

表3 診療科別 検出率

	診療科	検出株数 / 総検体数	検出率 (%)	
内科系	糖尿病・内分泌代謝内科	54/2,707	2.0	1.3
	消化器内科	11/2,614	0.4	
	呼吸器内科	104/5,092	2.0	
	循環器内科	78/3,918	2.0	
	腎臓内科・血液浄化センター	44/2,675	1.6	
	血液内科	73/5,001	1.5	
	神経内科	36/777	4.6	
	神経精神科	6/437	1.4	
	小児科 (NICU 含む)	165/19,097	0.9	
外科系	心臓血管・呼吸器外科	110/6,196	1.8	1.3
	消化器外科	175/8,258	2.1	
	脳神経外科	89/2,510	3.5	
	整形外科	7/1,817	0.4	
	泌尿器科	39/4,110	0.9	
	耳鼻咽喉科	17/3,339	0.5	
	産婦人科	21/6,560	0.3	
	皮膚科	18/1,552	1.2	
	救急集中治療部	1,710/47,710*		3.6
その他	眼科	2/1,423	0.1	1.2
	放射線科	13/245	5.3	
	歯科口腔外科	3/543	0.6	
	麻酔科	0/26	0.0	
	リハビリテーション科	13/332	3.9	
	集学・緩和	0/82	0.0	
	合計	2,788/130,021		2.1

* $p < 0.001$

Ⅲ. 考 察

S.maltophilia は湿潤環境に広く存在し通常は無害であるが、時に日和見感染症の起原菌として肺炎、敗血症、心内膜炎など成立させ、死に至ることもある。われわれの検討でも患者背景として急性、慢性肺炎（2次的なものを含める）、気管支炎、慢性気管支拡張症、肺気腫などの呼吸気疾患を認めるものが51.0%と半数以上を占め、人工呼吸器装着患者を48.4%に認めた。近年、呼吸器関連肺炎（Ventilator-Associated Pneumonia：以下、VAP）が注目され、VAPの6.8%が*S.maltophilia*に起因するとの報告もある²⁾。検体別の*S.maltophilia*検出率をみても喀痰・気管分泌物から7.0%と他検体に比較して有意に高率に分離され、裏付ける結果となった。血流感染の報告も多く、われわれの検討でも71.2%に中心静脈カテーテルが挿入されていたが、血液からの分離率は0.3%と低かった。単なるカテ感染のみならず、血管造影後やペースメーカー留置後の心内膜炎などの報告もある⁴⁾。また、IVHカテーテルのヘパリンロックから敗血症を引き起こす可能性もあ

る⁵⁾。また血液透析患者からの分離率も高く、今回の検討でも3.8%に認められた。血液透析患者は免疫能力が低下しており、血流感染に加えて肺炎も併発しやすい⁶⁾。眼科領域ではコンタクトレンズなどの汚染を介した感染や白内障術後の集団発症例などが報告されている⁷⁾。

今回の検討では*S.maltophilia*が検出された839症例のうち205例が死亡に至った。基礎疾患としては担癌患者が96例(46.8%)と多く、最も*S.maltophilia*が発生しやすい環境とされている¹⁾。いわゆる末期症例も含まれるが、血液疾患などで抗癌剤による白血球減少、免疫低下から2次的な肺炎や敗血症などの重症感染症に陥った結果によることが多い⁸⁾。続いて、外傷・熱傷などの重症急性外傷性症例の死亡が42例(20.5%)と多かったが、これは*S.maltophilia*検出症例で診療科別死亡率が救急集中治療部で31.2%と有意に高い理由のうら付けとなる。*S.maltophilia*が起原菌となった場合の死亡率は非常に高く、敗血症で12.5～41%、肺炎で40～50%、心内膜炎で39%と報告されている³⁾。しかし、*S.maltophilia*は複数菌感染例が多く、今回の検討で

表4 検体別の *S.maltophilia* 検出率

材料		総検体数	検出株数	検出率 (%)
呼吸器	鼻腔・咽頭	34,112	1,001	2.9
	喀痰・気管分泌物	17,228	1,209*	7.0
	呼吸器その他	1,344	8	0.6
消化器	胃液	5,743	262	4.6
	腹水, 腹腔ドレーン	1,789	20	1.1
	胆汁	743	15	2.0
	糞便	13,747	64	0.5
	消化器その他	1,399	6	0.4
血液	血液	12,811	42	0.3
	IVH	3,788	31	0.8
尿路	尿	16,729	36	0.2
	尿路その他	601	2	0.3
創部	膿汁	1,374	17	1.2
	創部, 褥創	3,505	42	1.2
その他	浸出液, 分泌物	7,578	12	0.2
	関節液・穿刺液	871	1	0.1
	髄液	1,000	2	0.2
	チューブ・ドレーン	989	3	0.3
	組織・皮膚	3,748	8	0.2
	その他	922	7	0.8
合計		130,021	2,788	2.1

P<0.001

表5 抗菌薬の感受性

		S (%)	I (%)	R (%)
ペニシリン系	PIPC	36.6	41.5	21.9
セフェム系	CPZ	61.5	23.1	15.4
	CAZ	30.5	13.1	56.4
オキサセフェム系	FMOX	11.8	22.4	65.8
カルバペネム系	IPM/CS	1.8	2.2	95.0
	MEPM	1.5	1.5	97.0
モノバクタム系	AZT	1.7	3.4	95.9
アミノグリコシド系	AMK	9.6	2.1	88.3
テトラサイクリン系	MINO	94.6	5.4	0.0
キノロン系	LVFX	88.1	0.0	11.9
	CPFEX	42.3	22.4	35.3
	PZFX	78.8	5.6	5.6

