9コース完遂でき

なかった患者数が17例に達し、第II相部分の解析対象39名のうち、治療完遂できなかった患者数が16名以上となったため、登録中止となった。千葉県がんセンターは現在2症例の登録となっている。プロトコル改定が11月13日承認され、2010年2月3日に当院のIRB審査で承認され、登録再開となった。

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。

改定プロトコルに従い、試験の意義を説明し、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。

F. 研究発表

1.論文発表

1. 早田浩明, 山本宏, 永田松夫, 滝口伸浩：【消化管症候群(第2版) その他の消化管疾患を含めて】空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸 腫瘍 大腸腫瘍 その他病態 異時性多発大腸癌. 日本臨

床 別冊消化管症候群(下) 273-279、2009年

2. 三浦世樹, 滝口伸造, 早田浩明, 永田松夫, 山本宏, 浅野武秀: 4年間腸閉塞を繰り返した多発性狭窄を伴った特発性虚血性小腸炎の1例. 日本消化器外科学会雑誌 42 72-77 2009年

2.学会発表

1.早田浩明, 滝口伸造, 趙明浩, 池田篤, 郡司久, 宮崎彰成: 腹腔鏡下直腸癌手術における小ガーゼによる直腸牽引. 第22回日本内視鏡外科学会、東京、2009年

2.越川信子, 木村秀樹, 飯笹俊彦, 井内俊彦, 滝口伸造, 秋元美穂, 本間良夫, 竹永啓三: ヒト肺がんおよび大腸がんの原発巣と転移巣におけるmtDNA 変異頻度の比較. 第68回日本癌学会総会、横浜、2009年

3.早田浩明, 山本宏, 永田松夫, 滝口伸造, 島田英昭, 貝沼修, 池田篤, 趙明浩, 郡司久, 宮崎彰, 伊禮聡子, 信本大吾: 大腸癌手術における手術室でのSSI対策. 第71回日本臨床外科学会総会、京都、2009年

4.椎名伸充, 早田浩明, 永田松夫, 滝口伸造, 島田英明, 池田篤, 貝沼修, 趙明浩, 郡司久, 宮崎彰成, 当間智子, 松本育子, 山本宏, 竜崇正: PETで腹膜播種が疑われた腸間膜脂肪織炎の一例. 第71回日本臨床外科学会総会、京都、2009年

5.前田慎太郎, 早田浩明, 山本宏, 永田松夫, 滝口伸造, 島田英昭, 貝沼修, 池田篤, 趙明浩, 郡司久, 当間智子, 松本育子, 深澤万歎, 竜崇正: 3度の吻合部再発を繰り返した横行結腸癌の一例. 第71回日本臨床外科学会総会、京都、2009年

6.傳田忠道, 須藤研太郎, 中村和貴, 原太郎, 山口武人, 早田浩明, 滝口伸造: Oxaliplatin、Irinotecan、5FU、Bevacizumab 抵抗性の大腸癌に対するCetuximab治療. 第47回日本癌治療学会学術集会、横浜、2009年

7.滝口伸造, 早田浩明: 骨盤内臓全摘術+尿道部分切除+広範囲会陰皮膚切除+有形筋皮弁移植術を施行した会陰 Epithelioid Sarcoma の一例. 第64回日本大腸肛門病学会学術集会、福岡、2009年

8.早田浩明, 滝口伸造: 大腸癌診断法の進歩 CT colonographyによる大腸癌術前診断. 第64回日本大腸肛門病学会学術集会、福岡、2009年

9.傳田忠道, 須藤研太郎, 中村和貴, 原太郎, 山口武人, 早田浩明, 滝口伸造, 山田みつぎ, 浅子恵利, 辻村秀樹: 進行結腸直腸癌に対するbevacizumab 併用化学療法の有効性と安全性. 第

7回日本臨床腫瘍学会学術集会、名古屋、2009年
10.傳田忠道, 須藤研太郎, 中村和貴, 原太郎, 山口武人, 早田浩明, 滝口伸造, 大山奈海: Bevacizumab 併用 mFOLFOX6、FOLFIRI 療法を行った切除不能進行結腸直腸癌の治療成績. 第95回日本消化器病学会総会、札幌、2009年

