

**79th
JSCCR**

第79回 大腸癌研究会

プログラム・抄録集

2013年7月5日(金)
梅田スカイビル

主題Ⅰ 予後からみた肝転移治療の新展開

主題Ⅱ 大腸癌のバイオマーカー

当番世話人 **奥野 清隆**

近畿大学 医学部 外科学

第79回大腸癌研究会

当番世話人

奥野清隆 近畿大学 医学部 外科学
 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2
 E-mail : jscrr79@umin.ac.jp URL : http://jscrr.umin.jp/79/

開催概要

日時：2013（平成25）年7月5日（金）
 会場：梅田スカイビル タワーウエスト 〒531-6023 大阪市北区大淀中1-1
 主題Ⅰ 予後からみた肝転移治療の新展開
 主題Ⅱ 大腸癌のバイオマーカー

各種委員会
 プログラム

日時：2013（平成25）年7月4日（木）
 会場：梅田スカイビル タワーウエスト

時間	委員会・プロジェクト研究会	委員長	会場
9:30-11:00	リンパ節委員会	肥田 仁一	22階1st C会議室
10:00-11:00	ガイドライン委員会	渡邊 聡明	22階2nd E会議室
	倫理委員会	富田 尚裕	22階1st D会議室
	結腸癌の至適腸管切離長に関する前向き研究	長谷 和生	22階2nd F会議室
11:00-12:00	大腸癌全国登録委員会	固武健二郎	22階2nd F会議室
	家族性大腸癌委員会	石田 秀行	22階1st A会議室
	広報委員会	楠 正人	22階2nd E会議室
	1,000 μ 以深SM癌転移リスクの層別化	味岡 洋一	36階 スペース36L
	大腸癌壁深達度の判定基準	藤盛 孝博	22階1st C会議室
	ly, v の病理組織規約への導入	落合 淳志	22階1st D会議室
12:00-13:00	幹事会		22階2nd E会議室
13:00-14:00	病理委員会	落合 淳志	22階1st D会議室
	大腸癌化学療法プロジェクト	島田 安博	22階2nd F会議室
	大腸癌肝転移の研究	高橋 慶一	22階1st C会議室
	低位前方切除におけるDiverting Stoma 造設基準に関する研究	齋藤 典男	22階1st A会議室
	大腸癌腹膜播種のGrading	固武健二郎	22階2nd E会議室
13:00-15:00	腹腔鏡下大腸癌手術に関する研究	渡邊 昌彦	36階 スペース36L
14:00-15:00	規約改訂委員会	固武健二郎	22階1st C会議室
	2cm以下の浸潤大腸癌の臨床病理学的因子	工藤 進英	22階2nd E会議室
	内視鏡切除後の深部断端陽性判定基準の標準化	菅井 有	22階2nd F会議室
	内視鏡摘除後大腸SM癌の転移・再発に 関する多施設共同研究	斉藤 裕輔	22階1st A会議室
	大腸癌治癒切除後の予後予測ノモグラムの開発	金光 幸秀	22階1st D会議室
15:00-16:00	規約委員会	杉原 健一	22階1st A会議室
16:00-17:30	世話人会		22階1st A会議室
17:30-19:00	イブニングセミナー		36階 スペース36L
19:15	全員懇親会		ウェスティンホテル大阪

各種委員会に参加される先生方に関しましては、7月4日（木）より本研究会（7月5日分）の受付をタワーウエスト22階にて9:00～18:00の間で行います。

全員懇親会のご案内

日時：2013（平成25）年7月4日（木）19:15-20:30
 会場：ウェスティンホテル大阪 2階 ローブルーム
 研究会に参加される先生は皆様ご参加いただけます。若手の先生方も是非ご参加ください。

施設代表者会議の
 ご案内

日時：2013（平成25）年7月5日（金）13:05-13:50
 会場：梅田スカイビル タワーウエスト 3階 ステラホール
 なお、本研究会における施設代表者会議での昼食配布はございませんので予めご了承のほどよろしくお願いたします。

研究会案内

■ 受付ならびに入場について

- (1) 研究会受付は7月5日（金）午前8時から梅田スカイビル タワーウエスト3階 ロビーにて行います。
- (2) 参加費 5,000 円を総合受付にてお納めください（プログラム・抄録集別売：1部 1,000 円）。
ネームカード（参加証）に氏名・所属をご記入の上、常時着用してください。
- (3) 半袖・ノーネクタイ・ノージャケットなど軽装を推奨いたします。クールビズの取り組みにご協力をお願いいたします。

■ 口演発表について

- (1) 発表時間
 - ・ 主題Ⅰ・主題Ⅱとも1題7分（発表4分／質疑・討論3分）です。終了1分前：黄色ランプ、終了時：赤色ランプにてお知らせいたします。所定の時間内で終了するようにご配慮願います。
- (2) 発表形式
 - ・ 研究会での口演発表はすべてPCで行います。35mm スライド、OHP、ビデオ等は使用できませんのでご注意ください。
 - ・ Windows XP/Vista/7にて作成したデータファイルの発表はPC本体あるいはメディア（CD-R、USB フラッシュメモリー）でのデータ持ち込みが可能です。
データ持ち込みの場合、発表ソフトはMicrosoft PowerPoint（2003/2007/2010）に限らせていただきます。
 - ・ Macintoshにて作成したデータファイルの発表はPC本体持ち込みのみとさせていただきます（メディアでのデータ持ち込みはできません）。
- (3) 発表データ受付
 - ・ 発表の30分前までにPC受付（梅田スカイビル タワーウエスト3階 ロビー）にて受付を行い、発表データのチェック、登録を行ってください。
 - ・ PC本体持ち込みの場合はPC受付で動作確認後、ご自身にて発表会場のPCオペレータ席（会場左手前方）までお持ちください。
 - ・ データファイル名：演題番号（半角）に続けて発表者氏名（漢字）を必ずつけてください。
（例）：O1-01 梅田太郎
 - ・ 解像度は1024×768ピクセル（XGA）まで対応可能です。

【発表データ受付時間】：7月5日（金）8:00～16:00

- (4) 発表上のご注意
 - ・ 発表は舞台上に設置されているキーボードまたはマウスで演者ご自身にて操作いただきます（データ持ち込み、本体持ち込みとも同様）。
 - ・ Microsoft PowerPointの発表者ツールはご使用いただけません。

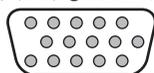
【メディアでのデータ持ち込みの方へ】

1. メディアはCD-R またはUSB フラッシュメモリーに限らせていただきます。
(CD-RW、MO、FD、ZIP は一切お受けできません)
2. OS およびアプリケーションソフトは下記に限定させていただきます。
OS : Windows XP /Vista/7
Microsoft PowerPoint (2003/2007/2010)
3. 文字フォント：文字化けを防ぐため、下記フォントを使用してください。
日本語：MS ゴシック、MSP ゴシック、MS 明朝、MSP 明朝、OSAKA(Macintosh)
英語：Arial、Arial Black、Century、Century Gothic、Times New Roman
4. 動画データ使用：PC 本体を必ずお持ちください。メディアでのデータ持ち込みはできませんので、ご注意ください。
5. 発表データは演題発表後、責任を持って消去いたします。

【PC 本体をお持ち込みの方へ】

1. Macintosh 持ち込みの場合の注意点
出力コネクタとの接続は、「D-sub ミニ三列 15 ピン型」を用意しております（下図参照）。

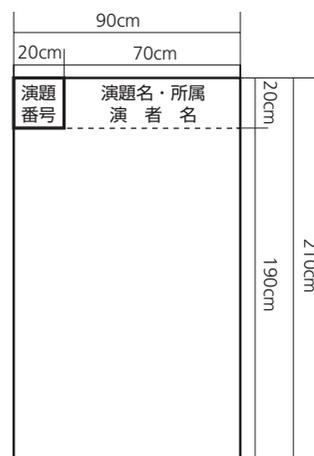
PC側（メス）●は凹型の部分



- ※一部ノート PC では本体附属のコネクタが必要となる場合があります。
 - ※ Macintosh の場合には、本体附属のコネクタを必ずご持参ください。
 - ※ PC の電源 AC アダプターは必ずご持参ください。
2. 発表データはデスクトップ上に発表ファイルが明確に分かるように保存してください。
 3. スクリーンセーバー、パスワード、省電力設定は事前に解除しておいてください。
 4. CD-R またはUSB フラッシュメモリーに保存した発表データのバックアップを必ずご持参ください。

■ 示説発表について

- (1) 示説発表は1題6分（発表4分／質疑・討論2分）です。
討論形式は各座長の指示に従い、時間厳守をお願いします。
- (2) ポスター掲示・撤去時間は下記のとおりです。
掲示 7月5日（金） 8:00～9:00
撤去 7月5日（金） 17:00～18:00
時間を過ぎても撤去されないポスターは事務局にて処分いたします。
- (3) 展示パネルの大きさは1題あたり横90cm×縦190cmとなります。
演題番号は事務局にてご用意いたします。
演題名・所属演者名の表示は横70cm×縦20cmで各自ご用意ください（右図参照）。



