

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除

の意義を明らかにする研究

(H25-がん臨床-一般-007)

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 金光幸秀

平成26(2014)年 4月

目 次

. 総括研究報告

治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

金光幸秀 ---- 4

. 分担研究報告

1 . 治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

益子博幸 ---- 8

2 . 治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

尾嶋 仁 ---- 10

3 . 治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

滝口伸浩 ---- 12

4 . 治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

瀧井康公 ---- 14

5 . 治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

小森康司 ---- 18

6 . 治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

田中康博 ---- 20

7 . 治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

池田 聡 ---- 23

. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 25

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

治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

研究代表者 金光 幸秀 国立がん研究センター中央病院 科長

研究要旨

大腸癌は、肝臓・肺・遠隔リンパ節・腹膜播種を認めても、原発巣と転移巣が切除可能であればともに切除することが標準治療である一方、切除不能の遠隔臓器転移を有し、かつ原発巣に起因する症状のないStage IV大腸癌に対しては、原発巣切除を行うことの意義は不明であり、原発巣切除の意義を明らかにするには、十分な精度をもった検証的試験が不可欠である。本研究では、標準治療である化学療法先行治療に対する、化学療法の前に原発巣切除を行う治療（原発巣切除術+術後化学療法）の優越性を、ランダム化比較第III相試験にて検証する目的で、平成24年6月に患者登録を開始した。本年度前半は各施設でIRB審査を受け、平成25年1月末現在、参加47施設から43例（予定登録数の5.6%）の登録が得られている。登録ペースは予定の半分程度に留まっているため、さらなる患者登録の促進を図りたい。

研究分担者指名・所属研究機関名および職名

益子博幸・札幌厚生病院外科 部長
尾嶋 仁・群馬県立がん研究センター
消化器外科部長
滝口伸浩・千葉県がんセンター 臨床検査部部長
瀧井康公・新潟県立がんセンター新潟病院
消化器外科部長
小森康司・愛知県がんセンター中央病院
消化器外科医長
田中康博・大阪府立急性期・総合医療センター
副院長
池田 聡・県立広島病院 部長

A. 研究目的

最新の大腸癌治療ガイドライン（2014年版）によれば、出血やイレウスなどの有症状の大腸癌に対しては、原発巣切除や人工肛門造設を先行させてから遠隔転移の治療を行うことが標準とされている。一方、原発巣による症状がない場合については様々な考え方があり、ガイドラインにも標準治療は示されておらず、原発巣切除を行うかどうかは施設や主治医の方針に委ね

られている。

原発巣切除を行わずに化学療法を先行させるメリットは、近年著しく進歩した化学療法を速やかに開始できることである。しかし、化学療法を先行した場合、化学療法開始後に腸閉塞や出血が生じることがあり、そのための救済手術が必要になることも少なくないとされている。そうした救済手術後の死亡率は高く、12.5～40%との報告があり、さらに状態の悪化により救済手術そのものも行えない場合も想定される。

逆に、原発巣切除を先行させた場合には、化学療法開始後の腸閉塞や出血のリスクを回避でき、緊急手術ではなく十分な準備の下に安全に手術が行えるというメリットと、理論的には癌幹細胞を多く含む原発巣の切除による予後延長への期待があるが、治療開始早期に手術侵襲という負担がかかることと、化学療法開始が遅れるというデメリットがある。

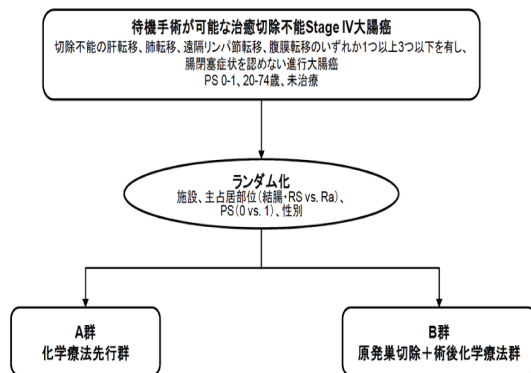
このように、原発巣切除先行と化学療法先行とは、リスク/ベネフィットバランスの観点から、真にいずれが優るかは明らかではなく、国内外

ともに未だ検証的なランダム化比較試験の報告はない。

以上より、本研究では、標準治療である化学療法先行に対する、原発巣切除 + 術後化学療法の優越性を検証することを目的に、ランダム化比較第III相試験を行うこととした。

B. 研究方法

試験デザインは、「化学療法単独治療」を対照とし「原発巣切除 + 術後化学療法」を試験治療としたランダム化比較第III相試験（優越性試験）であり、primary endpointは全生存期間、secondary endpointsは無増悪生存期間（progression-free survival）、有害事象発生割合、無病状態達成割合、化学療法単独群での緩和手術割合である。予定登録数は770例、登録期間5年、追跡期間3年である。



（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格規準やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、また、半年に一度の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認するとともに臨床試験に参加する各医療機関への問題点のフィードバックを行っていることから、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守し、JCOGの各種委員会により第三者的監視を受ける。

C. 研究結果

本研究は、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) の大腸がんグループの多施設共同研究として、2012年6月より登録を開始しており、2012年の12月の新規申請時の登録数は12例であった。本年度前半は各施設でIRB審査を受け、12月7日現在で参加予定52施設中47施設にて施設IRB承認が得られ、平成25年1月末現在、参加47施設から43例（予定登録数の5.6%）の登録が得られている。年間194例の登録見込みに対して、この1年に限れば12%の達成率である。

D. 考察

治癒切除不能Stage IV大腸癌患者に対する原発巣切除の有用性を検証する臨床試験の報告はない。しかし、最近の、Stage IVを含んだ転移性大腸癌の一次治療に関する数個のランダム化試験のサブセット解析から、原発巣切除が数ヶ月予後を延長させるという結果がASCO 2012およびASCO-GI 2013で相次いで報告され、本課題への世界的な関心は飛躍的に高まっている。登録ペースは予定の半分程度に留まっており、がん対策推進総合研究事業の助成を得て患者登録の促進を図りたい。

E. 結論

本研究は、進行大腸癌に対して最新の全身化学療法に原発巣切除を追加することの臨床的意義を検証するものであり、大腸癌の予後改善のための治療法評価として極めて重要である。高価な分子標的薬による経済的負担が問題視されるようになった大腸癌治療において、手術治療だけで予後が延ばせるのであれば、医療経済的にも画期的な新治療となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Kanemitsu Y, Komori K, Kimura K, Kato T. D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2013 Jul; 56(7): 815-24.

- Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Yawata K, Shimizu Y, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Kato T. Efforts to advance surgical treatments for patients with familial adenomatous polyposis for 40 years in a cancer hospital. Hepatogastroenterology. 2013 Jan 9;60(125)
- Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Hattori N, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Shimizu Y. Tumor necrosis in patients with TNM stage IV colorectal cancer without residual disease (R0 Status) is associated with a poor prognosis. Anticancer Res. 2013 Mar;33(3):1099-105
- Komori K, Kanemitsu Y, Kimura K, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Shimizu Y. Detailed stratification of TNM stage III rectal cancer based on the presence/absence of extracapsular invasion of the metastatic lymph nodes. Dis Colon Rectum. 2013 Jun;56(6):726-32.
- Hattori N, Kanemitsu Y, Komori K, Shimizu Y, Sano T, Senda Y, Mitsudomi T, Fukui T. Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs. World J Surg. 2013 Jun;37(6):1315-21
- 日本大腸肛門病学会.(2013.11 東京)
- Kanemitsu Y: Difference of rectal cancer treatment between Western countries and Japan. 第 75 回日本臨床外科学会 (2013.11 名古屋)
- 金光幸秀 : 直腸癌に対する治療 ~ 日本と欧米の違い. 第 75 回日本臨床外科学会(2013.11.名古屋)
- 大城泰平、坂本良平、塚本俊輔、志田大、金光幸秀 : 多科目連携ミーティング (multidisciplinary team meeting : MDT)による診断治療への取り組み. 第 75 回日本臨床外科学会(2013.11 名古屋)
- 金光幸秀、志田大、塚本俊輔、大城泰平、坂本良平、小森康司、木村賢哉、木下敬史 : 各種エンドポイントからみた、Stage II/III 下部直腸癌に対する側方郭清の治療成績 - 国内 2 施設間における比較 - . 第 75 回日本臨床外科学会 (2013.11 名古屋)
- 志田大、塚本俊輔、坂本良平、大城泰平、金光幸秀 : 大腸癌における鏡視下手術根治切除後の再発病態の検討. 第 75 回日本臨床外科学会 (2013.11.名古屋)

2. 学会発表

- 大城泰平、金光幸秀、志田大、塚本俊輔、坂本良平 : 新しい評価基準を用いた大腸癌肝転移予後因子の検討. 第 79 回大腸癌研究会 (2013.7 大阪)
- 志田大、坂本良平、大城泰平、塚本俊輔、金光幸秀 : StageIV 根治切除症例の検討. 第 68 回

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

II. 分担研究報告

研究要旨 腹膜転移を伴ったStage IV大腸癌のうち原発巣を切除した111例を対象に予後を検討した。根治度Bの5年生存率：56.4%、根治度C：3.7%で、根治度Cの予後は有意に不良であった。根治度Cの治療別5年生存率は多剤併用療法8.3%、その他0%で有意に多剤併用療法の予後が良好で、新規抗癌剤による多剤併用の化学療法で予後の延長がみられる。

A. 研究目的

腹膜転移を伴う大腸癌に対して、当科ではイレウスや出血を回避する目的で原発巣切除を行い、P1・P2では可能な限り腹膜転移合併切除を基本方針としてきた。腹膜転移を伴うStage IV大腸癌手術症例に対する治療戦略について検討した。

B. 研究方法

1994年から2010年までに腹膜転移を伴ったStage IV大腸癌のうち原発巣を切除した111例を対象にした。

（倫理面への配慮）

本研究は匿名化されたデータベースに対するretrospective studyであり、倫理上の問題は生じないと考ええる。

C. 研究結果

男性53例、女性58例、平均年齢は65.2歳（22-89歳）、P1：33例、P2：34例（卵巣転移5例）、P3：44例であった。腫瘍占居部位は結腸94例（RSを含む）、直腸17例である。腹膜転移以外の遠隔転移併存例は56例（50.5%）で、P1：15例（45.5%）、P2：19例（55.9%）、P3：22例（50.0%）、臓器別では肝臓40例、肺23例、遠隔リンパ

節9例、骨3例、脳・脾臓各1例であった。洗浄細胞診は94例に行われ、class I：54例、class III：8例、class V：32例で、洗浄細胞診陽性率は34.0%

であった。根治度

B症例は31例（27.9%）で、P1：17例（51.5%）、P2：13例（38.2%）、P3：1例（2.3%）であった。5年生存率はP1：41.5%、P2：18.0%、

P3：2.6%で、P3の予後は有意に不良であ

った。根治度別では根治度Bの5年生存率：56.4%、

根治度C：3.7%で、根治度Bの予後は有意に良好であ

った（ $p < 0.0001$ ）。洗浄細胞診別では、陰性例

の5年生存率25.4%、陽性例15.2%で、洗浄細胞診

陽性例の予後は有意に不良であった（ $p = 0.0260$ ）。

遠隔転移の有無別では、遠隔転移ありの5年生存

率7.9%、なし28.7%で遠隔転移のある症例では有

意に予後不良であった（ $p = 0.0045$ ）。P1・P2症例で

は遠隔転移なしの5年生存率50.0%、あり9.0%で遠

隔転移なしの予後が有意に良好であった（ $p = 0.00$

04）。しかしP3では遠隔転移ありの5年生存率5.8%、

なし4.8%で予後に差はなかった（ $p = 0.8815$ ）。P3症

例の治療別5年生存率は多剤併用療法7.8%、その

他0%で有意に多剤併用療法の予後が良好であ

った（ $p = 0.0329$ ）。根治度Cの治療別5年生存率は多剤

併用療法8.3%、その他0%で有意に多剤併用療法の

予後が良好であった（ $p = 0.0021$ ）。

D. 考察

現在JCOGでは治癒切除不能な進行大腸癌に対する原発巣切除の意義に関するランダム化比較試験（JCOG1007）を施行中である。今回の研究では原発巣を切除した腹膜転移を有する進行大腸癌

の予後について調べた。根治度Cとなった症例では予後不良であった。JCOG1007試験によって、このような症例に対する適切な治療法が明らかになることが期待される。

E. 結論

腹膜転移を伴ったStage IV大腸癌に対する治療は、P1・P2に対しては遠隔転移が無ければ、原発巣と腹膜転移を合併切除することが望ましい。P3や根治度C症例の予後は不良で、新規抗癌剤による多剤併用の化学療法で予後の延長がみられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 益子博幸、岡田邦明、石津寛之、秦庸壮、川村秀樹、山上英樹、渡会博志、田原宗徳、久慈麻里子、谷岡利朗、高橋昌宏 : 腹膜転移を伴ったStage IV大腸癌に対する治療成績、第68回日本消化器外科学会総会、宮崎、2013年

2) 山上英樹、益子博幸、岡田邦明、石津寛之、秦庸壮、川村秀樹、渡会博志、田原宗徳、久慈麻里子、谷岡利朗、高橋昌宏 : 市中一般病院における進行大腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除術の適応拡大の検討、第68回日本消化器外科学会総会、宮崎、2013年

3) 久慈麻里子、益子博幸、岡田邦明、石津寛之、秦庸壮、川村秀樹、山上英樹、渡会博志、田原宗徳、谷岡利朗、高橋昌宏 : 潰瘍性大腸炎関連Colitic cancer症例の検討第68回日本消化器外科学会総会、宮崎、2013年

4) 益子博幸、山上英樹、高橋昌宏、石津寛之、高橋周作、久慈麻里子、松本哲、谷岡利朗 : 直腸カルチノイドの手術適応と問題、第68回日本大腸肛門病学会、東京、2013年