CLSI 準拠法にて測定

も *S.maltophilia* が単独で検出されたのは7.6%に過ぎず、実際に単独で感染起因菌になることはまれと考えられる。むしろ、MRSA または緑膿菌との同時検出症例での死亡患者が140例と全死亡例の68.3%を占めていることから、同時に検出されるMRSA や緑膿菌による感染が問題と考えられる。

S.maltophilia は強いメタロβラクタマーゼ産生菌であるため、ペニシリン、セファロスポリン、カルバペネム系薬に耐性を示すことが多く、プラスミド性の耐性遺伝子の獲得や薬剤排出機構の亢進など

により多剤耐性を獲得することもある⁹⁾。今回、緑膿菌治療薬であるAZTやCeftazidime (CAZ)にも耐性を示したが、テトラサイクリン系薬のMINOには良い感受性を呈し、耐性を示す症例はなかった。一方、キノロン系薬ではLVFXおよびPZFXの感受性は保たれていたが、CPFEXの感受性は不良であった。しかし *S.maltophilia* は緑膿菌と同様にバイオフィルムを形成するため⁹⁾、MINO単独ではすべてに有効とは言えず、ST合剤との併用が有用とされる¹⁰⁾。

表6 診療科別 死亡率

	診療科	死亡数 / 検出症例数	死亡率 (%)	
内科系	糖尿病・内分泌代謝内科	5/23	21.7	21.2
	消化器内科	3/9	33.3	
	呼吸器内科	13/71	18.3	
	循環器内科	15/36	41.7	
	腎臓内科・血液浄化センター	6/21	28.6	
	血液内科	7/28	25.0	
	神経内科	0/14	0.0	
	神経精神科	0/3	0	
	小児科 (NICU 含む)	6/54	11.1	
外科系	心臓血管・呼吸器・乳腺外科	9/38	23.7	16.3
	消化器外科	6/68	8.8	
	脳神経外科	7/41	17.1	
	整形外科	2/6	33.3	
	泌尿器科	4/21	19.0	
	耳鼻咽喉科	4/13	30.8	
	産婦人科	1/10	10.0	
	皮膚科	1/11	9.1	
	救急集中治療部	111/356*		
その他	眼科	0/2	0.0	31.3
	放射線科	3/9	33.3	
	歯科口腔外科	2/3	66.7	
	麻酔科	0/0	0.0	
	リハビリテーション科	0/2	0.0	
	集学・緩和	0/0	0.0	
合計	205/839		24.4	

* $P < 0.001$ 表7 *S.maltophilia* と同時に検出された菌種の検体数と症例数

(2,788 検体, 839 例)

菌種	検体数 (n=2,788)	症例数	
		生存例 (n=634)	死亡例 (n=205)
MRSA	986 (35.4%)	246 (38.8%)	106 (51.7%)*
<i>Paeruginosa</i>	741 (26.6%)	172 (27.1%)	89 (43.4%)*
<i>C.albicans</i>	544 (19.5%)	96 (15.1%)	40 (19.5%)
<i>Enterococcus sp.</i>	371 (13.3%)	48 (7.6%)	16 (7.8%)
<i>T.glabrata</i>	326 (11.7%)	44 (5.2%)	15 (7.3%)
<i>K.pneumoniae</i>	231 (8.3%)	36 (4.3%)	13 (6.4%)
<i>E.coli</i>	198 (7.1%)	30 (3.6%)	11 (5.4%)
<i>E.cloacae</i>	175 (6.3%)	30 (4.7%)	9 (4.4%)
MSSA	158 (5.7%)	25 (3.9%)	9 (4.4%)
<i>A.baumannii</i>	127 (4.6%)	22 (3.5%)	8 (3.9%)
<i>S.marcescens</i>	125 (4.5%)	20 (3.2%)	9 (4.4%)
<i>C.tropicalis</i>	114 (4.1%)	19 (3.0%)	8 (3.9%)
<i>S.epidermidis</i>	89 (3.2%)	15 (2.3%)	5 (2.4%)
MRSA or <i>Paeruginosa</i>	1,348 (48.4%)	312 (49.2%)	140 (68.3%)*
MRSA and <i>Paeruginosa</i>	524 (18.7%)	37 (5.8%)	75 (36.6%)*
<i>S.maltophilia</i> 単独	212 (7.6%)	32 (5.0%)	12 (5.9%)

* $p < 0.001$ (生存例 vs 死亡例)

今回の 839 例中 MRSA が同時に分離された症例は 350 例 (41.7%) であった。このうち死亡患者は

106 例で MRSA が同時に検出されると 30.3% が死亡に至り、全死亡 205 例の 51.7% を占めている。同

様に緑膿菌も 261 例 (31.1%) が同時に分離され、死亡患者は 89 例で緑膿菌が同時に検出されると 34.1%が死亡し、全死亡の 43.4%を占めた。さらに、*S.maltophilia* に MRSA と緑膿菌の 3 種が同時に分離された症例は 112 例あり、死亡例は 75 例 (67.0%) と極端に予後の悪いことが判明した。一方、*S.maltophilia* と MRSA との同時検出症例で死亡率 30.3%、緑膿菌との同時検出症例で死亡率 34.1%とむしろ毒性の低い緑膿菌に死亡例が多いのは、*S. maltophilia* が産生するメタロβ-ラクタマーゼが影響している可能性も推測される。つまり抗 MRSA 薬である Vancomycin (VCM) や Teicoplanin (TEIC) は分解されることなく有効であるが、前述のようにカルバペネム系薬はもちろん抗緑膿菌薬である Piperacillin (PIPC) や AZT, CAZ も間接病原体化した *S.maltophilia* が産生するメタロβ-ラクタマーゼに加水分解される可能性も考えられる。