■ 座長・司会へのご案内

- (1) 口演発表
 - ・ 担当セッション開始30分前までに口演会場（3階 ステラホール）前の「座長・司会受付」へお越しください。
 - ・ 受付後、開始10分前に会場前方の「次座長席」にてお待ちください。
 - ・ 演者の方に発表時間（発表4分、質疑・討論3分）を厳守・徹底していただくようお願いいたします。
- (2) 示説発表
 - ・ 担当セッション開始30分前までに口演会場（3階 ステラホール）前の「座長・司会受付」へお越しください。
 - ・ 演者の方に発表時間（発表4分、質疑・討論2分）を厳守・徹底していただくようお願いいたします。

■ 総合討論について

すべての演題（口演・示説）発表終了後、口演会場にて総合討論を行います。
各セッションの座長ならびに演者は、必ずご出席ください。

■ 抄録原稿について

すべての演題発表者は雑誌掲載用の抄録原稿を、第79回大腸癌研究会のホームページ上で7月5日（金）までにご登録ください（URL：<http://jsccr.umin.jp/79/>）。

■ 優秀演題表彰

主題Ⅰ・主題Ⅱそれぞれについて口演、示説の別なく優秀演題を1題ずつ選考して全プログラム終了後に口演会場にて表彰いたします。口演・示説の座長の方には「座長・司会受付」にて「投票用紙」をお渡しいたします。総合討論開始時まで「座長・司会受付」までご提出ください。

共催セミナー

日時：7月4日（木）17:30-19:00

【イブニングセミナー】会場：36階 スペース36 L

直腸癌手術を極める～縫合不全ゼロを目指して～

座長：坂井 義治（京都大学大学院 医学研究科 消化管外科学）

演者：黒柳 洋弥（虎の門病院 消化器外科）

竹政 伊知朗（大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座消化器外科）

小西 毅（がん研有明病院 消化器外科）

共催：ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

日時：7月5日（金）12:00-12:45

【ランチョンセミナー1】会場：3階 ステラホール

SOFT試験の結果を踏まえたTS-1 base治療の新たな展開

座長：大植 雅之（大阪府立成人病センター 消化器外科）

演者：高張 大亮（愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部）

共催：大鵬薬品工業株式会社

【ランチョンセミナー2】会場：36階 スペース36 L

大腸癌化学療法の最前線 ～ASCO 2013を受けて～

座長：富田 尚裕（兵庫医科大学 下部消化管外科）

演者：室 圭（愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部）

共催：中外製薬株式会社

【ランチョンセミナー3】会場：36階 スペース36 R

進行大腸癌に対する外科と補助療法の役割～外科治療のダイナミズム～

座長：岡島 正純（広島市立広島市民病院 外科）

演者：金光 幸秀（国立がん研究センター中央病院 大腸外科）

共催：コヴィディエン ジャパン株式会社

【ランチョンセミナー4】会場：22階1st A会議室

局所進行・再発直腸癌における治療戦略 ～手術および化学療法～

座長：渡邊 聡明（東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学講座 腫瘍外科学）

演者：池田 正孝（国立病院機構大阪医療センター 外科）

共催：株式会社ヤクルト本社

日時：7月5日（金）13:05-13:50

【アフタヌーンセミナー1】会場：36階 スペース36 R

座長：兵頭 一之介（筑波大学大学院 人間総合科学研究科 臨床医学系 消化器内科）

演題1：新規抗癌剤レゴラフェニブの大腸癌治療における位置づけ

演者1：設楽 紘平（国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 先端医療科）

演題2：レゴラフェニブにおける手足症候群のマネジメント

演者2：山崎 直也（国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科）

共催：バイエル薬品株式会社

【アフタヌーンセミナー2】会場：22階1st A会議室

がん免疫療法の進化 - 今まさに免疫維新 -

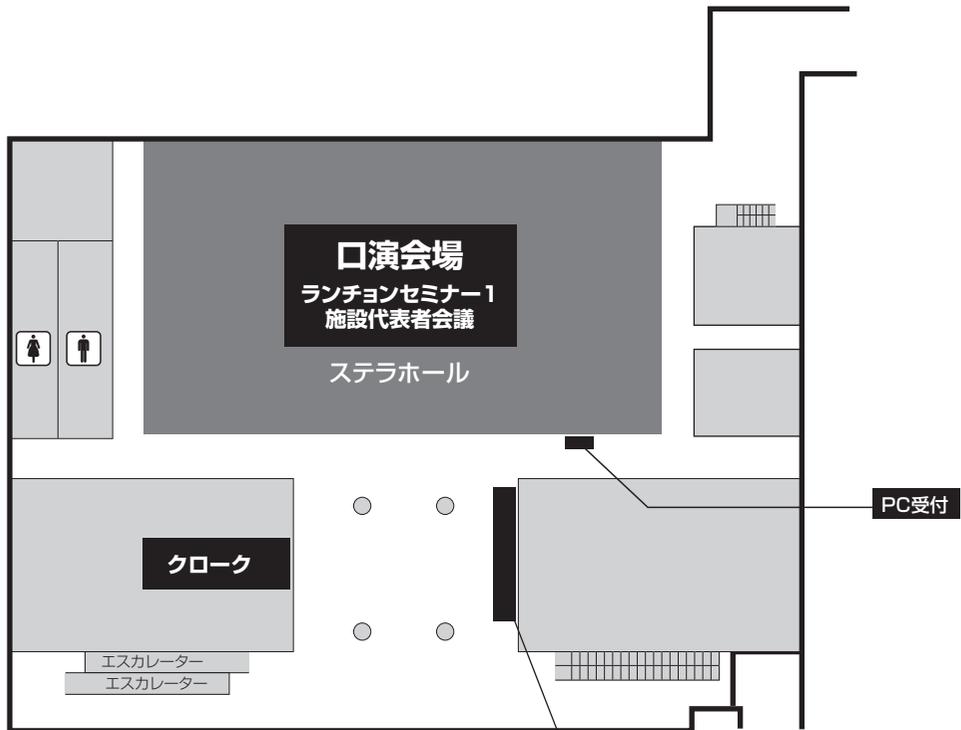
座長：杉山 保幸（岐阜市民病院）

演者：山口 佳之（川崎医科大学 臨床腫瘍学）

共催：第一三共株式会社・株式会社クレハ

会場フロア図

3階



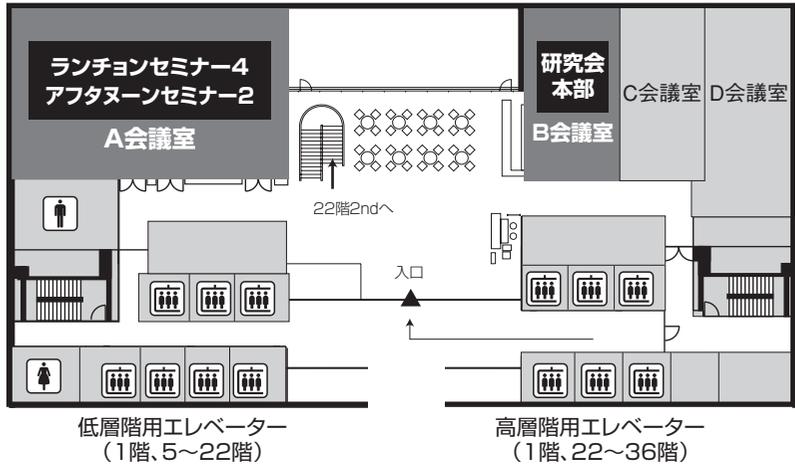
3階へは1階よりエスカレーターをご利用ください。

参加受付
総合受付
座長・司会受付
(口演・示説)

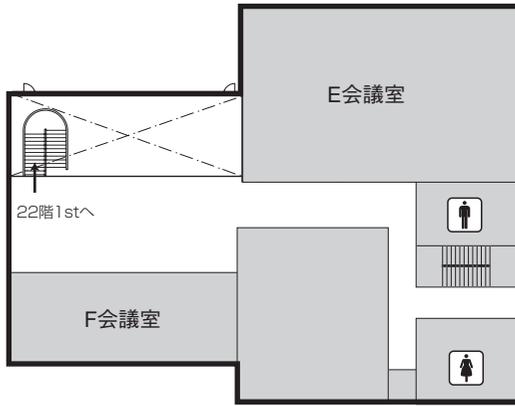
10階

低層階用エレベーター
(1階、5~22階)