5) 山上英樹、益子博幸、高橋昌宏、石津寛之、

高橋周作、久慈麻里子、松本哲、谷岡利朗 : 脾弯曲近傍の横行・下行結腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除術の検討、第68回日本大腸肛門病学会、東京、2013年

6) 益子博幸、沖田憲司、佐々木一晃、横山良司、澁谷均、小池雅彦、野路武寛、山上英樹、古畑智久 : Non-AC MECによるCINVに対するPalonosetron+Dexamethasone day 1単回投与の有効性の検討、第75回日本臨床外科学会、名古屋、2013年

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）

研究分担者 報告書

治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

研究分担者 尾嶋 仁 群馬県立がんセンター 消化器外科部長

研究要旨：治癒切除不能のstage 4 大腸がん症例における治療法選択に關与する因子を検討した。2013/1/1～2013/12/31までに当センターで治療を行ったstage 4 大腸がん症例は36例で、75歳以上は8例、Rb-P：5例、亜全周性以上の狭窄を認める症例は19例（67.9%）であった。以上よりJCOG1007に登録可能な症例は5例であった。JCOG1007の説明を行い同意を得られた症例は1例のみ（1例目登録症例）であった。登録適格症例が少ないため、イレウス症状のない全周性の腫瘍症例を2例目登録とした。しかし、狭窄症状が次第に出現しており、原発巣切除か緩和手術を今後考慮しなければならない。本研究の対象症例は予想以上に少なく、イレウス症状のない狭窄症例も対象として検討しなければならないが、十分な経過観察が必要である。

A．研究目的

治癒切除不能のstage 4 大腸がん症例における治療法選択に關与する因子を検索し、JCOG1007登録状況を検討した。

B．研究方法

本研究 JCOG1007は群馬県立がんセンターにおいて2012/6/25にIRB通過している。今回、2013/1/1～2013/12/31までに当センターで治療を行った治癒切除不能のstage 4 大腸がん症例登録状況の検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従っている。データの取り扱い上、データベースのセキュリティーを確保し、個人情報保護を厳守する。

C．研究結果

2013/1/1～2013/12/31までに当センターで治療を行ったstage 4 大腸がん症例は36例、平均年齢は66.4歳、男性：24例、女性：12例

であった。75歳以上は8例で、腫瘍占拠部位は、盲腸、上行結腸：6例、横行結腸：2例、下行結腸：0例、S状結腸：12例、直腸Ra-s：11例、Rb-P：5例であった。このうち、亜全周性以上の狭窄を認める症例は19例（67.9%）であり、イレウス症状を呈した症例は1例であった。また、同時、異時的転移巣切除にてR0が得られた症例：5例、原発巣のみ切除後化学療法：11例、人工肛門造設後化学療法：9例、化学療法先行：7例、放射線化学療法：2例、PS不良：2例であった（JCOG1007登録症例を含む）。治療法は、BV+FOLFOX6：6例、BV+FOLFOX7：1例、Pmab+FOLFOX：3例、Cmab+FOLFILI：1例、FOLFOX7：3例、FOLFOX6：5例、FOLFILI：3例、CRT：2例であった。以上、年齢、占拠部位、狭窄の程度より、JCOG1007に登録可能な症例は5例であった。今回、この例に本試験の説明を行い同意を得られた症例は1例のみ（1例目登録症例）であった。同意を得られなかった理由は、原発巣の切除および化学療法を希望したため：4例、末梢神経障害で治療法拒否：1例である。このような

状況で登録数が少ないため、2例目登録症例は、イレウス症状のない全周性の腫瘍症例である。しかし、狭窄症状が次第に出現しており、原発巣切除か緩和手術を今後考慮しなければならない。

なし

D．考察

本研究への登録適格症例は、5例/36例(14%)と少ないため、イレウス症状のない亞全周性腫瘍症例まで登録を検討しなければならない。しかし、治療中に狭窄症状をきたし、プロトコール治療中止となる可能性がある。狭窄症例においては十分注意した登録、経過観察が必要と思われる。

E.結論

本研究の適応症例に対して積極的なインフォームドコンセントを行い、登録症例を増やす必要である。

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

研究分担者 報告書

治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発切除の意義を明らかにする研究

研究分担者 滝口 伸浩 千葉県がんセンター臨床検査部長

研究要旨 JCOG-1007(治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発切除の意義を明らかにする研究)の症例集積に参加している。2012年9月に当院倫理審査を受け、倫理審査が承認され、2012年10月より登録症例に入っている。現在の所、症例がまだ集積されていない。現在症例集積中であり、対象となる症例には積極的にリクルート予定である。

A. 研究目的

腸閉塞症状を有さず、待期手術としての原発巣切除ができる治癒切除不能のStageIV大腸癌患者を対象として、標準治療である化学療法先行に対する、原発巣切除後に化学療法を行う治療の優越性を、ランダム比較第III相試験にて検証する。

B. 研究方法

A群(化学療法先行群):mFOLFOX6+BEV療法による化学療法先行治療群。

B群(原発巣切除+術後化学療法群):原発巣切除およびmFOLFOX6+BEV療法による術後化学療法併用群。

mFOLFOX6+BEVは2修コースとして中止基準に該当しない限り継続する。

予定登録数;770名。

登録期間;5年。追跡期間;登録終了後3年。総研究期間;8年。

Primary endpoint:全生存期間(Overall survival)。

Secondary endpoints:無増悪生存期間(Progression-free survival)、有害事象発生割合、化学療法著効例に対するR0 切除割合、化学療法先行群での緩和手術割合。

B群のみの検討;

原発巣切除術の評価(手術時間、出血量、術式、合併切除臓器の有無、原発巣の状態、Grade3以上の術中合併症)、原発巣切除に関連した合併症の評価(術後早期合併症、術後晚期合併症)、原発巣切除から化学療法までの評価。

A,B群共通の検討;

化学療法中の安全性評価。

化学療法中およびプロトコール治療中止後の有効性評価。

C. 研究結果

現在症例集積中であるが、まだ対象症例の登録がない。

D. 考察

JCOG-1007;登録症例は0例である。今後、積極的に症例登録していく予定である。

E. 結論

JCOG-1007に参加し、再治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発切除の意義を明らかにするために積極的に臨床試験を行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 池田 篤, 滝口 伸浩, 早田 浩明, 永田 松夫, 山本 宏, 杉山 孝弘;形態変化のみられたlymphoid stromaを伴う横行結腸癌の1例. 日臨外会誌74: 1345-2843, 2013.

2. 滝口 伸浩, 早田 浩明, 山本 宏, 永田 松夫, 鍋谷 圭宏, 池田 篤;巨大会陰骨盤腫瘍に対する広範会陰陰後壁切除および大臀筋切除を伴う腹会陰式直腸切断術と薄筋皮弁による再建術. 手術67:1 897-1900, 2013.

3. 早田 浩明, 山本 宏, 永田 松夫, 滝口 伸浩, 貝沼 修, 池田 篤, 鍋谷 圭宏, 趙 明浩, 武藤 頼彦, 外岡 亨;同時多発遠隔臓器転移のある大

腸癌治療への取り組みと予後因子. 癌の臨床59;623-627,2013.