おわりに

S.maltophilia は喀痰・気管分泌物から多く分離され、MRSA や緑膿菌などとの複数菌感染を示すことを確認した。とくにこの 3 種が同時に分離された症例は重症感染症の併存が多く、死亡率は 67.0%と極端に予後の悪いことが判明した。

文 献

- 1) Safdar A, Rolston KV : *Stenotrophomonas maltophilia* : changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 1602-1609
- 2) Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al : Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 ; 28 : 825-831
- 3) 松本 聡, 入江洋正, 岡 一斉, ほか : 集中治療室における *Stenotrophomonas maltophilia* の分離状況と抗菌薬の使用状況. *日外感染症会誌* 2008 ; 5 : 171-176
- 4) Takigawa M, Noda T, Kurita T, et al : Extremely late pacemaker-infective endocarditis due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Cardiology* 2008 ; 110 : 226-229
- 5) Souza Dias MB, Habert AB, Borrasca V, et al : Salvage of long-term central venous catheters during an outbreak of *Pseudomonas putida* and *Stenotrophomonas maltophilia* infections associated with contaminated heparin catheter-lock solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 ; 29 : 125-130
- 6) Wakino S, Imai E, Yoshioka K, et al : Clinical importance of *Stenotrophomonas maltophilia* nosocomial pneumonia due to its high mortality in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2009 ; 13 : 193-198
- 7) Horster S, Bader L, Seybold U, et al : *Stenotrophomonas maltophilia* induced post-cataract-surgery endophthalmitis: Outbreak investigation and clinical courses of 26 patients. *Infection* 2009 ; 37 : 117-122
- 8) Paez JI, Costa SF : Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *J Hosp Infect* 2008 ; 70 : 101-108
- 9) Loonev WJ : Role of *Stenotrophomonas maltophilia* in hospital-acquired infection. *Br J Biomed Sci* 2005 ; 62 : 145-154
- 10) Yemisen M, Mete B, Tunali Y, et al : A meningitis case due to *Stenotrophomonas maltophilia* and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2008 ; 12 : 125-127

Clinical significance of screening and detection with *Stenotrophomonas maltophilia* infection in our hospital

Kazuhisa Uchiyama^{1) 2)}, Aki Yanase²⁾, Kanako Fujiuchi²⁾, Mitsue Kojima²⁾, Hiroki Yamaue¹⁾
 Second Department of Surgery, Wakayama Medical University¹⁾
 Department of Infection Control and Prevention, Wakayama Medical University²⁾

A total of 2,788 pathogens (839 patients) of *S.maltophilia* isolated from patients with bacteriologic culture specimen (130,021 specimens) in Wakayama Medical University Hospital during 2004 ~ 2008 were analyzed. The median hospitalization was 51 days and it took 15 days from hospitalization to detect of *S.maltophilia*. The antimicrobial drugs were administrated for all cases, central venous catheter was placed in 71.2%, and respiratory apparatus were attached in 48.8% of all patients. The detection rate of *S.maltophilia* in our hospital was 2.1%, and especially the rate was significantly high (7.0%) in the intensive care unit. About the sensitivity of the antimicrobial drugs to *S.maltophilia*, there was no sensitivity in IPM/CS and MEPM, however was good sensitivity in MINO. As for the 205 death patients, 96 patients (46.8%) of those were medicated for cancer, and from the bacteriologic culture specimen with 140 patients MRSA or *Raeruginosa* was detected with *S.maltophilia* at the same time.

特集：大腸癌肝転移に対する治療

4. 集学的治療

b) 術前化学療法併用肝切除

辛島龍一 別府 透 近本 亮

石河隆敏 齋藤誠哉 佐藤伸隆

増田稔郎 林 尚子 渡邊雅之 馬場秀夫

臨床雑誌「外科」第72巻 第2号〔2010年2月〕別冊

南 江 堂

4. 集学的治療

b) 術前化学療法併用肝切除*

辛島龍一 別府透 近本亮 石河隆敏 齋藤誠哉
 佐藤伸隆 増田稔郎 林尚子 渡邊雅之 馬場秀夫**

【要旨】全身化学療法の進歩に伴い、切除不能大腸癌肝転移であっても切除可能となる機会が増え、肝切除を施行しえた症例では予後は良好であることが報告されている。肝転移に対するレジメンはFOLFOX (fluorouracil+calcium folinate+oxaliplatin)と分子標的治療薬の併用が推奨され、切除可能と判断されたらすみやかに肝切除を行うべきと考えられる。切除可能肝転移に対する術前術後補助化学療法はEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)の臨床試験の結果、欧米で標準治療として確立したが、本邦ではさらなる検討が必要と考えられる。

はじめに

近年の大腸癌化学療法の治療成績向上に伴い、化学療法後に大腸癌肝転移の治癒的切除を行う機会が増加しつつある。本稿では臨床効果と有害事象の観点からみた術前化学療法のレジメン選択、切除のタイミング、遠隔成績などについて述べる。