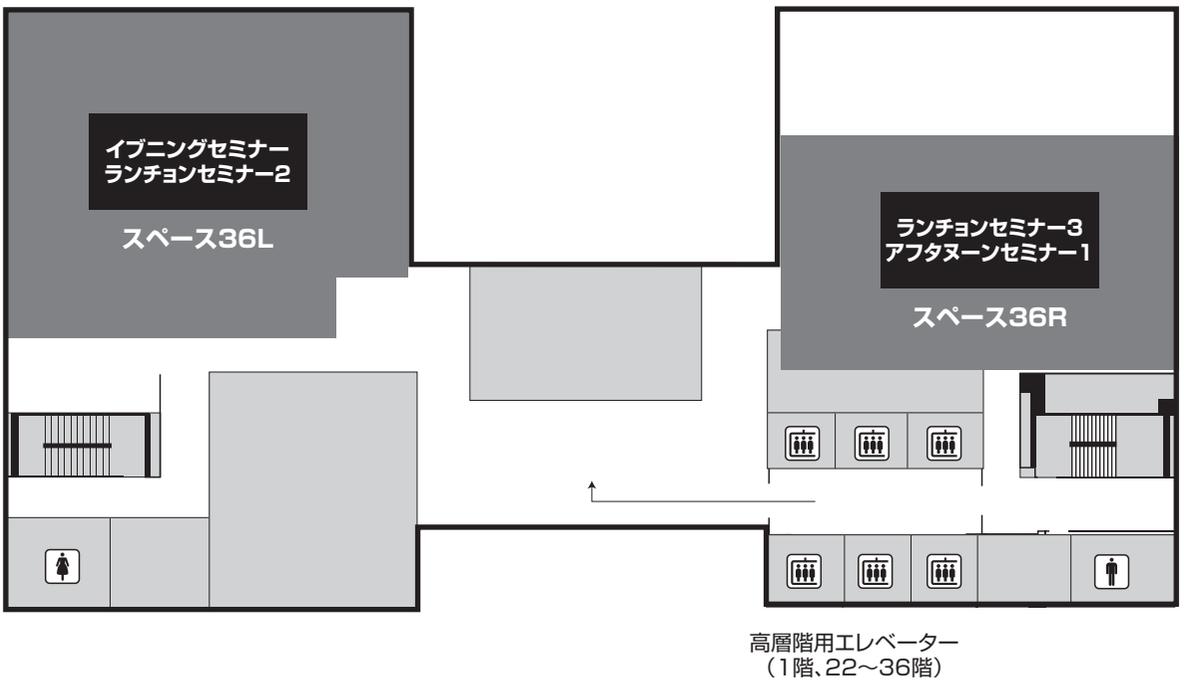
22階1st



22階2nd



36階



スケジュール

口演会場 3階 ステラホール	
8	8:25-8:30 開会の辞
9	<p>主題Ⅱ 大腸癌のバイオマーカー</p> <p>口演II-1 8:30-9:05 座長：橋口 陽二郎（帝京大学） O2-01~05</p> <p>口演II-2 9:05-9:40 座長：楠 正人（三重大学） O2-06~10</p>
10	<p>口演II-3 9:40-10:15 座長：富田 尚裕（兵庫医科大学） O2-11~15</p> <p>口演II-4 10:15-10:57 座長：長谷 和生（防衛医科大学校） O2-16~21</p>
11	<p>特別講演 11:00-11:40 大腸癌のバイオマーカー 座長：榎田 博史（近畿大学） 演者：西尾 和人（近畿大学）</p>
12	
13	<p>13:05-13:50 施設代表者会議 ※昼食配布はございません。ランチョンセミナー等へご参加ください。</p>
14	<p>ガイドライン公聴会 14:00-14:30 司会：渡邊 聡明（東京大学大学院） 演者：島田 安博（国立がん研究センター中央病院） 演者：板橋 道朗（東京女子医科大学）</p>
15	<p>主題Ⅰ 予後からみた肝転移治療の新展開</p> <p>口演I-1 14:34-15:02 座長：池 秀之（済生会横浜市南部病院） O1-01~04</p> <p>口演I-2 15:02-15:30 座長：坂井 義治（京都大学大学院） O1-05~08</p> <p>口演I-3 15:30-16:05 座長：馬場 秀夫（熊本大学） O1-09~13</p>
16	<p>口演I-4 16:05-16:40 座長：中島 祥介（奈良県立医科大学） O1-14~18</p>
17	<p>主題Ⅱ 総合討論 16:40-17:20 司会：森 正樹（大阪大学） 肥田 仁一（近畿大学）</p> <p>主題Ⅰ 総合討論 17:20-18:00 司会：高橋 慶一（がん・感染症センター都立駒込病院） 固武 健二郎（栃木県立がんセンター）</p>
18	<p>18:00-18:05 優秀発表賞表彰 18:05-18:10 閉会の辞</p>

示説会場

10階 アウラホール

ポスター掲示 (8:00-9:00)

8

9:15-10:45

主題Ⅰ
予後からみた
肝転移治療の
新展開

示説Ⅰ-1 9:15-9:45

座長: 瀧井 康公 (新潟県立
がんセンター新潟病院)
P1-01~05

示説Ⅰ-4 9:15-9:45

座長: 幸田 圭史 (帝京大学
ちば総合医療センター)
P1-16~20

示説Ⅰ-7 9:15-9:45

座長: 岩本 慈能 (関西医科大学)
P1-32~36

示説Ⅰ-10 9:15-9:45

座長: 古畑 智久 (札幌医科大学)
P1-47~51

示説Ⅰ-2 9:45-10:15

座長: 前田 清 (大阪市立大学)
P1-06~10

示説Ⅰ-5 9:45-10:15

座長: 正木 忠彦 (杏林大学)
P1-21~25

示説Ⅰ-8 9:45-10:15

座長: 山口 茂樹 (埼玉医科
大学国際医療センター)
P1-37~41

示説Ⅰ-11 9:45-10:15

座長: 瀧藤 克也 (和歌山県立医科大学)
P1-52~56

示説Ⅰ-3 10:15-10:45

座長: 長谷川 順一 (大阪労災病院)
P1-11~15

示説Ⅰ-6 10:15-10:51

座長: 大植 雅之 (大阪成人病センター)
P1-26~31

示説Ⅰ-9 10:15-10:45

座長: 植竹 宏之 (東京医科歯科大学)
P1-42~46

9

10

11

12:00-12:45

ランチョン
セミナー

[1] SOFT 試験の結果を踏まえた TS-1 base 治療の新たな展開

会場: 3階 ステラホール 共催: 大鵬薬品工業株式会社

[2] 大腸癌化学療法の最前線 ~ ASCO 2013 を受けて ~

会場: 36階 スペース36 L 共催: 中外製薬株式会社

[3] 進行大腸癌に対する外科と補助療法の役割~外科治療のダイナミズム~

会場: 36階 スペース36 R 共催: コヴィディエン ジャパン株式会社

[4] 局所進行・再発直腸癌における治療戦略 ~手術および化学療法~

会場: 22階 1st A会議室 共催: 株式会社ヤクルト本社

詳細はP5▶

12

13:05-13:50

アフタヌーン
セミナー

[1] 演題1: 新規抗癌剤レゴラフェニブの大腸癌治療における位置づけ

演題2: レゴラフェニブにおける手足症候群のマネジメント

会場: 36階 スペース36 R 共催: バイエル薬品株式会社

[2] がん免疫療法の進化 - 今まさに免疫維新 -

会場: 22階 1st A会議室 共催: 第一三共株式会社・株式会社クレハ

詳細はP5▶

13

14

14:45-16:21

主題Ⅱ
大腸癌の
バイオマーカー

示説Ⅱ-1 14:45-15:15

座長: 島田 安博 (国立がん
研究センター中央病院)
P2-01~05

示説Ⅱ-3 14:45-15:15

座長: 石田 秀行 (埼玉医科
大学総合医療センター)
P2-12~16

示説Ⅱ-6 14:45-15:15

座長: 金光 幸秀 (国立がん
研究センター中央病院)
P2-27~31

示説Ⅱ-9 14:45-15:15

座長: 伊藤 雅昭 (国立がん
研究センター東病院)
P2-42~46

示説Ⅱ-2 15:15-15:51

座長: 金澤 旭宜 (田附興風会北野病院)
P2-06~11

示説Ⅱ-4 15:15-15:45

座長: 坂本 一博 (順天堂大学)
P2-17~21

示説Ⅱ-7 15:15-15:45

座長: 奥田 準二 (大阪医科大学)
P2-32~36

示説Ⅱ-10 15:15-15:51

座長: 板橋 道朗 (東京女子医科大学)
P2-47~52

示説Ⅱ-5 15:45-16:15

座長: 大田 真由 (横浜市立大学
附属市民総合医療センター)
P2-22~26

示説Ⅱ-8 15:45-16:15

座長: 上野 秀樹 (防衛医科大学校)
P2-37~41

示説Ⅱ-11 15:51-16:21

座長: 赤木 由人 (久留米大学)
P2-53~57

15

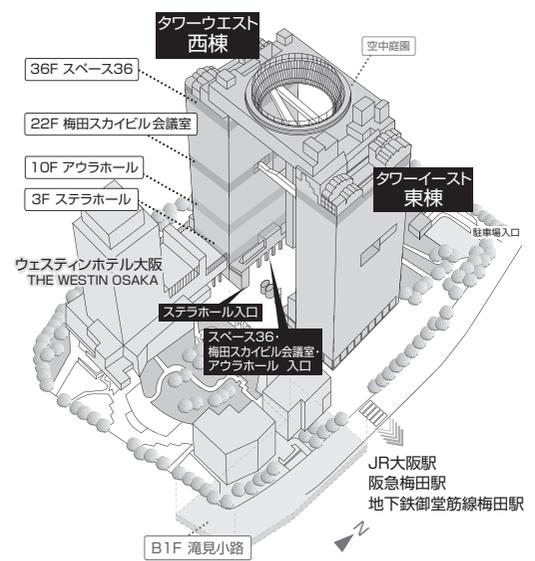
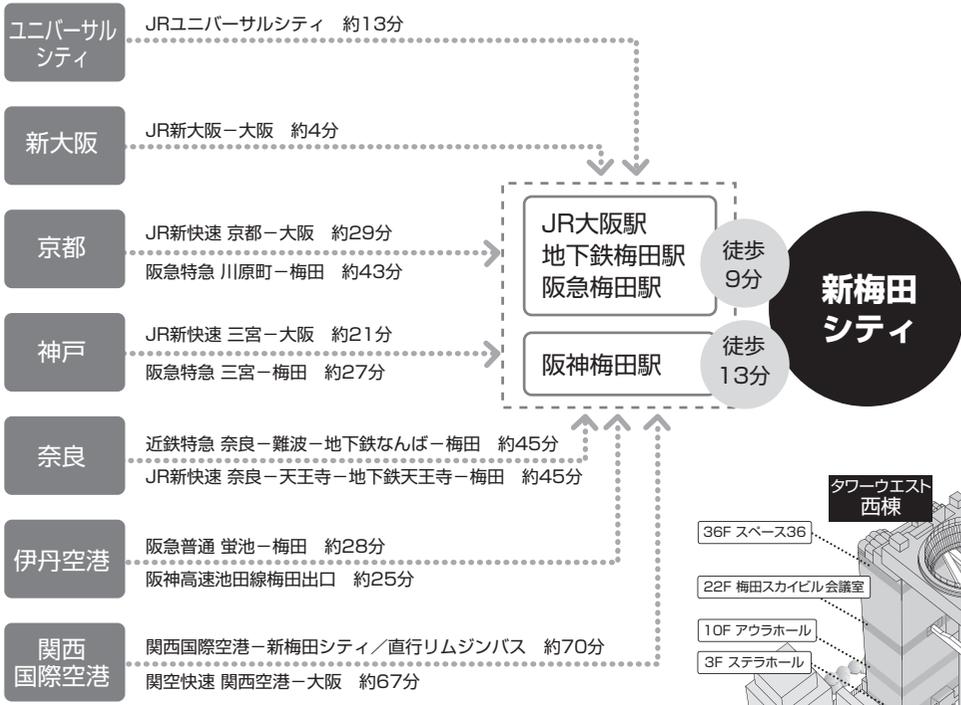
16