4. 滝口 伸浩, 早田 浩明, 外岡 亨, 傳田 忠道; 高齢者大腸癌に対する化学療法. 日本臨床72:39-142.2014.

2. 学会発表

1. 傳田 忠道, 稲垣 千晶, 喜多 絵美里, 北川 善康, 中村 奈海, 相馬 寧, 鈴木 拓人, 須藤 研太郎, 中村 和貴, 三梨 桂子, 廣中 秀一, 原 太郎, 早田 浩明, 滝口 伸浩, 山本 宏, 山口 武人; 化学療法を行った切除不能大腸癌の5年以上長期生存例の検討

第99回日本消化器病学会総会、鹿児島、2013年

2. 早田 浩明, 山本 宏, 永田 松夫, 滝口 伸浩, 鍋谷 圭宏, 貝沼 修, 池田 篤, 趙 明浩, 武藤 頼彦, 朴 成進, 有光 秀仁, 石神 恵美; 同時多臓器転移を有する大腸癌の治療戦略 同時多発遠隔臓器転移のある大腸癌治療への取り組みと予後因子. 第113回日本外科学会総会、福岡、2013年

3. 滝口 伸浩, 永田 松夫, 鍋谷 圭宏, 池田 篤, 貝沼 修, 早田 浩明, 趙 明浩, 武藤 頼彦, 朴 成進, 有光 秀仁, 佐藤 護, 羽山 晶子, 山本 宏; 消化器癌術前化学療法の意義と問題点 Border line resectable大腸癌に対するmFolfox6(+bevacizumab)術前補助化学療法. 日本外科系連合学会総会、東京、2013年

4. N. Takiguchi, H. Soda, M. Nagata, Y. Nabeya, A. Ikeda, O. Kainuma, A. Cho, T. Ota, S. Park, H. Yamamoto; Efficacy and problems of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by mesorectal excision with lateral lymph node dissection for cT3 lower rectal cancer. 8th Scientific and Annual meeting of the European Society of Coloproctology, Beograd, 2013

5. N. Takiguchi, M. Nagata, Y. Nabeya, O. Kainuma, A. Ikeda, H. Soda, A. Cho, T. Tonooka, H. Yanagibashi, H. Masuda, T. Denda. Intrapertoneal CDDP administration chemotherapy with S-1 and Paclitaxel for peritoneal metastatic gastric cancer. ECCO17, Amsterdam, 2013

6. 滝口 伸浩, 早田 浩明, 外岡 亨, 傳田 忠道下; 下部進行直腸癌に対する術前補助化学放射線

療法の有効性と問題点について. 第68回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013年

7. 外岡 亨, 滝口 伸浩, 早田 浩明, 傳田 忠道; 大腸癌の術前化学療法 当院における大腸癌術前化学療法の治療成績. 第68回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013年

8. 早田 浩明, 滝口 伸浩, 外岡 亨, 傳田 忠道下; Stage IV大腸癌の治療戦略 大腸癌Stage 4の治療戦略. 第68回日本大腸肛門病学会学術集会、東京、2013年

9. 大橋 康太, 滝口 伸浩, 永田 松夫, 鍋谷 圭宏, 貝沼 修, 早田 浩明, 趙 明浩, 武藤 頼彦, 山本 宏; Peutz-Jeghers症候群経過観察中の空腸ポリープ腸重積を単孔式腹鏡で治療しえた一例. 第75回日本臨床外科学会総会、名古屋、2013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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

研究分担者 報告書

治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

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：切除不能Stage 4 大腸がん症例に対する、原発巣切除の意義を明らかにする比較試験が現在進行中であるが、当初切除不能であった症例が切除に至るConversion症例も含め、Stage 4 大腸がんの切除後の補助化学療法についてのデータも未だに確立されていない。新潟県立がんセンター新潟病院でのデータに於いて、治癒切除されたStage 4大腸がんの術後補助化学療法について検討した。

A．研究目的

Stage IV 大腸癌根治切除後補助化学療法についての標準治療は確立されていないのが現状である。当科において過去には、肝切除後のWHF、5FU経口剤、5FU/LV等を補助療法として使用しており、新規抗癌剤が使用可能になってからは、標準治療としては無治療とし、FOLFOXをオプションとして提示して患者選択で治療を行ってきた。また、切除不能・切除困難症例に対しては、分子標的薬を含む抗癌剤治療を行い、切除可能症例には積極的に切除を行った（以下Conv.）。今回、今後の治療の指針にすべく当科で行ってきた治療についてレトロスペクティブに検討を行った。

B．研究方法

1991年1月から2010年12月までの大腸癌手術3042例中Stage IV症例は482例、このうち根治度Bが得られた182例（37.8%）。

（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

182例の年齢中央値は64歳（31-83）、男性99例、女性83例、結腸癌120例、直腸癌62例、肝転移106

例、腹膜播種59例、リンパ節転移26例、肺転移16例（重複有り）の内訳であった。全例の5年生存率(5yOS)は40.2%、5年無再発生存率(5yRFS)は22.9%であった。何らかの補助化学療法が行われたのが140例、補助化学療法無しが41例、不明1例であり、5yOSはそれぞれ42.5%、31.1%($p=0.0881$)、5yRFSは23.5%、20.4% ($p=0.2535$)であり、有意差は認められなかったが補助療法群が良い傾向にあった。補助療法内容で見ると、それぞれ症例数、3yOS、3yRFSの順で、WHF：14例、57.0%、35.7%、5FU：100例、46.7%、29.6%、FOLFOX：9例、46.7%、29.6%、Conv.：17例、86.5%、42.2%であった。全体に症例数が少なく有意差は確認出来ないが、Conv.群が良好であった。肝転移症例補助療法の有無で見ると、5yOSはそれぞれ45.3%、46.4%、腹膜播種では5yOSはそれぞれ30.9%、11.3%であった。

D．考察 & E.結論

補助療法は予後に貢献している可能性があるが、今後のさらなる検討が必要である。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Mori T, Ohue M, Takii Y, Hashizume T, Kato T, Kotake K, Sato T, Tango T. Factors predi

cting the response to oral fluoropyrimidine drugs: a phase II trial on the individualization of postoperative adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines in stage III colorectal cancer treated by curative resection (ACT-01 Study). *Oncol Rep*. 2013 Feb;29(2):437-44.

2) Yamaguchi T, Takii Y, Maruyama S. Usefulness of serum p53 antibody measurement in colorectal cancer: an examination of 1384 primary colorectal cancer patients. *Surg Today*. 2013 Aug 23.

3) Takii Y, Maruyama S. Safety and Efficacy of Modified FOLFOX6 plus High-Dose Bevacizumab in Second-Line or Later Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Chemotherapy*. 2013;59(2):79-84.