I. 切除可能大腸癌肝転移

治癒切除可能と思われる大腸癌肝転移例に対して術前化学療法を施行する意義として、腫瘍縮小による肝切除体積比の低下、微小転移の治療、down staging, *in vivo*での化学療法の有効性の判定などが考えられる。最新のNational Com-

prehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン¹⁾では、切除可能な同時性肝転移の治療の選択肢として術前後の化学療法があげられている。一方、本邦の「大腸癌治療ガイドライン」(2009年版)²⁾では、術前化学療法は臨床試験として実施すべきと位置づけられており、その理由として安全性が確立されていないこと、非奏効例が切除不能となる危険性、薬剤による肝障害や周術期合併症の増加などをあげている。Gruenbergerら³⁾は切除可能肝転移56例にXELOX (capecitabine + oxaliplatin) + bevacizumabによる術前補助化学療法を施行し、病勢コントロール率94.6%、R0切除率92.9%であり、術後合併症の発生率や術後肝再生に影響なしと報告している。また、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40983 試験は手術単独群と術前後の補助化学療法施行群を比較し、補助療法群における無増悪生存期間の有意な延長を報告しているが⁴⁾、これは術後にも化学療法を行っており、純粹に術前治療のみの有効性が示されたわけではない。術前補助化学療法については今後

キーワード：大腸癌肝転移，術前化学療法，肝切除

* Curative hepatic resection after chemotherapy for colorectal liver metastasis

** R. Karashima, T. Beppu (准教授), A. Chikamoto, T. Ishiko (講師), S. Saito, N. Sato, T. Masuda, N. Hayashi (講師), M. Watanabe (講師), H. Baba (教授): 熊本大学消化器外科学.

表1. 切除不能肝転移に対する化学療法の効果と肝切除率

報告者(年)	使用薬剤	症例数	奏効率(%)	肝切除率(%)
Kohneら (2005) ⁵⁾	5-FU/LV	216	34	3
Albertsら (2005) ⁶⁾	5-FU/LV/L-OHP	42	50	40
Delaunoyら (2005) ⁷⁾	5-FU/LV/L-OHP	267	50	3.7
Hoら (2005) ⁸⁾	5-FU/LV/CPT	40	55	10
Kohneら (2005) ⁵⁾	5-FU/LV/CPT	214	62	7
Falconeら (2007) ⁹⁾	5-FU/LV/CPT	122	34	6
Seiumら (2005) ¹⁰⁾	5-FU/LV/L-OHP/CPT	30	78	23
Masiら (2006) ¹¹⁾	5-FU/LV/L-OHP/CPT	74	72	18.9
Falconeら (2007) ⁹⁾	5-FU/LV/L-OHP/CPT	122	60	15
Coskunら (2008) ¹²⁾	Cape/L-OHP	35	37	11
Van Cutsemら (2009) ¹³⁾	5-FU/LV/L-OHP/Bev or Cape/L-OHP/Bev	73	ND	20.3
Van Cutsemら (2009) ¹³⁾	5-FU/LV/CPT/Bev	37	ND	14.3
Taberneroら (2004) ¹⁴⁾	5-FU/LV/L-OHP/Cet	43	81	16
Diaz Rubioら (2005) ¹⁵⁾	5-FU/LV/L-OHP/Cet	43	72	19
Folprechtら (2009) ¹⁶⁾	5-FU/LV/L-OHP/Cet	56	85	40
Rougierら (2004) ¹⁷⁾	5-FU/LV/CPT/Cet	23	46	30
Folprechtら (2006) ¹⁸⁾	5-FU/LV/CPT/Cet	21	67	19
Minら (2007) ¹⁹⁾	5-FU/LV/CPT/Cet	23	39	30
Folprechtら (2009) ¹⁶⁾	5-FU/LV/CPT/Cet	55	66	43

5-FU : fluorouracil, LV : calcium folinate, L-OHP : oxaliplatin, CPT : irinotecan, Cape : capecitavine, Bev : bevacizumab, Cet : cetuximab, ND : not determined

のさらなる検討が必要である。

II. 切除不能大腸癌肝転移

初診時に切除不能と診断された大腸癌肝転移において、全身化学療法が奏効し結果的に切除可能となる症例の割合は3~40%^{5~12)}、分子標的治療薬を併用した場合には14.3~43%^{13~19)}と報告されている(表1)。報告ごとにスタディデザインが異なり、肝切除の基準もさまざまなため単純には比較できないが、従来のfluorouracil(5-FU)/calcium folinate(LV)療法にoxaliplatinやirinotecan、さらに分子標的治療薬を併用する現在の大腸癌化学療法においては、治療経過中に肝転移が切除可能となる症例がまれではないということが示されている。

化学療法により切除可能となった症例の肝切除後の予後は、初診時に切除可能な肝転移例に肝切除を施行した場合と同程度であると報告されている^{20, 21)}。また、Adamら²²⁾は初診時に切除不能であった大腸癌肝転移184例のコホート研究を行

い、全身化学療法後に切除可能となった症例の無再発生存期間が5年で19%、10年で15%、全生存期間は5年で33%、10年で27%という良好な成績を報告している。さらに、肝単独転移例では化学療法の奏効率が高いと切除可能となる率が有意に高いこと²³⁾、化学療法の腫瘍縮小効果が高いほど肝切除後の予後が良好であること²⁴⁾なども報告されている。最近、新規化学療法を組み合わせれば、R1切除であってもR0切除と予後に有意差はないとの報告もあり²⁵⁾、これらはいずれも化学療法後の切除可能例に対して積極的に肝切除を行うことの意義を裏づけるデータと考えられる。

III. レジメン選択

切除不能肝転移例に全身化学療法を施行する際のレジメン選択について述べる。

進行・再発大腸癌の化学療法は、FOLFOX(5-FU+LV+oxaliplatin)あるいはFOLFIRI(5-FU+LV+irinotecan)療法をfirst lineのベースとするのがこれまでの標準治療であり、最新の大腸