17

ポスター撤去 (17:00-18:00)

18

交通案内



79th
JSCCR

プログラム

案内

プログラム

口演抄録

示説抄録

著者索引

口演プログラム

8:30-9:05 口演II-1 主題II 大腸癌のバイオマーカー

座長：橋口 陽二郎（帝京大学 外科）

- 02-01 リンパ節中の微小転移量は Stage II 大腸癌の再発を規定する35
村田 幸平 他（大阪大学消化器外科共同研究会 大腸疾患分科会 他）
- 02-02 病理学的バイオマーカーからみた stagell・III 大腸癌の再発危険因子と術後補助化学療法の治療戦略35
小山 基 他（弘前大学消化器外科 他）
- 02-03 MGMT プロモータメチル化は Stage II/III 大腸癌治療切除後の再発を予測する36
母里 淑子 他（岡山大学医歯薬学総合研究科 消化器外科学）
- 02-04 Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法の第 III 相比較臨床試験（ACTS-CC）における FFPE 標本を用いたバイオマーカー探索36
石川 敏昭 他（東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学 他）
- 02-05 75 歳以上高齢者の予後予測因子として栄養学的予後指数(Prognostic Nutritional Index, PNI)37
難波 美津雄 他（佐野医師会病院外科）

9:05-9:40 口演II-2 主題II 大腸癌のバイオマーカー

座長：楠 正人（三重大学 消化管・小児外科学）

- 02-06 Stage4 大腸癌における予後予測因子としての Glasgow Prognostic Score の有用性37
渋谷 雅常 他（大阪市立大学大学院 腫瘍外科）
- 02-07 肝転移巣切除後のフォローアップのための新規肝転移 Grade 分類の試み38
橋本 拓造 他（東京女子医科大学第二外科）
- 02-08 大腸癌肝転移切除巣における低酸素誘導因子 (HIF-1 α) の意義38
下村 学 他（広島大学大学院 消化器・移植外科学 他）
- 02-09 大腸癌肝転移切除症例における宿主炎症反応と免疫反応からみた予後因子の評価39
石崎 秀信 他（宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科学）
- 02-10 CGH アレイを用いた大腸がん原発巣ゲノム変異と肝転移および予後の比較解析39
河合 雅也 他（順天堂大学医学部附属順天堂医院 下部消化管外科）

9:40-10:15 口演 II-3 主題 II 大腸癌のバイオマーカー

座長：冨田 尚裕（兵庫医科大学 下部消化管外科）

02-11	大腸癌バイオマーカーとしての血清 microRNAs	40
	問山 裕二 他（三重大学大学院 消化管小児外科）	
02-12	大腸癌の新規バイオマーカー探索を目指した EGFR 下流シグナルを制御するマイクロ RNA の検討	40
	能正 勝彦 他（札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座 他）	
02-13	散発性大腸癌における Microsatellite Instability (MSI) の検討	41
	小澤 平太 他（栃木県立がんセンター 外科 他）	
02-14	StagII 大腸癌における E-cadherin および β -catenin の再発予測因子としての意義 —組織マイクロアレイを用いた部位別の検討—	41
	深澤 智美 他（防衛医科大学校外科）	
02-15	大腸癌における Prokineticin 1 の発現と臨床応用への可能性について	42
	中澤 俊之 他（福井大学第一外科）	

10:15-10:57 口演 II-4 主題 II 大腸癌のバイオマーカー

座長：長谷 和生（防衛医科大学校 外科）

02-16	結腸癌に対する治療前血清 CEA 値 (C-stage) の予後因子としての意義	42
	金光 幸秀 他（国立がん研究センター中央病院大腸外科 他）	
02-17	腹腔洗浄液中の CEA-mRNA 定量による大腸癌術後再発予測	43
	風間 伸介 他（東京大学医学部附属病院大腸肛門外科）	
02-18	切除不能・再発大腸癌における FOLFOX 代謝関連遺伝子の遺伝子多型と治療成績の検討	43
	鈴木 興秀 他（埼玉医科大学総合医療センター消化管一般外科）	
02-19	直腸癌に対する術前化学放射線療法が血中遊離癌細胞 (CTC) に与える影響に関する検討	44
	小西 毅 他（がん研有明病院）	
02-20	化学放射線療法後の下部直腸癌における癌幹細胞マーカー (CD44・CD133・ALDH-1) 発現の免疫組織化学的解析	44
	木ノ下 修 他（京都府立医科大学大学院医学研究科 病理学教室 人体病理学部門 他）	
02-21	大腸癌バイオマーカー血清 CEA の周術期評価法	45
	堀田 司 他（和歌山県立医科大学 第2外科）	

11:00-11:40 特別講演

座長：榎田 博史（近畿大学 消化器内科）

大腸癌のバイオマーカー

西尾 和人（近畿大学 医学部ゲノム生物学教室）

13:05-13:50 施設代表者会議**14:00-14:30** ガイドライン公聴会

司会：渡邊 聡明（東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学講座 腫瘍外科学）

演者：島田 安博（国立がん研究センター中央病院 消化管内科）

演者：板橋 道朗（東京女子医科大学 第二外科）

14:34-15:02 口演I-1 主題I 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：池 秀之（済生会横浜市南部病院 外科）

- 01-01 大腸癌肝転移に対する術前及び術後の化学療法と治療成績の検討26
尾原 伸作 他（奈良県立医科大学 消化器・総合外科 他）
- 01-02 当センターにおける大腸癌肝転移の検討26
和田 陽子 他（昭和大学横浜市北部病院 消化器センター）
- 01-03 当院における分子標的薬導入後の肝転移治療成績27
岡崎 聡 他（東京医科歯科大学 腫瘍外科学 他）
- 01-04 大腸癌肝転移に対する外科手術と化学療法の現状 —がん研の集学的治療の変化—27
井上 陽介 他（がん研有明病院 消化器外科）

15:02-15:30 口演I-2 主題I 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：坂井 義治（京都大学大学院 医学研究科 消化管外科学）

- 01-05 大腸癌多発肝転移の予後からみた治療戦略28
中居 卓也 他（近畿大学 外科）
- 01-06 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28
瀧井 康公 他（新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科）
- 01-07 大腸癌同時性多発肝転移に対する術前化学療法の影響29
大澤 高陽 他（愛知県がんセンター中央病院 消化器外科）
- 01-08 大腸癌肝転移に対する肝切除後の再発形式とその治療戦略29
野田 雅史 他（兵庫医科大学 下部消化管外科）

15:30-16:05 口演 I-3 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：馬場 秀夫（熊本大学 消化器外科）

- 01-09 切除不能大腸癌肝転移に対する conversion surgery の短期・長期成績30
賀川 弘康 他（静岡県立静岡がんセンター 大腸外科 他）
- 01-10 当科での大腸癌肝転移に対する術前化学療法および待機肝切除による集学的治療戦略30
石崎 守彦 他（関西医科大学 外科）
- 01-11 切除可能大腸癌肝転移例に対する術前化学療法の治療成績の検討31
村上 英嗣 他（久留米大学医療センター 外科 他）
- 01-12 大腸癌肝転移に対する術前化学療法の治療効果と予後についての検討31
奥野 将之 他（京都大学 肝胆臓・移植外科 他）
- 01-13 Conversion を目指した大腸癌肝転移に対する新たな治療戦略32
東島 潤 他（徳島大学消化器・移植外科）

16:05-16:40 口演 I-4 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：中島 祥介（奈良県立医科大学 消化器・総合外科学）