4) 島田能史、瀧井康公、丸山聡. 大腸癌取扱規約に定められた直腸S状部癌および直腸癌におけるDistal marginの検証. *大腸疾患NOW* 2013 11 5-121

2. 学会発表

1) 中野雅人、瀧井康公、丸山聡、福本将人、中山真緒. 膀胱合併切除を伴った大腸癌に対する治療成績の検討. 第78回大腸癌研究会 2013 東京.

2) Yasumasa takii, Kouichi Hুরুkawa, Satoshi Maruyama, Toshiyuki Yamazaki, Jun Nishimura, Mikako Kawahara, Takemi Tomiyama, Kohei Akazawa, Katuyoshi Hayakeyama. Phase II trial of Irinotecan, S-1 and bevacizumab (IRIS/Bev) combination chemotherapy as second-line for advanced colorectal cancer (NCCSG04). ASCO-GI 2013 San Francisco.

3) 丸山聡、瀧井康公、神林千寿子、金子耕司、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、佐藤信昭、土屋嘉昭、梨本篤. 横行結腸間膜側からアプローチする腹腔鏡下右半結腸切除術. 第113回日本外科

学会定期学術集会 2013 福岡.

4) 中野雅人、瀧井康公、丸山聡、福本将人、神林千寿子、金子耕司、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、佐藤信昭、土屋嘉昭、梨本篤. 膀胱浸潤を伴った大腸がんに対する治療成績の検討. 第113回日本外科学会定期学術集会 2013 福岡.

5) 福本将人、瀧井康公、中野雅人、丸山聡、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、梨本篤. 大腸がんにおける腹腔洗浄細胞診の意義. 第113回日本外科学会定期学術集会 2013 福岡.

6) Wataru Ichikawa, Keisuke Uehara, Keisuke Minamimura, Chihiro Tanaka, Yasumasa Takii, Sotaro Sadahiro, Hideaki Miyauchi, Katsunori Shinozaki, Takuya Miyagaki, Toshio Otsuji, Takeshi Kambara, Satoshi Morita, Yuichi Ando, Yukihiro Okutani, Masahiro Sugihara, Toru Sugiyama, Yasuo Ohashi, Yuh Sakata. Prospective analysis of UGT1A1 genotyping for predicting toxicities in advanced colorectal cancer (aCRC) treated with irinotecan (IRI)-based regimens: Interim safety analysis of a Japanese observational study. ASCO 2013 Chicago.

7) 中山真緒、瀧井康公、丸山聡、福本将人、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、梨本篤. 深部静脈血栓症の発症に関する検討. 第38回日本外科系連合学会学術集会 2013 東京.

8) 中野雅人、瀧井康公、丸山聡、福本将人、神林千寿子、金子耕司、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、佐藤信昭、土屋嘉昭、梨本篤. 尿路系臓器の合併切除を行った大腸癌の治療成績. 第23回骨盤外科機能温存研究会. 2013 東京.

9) 瀧井康公、丸山聡、西垣大志、福本将人. 切除不能・困難な大腸癌肝転移に対するオキザリプラチン併用抗癌剤治療の効果・切除率と生存に寄与する因子の検討. 第79回大腸癌研究会 2013 大

坂.

- 10) 丸山聡、瀧井康公、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、梨本篤. 頭側からの内側アプローチによる腹腔鏡下右半結腸切除術—開腹手術との融合—. 第68回日本消化器外科学会 2013 宮崎.
- 11) 瀧井康公、丸山聡、福本将人、中山真緒、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、梨本篤. 右側結腸癌に対するNo-touch isolationを意識し、SSP”ゼロ”、縫合不全”ゼロ”を目指した右半結腸切除術. 第68回日本消化器外科学会 2013 宮崎.
- 12) 中山真緒、瀧井康公、丸山聡、福本将人、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、梨本篤. 大腸癌切除症例における周術期の深部静脈血栓症の発生に関する検討. 第68回日本消化器外科学会 2013 宮崎.
- 13) 中野雅人、丸山聡、瀧井康公、福本将人、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、梨本篤. 直腸癌に対する腹腔鏡下低位前方切除術の工夫と短期成績. 第68回日本消化器外科学会 2013 宮崎.
- 14) 福本将人、瀧井康公、中山真緒、丸山聡、松木淳、野村達也、中川悟、藪崎裕、土屋嘉昭、梨本篤. 大腸癌における腹腔洗浄細胞診と再発形式. 第68回日本消化器外科学会 2013 宮崎.
- 15) 瀧井康公、尾嶋仁、橋田裕毅、日比健志、佐々木一晃、横山正、中村将人、宗本義則、渡邊昌也、杉原健一. Stage III 結腸癌術後補助化学療法としてのUFT/LV療法とS-1療法の第III相臨床試験：ACTS-CC trial. 第11回日本臨床腫瘍学会 2013 仙台.
- 16) 市川度、上原圭介、南村圭亮、田中千弘、瀧井康公、森田智視、安藤雄一、杉山徹、大橋靖雄、坂田優. Nomogram for prediction of toxicities in

advanced colorectal cancer (aCRC) treated with irinotecan (IRI)- based regimens. 第11回日本臨床腫瘍学会 2013 仙台.

17) Satoshi Maruyama, Yasumasa takii, Yasuo Sakai, Tsuneo Iiai, Toshiyuki Yamazaki, Kouichi Furukawa, Hasegawa Jun, Kohei Akazawa, Katuyoshi Hatakeyama. Phase II trial of Irinotecan and S-1 (IRIS) combination chemotherapy as preoperative chemotherapy for operable advanced colorectal cancer (NCCSG03). Amsterdam.

18) 野上仁、瀧井康公、谷達夫、長谷川潤、山崎俊幸、飯合恒夫、赤澤宏平、若井俊文. 術前リンパ節転移陽性大腸癌に対するTS-1/L-OHP 併用術前化学療法の見直し(NCCSG-06). 第54回日本癌治療学会 2013 京都

19) 亀山仁史、瀧井康公、丸山聡、飯合恒夫、川原聖佳子、西村淳、山崎俊幸、赤澤宏平、畠山勝義. 大腸癌肝転移(H2, H3) に対するXELOX + ベバシズマブ療法による肝切除の見直し(中間報告). 第54回日本癌治療学会 2013 京都.

20) 古川浩一、瀧井康公、山崎俊幸、西村淳、川原聖佳子、富山武美、赤澤宏平、畠山勝義. 進行・再発大腸癌に対する2nd line TS-1/CPT-11+Bev 併用療法第II 臨床試験 (NCCSG-04). 第54回日本癌治療学会 2013 京都.

21) 小林由夏、瀧井康公、古川浩一、宗岡克樹、赤澤宏平、畠山勝義. 2nd line としてのTS-1/CPT-11+Panitumumab 併用療法の第II 相臨床試験. 第54回日本癌治療学会 2013 京都.

22) 丸山聡、瀧井康公. 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 (NCCSG03). 第68回大腸肛門病学会学術集会 2013 東京.

23) 西垣大志、瀧井康公、丸山聡、福本将人. 当院における高齢者大腸癌に対する術後補助化学

療法. 第68回大腸肛門病学会学術集会 2013 東京.