癌治療ガイドラインでは、可能であれば bevacizumab を併用することが推奨されている (NCCN ガイドラインでは cetuximab も first line として使用できる)。2004 年に発表された切除不能肝転移に対する FOLFOX と FOLFIRI のランダム化比較試験 (GERCOR 試験)²⁶⁾ において、FOLFOX 群のほうが肝切除可能となる割合が有意に多い (22% vs 9%, $p = 0.02$) ことが報告された。First BEAT 試験¹³⁾ は 5-FU ベースの各種レジメンに対する bevacizumab の上乘せ効果を検討したものであるが、根治切除可能となった症例の中で肝単独転移例の R0 切除率は oxaliplatin ベースの化学療法が 15.4%, irinotecan ベースが 11.7% と、前者の R0 切除率のほうが高かった。切除後の病理所見で残存癌細胞が 50% 未満の major response 群は minor response 群よりも全生存率が良好 ($p = 0.028$) と報告されており、oxaliplatin に bevacizumab を加えたレジメンがもっとも major response となる率が高かった²⁷⁾。Cetuximab についても CRYSTAL 試験²⁸⁾、CELIM 試験¹⁶⁾ などで肝転移に対する有効性が報告されている。

術前の化学療法が背景肝へもたらす影響は使用薬剤ごとに異なることが報告されている。FOLFOX 療法後は病理学的に類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome: SOS) の所見が認められることが知られている²⁹⁾。SOS による広範囲肝切除後の肝障害、術後合併症の増加などが示唆されている³⁰⁾ が、手術死亡率には関与しないとされている³¹⁾。また bevacizumab を併用すると FOLFOX 療法後の SOS が軽減し、術後肝障害の発生が減少する可能性が示唆されている^{32, 33)}。最近、superparamagnetic iron oxide particles (SPIO)-MRI がこの SOS を高率に検出するとの興味深い報告³⁴⁾ もある。一方、FOLFIRI 療法は FOLFOX 療法よりも脂肪性肝炎 (steatohepatitis) の発生頻度が高いことが報告されており、脂肪性肝炎スコア³⁵⁾ が 4 点以上の症例は肝切除後 90 日以内の死亡率が有意に高いとされている³¹⁾。

以上より、化学療法が奏効した場合の肝切除を視野に入れた場合、全身化学療法のレジメン選択としては FOLFOX 療法を first line のベースとするのが妥当と考えられ、分子標的治療薬を併用することを考慮すべきであるが、本治療に対する本邦からの明確なエビデンスはなく、臨床試験とし

て施行すべきである。

IV. 化学療法後肝切除のタイミング

化学療法が奏効した場合にどのタイミングで肝切除に踏み切るのか、基準を明確に示すことは困難である。FOLFOX 療法についていえば、治療開始から効果発現までの期間は 4~6 コース後 (約 2~3 ヶ月) と報告されている^{26, 36)}。一方、6 コースを超えた場合肝切除後の合併症リスクの増加、在院日数の増加などが指摘されている^{37, 38)}。また、化学療法が著効した場合の臨床的 complete response (CR) 例の取扱いはしばしば問題となる点である。CT 上 CR となった肝転移 66 例の検討では、55 例 (83%) に病理学的にあるいは再発によって癌の遺残が証明されている³⁹⁾。臨床的 CR が得られ切除しなかった群の予後は化学療法後に肝切除を施行した群より不良 ($p = 0.006$) である。しかしその一方、化学療法が著効して肝切除しなかった群と肝切除施行群の予後に有意差があることから⁴⁰⁾、たとえ臨床的に CR であっても肝切除を回避すべきではないと考えられる。また臨床的 CR になると術中に病変の同定が困難となる可能性が指摘されており⁴¹⁾、著効例で肝切除が可能であるのに、化学療法を継続して臨床的 CR を追及するのは得策ではない。切除不能肝転移例に化学療法を施行する場合は 2~3 コースごとに治療効果判定を行い、肝切除可能と判断されればすみやかに手術を行うことが治療成績向上につながると考えられる。

V. 当院の方針と治療成績

当院では、初診時に切除可能と判断される肝転移例には肝切除を先行し、術後補助療法として FOLFOX を 6 コース施行している。切除不能肝転移に対しては、oxaliplatin が保険適用となった 2005 年 5 月以降は FOLFOX を第一選択として first line の全身化学療法を施行しており、現在は臨床試験として bevacizumab を併用し、臨床効果を検証するようにしている。また、治療が奏効し肝転移巣が切除可能となったらすみやかに肝切除を施行する方針としており、切除範囲に限界がある多発例に対しては化学療法後にラジオ波凝固療法を併施して可能な限り根治をめざしている。

2005 年 5 月以降に切除不能あるいは肝外転移あ

りと診断され、全身化学療法を施行した症例は71例あり、そのうち26例(37%)が肝切除可能となった。病理組織学的検討で8例(31%)には背景肝に類洞拡張の所見を認めたが、術中・術後合併症の増加はなかった。また、組織学的CRは26例中2例(8%)のみであった。肝切除可能となった26例の無増悪生存期間(PFS)中央値は19ヵ月、全生存期間(OS)中央値は4年以上と、化学療法のみとの45例と比較して有意に良好であった。

おわりに

切除不能肝転移を有する大腸癌は化学療法後に肝切除を施行できれば良好な予後が期待できる。したがって、化学療法を施行する際は常に切除の可能性を探りつつ治療効果を判定し、時期を逸することなく肝切除を行うべきと考えられる。切除可能肝転移に対する術前補助療法としての全身化学療法の有用性については、分子標的治療薬の使用も含めて今後のエビデンスの蓄積が期待される。