- 01-14 大腸癌肝転移に対する周術期化学療法と術後補助療法の比較：EXPERT 試験の開始と進捗状況32
長谷川 潔 他（東京大学肝胆臓外科 他）
- 01-15 同時性肝限局転移に対する肝動注併用術前化学療法の効果33
田中 彰 他（東海大学消化器外科）
- 01-16 当科における大腸癌肝転移初回肝切除後再発に対する再切除有用性の検討33
米田 浩二 他（大阪医科大学 一般消化器外科）
- 01-17 新しい評価基準を用いた大腸癌肝転移予後因子の検討34
大城 泰平 他（国立がん研究センター中央病院大腸外科）
- 01-18 大腸癌肝転移に対する腹腔肝切除の成績34
長谷川 康 他（岩手医科大学 外科学講座）

16:40-17:20 総合討論 主題 II 大腸癌のバイオマーカー司会：森 正樹（大阪大学 消化器外科）
肥田 仁一（近畿大学 外科）**17:20-18:00** 総合討論 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開司会：高橋 慶一（がん・感染症センター都立駒込病院 外科）
固武 健二郎（栃木県立がんセンター 外科）**18:00-18:05** 優秀発表賞表彰**18:05-18:10** 閉会の辞

9:15-9:45		示説 I-1 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開	
		座長：瀧井 康公（新潟県立がんセンター新潟病院 外科）	
P1-01	同時期に肝外病変を有した大腸癌肝転移症例に対する肝切除の意義	久保田 喜久 他（東邦大学医療センター大森病院消化器センター外科）	46
P1-02	同時性肝転移を伴う Stage IV 大腸癌の切除成績	真貝 竜史 他（大阪府立成人病センター消化器外科）	46
P1-03	当院における大腸癌同時性肝転移の治療方針とその成績	近藤 宏佳 他（埼玉医科大学国際医療センター）	47
P1-04	大腸癌同時性肝転移における完全腹腔鏡下肝切除例の検討	中川 了輔 他（東京女子医科大学消化器外科）	47
P1-05	新規抗癌剤は大腸癌肝転移例に対する肝術後化学療法として有用か？	小寺 由人 他（東京女子医科大学 消化器外科）	48
9:45-10:15		示説 I-2 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開	
		座長：前田 清（大阪市立大学 腫瘍外科）	
P1-06	演題取り下げ		
P1-07	5年生存した症例からみた大腸癌同時性肝転移における長期生存の臨床病理学的特徴	山崎 俊幸 他（新潟市民病院 消化器外科）	49
P1-08	大腸癌同時性肝転移症例の治療成績	森 義之 他（山梨大学 医学部 消化器外科）	49
P1-09	大腸癌同時肝転移に対する治療法と予後の検討	丸山 昌伸 他（岡山済生会総合病院外科）	50
P1-10	当科における大腸癌同時性肝転移症例の治療成績	竹下 恵美子 他（獨協医科大学越谷病院 外科）	50
10:15-10:45		示説 I-3 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開	
		座長：長谷川 順一（大阪労災病院 外科）	
P1-11	異時性肝転移の治療戦略	佐伯 泰慎 他（大腸肛門病センター 高野病院 外科）	51
P1-12	当教室における大腸癌肝転移の予後規定因子の検討	諸橋 一 他（弘前大学消化器外科）	51
P1-13	大腸癌肝転移例の治療方針	下林 孝好 他（健生会 土庫病院 奈良大腸肛門病センター）	52
P1-14	大腸癌転移による閉塞性黄疸例に対する化学療法の経験	尾形 英生 他（獨協医科大学 第一外科）	52
P1-15	大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略	筒井 敦子 他（北里大学医学部外科学）	53

9:15-9:45 示説 | -4 主題 | 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：幸田 圭史（帝京大学ちば総合医療センター 外科）

P1-16	大腸癌肝転移に対する集学的治療の考察.....	53
	仁田 淳 他（東京都立多摩総合医療センター 外科）	
P1-17	原発巣切除が可能であった大腸癌同時性肝転移（H2,H3）症例の予後について.....	54
	椿 昌裕 他（友愛記念病院 外科）	
P1-18	当院における大腸癌肝転移に対する肝切除術施行症例の検討.....	54
	阿辻 清人 他（京都第二赤十字病院 外科）	
P1-19	大腸癌同時性肝転移に対する治療指針.....	55
	富沢 賢治 他（虎の門病院消化器外科）	
P1-20	大腸癌肝転移に対する当院の集学的治療.....	55
	木川 岳 他（昭和大学藤が丘病院 消化器一般外科）	

9:45-10:15 示説 | -5 主題 | 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：正木 忠彦（杏林大学 消化器・一般外科）

P1-21	予後からみた大腸癌肝転移例に対する治療方針の検討.....	56
	川崎 誠康 他（ベルランド総合病院外科）	
P1-22	大腸癌危機的肝転移に対する肝動注化学療法.....	56
	矢野 有紀 他（東京女子医科大学東医療センター）	
P1-23	当センターにおける大腸癌同時性肝転移に対する治療成績.....	57
	川村 純一郎 他（滋賀県立成人病センター 外科）	
P1-24	肝転移症例の治療成績（新規抗癌剤治療導入後）.....	57
	田中 荘一 他（松田病院）	
P1-25	大腸癌同時性切除可能肝転移症例に対する肝切除周術期化学療法の有効性について.....	58
	伊藤 博士 他（京都府立医科大学 消化器外科）	

10:15-10:51 示説 | -6 主題 | 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：大植 雅之（大阪府立成人病センター 消化器外科）

P1-26	当院における同時性大腸癌肝転移に対する切除術後の再発予測因子の検討.....	58
	吉田 直裕 他（久留米大学外科）	
P1-27	大腸癌根治切除後、異時性切除可能肝転移症例の検討.....	59
	塩澤 学 他（神奈川県立がんセンター消化器外科）	
P1-28	当科における大腸癌肝転移の予後因子の検討.....	59
	大平 学 他（千葉大学大学院医学研究院先端応用外科）	
P1-29	同時性大腸癌肝転移における肝切除施行症例の検討.....	60
	牧角 良二 他（聖マリアンナ医科大学病院消化器・一般外科 他）	
P1-30	当院における大腸癌肝転移切除例の検討.....	60
	向坂 英樹 他（関西ろうさい病院 外科）	
P1-31	大腸癌肝転移に対する肝切除術の検討.....	61
	小野里 航 他（北里大学メディカルセンター外科）	

9:15-9:45 示説 I-7 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：岩本 慈能（関西医科大学 外科）

P1-32	大腸癌・同時性肝転移症例における補助化学療法の有効性	61
	野澤 宏彰 他（東京大学医学部大腸肛門外科）	
P1-33	大腸癌多発肝転移に対する肝切除の検討	62
	小野 朋二郎 他（明和病院 外科）	
P1-34	大腸癌肝転移のRO切除後における補助化学療法の検討	62
	斎藤 健一郎 他（福井県済生会病院）	
P1-35	同時性肝転移症例の検討（再発リスクの検討を含めて）	63
	小島 康知 他（広島市立広島市民病院 外科）	
P1-36	切除可能異時性大腸癌肝転移に対する補助化学療法の検討	63
	松井 信平 他（慶應義塾大学医学部 外科学教室 一般・消化器外科）	

9:45-10:15 示説 I-8 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：山口 茂樹（埼玉医科大学国際医療センター 下部消化管外科）

P1-37	予後から見た大腸癌肝転移切除後オキサリプラチンベース補助化学療法の治療効果	64
	大西 直 他（NTT西日本大阪病院外科）	
P1-38	大腸癌肝肺転移根治症例における予後因子の検討	64
	廣澤 知一郎 他（東京女子医科大学第二外科）	
P1-39	当院での大腸癌肝転移切除症例の再発率・生存率についての検討	65
	山野 寿久 他（岡山赤十字病院 外科）	
P1-40	大腸癌肝転移切除症例に対する化学療法の検討	65
	宮宗 秀明 他（福山医療センター）	
P1-41	大腸癌肝転移切除例の検討	66
	正村 裕紀 他（JA北海道厚生連旭川厚生病院外科）	

10:15-10:45 示説 I-9 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：植竹 宏之（東京医科歯科大学 応用腫瘍学）

P1-42	同時性肝転移における術前術後の化学療法と肝切除の検討	66
	久須美 貴哉 他（恵佑会札幌病院 外科 他）	
P1-43	大腸癌両葉多発肝転移に対するConversion therapyの予後因子に関する検討	67
	鯉沼 広治 他（自治医科大学消化器外科 他）	
P1-44	術前補助化学療法後に肝切除を行った大腸癌肝転移症例における予後因子の解析	67
	春木 孝一郎 他（東京慈恵会医科大学 消化器外科 他）	
P1-45	大腸癌肝転移切除症例の治療成績と肝切除前化学療法の有用性の検討	68
	近藤 彰宏 他（香川大学 消化器外科）	
P1-46	切除可能な高度進行大腸癌肝転移の予後向上のために	68
	松田 健司 他（和歌山県立医科大学 第2外科）	

9:15-9:45 示説 I-10 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：古畑 智久（札幌医科大学 第一外科）

P1-47	大腸癌肝転移に対する術前化学療法の有効性と予後の検討	69
	今田 慎也 他（広島大学 消化器・移植外科）	
P1-48	切除困難な大腸癌肝転移に対し、分子標的薬を加えた抗癌剤投与後に肝切除を施行した4例	69
	柴田 直史 他（松波総合病院）	
P1-49	Panitumumab併用mFOLFOX6の投与により根治的治癒切除が可能となったS状結腸癌、多発肝転移の1例	70
	端山 軍 他（帝京大学 外科）	
P1-50	大腸癌転移性肝転移の術前化学療法症例の検討	70
	西館 敏彦 他（札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科）	
P1-51	肝転移を伴う切除不能stageIV大腸癌conversion therapyの検討	71
	石井 智貴 他（東邦大学医療センター大橋病院 外科）	