24) 瀧井康公、丸山聡、西垣大志、福本将人. 当科におけるStage IV大腸癌根治切除後の補助化学療法の実態と成績. 第68回大腸肛門病学会学術集会 2013 東京.

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

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）

研究分担者 報告書

治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を明らかにする研究

研究分担者 小森康司 愛知県がんセンター中央病院消化器外科

研究要旨：fStage IV根治度B大腸癌の原発巣の病理組織学的所見から予後を検討した。「Tumor necrosis（核の断片化を伴い、腺管構造を呈しない）」、「腫瘍最大径」、「転移リンパ節個数」が予後危険因子となり、特にTumor necrosisは原発巣から判断できる予後因子として有用である可能性が示唆された。

A．研究目的

転移巣を切除できたfStage IV根治度B大腸癌の原発巣の病理組織学的所見、特にTumor necrosisの点から予後を検討した。

B．研究方法

【対象】

1980～2006年に当科で手術されたfStage IV根治度B大腸癌（転移巣は同時性または異時に切除施行しR0状態）98症例を対象とした。

【方法】

（1）切除標本の最大断面をHE染色で顕鏡。

（2）検討項目として

<1> Tumor necrosis（核の断片化を伴い、腺管構造を呈しない）をNone：Tumor necrosisを認めないもの、Moderate：全体の30%未満にTumor necrosisを認めるもの、Severe：全体の30%以上にTumor necrosisを認めるものとsemiquantitativeに3分類し、<2> 主組織型（tub1+tub2 vs por+muc+sig）、

<3> 深達度（pT1+pT2+pT3 vs pT4）、<4> 腫瘍最大径（<5cm vs ≥5cm、中央値5cm）、

<5> リンパ管侵襲の有無、<6> 静脈侵襲の有無、

<7> 肝転移の有無、<8> 肺転移の有無、<9>

腹膜転移の有無、<10> 遠隔リンパ節転移の有無、<11> 転移巣の数（M1a vs M1b）、<12> 転移リンパ節個数（pN0 vs pN1：1～3個vs pN2：4個以上）、<13> 術後補助化学療法の有無が無再発生存率、全生存率に与える影響について検討。

（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。

C．研究結果

（1）全体で5年無再発生存率は10.2%、5年全生存率は18.4%であった。

（2）単変量解析では、5年無再発生存率はTumor necrosis（ $p=0.016$ ）、主組織型（ $p=0.010$ ）、腫瘍最大径（ $p=0.047$ ）、転移リンパ節個数（ $p=0.009$ ）が有意な危険因子であった。5年全生存率はTumor necrosis（ $p<0.0001$ ）、主組織型（ $p=0.0017$ ）、腫瘍最大径（ $p=0.033$ ）、肝転移の有無（ $p=0.009$ ）、腹膜転移の有無（ $p=0.028$ ）、転移リンパ節個数（ $p<0.0001$ ）、術後補助化学療法の有無（ $p=0.040$ ）であった。

（3）Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、5年無再発生存率はTumor necrosis（ $p=0.012$ ）のみが独立した危険因子であった。5年全生存率はTumor necrosis（ $p<0.0001$ ）、腫瘍最大径（ $p=0.045$ ）、転移リンパ節個数（ $p=0.031$ ）が独立した危険因子であった。

D．考察

fStage IV根治度B大腸癌では「Tumor necrosis」、「腫瘍最大径」、「転移リンパ節個数」が予後危険因子であると考えられた。

E．結論

Tumor necrosisは原発巣から判断できる予後因子として有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

一覧表に記載

2. 学会発表

1. 小森康司、金光幸秀、木村賢哉、服部憲史：病理組織学的所見に基づいた予後不良因子のスコア計算によるtStageII (pT4a pN0) 結腸癌症例の層別化. 第78回大腸癌研究会. 2013年1月. 東京
2. 小森康司、金光幸秀、木村賢哉、佐野 力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、植村則久、金城和寿、川合亮佑、服部憲史、大澤高陽、今井健晴、二宮 豪、清水泰博：肛門側切離断端の病理組織 学的所見からみたISR (Intersphincteric resection) の治療成績. 第113回日本外科学会定期学術集会抄録. 2013年4月. 福岡
3. 小森康司、木村賢哉、木下敬史、舎人 誠：肛門側切離断端の病理組織 学的所見からみたISR (Intersphincteric resection) の手術標本の病理組織学的所見は予後予測因子となるか？. 第113回日本外科学会定期学術集会抄録. 2013年7月. 大阪
4. 小森康司、金光幸秀、木村賢哉、佐野力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、清水泰博：骨盤内進展様式からみた直腸癌局所再発切除の検討. 第68回日本消化器外科学会総会. 2013年7月. 宮崎
5. 小森康司、木村賢哉、木下敬史、佐野 力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、植村則久、川合亮佑、服部憲史、金城和寿、大澤高陽、今井健晴、二宮 豪、清水泰博：腹膜転移巣 (P1) の病理組織学的所見からみた根治度B大腸癌の予後. 第11回日本消化器外科学会大会：第21回日本消化器関連学会週間 (JD DW 2013). 2013年10月. 東京
6. 小森康司、木村賢哉、木下敬史：病理組織学的

所見の観点からみたISRの手術成績. 第68回日本大腸肛門病学会学術集会. 2013年11月. 東京

7. 小森康司、木村賢哉、木下敬史、佐野 力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、植村則久、川合亮佑、大澤高陽、舎人 誠、川上次郎、浅野智成、岩田至紀、倉橋真太郎、清水泰博：高度局所進行直腸癌の治療戦略 - Diverting stoma造設後、二期的に原発巣を切除した症例の検討 - . 第75回日本臨床外科学会総会. 2013年11月. 名古屋

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

研究分担者 田中 康博 大阪府立急性期・総合医療センター 副院長

研究要旨：治癒切除が可能なStage I～III の5 年生存割合は80%近くに達している一方で、発見時にはすでに治癒切除が不可能と診断される高度進行大腸癌が14-17%程度存在し、著しく予後が悪い。このような治癒切除不能大腸癌症例の治療成績をいかに向上させるかは重要な課題である。

本試験の対象は、切除不能の遠隔転移臓器を一つ以上有し、なおかつ原発巣による腸閉塞症状のない上部直腸までのStage IV 大腸癌である。大腸癌治療ガイドライン(2010 年版)によれば、出血やイレウス症状などの有症状の大腸癌に対しては、原発巣の切除や人工肛門造設を先行させてから遠隔転移の治療を行うこととしている。一方、原発巣による症状がない場合については様々な考え方がありガイドラインにも標準治療は示されておらず、原発巣の切除は施設や治療を行う主治医の判断に任されているのが現状である。このように、疑問点が未だに解決されていない状況において、治癒切除不能因子を有する大腸癌を本試験の対象とし、原発巣切除術追加の意義を検証することとした。

A．研究目的

腸閉塞症状を有さず、待機手術としての原発巣切除が予定できる治癒切除不能のStage IV 大腸癌患者を対象として、標準治療である化学療法先行に対する、原発巣切除後に化学療法を行う治療の優越性を、ランダム比較第III 相試験にて検証する。