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ; Colon Cancer, V3, 2009. <<http://www.nccn.org>>
- 2) 大腸癌研究会(編) : 大腸癌治療ガイドライン—医師用2009年版, 金原出版, 東京, 2009
- 3) Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al : Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26** : 1830-1835, 2008
- 4) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al : Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) : a randomised controlled trial. *Lancet* **371** (9617) : 1007-1016, 2008
- 5) Kohne CH, van Cutsem E, Wils J et al : Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer : European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* **23** : 4856-4865, 2005
- 6) Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC et al : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer ; a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* **23** : 9243-9249, 2005

- 7) Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ et al : Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer : experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* **16** : 425-429, 2005
- 8) Ho WM, Ma B, Mok T et al : Liver resection after irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid for patients with unresectable colorectal liver metastases : a multicenter phase II study by the Cancer Therapeutic Research Group. *Med Oncol* **22** : 303-312, 2005
- 9) Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al : Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* **25** : 1670-1676, 2007
- 10) Seium Y, Stupp R, Ruhstaller T et al : Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer : a phase I-II study. *Ann Oncol* **16** : 762-766, 2005
- 11) Masi G, Cupini S, Marcucci L et al : Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* **13** : 58-65, 2006
- 12) Coskun U, Buyukberber S, Yaman E et al : Xelox (capecitabine plus oxaliplatin) as neoadjuvant chemotherapy of unresectable liver metastases in colorectal cancer patients. *Neoplasma* **55** : 65-70, 2008
- 13) Van Cutsem E, Rivera F, Berry S et al : Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer : the BEAT study. *Ann Oncol* **30** : 1842-1847, 2009
- 14) Tabernero J, van Cutsem E, Sastre J et al : An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/folinic acid (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer expressing epidermal growth factor receptor : preliminary results. *J Clin Oncol* **22** [Suppl 14] : 3512, 2004
- 15) Diaz Rubio E, Tabernero J, van Cutsem E et al : Cetuximab in combination with FOLFOX-4 in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer expressing epidermal growth factor receptor : an international phase II study. *Proc J Clin Oncol* **23** [Suppl 16] : 3535, 2005
- 16) Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann J et al : Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or cetuximab plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases. *ASCO GI* : abstract 296, 2009
- 17) Rougier P, Raoul J, Van Laethem J et al : Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *J Clin Oncol* **22** [Suppl 14] : 3513, 2004
- 18) Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P et al :

- Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* **17** : 450-456, 2006
- 19) Min BS, Kim NK, Ahn JB et al : Cetuximab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan as a neoadjuvant chemotherapy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Onkologie* **30** : 637-643, 2007
 - 20) Adam R, Delvart V, Pascal G et al : Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy : a model to predict long-term survival. *Ann Surg* **240** : 644-657 (discussion 657-648), 2004
 - 21) Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G et al : Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* **10** : 663-669, 1999
 - 22) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ et al : Patients with initially unresectable colorectal liver metastases : is there a possibility of cure ? *J Clin Oncol* **27** : 1829-1835, 2009
 - 23) Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al : Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases : correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* **16** : 1311-1319, 2005
 - 24) Adam R, Pascal G, Castaing D et al : Tumor progression while on chemotherapy : a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases ? *Ann Surg* **240** : 1052-1061 (discussion 1061-1054), 2004
 - 25) de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E et al : R1 resection by necessity for colorectal liver metastases : is it still a contraindication to surgery ? *Ann Surg* **248** : 626-637, 2008
 - 26) Tournigand C, Andre T, Achille E et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22** : 229-237, 2004
 - 27) Blazer III DG, Kishi Y, Maru DM et al : Pathologic response to preoperative chemotherapy : a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* **26** : 5344-5351, 2008
 - 28) Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al : Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with colorectal cancer : the CRYSTAL trial. 43rd ASCO Annual Meeting, Chicago, 2007
 - 29) Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al : Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* **15** : 460-466, 2004
 - 30) Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E et al : Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* **247** : 118-124, 2008
 - 31) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al : Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* **24** : 2065-2072, 2006
 - 32) Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S et al : Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* **35** : 515-520, 2009
 - 33) Ribero D, Wang H, Donadon M et al : Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* **110** : 2761-2767, 2007
 - 34) Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB et al : Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* **26** : 4304-4310, 2008
 - 35) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al : Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **41** : 1313-1321, 2005
 - 36) de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al : Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* **18** : 2938-2947, 2000
 - 37) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M et al : Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* **243** : 1-7, 2006
 - 38) Aloia T, Sebah M, Plasse M et al : Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* **24** : 4983-4990.
 - 39) Benoist S, Brouquet A, Penna C et al : Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy : does it mean cure ? *J Clin Oncol* **24** : 3939-3945, 2006
 - 40) Masi G, Loupakis F, Pollina L et al : Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* **249** : 420-425, 2009
 - 41) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ et al : Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases : myth or reality ? *J Clin Oncol* **26** : 1635-1641, 2008

IV 參考資料

日本外科学会臨床研究推進委員会

消化管外科手術における合成吸収糸使用の
手術部位感染抑制効果に関する多施設共同並行群間無作為化比較試験

試験実施計画書

主任研究者 九州大学 前原 喜彦

平成 21 年 3 月 31 日 Ver 1.1

秘密保持に関する供述:

本試験に直接関わる者及び倫理審査委員会以外の者に、本研究実施計画書の情報を開示してはならない。また、本情報は事前の書面による主任研究者の承諾なしに本研究の実施あるいは評価以外の目的に利用してはならない。