9:45-10:15 示説 I-11 主題 I 予後からみた肝転移治療の新展開

座長：瀧藤 克也（和歌山県立医科大学 第二外科）

P1-52	H2,H3大腸癌肝限局性転移に対するconversion therapyの検討	71
	小泉 岐博 他（日本医科大学附属病院消化器外科）	
P1-53	切除不能大腸癌肝転移に対するConversion therapyの治療成績	72
	山崎 信義 他（国立がん研究センター東病院 大腸外科 他）	
P1-54	全身化学療法後の大腸癌肝転移に対する肝切除例の検討	72
	山田 千寿 他（深谷赤十字病院）	
P1-55	大腸癌肝転移切除症例における術前化学療法の意義	73
	金光 聖哲 他（神戸大学食道胃腸外科）	
P1-56	大腸癌肝転移に対する術前化学療法併用切除例の検討と問題点	73
	真鍋 達也 他（九州大学病院 臨床・腫瘍外科(第一外科) 他）	

14:45-15:15 示説II-1 主題II 大腸癌のバイオマーカー

座長：島田 安博（国立がん研究センター中央病院 消化管内科）

P2-01	大腸癌の抗EGFR抗体薬治療における新しい効果予測因子の検討	74
	吉敷 智和 他（杏林大学 消化器・一般外科）	
P2-02	進行再発大腸癌に対するFOLFIRI-3治療におけるKRAS遺伝子変異の予後予測バイオマーカーとしての役割の検討	74
	鈴木 一史 他（千葉大学 先端応用外科学）	
P2-03	進行再発大腸癌化学療法におけるバイオマーカーとしてのKRAS遺伝子変異の意義	75
	永田 仁 他（獨協医科大学）	
P2-04	KRAS変異の有無と大腸癌1次化学療法におけるペバシヅマブの有効性について	75
	井上 弘 他（聖路加国際病院消化器・一般外科）	
P2-05	抗EGFR抗体薬投与例における臨床的バイオマーカーの検討	76
	奥田 博介 他（恵佑会札幌病院 腫瘍内科 他）	

15:15-15:51 示説II-2 主題II 大腸癌のバイオマーカー

座長：金澤 旭宜（田附興風会北野病院 消化器センター 外科）

P2-06	転移性大腸癌に対するmFOLFOX6の効果予測因子についての検討	76
	松澤 岳晃 他（埼玉医大総合医療センター 消化管・一般外科）	
P2-07	原発巣切除後のmFOLFOX6/XELOX+BEV療法の効果を予測するCEA値の変化	77
	山口 悟 他（獨協医科大学第一外科）	
P2-08	大腸癌肝転移における好中球/リンパ球比（NLR）治療前評価の有用性	77
	甲田 貴丸 他（東邦大学医療センター大森病院 消化器外科）	
P2-09	大腸癌肝転移症例に対する化学療法と至適手術タイミング	78
	坂本 快郎 他（熊本大学大学院 消化器外科学 他）	
P2-10	切除不能進行・再発大腸癌に対する生存期間の決定因子の検討	78
	白畑 敦 他（横浜旭中央総合病院）	
P2-11	大腸癌術後補助化学療法効果予測因子としてのAmphiregulin	79
	大地 貴史 他（久留米大学外科）	

14:45-15:15 示説 II-3 主題 II 大腸癌のバイオマーカー

座長：石田 秀行（埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科）

P2-12	遺伝子情報によるバイオマーカーを用いた Stage IV 大腸癌の検討	79
	稲田 涼 他（岡山大学消化管外科 他）	
P2-13	当院における大腸癌のマイクロサテライト不安定性と KRAS、BRAF 遺伝子変異との関連	80
	中山 祐次郎 他（がん・感染症センター都立駒込病院外科）	
P2-14	MLH1 プロモーター領域メチル化陽性大腸癌へのハプロタイプの関与	80
	宮倉 安幸 他（自治医科大学消化器一般外科 他）	
P2-15	DNA メチル化パターンからみた大腸がんの特徴	81
	小竹 優範 他（石川県立中央病院 他）	
P2-16	大腸癌の発生に関するバイオマーカー（がん関連遺伝子）の検討	81
	緒方 俊二 他（大腸肛門病センター高野病院）	

15:15-15:45 示説 II-4 主題 II 大腸癌のバイオマーカー

座長：坂本 一博（順天堂大学 下部消化管外科）

P2-17	miR-7 によって制御される EGFR 発現は大腸癌の進行予後に関係する	82
	須藤 利永 他（群馬大学大学院病態総合外科学）	
P2-18	血漿中 miR-92a の発現は大腸癌の有無に關与する	82
	松土 尊映 他（東京医科大学 外科学第三講座）	
P2-19	大腸癌における miR-372 の発現意義	83
	山下 晋也 他（独立行政法人国立病院機構呉医療センター 外科 他）	
P2-20	大腸癌組織における DICER1 mRNA 発現と臨床病理学的因子および予後との関連性	83
	赤羽根 拓弥 他（帝京大学病院外科 他）	
P2-21	大腸癌の予後に対する血中 IL-6 値、VEGF 値の有用性	84
	原 賢康 他（名古屋市立大学消化器外科）	

15:45-16:15 示説 II-5 主題 II 大腸癌のバイオマーカー

座長：大田 貢由（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）

P2-22	大腸癌肝転移の予後予測・再発予測スコアリングシステム	84
	錦織 直人 他（奈良県立医科大学 消化器・総合外科 他）	
P2-23	大腸癌 Stage IV 症例における術後 CEA 値低下はバイオマーカーになりうるか？	85
	長田 俊一 他（横浜市立みなと赤十字病院 外科 他）	
P2-24	大腸癌手術症例での術前 CA 19-9 値と予後についての検討	85
	須藤 誠 他（山梨大学 消化器、乳腺・内分泌外科）	
P2-25	大腸癌における術前血清 CA 19-9、SLX および E-selectin 値測定の臨床的意義	86
	佐藤 美信 他（藤田保健衛生大学 下部消化管外科）	
P2-26	大腸癌において術前 CA 19-9 高値は腹膜播種の危険因子である	86
	高倉 有 二 他（県立広島病院 消化器乳腺移植外科）	

14:45-15:15 示説II-6 主題II 大腸癌のバイオマーカー

座長：金光 幸秀（国立がん研究センター中央病院 大腸外科）

P2-27	大腸癌における血清 p53 抗体の検討	87
	高橋 里奈 他（順天堂大学下部消化管外科）	
P2-28	大腸癌術後サーベイランスにおける血清抗 p53 抗体値の検討 —再発予測マーカーとしての問題点—	87
	飯野 弥 他（山梨大学医学部消化器外科）	
P2-29	演題取り下げ	
P2-30	大腸癌における p53 抗体の再発・転移との関係	88
	鈴木 孝之 他（東邦大学医療センター大森病院 消化器センター（消化器外科））	
P2-31	大腸癌における血清 p53 抗体の有用性	89
	奥村 英雄 他（川崎医科大学 消化器外科）	

15:15-15:45 示説II-7 主題II 大腸癌のバイオマーカー

座長：奥田 準二（大阪医科大学 一般・消化器外科）

P2-32	大腸癌術前の腫瘍マーカーとしての血清抗 p53 抗体測定の意義に関する検討	89
	小篠 洋之 他（大腸肛門病センター 高野会 くるめ病院 他）	
P2-33	直腸癌の再発因子としての血清抗 p53 抗体の意義	90
	岩本 一亜 他（大腸肛門病センター 高野会 くるめ病院）	
P2-34	大腸癌症例における血清抗 P53 抗体値の意義	90
	西村 洋治 他（埼玉県立がんセンター 消化器外科）	
P2-35	血中 P53 抗体の測定と腫瘍組織内における分子マーカーの測定の意義	91
	八岡 利昌 他（埼玉県立がんセンター 消化器外科 他）	
P2-36	FOLFOX/FOLFIRI 治療時における血清鉄変動から見た予後の検討	91
	岸根 健二 他（(公財)東京都保健医療公社 東部地域病院 外科）	

15:45-16:15 示説II-8 主題II 大腸癌のバイオマーカー

座長：上野 秀樹（防衛医科大学校 外科）

P2-37	大腸癌における β -catenin の転写標的 CRD-BP の発現と臨床病理学的因子との比較検討	92
	富田 泰斗 他（金沢医科大学 一般・消化器外科 他）	
P2-38	大腸癌先進部における EMT のバイオマーカー	92
	小林 敬明 他（杏林大学病院 消化器一般外科 他）	
P2-39	大腸癌浸潤・転移における chorionic gonadotropin- β の機能解析とその臨床応用	93
	川俣 太 他（市立稚内病院 外科 他）	
P2-40	Prokineticin2 の大腸癌における血管新生因子としての役割と血行性転移との関連	93
	呉林 秀崇 他（福井大学医学部第一外科 他）	
P2-41	5-FU 投与患者におけるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ遺伝子多型とその表現型の解析	94
	戸嶋 政秀 他（東北大学大学院医学系研究科生体調節外科学分野 他）	