B．研究方法

・対象

- 1) 大腸原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に大腸癌取扱い規約第7 版における腺癌(粘液癌、印環細胞癌を含む)または腺扁平上皮癌と診断されている。
- 2) 原発腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、横行結腸(T)、下行結腸(D)、S 状結腸(S)、腹膜翻転部以下に腫瘍下縁を有さない直腸S 状部(RS)、上部直腸(Ra)のいずれかである。切除範囲に含ま

れる場合は多発の有無は問わないが、吻合が2 か所以上になる場合は不適格とする。また、腫瘍占居部位が上部直腸(Ra)の患者で、腹腔鏡手術を希望する場合は不適格とする。

- 3) 腸閉塞症状がない。すなわち以下のすべての条件を満たす。

経口摂取ができる

排ガスがある

腹部膨満がない

腹部単純XP で異常ガス像(4 個以上のニボ一像、長軸10 cm 超の小腸ループ像、短軸6 cm 超の大腸ガス像、短軸9 cm 超の盲腸ガス像)がない。ただし、ステント留置や人工肛門造設などの減圧処置がすでに行われている場合は不適格とする。

- 4) 活動性の出血および腸穿孔・瘻孔形成がない。
- 5) 術前画像検査(胸部X-P、腹部造影CT、胸部造影CT、注腸造影検査またはCT colonography)で、

以下の ~ に示す治癒切除不能因子のうち、1 つ以上3 つ以下を認める(~ に挙げた治癒切除不能因子をひとつも有さない場合、4 因子とも有する場合は不適格とする)。造影剤アレルギーがある場合は単純CT で可とする。

肝切除を行うと仮定した場合に残肝容量が30%未滿と予想される肝転移

以下のいずれかを満たす肺転移

- i) 縦隔、心、大血管、気管、食道、椎体、気管分岐部に浸潤が疑われる
- ii) 肺切除を行うと仮定した場合に術後予測残存1秒率が40%未滿である
- iii) 肺切除を行うと仮定した場合に片肺全摘が必要である
- iv) 悪性胸水、または胸膜播種を認める

以下のいずれかを満たす遠隔リンパ節転移

- i) 腎静脈下縁レベルより頭側に、CT 上短径1 cm 以上のリンパ節を認める
- ii) 肝転移があり、かつ、No. 8、No. 12(胃癌取扱いい規約に準ずる)にCT 上短径1 cm 以上のリンパ節を認める
- iii) 肺転移があり、かつ、縦隔または肺門にCT 上短径1 cm 以上のリンパ節を認める。

以下のいずれかを満たす腹膜転移

- i) 注腸造影検査またはCT colonography で腸管の壁不正・狭窄を複数箇所に見出す。
 - ii) CT で遠隔腹膜領域(横行結腸より頭側)に腫瘤を認める。
- 6) 腹部造影CT で明らかな他臓器浸潤(SI)がない。
 - 7) 術前画像検査で骨盤腔を越える腹水貯留がない。
 - 8) 骨転移がなく、かつ脳転移がない。
 - 9) PS(ECOG)が0、1 のいずれかである。
 - 10) 登録時の年齢が20 歳以上74 歳以下である。
 - 11) 前治療として他のがん種も含め、一切の化学

療法・放射線療法が行われていない。

12) 臓器機能が保たれている。

13) Grade 2 以上の「下痢」、Grade 2 以上の「末梢性感覚ニューロパチー」のいずれも認めない(C TCAE v4.0)。

14) 試験参加について患者本人から文書にて同意が得られている。

・治療

A 群：化学療法先行群

mFOLFOX6 + BEV 療法による化学療法先行治療群

B 群：原発巣切除 + 術後化学療法群

原発巣切除術およびmFOLFOX6 + BEV 療法による術後化学療法併用群mFOLFOX6 + BEV 療法 mFOLFOX6+BEV は2 週1 コースとして中止規準に該当しない限り継続する。

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：無増悪生存期間、有害事象発生割合、化学療法著効例に対するR0 切除割合、化学療法先行群での緩和手術割合

実施期間

登録期間：2012/07/01~2017/06/30

追跡期間：3年(最終症例登録後年)

総試験期間：2012/07/01~2020/06/30

実施予定症例数

770例 当センター 6例

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と理解(インフォームドコンセント)を登録に先立って十分なインフォームドコンセントを行った。倫理面への配慮の内容及び方法については、患者が原発巣切除、非切除のどちらかの強い希望がなく、ランダム試験への協力が得られる

ことを前提とした。また個人情報、診療情報などのプライバシー保護に努めた。

C . 研究結果

・分担研究としての活動

大阪府立急性期・総合医療センターでは、2012年7月から開始し、25年度末まで登録例は0例である。適格症例に対しては原則すべて本試験のインフォームドコンセントを施行しているが、原発巣切除を強く希望される患者や非切除で早急に化学療法を希望される患者が多かった。他には高度の肝肺多発症例で待機手術するより、早急な化学療法をすべきと倫理的に判断された症例もあった。今後はさらにこの試験の意義を理解していただき、登録に協力していただくよう努力をする方針である。

D . 考察

NCCNのガイドラインでは、切除不能の転移巣を有する症状がない大腸癌には化学療法を先行する治療が勧められているが、その根拠はcategory 2A という低いエビデンスレベルに基づいている。本試験の結果、原発巣切除術+術後化学療法群の優越性が示された場合には、現在の標準治療である化学療法先行治療に延命効果で優る新しい標準治療が確立されることになる。逆に、原発巣切除の有用性が確認されなかった場合には、これまで十分な根拠がないまま広く行われていた治癒切除不能Stage IV 大腸癌に対する化学療法施行前の原発巣切除に対して歯止めをかけ、原発巣は非切除のまま化学療法を先行する治療が推奨されることになる。このように、いずれの結果が得られたとしても、治癒切除不能Stage IV 大腸癌に対する治療について臨床的に重要な情報が得られる。

E .結論

治癒切除不能のstage4大腸がん症例に対する原発巣切除の意義を検証するために、JCOG1007試験を計画実施し、国内医療環境、医療費を考慮したRCTを計画実行することにより、国内において最適な治療レジメンを確立することを目指す。

F . 研究発表

特になし

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

研究分担者 池田 聡 県立広島病院 消化器・乳腺・移植外科 部長

研究要旨：切除不能大腸癌に対する中心的治療は化学療法である。しかし、化学療法導入前の大腸癌原発巣切除の意義は明らかではない。私どもはJCOG1007試験「治癒切除不能進行大腸癌に対する原発巣切除の意義に関するランダム化比較第III相試験」に参加しこれまでに4例の症例登録を行った。

A．研究目的

切除不能の遠隔転移臓器を有し、かつ原発巣による腸閉塞症状のないStage IV大腸癌に対する標準治療は定まっていない。本研究では、標準治療である化学療法先行治療に対する、化学療法の前に原発巣切除を行う治療(原発巣切除術+術後化学療法)の優越性を、ランダム比較第 相試験にて検証する。