本研究に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。

目次

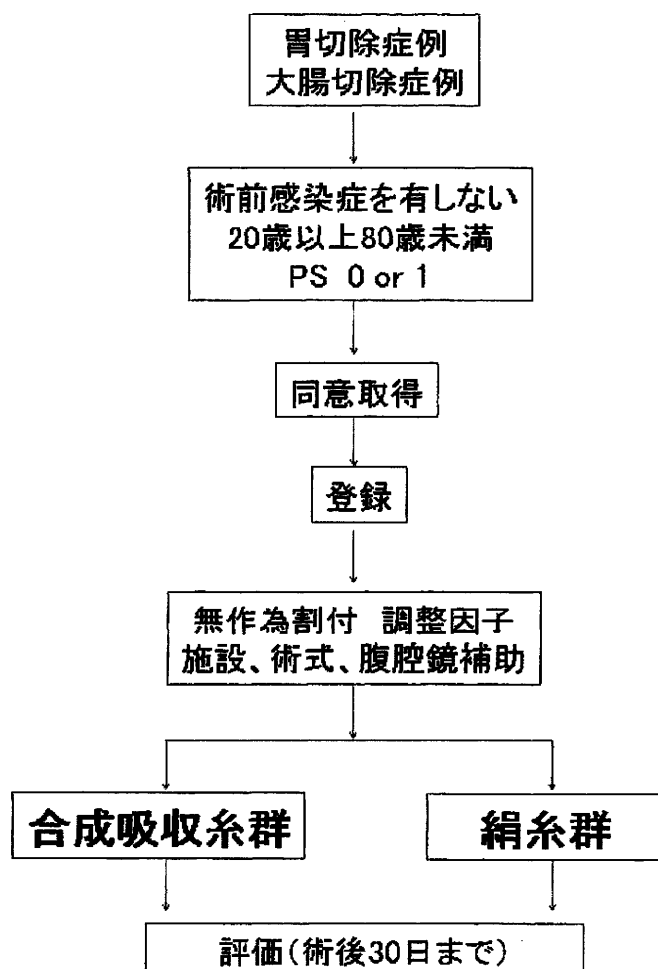
0. 概要	6
0.1 シェーマ	6
0.2 目的	7
0.3 主な適格基準	7
0.4 目標症例数	8
0.5 研究デザイン	8
0.6 評価項目	8
0.7 研究期間	8
0.8 研究組織	8
0.8.1 研究代表者	8
0.8.2 試験責任医師	8
0.8.3 統計解析アドバイザー	9
0.8.4 独立データモニタリング委員会	9
0.8.5 中央評価委員会	9
0.9 研究事務局及び担当者	9
1. 目的	10
2. 試験計画の背景	10
3. 患者選択基準	13
3.1 適格基準	13
3.2 除外基準	14
4. 登録・割付	15
4.1 倫理審査委員会の承認	15
4.2 登録の手順	15
4.2.1 IDとパスワードの事前入手	15
4.2.2 症例登録	15
4.3 割付方法	17
4.4 割付調整因子	17
5. 治療計画と治療変更規準	18
5.1 プロトコール治療	18
5.2 試験方法	18
5.2.1 腹腔内結紮・縫合の規定	18
5.2.2 腹腔内結紮・縫合に用いた糸の記録	18
5.2.3 周術期管理法	18
5.3 プロトコール治療の中止	20
6. データ収集	21

6.1	データの種類と入力期限	21
6.2	データの入力方法	21
7.	有害事象の評価・報告	21
7.1	有害事象の定義	21
7.2	有害事象との因果関係	21
7.3	有害事象の報告	22
7.4	重篤な有害事象	22
7.5	有害事象の報告と対応	23
7.5.1	報告手順	23
7.5.2	研究事務局の対応	23
8.	評価項目と評価基準	24
8.1	主要エンドポイント、副次エンドポイント	24
8.2	登録前・術前評価項目	24
8.3	手術の評価項目	24
8.4	術後の評価項目	25
8.5	手術部位感染（SSI）の評価基準	26
9.	手術部位感染（SSI）・術後経過の評価	27
9.1	SSI の評価	27
9.2	術後経過・術後 30 日目の評価	27
9.3	主要・副次エンドポイント項目の最終確認	27
10.	安全性の確保	28
10.1	被験者の安全性を確保するための基本事項	28
10.2	独立データモニタリング委員会	28
10.3	中央評価委員会	28
11.	試験全体の中止・中断	28
12.	試験デザインおよび登録数の設定根拠，結果の判断基準	29
12.1	試験デザインの設定根拠	29
12.2	予定登録数，研究期間	29
12.3	臨床的仮説および症例数設定の根拠	29
12.4	主たる解析と判断規準	30
13.	統計学的事項	31
13.1	解析対象集団	31
13.2	解析項目・方法	31
13.2.1	解析対象集団の構成	31
13.2.2	患者背景およびベースライン測定値	31
13.2.3	主要エンドポイント	31
13.2.4	副次エンドポイント	31

14.	研究管理	32
14.1	進捗管理	32
14.2	試験モニタリング	32
14.2.1	モニタリングの方法	32
14.2.2	モニタリングの項目	32
15.	各種委員会	33
15.1	独立データモニタリング委員会	33
15.2	中央評価委員会	33
16.	倫理的事項	33
16.1	遵守すべき諸規則	33
16.2	説明文書・同意書（様式）の作成と改訂	33
16.3	個人情報の保護	35
17.	患者の同意	35
18.	試験の費用負担	36
18.1	資金源および財政上の関係	36
18.2	試験治療に関する費用	36
18.3	健康被害に対する補償	36
19.	プロトコールの改訂	36
20.	研究成果の発表	37
21.	研究組織	38
21.1	研究代表者	38
21.2	試験責任医師	38
21.3	統計解析アドバイザー	38
21.4	研究事務局及び担当者	38
21.4.1	独立データモニタリング委員会	39
21.4.2	中央評価委員会	39
21.5	データセンター及び統計解析	39
22.	参考文献	40
23.	付録	43

