

厚生労働科学研究費委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果 報告書（業務報告）

大腸がん肝転移切除例に適した新規抗がん剤を用いた術後補助化学療法の研究

担当責任者 猪股雅史 大分大学医学部消化器・小児外科学講座 教授

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有用性を検討する目的で、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. 手術単独群によるランダム化 / 相試験を実施している。当施設での B 群（mFOLFOX）4 例における有害事象の発生と薬剤の減量、プロトコル治療中止や治療状況に関して検討した。肝切除量が多い症例では有害事象の Grade が高い傾向があり、有害事象発現と肝切除量との間の因果関係を詳細に検討する必要があると思われた。

A．研究目的

JCOG0603試験「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 / 相試験」は2007年3月から登録開始し、2009年2月に第II相部分のprimary endpointである閾値9コース完遂割合が棄却できないことが明らかとなり、プロトコル改正（2009年11月）が行なわれた。当施設で登録した5例のうち、B群に割り付けられた4例におけるプロトコル改正前後の有害事象と治療経過について詳述する。

B．研究方法

対象は当施設において JCOG0603 に登録した5例のうち、B群に割り付けられた4例とした。4例のうち、プロトコル改正前に登録した2例とプロトコル改正後に登録した2例に分け、2015年2月20日時点における有害事象の発生と薬剤の減量、プロトコル治療中止や治療状況に関して検討した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施した。被験者には説明同意文書を用いて試験の必要性、期待される有効性と安全性について説明し、文書による同意を得た。プライバシーの保護は個人情報保護に関する法令に従って厳格に管理した。

C．研究結果

当院において2015年2月時点でB群に4例が登録された。Grade3以上の有害事象は3例(75%)に認め、その内訳は口内炎が1例、好中球減少が1例、下痢が1例であった。

<プロトコル改正前の登録症例>

症例1：治療2コース後に血小板数減少のため、1段階減量して以後の10コースを行なった。その後有害事象なく12コース完遂。6年5ヶ月無再発生存。

症例2：治療3コース後に口内炎(Grade3)発生、支持療法試みるも本人より治療中止の希望があり、治療中止。1年4ヶ月でリンパ節再発し、3年で死亡。

< プロトコル改正後の登録症例 >

症例 3: 治療 2 コース後に血液毒性(好中球減少、血小板数減少)のため、1 段階減量した。4 コース後に再度血液毒性(好中球減少、血小板数減少)のため、さらに 1 段階(計 2 段階)減量した。8 コース終了時点で腹膜播種再発し、1 年 10 ヶ月で死亡。

症例 4: 治療 4 コース後に下痢(Grade3)発生、1 段階減量して以後 10 コースまで終了。現在治療継続中。

D. 考察

治療群に割り付けられた 4 例のうち 3 例(75%)に Grade3 以上の有害事象を認めた。これは本来の mFOLFOX6 の副作用割合の高さに加えて肝切除後という特殊環境下での化学療法実施の困難性を反映した数字と思われる。Grade3 以上の有害事象を認めた症例は肝切除重量が 113g-310g であり、12 コース完遂の症例の肝切除重量 43g

と比べて多い傾向があり、有害事象発現と肝切除量との間の因果関係を詳細に検討する必要があると思われた。

また、プロトコル改正後、1 例(症例 3)が 2 段階減量にて治療継続が可能であった。プロトコル改正がなければ、4 コースで治療終了となった可能性があり、2 段階減量のプロトコル改正は適切であったと思われた。

E. 結論

当施設で登録し、B群に割り付けられた4例におけるプロトコル改正前後の有害事象と治療経過について詳述した。肝切除後の化学療法では有害事象の発生頻度が高く、程度がより重篤であり、有害事象発現と肝切除量との間の因果関係を詳細に検討する必要がある。