3.書籍

なし

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

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 杉原健一 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学分野教授

研究要旨 大腸癌肝転移切除術後の補助化学療法としての mFOLFOX6 の再発予防効果と有害事象を検討している。

A. 研究目的

切除可能な大腸癌肝転移に対する治療の第一選択は切除である。しかし肝切除後には半数以上が再発（再再発）する。本研究の目的は、大腸癌肝転移切除後の術後補助化学療法が予後の改善に寄与するか否かを検索することである。

B. 研究方法

インフォームドコンセントの得られた大腸癌肝転移切除後の患者に対し、術後に無治療を標準治療群とし、mFOLFOX6 の 6 か月投与を試験群としてランダム化割付する。再発予防効果と副作用について検討する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

症例登録は平成 21 年 2 月 18 日、試験群の 9 コース非完遂症例が 17 名となったため、プロトコルの規定に従い試験は一時中止となった。当院からは 1 例が登録され、試験治療群となった。当該症例はプロトコル治療を終了した（8 コース投与時にオキサリプラチンに対するアレルギー反応が出現したため 9-12 コースは 5-FU+ILVのみを投与した）。肝切除術後 1 年 9 ヶ月、直腸局所再発に対し直腸切断術を施行した。以後再再発を認めない。

本研究は、非完遂例の詳細な分析をもとにプロトコル改訂を行い、再開した（平

成 21 年 11 月 12 日 JCOG でプロトコル承認。当院では平成 22 年 2 月 26 日に IRB が改訂プロトコルを承認）。

D. 考察

治療効果については現在症例を集積中であり、今後の解析を待つ。試験治療の有害事象については、当院の症例では治療完遂が可能であった。改訂プロトコルでは、好中球減少を詳細にチェックすることになり、また減量を -2 レベルまで設定したことにより、治療完遂症例が増えると思われる。

E. 結論

現段階では、大腸癌肝転移切除後に対する mFOLFOX6 投与の再発予防効果は不明である。改訂プロトコルに従えば投与完遂は安全に行いうると思われる。

F. 健康危険情報

（研究代表者がまとめて記入）

G. 研究発表

(1) 論文

植竹宏之, 石川敏昭, 杉原健一; 大腸がん術後補助化学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

(2) 学会発表

植竹宏之; 「大腸癌術後補助化学療法～世界との乖離をどこまで埋める？」第 47 回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム 2009/10/22 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得、2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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

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

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:大腸癌肝転移治癒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/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

治癒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/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）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、原発巣治癒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、1-ロイコボリン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

2009年2月時点でB群に39例目が登録されたが、プロトコールに規定されていた、9コース完遂割合が50%を棄却できないことが明らかとなり、一旦試験を中止してプロトコールの検討が必要と判断された。治療非完遂例の詳細な検討と①適格規準へ好中球数を追加、②休薬期間を延長、③レベル2の設定などの見直しなどの改訂を行い、治療レジメンの最適化を図った上で再度第Ⅱ相試験を実施することとした。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格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, レーザー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.

最近発表されたEORTC40983の結果は, 適格例および切除例を対象とした副次的解析では3年progression-free survival (PFS)で統計学的な有意差が示されているが, 全登録例のITT解析では有意差は認められなかった. endpointである全生存期間については公表されておらず, この結果をもって術前・術後化学療法を新たな標準治療と位置づけることはできないと考える.

肝転移切除後の補助化学療法の有効性を評価する本臨床試験は, 今後の治療方針の確立に向けて意義は大きいものと考えられる.

E. 結論

大腸癌肝転移治癒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

金澤 周, 塩澤 学, 稲垣 大輔, 菅野 伸洋, 赤池 信, 今田 敏夫: 下部直腸癌に対し diverting

stoma として回腸に人工肛門を造設した患者における術後イレウスの検討. 日本大腸肛門病学会誌 62 ; 497-501, 2009.