0. 概要

0.1 シェーマ



本プロトコルでは胃手術、大腸手術を対象としているが、それぞれ独立に症例登録および解析を実施する。すなわち、同一の実施計画書にしたがって、異なる2部位の研究をおこなう。

0.2 目的

- 1) 米国疾病予防管理センター (CDC) により推奨されている周術期の患者管理を行い、消化器手術の腹腔内での絹糸使用群と全合成吸収糸使用群の外科手術部位感染:Surgical Site Infection (SSI) 発生割合を比較し、合成吸収糸使用の有効性を検討する。
- 2) SSI 発症例において、絹糸使用群と合成吸収糸使用群の感染徴候持続期間、在院日数などの治癒経過について比較検討する。

0.3 主な適格基準

- 1) 対象疾患および予定術式が以下の Group1、Group2 のいずれかに該当する。

消化管吻合においては、割付群によらず施設採用方法を選択することを可とする。当該臨床試験に登録される症例の消化管吻合は可能な限り施設において一定とすることを推奨する。消化管吻合に用いる縫合糸の本数は報告される糸の数には含めない。

Group 1: 胃切除術

胃癌に対して根治度 B 以上が期待される開腹胃切除術、胃全摘術

注: 幽門保存手術も胃切除術に含める。

注: 局所切除は不適格

注: 完全腹腔鏡下手術は不適格 (Hand-assist、腹腔鏡補助下は適格)

Group 2: 大腸切除術

大腸癌に対して根治度 B 以上が期待される D2 リンパ節郭清以上の開腹結腸切除術、直腸切除術 (ISR を含む)

注: 完全腹腔鏡下手術は不適格 (Hand-assist、腹腔鏡補助下は適格)

注: カバーリングストーマ症例は適格とする。

- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満である。
- 3) Performance status (PS) (ECOG) が 0~1 (付録 2)
- 4) 登録前 14 日以内の最新の検査値で、下記の条件を満たす主要臓器機能が保持されている。

①白血球 (WBC)	: $3,000 \leq \text{WBC} < 10,000 / \mu\text{L}$
②好中球 (Neu)	: $\text{Neu} \geq 1,500 / \mu\text{L}$
③ヘモグロビン (Hb)	: $\text{Hb} \geq 9.0 \text{ g/dL}$

④血小板数 (Plt)	: $\text{Plt} \geq 70,000 / \mu\text{L}$
⑤総ビリルビン (TB)	: $\text{TB} \leq 1.5 \text{ mg/dL}$
⑥AST	: $\text{AST} \leq 100 \text{ IU/L}$
⑦ALT	: $\text{ALT} \leq 100 \text{ IU/L}$
⑧血清クレアチニン (Cr)	: $\text{Cr} \leq 1.2 \text{ mg/dL}$
⑨血清アルブミン (Alb)	: $\text{Alb} \geq 2.8 \text{ g/dL}$

5) 本試験の被験者となることを本人より文書で同意が得られている。

0.4 目標症例数

Group 1: 胃切除術: 合成吸収糸群 135 例、絹糸群 135 例

Group 2: 大腸切除術: 合成吸収糸群 135 例、絹糸群 135 例

0.5 研究デザイン

非盲検多施設共同無作為化第 II 相試験

0.6 評価項目

主要エンドポイント: 手術部位感染 (SSI) の総発生割合

副次エンドポイント:

- 1) 部位別 (表層切開創、深部切開創、臓器/体腔) SSI 発生割合
- 2) SSI 発生例における以下の2項目
 - ① SSI 発生後治癒確認までの日数
 - ② 術後在院日数

0.7 研究期間

症例登録期間 : 平成 21 年 1 月から平成 22 年 12 月

全研究期間 : 2 年 1 ヶ月

0.8 研究組織

0.8.1 研究代表者

前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科

0.8.2 試験責任医師

前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科
 鴻江 俊治 福岡歯科大学 外科
 馬場 秀夫 熊本大学大学院 消化器外科
 池田 正孝 大阪大学 消化器外科
 小林 道也 高知大学 外科

高山 忠利	日本大学 消化器外科
夏越 祥次	鹿児島大学 消化器外科
原口 正史	長崎大学 移植・消化器外科学
吉田 和弘	岐阜大学 腫瘍外科
寺島 雅典	静岡がんセンター 外科
笹子三津留	兵庫医科大学外科

0.8.3 統計解析アドバイザー

竹内 正弘	北里大学 臨床統計部門
赤澤 宏平	新潟大学 医療情報部
山中 竹春	九州がんセンター 臨床研究部

0.8.4 独立データモニタリング委員会

手良向 聡	京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部
加藤 慎	虎ノ門南法律事務所
桑野 博行	群馬大学大学院病態総合外科学
大久保 憲	東京医療保健大学大学院感染制御学
中西 洋一	九州大学大学院呼吸器内科

0.8.5 中央評価委員会

笹子三津留	兵庫医科大学外科
寺島 雅典	静岡がんセンター胃外科

0.9 研究事務局及び担当者

研究事務局

九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL:092-642-5466 FAX:092-642-5482

(医学的判断を伴わない問い合わせ)

三栗野 雅子 E-mail: mikurino@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

(医学的判断を伴う問い合わせ)

掛地 吉弘 E-mail: kakeji@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

江見 泰徳 E-mail: yemi@surg2.med.kyushu-u.ac.jp