14:45-15:15 示説 II-9 主題 II 大腸癌のバイオマーカー

座長：伊藤 雅昭（国立がん研究センター東病院 外科）

- P2-42 大腸がんにおけるリンパ節転移および予後不良の指標としての Visinin-like protein-1 (VSNL-1) 発現の有用性 94
赤木 智徳 他（大分大学消化器外科 他）
- P2-43 大腸癌組織における Oct-4 発現の意義 95
吉田 徹 他（富山大学 消化器・腫瘍・総合外科）
- P2-44 大腸癌におけるバイオマーカーとしての粘液形質 95
日片 英治 他（滋賀医科大学 外科学講座 消化器外科 他）
- P2-45 大腸癌症例における静脈侵襲の与える影響に関する検討 96
倉吉 学 他（国立病院機構東広島医療センター外科）
- P2-46 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? ... 96
小森 康司 他（愛知県がんセンター中央病院 消化器外科）

15:15-15:51 示説 II-10 主題 II 大腸癌のバイオマーカー

座長：板橋 道朗（東京女子医科大学 第二外科）

- P2-47 Stage II 大腸癌における Extramural venous invasion の意義 97
佐藤 力弥 他（静岡県立静岡がんセンター大腸外科 他）
- P2-48 Stage III 大腸癌に対する S-1 vs. UFT/LV を用いた術後補助化学療法の無作為化比較試験における薬剤選択に関する腫瘍側因子の検討 97
有光 秀仁 他（帝京大学ちば総合医療センター外科 他）
- P2-49 当院における Stage III 大腸癌の栄養状態と化学療法に関する検討 98
尾田 典隆 他（特定医療法人社団 松愛会 松田病院）
- P2-50 Stage II, III 大腸癌における KRAS 遺伝子変異の臨床的意義 98
石部 敦士 他（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 他）
- P2-51 KRAS から見た stage II, III 症例における再発リスクについての検討 99
高嶋 吉浩 他（福井県済生会病院外科）
- P2-52 大腸癌根治切除症例における予後因子としての腹腔内脂肪の意義 99
宮本 裕士 他（熊本大学大学院 消化器外科学）

15:51-16:21 示説 II-11 主題 II 大腸癌のバイオマーカー

座長：赤木 由人（久留米大学 外科）

- P2-53 大腸癌肝転移における CT 造影効果測定の意味 100
吉松 和彦 他（東京女子医科大学東医療センター 外科 他）
- P2-54 大腸癌における KRAS 遺伝子変異と FDG 集積 100
河田 健二 他（京都大学 消化管外科 他）
- P2-55 Biomarker としてのレーザー内視鏡所見、Blue Laser Imaging による早期大腸癌の深達度診断 101
根本 大樹 他（福島県立医科大学会津医療センター小腸大腸肛門科 他）
- P2-56 SSA/P 症例における Aberrant crypt foci (ACF) の解析 101
高岡 遠 他（徳島大学病院 消化器内科）
- P2-57 バイオマーカーを用いた外科医の手術による身体的負担評価 102
藤田 文彦 他（長崎大学大学院 移植・消化器外科）

79th
JSCCR

抄録

案内

プログラム

口演抄録

示説抄録

著者索引

大腸癌肝転移に対する術前及び術後の化学療法と治療成績の検討

尾原 伸作¹、小山 文一^{1,2}、中川 正¹、中村 信治¹、
植田 剛¹、錦織 直人¹、井上 隆¹、川崎 敬次郎¹、
中本 貴透¹、藤井 久男²、中島 祥介¹

¹奈良県立医科大学 消化器・総合外科

²奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部

【目的】大腸癌治療ガイドラインでは、大腸癌の肝転移は根治切除が可能であれば手術による切除が推奨されている。しかし肝切除術後に早期再発を来す症例もみられる。当科の検討では肝切除後1年以内の早期に再発が認められた症例は予後不良との結果が得られている。また近年、進行・再発大腸癌の化学療法は分子標的薬を含め進歩が著明であり、早期再発が危惧されるような症例においては肝切除に先立って術前化学療法を行うといった選択枝も考え得る。しかし現在のところ、肝切除に際して、術前化学療法、あるいは補助化学療法の有効性は明らかにされていない。今回、当科における大腸癌肝転移切除症例の治療成績と、肝切除術前後に行われた化学療法との関連についてretrospectiveに検討した。【方法】1990年1月から2012年6月までの当科における大腸癌肝転移切除例の142例を対象とした。肝切除時に肝転移以外の遠隔転移を認めた症例は除外した。肝切除術前後における化学療法の有無と全生存率を始めとした治療成績との関連を検討した。【成績】まず、肝切除術後に補助化学療法を施行した91例と、補助化学療法なしの51例を比較したが、5年生存率はそれぞれ36.9%、40.4%であり有意差はみられなかった(Logrank p=0.739)。続いて、肝切除術前に化学療法を施行した34例と術前化学療法を施行していない108例において治療成績を比較した。5年生存率は32.7%と39.6%であり、2群間に有意差はなかった(Logrank p=0.597)。術前化学療法及び術後補助化学療法を5-FU based, Oxaliplatin based, 肝動注などに細分類し治療成績を比較したが、レジメンの違いによっても治療成績に有意差はみられなかった。なお分子標的薬が使用されていたのは、術前5例、術後2例のみであった。【結論】現在当科では、切除可能な大腸癌肝転移に対しては術前化学療法なしで、手術による切除を原則としている。今回の検討では大腸癌肝転移に対する肝切除術前の化学療法の有効性は認めなかったため、当科の方針の妥当性が担保された。今後の検討課題としては、conversion therapyとなった症例の治療成績や、術前後の化学療法に分子標的薬を併用した際の治療成績などが重要であると考えられる。

当センターにおける大腸癌肝転移の検討

和田 陽子、工藤 進英、石田 文生、日高 英二、春日井 尚、
向井 俊平、竹原 雄介、大本 智勝、前田 知世、佐藤 好信、
出口 義雄、木田 裕之、宮地 英行、若村 邦彦、内田 恒之、
中原 健太、高柳 大輔、島田 翔士

昭和大学横浜市北部病院 消化器センター

【目的】当センターでの大腸癌肝転移症例の治療成績の現状を分析するとともに予後改善のための課題について検討した。【対象と方法】2001年4月から2011年12月の間に、当センターにおいて大腸癌肝転移の治療が行われ予後追跡可能であった232例を対象とし、カルテ記載からretrospectiveに検討した。性別(男:女/134:98)、年齢(27から91歳、中央値64歳)、同時性肝転移128例、異時性肝転移104例であった。これらの症例に対して患者要因(性別、年齢(75歳未満vs75歳以上))、腫瘍要因(同時性異時性、H1、2、3、肝転移Grade、肺転移の有無)、治療要因(切除非切除、術前化学療法の有無、術後化学療法の有無)ごとに累積5年生存率を比較検討した。生存率の比較はKaplan-Meier法で行い、p<0.05で有意差ありとした。【結果】232例のうち肝切除を施行した症例は103例(切除率44.4%)、非切除症例は129例であった。患者要因、腫瘍要因のうち肝転移Grade Aで良好な傾向はみられたが、同時性、異時性を含めすべての項目で有意差はみられなかった。治療要因では切除非切除で有意差がみられ、同時性肝転移の生存期間中央値は切除例と非切除例で56.0か月と16.6か月(p<0.001)、異時性肝転移では67.0か月と19.0か月(p<0.001)であり肝切除例で予後良好であった。術前化学療法の有無、術後化学療法の有無では有意差はみられなかったが、術後新規抗癌剤(FOLFOX、FOLFILI)投与群でやや良好な傾向を認めた。肝切除後の再発率は、切除単独群で60%、術前化学療法群71%、術後化学療法群74%であった。H3症例の切除率は8%(4/49)であり、4例ともOxaliplatin、Irinotecan、分子標的薬等の新規抗癌剤による術前術後化学療法を施行しており、生存期間中央値は35.8か月と有意に延長していた。【まとめ】当センターでの検討では大腸癌肝転移症例では肝切除を行うことで予後の延長がみとめられた。少数例ながらH3症例においては術前抗癌剤が奏功し切除できた症例で予後を改善できた点からは、切除可能と判断された時点で切除すべきと考えられた。周術期の抗癌剤投与が再発率の低下や予後の改善に結びつくかについては今回の検討では十分な根拠は得られなかった。周術期の化学療法の有用性については今後症例を集積し検討していく必要がある。予後改善のためには肝切除率を上げるための化学療法を含めた集学的治療が今後の課題と考える。