B．研究方法

「化学療法単独治療」を対照とし「原発巣切除+術後化学療法」を試験治療としたランダム化比較第 相試験（優越性試験）として行う。

（倫理面への配慮）

県立広島病院IRB承認を得ている。

C．研究結果

現在、4例を登録し治療を開始している。化学療法単独群が3例、原発巣切除+術後化学療法群が1例であった。化学療法群の1例は治療開始後14か月で原発巣が有症状となり大腸ステント挿入が行われた。化学療法群の1例は治療開始後約6か月で切除可能と判断され肝切除と原発巣切除が行われた。

D．考察

試験開始から間がなく評価をするに至らないが今後の治療経過を慎重に見守る必要があると考えた。

E．結論

JCOG1007試験「治癒切除不能進行大腸癌に対する原発巣切除の意義に関するランダム化比較第III相試験」に4例の登録を行い、現在治療経過観察中である。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) 沖本 将、池田 聡、高倉有二、今岡祐輝、真島宏聡、溝田志乃里、漆原 貴、板本敏行. 下部消化管穿孔手術例の検討-予後および術後在院日数にかかわる因子について-.日本大腸肛門病学会雑誌66(7):492-497, 2013.
- 2) 高倉有二,池田 聡,溝田志乃里,今岡祐輝,眞次康弘,中原英樹,漆原 貴,板本敏行,平賀裕子,隅岡正昭. 術前金属ステント減圧後に待機的に腹腔鏡手術を施行した左側大腸癌イレウスの2例. 広島医学 66(5):341-345, 2013.

2. 学会発表

高倉有二、池田聡、溝田志乃里、今岡祐輝、真島宏聡、沖本将、野間翠、大原正裕、大石幸一、小橋俊彦、札幌保宏、眞次康弘、石本達郎、中原英樹、漆原貴、板本敏行。cT3, T4直腸癌における再発危険因子の検討。第78回大腸癌研究会。2013/1/18 東京

3.その他
なし

大石幸一、今岡祐輝 溝田志乃里 真島宏聡 沖本 将 野間 翠 高倉有二 大原正裕 小橋俊彦 池田 聡 眞次康弘 中原英樹 漆原貴 板本敏行 篠崎勝則 西阪 隆.肝切除を行った大腸癌多発肝転移症例(10個以上)。第54回広島肝疾患ゼミナール。2013/2/23。広島。

高倉有二、池田聡、漆原貴、今岡祐輝、真島宏聡、溝田志乃里、沖本将、野間翠、大原正裕、大石幸一、小橋俊彦、札幌保宏、石本達郎、眞次康弘、中原英樹、板本敏行。SYNAPSE VINCENTを用いた内臓脂肪測定による腹腔鏡下大腸切除術の困難性予測。第113日本外科学会定期学術集会。2013/4/11。福岡。

池田 聡、高倉有二、平賀裕子、渡邊千之、隅岡正昭、今岡祐輝、真島宏聡、溝田志乃理、沖本将、野間翠、大原正裕、大石幸一、小橋俊彦、札幌保宏、石本達郎、眞次康弘、中原英樹、漆原貴、板本敏行。県立広島病院における大腸癌イレウス手術症例の検討。第二回大腸ステント安全手技研究会。2013/5/12。京都。

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kanemitsu Y, Komori K,</u> Kimura K, Kato T	D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer.	Dis Colon Rectum	56(7)	815-24	2013
<u>Komori K, Kanemitsu Y,</u> Kimura K, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Shimizu Y.	Detailed stratification of TNM stage III rectal cancer based on the presence/absence of extracapsular invasion of the metastatic lymph nodes.	Dis Colon Rectum	56(6)	726-32	2013
<u>Komori K, Kanemitsu Y,</u> Kimura K, Hattori N, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Shimizu Y.	Tumor necrosis in patients with TNM stage IV colorectal cancer without residual disease (R0 Status) is associated with a poor prognosis.	Anticancer Res	33(3)	1099-105	2013
<u>Komori K, Kanemitsu Y,</u> Kimura K, Yawata K, Shimizu Y, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Kato T.	Efforts to advance surgical treatments for patients with familial adenomatous polyposis for 40 years in a cancer hospital.	Hepatogastroenterology.	60	741-746	2013
Hattori N, <u>Kanemitsu Y,</u> <u>Komori K, Shimizu Y,</u> Sano T, Senda Y, Mitsudomi T, Fukui T.	Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs.	World Journal of Surgery	37	1315-1321	2013
<u>金光幸秀、志田大、塚 本俊輔</u>	肝切除後の補助療法	肝胆膵	67(4)	529-543	2013
<u>金光幸秀、志田大、塚 本俊輔</u>	6.直腸癌側方郭清術-開腹	外科	75(13)	1457-1463	2013
<u>Komori K, Kimura K,</u> Kinoshita T, Sano T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Shimizu Y.	Sex Differences Between cT4b and pT4b Rectal Cancers.	International Surgery	98	200-204	2013
Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, Kondo S, Tanaka T, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, <u>Komori K,</u> Yamao K.	Can mosapride citrate reduce the volume of lavage solution for colonoscopy preparation?	World Journal of Gastroenterology	19	727-735	2013

Akagi Y, Shirouzu K, Fujita S, Ueno H, <u>Takii Y</u> , Komori K, Ito M, Sugihara K.	Benefit of the measurement of mesorectal extension in patients with pT3N1-2 rectal cancer without pre-operative chemoradiotherapy: Post-operative treatment strategy.	Experimental and Therapeutic medicine	3	661-666	2013
Mori T, Ohue M, <u>Takii Y</u> , Hashizume T, Kato T, Kotake K, Sato T, Tango T.	Factors predicting the response to oral fluoropyrimidine drugs: a phase II trial on the individualization of postoperative adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines in stage III colorectal cancer treated by curative resection (ACT-01 Study).	Oncol Rep.	29(2)	437-44	2013
<u>Takii Y</u> , Maruyama S.	Safety and Efficacy of Modified FOLFOX6 plus High-Dose Bevacizumab in Second-Line or Later Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Cancer.	Chemotherapy	59(2)	79-84	2013
滝口伸浩,早田浩明,外岡 亨, 傳田忠道	高齢者大腸癌に対する化学療法	日本臨床	72(1)	139-142	2014
滝口伸浩,早田浩明,山本宏,永田松夫,鍋谷圭宏, 池田篤	巨大会陰骨盤腫瘍に対する広範会陰膣後壁切除および大臀筋切除を伴う腹会陰式直腸切断と薄筋皮弁による再建術	手術	67(13)	1897-1900	2013
早田浩明,山本宏,永田松夫,滝口伸浩,貝沼修,池田篤,鍋谷圭宏,趙明浩, 武藤頼彦, 外岡亨	同時多発遠隔臓器転移のある大腸癌治療への取り組みと予後因子	癌の臨床	59(6)	623-627	2013
池田篤,滝口伸浩,早田浩明,永田松夫,山本宏,杉山孝弘	態変化のみられたlymphoid stromaを伴う横行結腸癌の1例	日本臨床外科学会雑誌	74(6)	1627-1631	2013