NAOTO YAMAMOTO, TAKASHI OSHIMA, TSUTOMU SATO, ROPPEI YAMADA, SHOICHI FUJII, TASUHIKO NAGANO, MANABU SHIOZAWA, MAKOTO AKAIKE, NOBUYUKI WADA, YASUSHI RINO, CHIKARA KUNISAKI, MUNETAKA MASUDA, KATSUAKI TANAKA and TOSHIO IMADA : Reduced expression of *AdipoR1* gene is correlated with venous invasion in colorectal cancer. MOLECULAR MEDICINE REPORTS 2 ; 555-559, 2009.

大島 貴, 國崎主税, 吉原和恵, 佐藤 勉, 山本直人, 山田六平, 永野靖彦, 藤井正一, 田村周三, 金澤 周, 山田貴充, 稲垣大輔, 塩澤 学, 赤池 信, 益田宗孝, 今田敏夫, 大館敬一: 臨床検体を用いた消化器癌のバイオマーカーの検索. 横浜医学 60; 49-56, 2009.

Manabu Shiozawa, Nobuhiro Sugano, Kazuhito Tsutida, Soichiro Morinaga, Makoto Akaike, Yukio Sugimasa: 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.

Naoyuki Okamoto, Yohei Miyagi, Akihiko Chiba, Makoto Akaike, Manabu Shiozawa, Akira Imaizumi, Hirishi Yamamoto, Toshihiko Ando, Minoru

Yamakado and Osamu Tochikubo :
Diagnostic modeling with differences in
plasma amino acid profiles between
non-cachectic colorectal/breast cancer
patients and healthy individuals. Int. J.
Med. Sci. Vol
1(1)pp.001-008,January,2009.

TSUTOMU SATO, TAKASHI OSHIMA,
KAZUE YOSHIHARA, NAOTO
YAMAMOTO, ROPPEI YAMADA,
YASUHIKO NAGANO, SHOICHI FUJII,
CHIKARA KUNISAKI, MANABU
SHIOZAWA, MAKOTO AKAIKE,
YASUSHI RINO, KATSUAKI TANAKA,
MUNETAKA MASUDA and TOSHIO
IMADA : Overexpression of the fibroblast
growth factor receptor-1 gene correlates
with liver metastasis in colorectal cancer.
ONCOLOGY REPORTS
21:211-216,2009.

金澤 周, 塩澤 学, 田村周三, 山田貴充,
稲垣大輔, 山本直人, 森永聡一郎, 佐藤 勉,
大島 貴, 湯川寛夫, 利野 靖, 益田宗孝,
今田敏夫, 赤池 信 : 結腸癌手術クリニカル
パスにおけるパス離脱の危険因子の検討.
横浜医学, 60, 501-508, 2009.

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

症例登録が一時中止したが、2009 年 12 月から再開し、現在はまだ症例の集積中である。当院では 2010 年 2 月までに A,B 両群合わせて 8 例を登録した。両群の比較検討はまだ行っていない。

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) Shoichi Fujii, Hiroshi Shimada, Shigeru Yamagishi, Mitsuyoshi Ota, Chikara Kunisaki, Hideyuki Ike, Yasushi Ichikawa : Evaluation of intraperitoneal lavage cytology before colorectal cancer resection. International Journal of Colorectal Disease 24(87): 907-914, 2009
2) 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

2. 学会発表

1) Shoichi Fujii, Hirokazu Suwa, Shigeru Yamagishi, Shunichi Osada, Mitsuyoshi Ota, Yasushi Ichikawa, Chikara Kunisaki, Shigeo Ohki, Hiroshi Shimada : New method of rectal irrigation and cutting in laparoscopic-low anterior

resection for rectal cancer:

Extracorporeal HALS method. Annual meeting of Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), Phoenix, Arizona, USA, 2009 年

2) Yasushi Ichikawa, Yasuyuki Kojima, Takashi Ishikawa, Daisuke Shimizu, Ayumu Goto, Satoru Hirokawa, Miyuki Kijima, Harumi Yamamoto, Hirokazu Suwa, Shigeru Yamagishi, Shunichi Osada, Mitsuyoshi Ota, Shoichi Fujii, Itaru Endo, Hiroshi Shimada, Kazunori Akimoto, Yoji Nagashima, Shigeo Ohno : Expression of the atypical protein kinase C in lateral spreading type tumors of the colon or the rectum. Annual meeting of American Association for Cancer Research (AACR), Denver, Colorado, USA, 2009 年

3) 藤井正一、大田貢由、山岸茂、諏訪宏和、渡辺一輝、辰巳健志、長田俊一、佐藤勉、市川靖史、永野靖彦、國崎主税、大木繁男 : 大腸癌に対する腹腔鏡手術の教育効果. 第 34 回日本外科系連合学会学術集会、東京、2009 年

4) 藤井正一、大田貢由、諏訪宏和、渡辺一輝、辰巳健志、山本晴美、山岸茂、長田俊一、市川靖史、國崎主税 : 腹腔鏡下直腸切除における安全な切離と吻合 腹腔鏡下直腸前方切除術における切離・吻合手技の工夫と成績. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

5) 諏訪宏和、藤井正一、山本晴美、辰巳健志、大田貢由、渡辺一輝、山岸茂、長田俊一、市川靖史、遠藤格 : 左側大腸癌手術における下腸間膜動脈結紮レベルの検討. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

6) 田村周三、山本直人、佐藤勉、大島貴、大田貢由、永野靖彦、藤井正一、國崎主税 : 人工肛門閉鎖術における SSI 発生の危険因子. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

7) 山田顕光、大田貢由、藤井正一、山本晴美、山岸茂、長田俊一、永野靖彦、市川靖史、國崎主税、大木繁男 : 結腸癌における腹腔

鏡補助下手術と開腹手術における再発形式と生存率の比較検討. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

8) 深堀道子、山本直人、佐藤勉、田村周三、山田顕光、大田貢由、永野靖、藤井正一、國崎主税 : S 状結腸切除術における腹腔鏡手術での術後肝機能に与える影響についての検討. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

9) 大島貴、國崎主税、佐藤勉、山本直人、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 EphA4 と EphB2 の肝転移の予測因子としての有用. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

10) 長田俊一、藤井正一、諏訪宏和、山本晴美、山岸茂、大田貢由、市川靖史、遠藤格、大木繁男 : リンパ節転移陽性大腸癌に対する鏡視下手術. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

11) 山本晴美、山岸茂、諏訪宏和、長田俊一、大田貢由、藤井正一、市川靖史、大木繁男、遠藤格 : S 状結腸癌における肛門側至適切除範囲の検討. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

12) 高橋卓嗣、藤井正一、山岸茂、大田貢由、諏訪宏和、山本晴美、長田俊一、市川靖史、大木繁男 : 閉塞性大腸癌に対する腸管減圧の意義. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

13) 市川靖史、後藤歩、貴島深雪、諏訪宏和、山本晴美、山岸茂、長田俊一、大田貢由、藤井正一、遠藤格 : 切除不能転移巣を有する stage IV 大腸癌の原発巣切除は必要か. 化学療法の実用性と効果から. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

14) 辰巳健志、藤井正一、諏訪宏和、渡辺一輝、山本晴美、山岸茂、長田俊一、大田貢由、市川靖史、國崎主税 : 高齢者大腸癌手術症例の合併症予測に対する POSSUM Score と E-PASS の有用性に関する検討. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009 年

15) 佐藤勉、藤井正一、大田貢由、山本直人、大島貴、永野靖彦、今田敏夫、國崎主税 : 腹腔鏡下結腸・直腸切除術前の機械的腸管前処置による創感染・縫合不全の比較検討. 第 64 回日本消化器外科学会総会、大阪市、

2009年

16) 渡辺一輝、藤井正一、太田貢由、諏訪宏和、辰巳健志、山本晴美、山岸茂、長田俊一、市川靖史、國崎主税：右側進行結腸癌におけるD3郭清 腹腔鏡下右側結腸切除術におけるD3郭清範囲とその成績。第64回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009年

17) 山岸茂、藤井正一、山本晴美、諏訪宏和、長田俊一、大田貢由、市川靖史、遠藤格、國崎主税、大木繁男：大腸中分化型腺癌への対応。第64回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009年

18) 山本直人、大田貢由、佐藤勉、深堀道子、山田顕光、田村周三、大島貴、永野靖彦、藤井正一、國崎主税：大腸癌スクリーニングにおける遺伝子学的検査 大腸癌における血清抗p53抗体測定の有用性。第64回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009年

19) 大田貢由、藤井正一、諏訪宏和、辰巳健司、渡辺一輝、山本晴美、山岸茂、長田俊一、市川靖史、大木繁男：大腸癌隣接臓器浸潤の診断と治療成績 他臓器浸潤直腸癌の診断と手術単独治療成績。第64回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009年

20) 成井一隆、大田貢由、市川靖史、池秀之、齋藤修治、野澤昭典、藤井正一、大木繁男、嶋田紘：直腸肛門管癌に対するISRの適応と手技 直腸癌切断術標本の病理組織学的検討からみたISRの適応と手技。第64回日本消化器外科学会総会、大阪市、2009年

21) 諏訪宏和、大田貢由、山本晴美、辰巳健志、山岸茂、藤井正一、市川靖史、遠藤格、大木繁男：S状結腸癌における肛門側至適切切除範囲の検討。第71回大腸癌研究会、大宮市、2009年

22) 山岸茂、藤井正一、大田貢由、辰巳健志、諏訪宏和、佐藤勉、永野靖彦、市川靖史、國崎主税、大木繁男：Stage II 結腸癌の治療戦略。第71回大腸癌研究会、大宮市、2009年

23) 沼田正勝、藤井正一、深堀道子、五代天偉、佐藤勉、山岸茂、大島貴、永野靖彦、利野靖、國崎主税、益田宗孝、今田敏夫：直腸癌術後、左大腿内転筋転移の一切除例。第71回日本臨床外科学会総会、京都市、

2009年

24) 天野新也、藤井正一、深堀道子、五代天偉、佐藤勉、山岸茂、大島貴、永野靖彦、利野靖、國崎主税、益田宗孝、今田敏夫：直腸肛門部悪性黒色腫の1例。第71回日本臨床外科学会総会、京都市、2009年

25) 山岸茂、藤井正一、渡辺一輝、諏訪宏和、辰巳健志、佐藤勉、大田貢由、市川靖史、國崎主税、大木繁男：右側結腸癌に対する標準的腹腔鏡下手術。第71回日本臨床外科学会総会、京都市、2009年

26) 渡辺一輝、藤井正一、山岸茂、佐藤勉、大田貢由、諏訪宏和、辰巳健志、市川靖史、國崎主税、大木繁夫：腹腔鏡下大腸癌手術での縫合糸把持機能付き穿刺針の応用。第71回日本臨床外科学会総会、京都市、2009年

27) 藤井正一、山岸茂、渡辺一輝、大田貢由、諏訪宏和、辰巳健志、佐藤勉、市川靖史、國崎主税、大木繁男、大島貴、永野靖彦：腹腔鏡下大腸癌手術でのこだわりの手術手技-腸管吊上げ法の成績。第71回日本臨床外科学会総会、京都市、2009年

28) 藤井正一、山岸茂、大田貢由、辰巳健志、渡辺一輝、諏訪宏和、佐藤勉、市川靖史、國崎主税、大木繁男、大島貴、永野靖彦：腹腔鏡下低位前方切除術における縫合不全危険因子の解析とその対策。第71回日本臨床外科学会総会、京都市、2009年

29) 山本晋也、藤井正一、山岸茂、佐藤勉、大田貢由、辰巳健志、諏訪宏和、市川靖史、大島貴、永野靖彦、國崎主税、大木繁男：大腸癌手術における表層性SSI対策とその効果。第71回日本臨床外科学会総会、京都市、2009年

30) 諏訪宏和、大田貢由、長田俊一、辰巳健志、山本晴美、山岸茂、渡辺一輝、藤井正一、市川靖史、大木繁男、遠藤格：中下部直腸癌手術における縫合不全発生因子および予防的人工肛門造設適応の検討。第71回日本臨床外科学会総会、京都市、2009年

31) 佐藤勉、藤井正一、深堀道子、五代天偉、山岸茂、大島貴、永野靖彦、利野靖、國崎主税、益田宗孝、今田敏夫：術後合併症早期発見を主目的とした結腸切除術クリニカルパス。第71回日本臨床外科学会総会、京