当院における分子標的薬導入後の肝転移治療成績

岡崎 聡¹、石川 敏昭¹、岩田 乃理子¹、高橋 英徳¹、馬場 裕信¹、石黒 めぐみ²、小林 宏寿³、飯田 聡¹、植竹 宏之²、杉原 健一¹

¹東京医科歯科大学 腫瘍外科学

²東京医科歯科大学 応用腫瘍学

³東京医科歯科大学 低侵襲医学研究センター

<はじめに>当科における大腸癌肝転移に対する治療方針は以下の通りである。(1) 切除可能と判断した場合、H1 では切除、H2・H3 では術前化学療法(以下NAC)後に切除を行う。(2) 切除不能と判断した場合、mFOLFOX6+bevacitumab から化学療法を開始し、切除可能となれば切除する。いずれも肝切除後は補助化学療法を行わない。(3) H3 で重度の肝機能障害を伴う場合には肝動注療法(以下HAI)を行い、肝機能が改善したのちに全身化学療法に移行する。今回、2007年以降の当院における大腸癌肝転移に対する治療成績をまとめた。<対象と方法>2007~2011年に当院で同時性あるいは異時性肝転移(初回再発)に対して治療を行った115例を対象とし、その治療成績をretrospectiveに解析した。観察期間の中央値は23ヶ月(M)であった。<結果>全115例のH分類別の、肝転移診断後の全生存期間中央値(以下MST)は、H1(64例)は47M、H2(25例)は39M、H3(26例)は13Mであり、特にH1、H2で良好な成績であった。肝単独転移症例に限って治療経過ごとに成績をみると、H1(41例)では、8割の症例に肝切除が行われ、術後再発率は61%だった。再発例のうち6割の症例にR0切除が施行でき、切除不能で化学療法を施行した症例もMST:39.5Mと良好な結果が得られた。H2(17例)では、NAC後に肝切除した症例が5例で、切除不能と判断し全身化学療法を施行した13例のうちConversionできた症例が3例あった。これら肝切除を施行した計8例のうち、5例に術後再発を認めたが、MSTは33Mと良好であった。一方、Conversionできなかった化学療法施行例(9例)のMSTは21Mであった。H3(14例)では、HAIを施行した症例が8例で、いずれも肝機能の改善を認め全身化学療法に移行できた。全身化学療法後にConversionできた症例は2例で、2例とも再発したが、MSTは33.5Mであった。一方、Conversionできなかった化学療法施行例(12例)のMSTは14Mであった。肝以外への転移を伴う症例(43例)では、7割の症例に化学療法が行われ、全体のMSTは19Mであった。化学療法の成績に関して、全115例のなかで1次治療としてmFOLFOX6+bevacitumabを施行した31例の治療成績は、奏効率71%、無増悪生存期間11Mと良好な成績であった。<結語>当科の治療方針によって良好な成績が得られていることがわかった。分子標的治療薬を用いた化学療法が生存期間の延長に大きく寄与していると考えられ、H2・H3症例でもConversionによる肝切除が施行できた症例は特に良好な予後が得られることがわかった。

大腸癌肝転移に対する外科手術と化学療法の現状—がん研の集学的治療の変化—

井上 陽介、齋浦 明夫、有田 淳一、高橋 祐、秋吉 高志、小西 毅、藤本 佳也、長山 聡、福長 洋介、上野 雅資、山口 俊晴、武藤 徹一郎

がん研有明病院 消化器外科

【背景・目的】近年の抗癌剤の進歩に伴い、大腸癌肝転移の周術期化学療法の有用性が多数報告されているが、そのレジメンや継続期間、手術のタイミング等につき、いまだ確立された基準はない。当院における化学療法と組み合わせた外科治療戦略の最新の成績を提示し、過去の成績と比較検討する。【当院の方針】以前は、技術的・肝予備的にR0切除が可能であれば、個数を問わず積極的な肝切除を行っており(surgery up-front approach)、肝内再発に対しても再肝切除を第一選択としていた。2010年より当院の統一方針として、術前画像所見で原発のリンパ節転移(N3)、肝転移個数(4個以上)または最大転移巣サイズ(5cm以上)のいずれかが該当する症例は“borderline resectable”として、術前補助化学療法(NAC)の対象とし、術前術後にFOLFOX+分子標的薬を6コースずつ行っている(NACでPD症例は術後なし)。初診時切除不能例(“initially unresectable”)には分子標的薬併用レジメンを先行し、切除可能と判断されたらconversion surgeryを行う。通常の治療切除後は、1st line レジメンによる補助療法を原則とする。また、ソナゾイドによる術中造影超音波によるKupfer phase 検査を2011年より開始し、切除前化学療法により、術前画像で視認困難となった病変に対しても、術中に可及的に極力同定・切除を行う方針としている。【対象】2006-2011年にがん研有明病院で大腸癌肝転移に対して初回肝切除を行った338例を対象とした。上記方針導入前(E群、06-09年)222例と導入後(L群10-11年)116例を比較検討した。【結果】338例全例の2、5年生存率は85、64%、2、5年無病生存率(DFS)は33、27%であった。E vs L群で男女比に有意差を認めた(男性58% vs 73%、 $p=0.0063$)以外は年齢、原発病変位置(結腸/直腸)、手術時間、出血量、術後合併症率、術後在院日数に差はなく、両群とも在院死なし。E期→L期の変化として、周術期化学併用率は、F群で60⇒81%に増加、M群で68⇒94%に増加。うちNACはF群6⇒10%、M群5⇒31%、AdjがF群28⇒59%、M群32⇒57%と増加した。治療切除例におけるDFSは、1年で40 vs 57%、2年で29 vs 45%、MST 0.77 vs 1.39年とL群が有意に優れていた($P=0.048$, Logrank test, 観察期間中央値0.77vs0.85年)。【結論】肝切除周術期に積極的な治療を導入しても、従来通り安全な切除が可能であり、系統的な化学療法と外科手術のcombination、および肝切除時の可及的な可視病変切除により、術後早期の再発抑制効果が示唆された。

大腸癌多発肝転移の予後からみた治療戦略

中居 卓也、井上 啓介、杉浦 史哲、上田 和毅、大東 弘治、
所 忠男、肥田 仁一、奥野 清隆

近畿大学 外科

【目的】切除不能大腸癌肝転移には術前化学療法後切除する conversion therapy は広がりを見せている。しかし切除可能と考えられる多発肝転移の術前化学療法は未だ controversial である。今回肝転移 Grade 分類や予後因子から術前化学療法の適応を検討した。【方法】肝転移 Grade 分類別成績を術前化療はせず術後積極的化療を実施した2007年以前232例(Grade A 84例、B 83例、C 65例)と2008年以降で化療後、外科切除の方針とした41例(Grade A 5例、B 21例、C 15例)を対象とした。また、2008以降の予後因子として性、年齢、組織型、原発部位、壁深達度、リンパ節転移、肝転移数5個、肝腫瘍径5cm、Grade分類、治療前CEA50ng/mL、CA19-9 100IU/L、肺転移の有無、腫瘍縮小率40%、切除前CEA50ng/mL、CA19-9 37IU/L、術後補助化療、再発後外科治療で累積生存(OS)、無増悪期間(PFS)を検討した。【結果】2007年前のOS(5年)はGrade A 54.3%、B 33.4%、C 7.8%で加藤班全国集計成績Grade A 50.3%、B 24.5%、C 6.7%と比較すればGrade Bで成績が上回った。2008年以降(平均観察期間36.8ヶ月)のOS(3年)はGrade A 66.6%、B 68.8%、C 72.2%と差はなく2007年までのOS(3年) Grade A 59.2%、B 41.0%、C 18.5%と比較してGrade B、Cで予後改善を認めた。予後因子の検討ではPFSの単変量で年齢(HR 2.55 p=0.026)、切除前CA19-9(HR 3.78 P=0.079)、術後補助療法(HR 0.26 P=0.076)、多変量は切除前CA19-9(HR 8.61 P=0.049)であった。OSは単変量で年齢(HR 5.44 P=0.014)、切除前CEA(HR 4.1 P=0.05)、術後補助療法(HR 0.08 P=0.038)、多変量は切除前CEA(HR 1.41 P=0.037)であった。Grade分類で差はなかった。【考察】化療後切除治療は化療 responderとしてもGrade B,Cで予後改善に寄与した。しかし、Grade Aでは上乘せ効果は少なく術前化療の適応は少ないと考えられる。切除前のCEA、CA19-9が予後にかかわるバイオマーカーと考えられた。

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

瀧井 康公、丸山 聡、西垣 大志、福本 将人
新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科

<はじめに>新規抗癌剤・分子標的治療剤の登場により、大腸癌肝転移の治療が大きく変遷している。当科での治療方針原則は転移巣に関しても切除を優先で考慮し、切除不能・困難な場合に抗癌剤治療を行い、切除可能となった時点で積極的な切除を行ってきた。<目的>切除不能・困難な大腸癌肝転移の転移形式と切除率、生存に寄与する因子の確認<対象>2006/7から2010/12までにオキザリプラチン併用抗癌剤治療を行った切除不能・困難な肝転移症例76例、男:女=45例:31例、年齢37-89歳(中央値63.0歳)、同時性:異時性=65例:11例。<結果>ベパシツマブ(BV)使用例は52例、同時性65例中原発巣先行切除例39例、肝切除例28例(切除率36.8%)あった。切除不能・困難理由を分類しその切除例(切除率)を検討した。肝転移のみの場合34例中19例(55.9%)切除、肝転移のみのうち多数個(6個以上)の腫瘍がある場合は21例中8例(38.1%)、数は少ないが主要脈管に近いあるいは腫瘍サイズが大きい場合は8例中6例(75.0%)が切除可能となった。他転移有りは42例中9例(21.4%)が切除された。抗癌剤治療前の臨床的因子の内、性別、年齢、PS、病変部位、原発巣有無、同時異時、肝転移度、転移個数、腫瘍最大径、肝外転移有無、BV使用の有無、奏効の有無につき単変量解析を行うと、PS、肝転移度(H1&H2/H3)、肝転移個数(6個未満/以下)、肝外転移有無、奏効の有無に切除率の有意差を認め、多変量解析では肝転移個数(6個未満/以上)、肝外転移の有無、奏効の有無に切除率の有意差を認めた。ここまでは昨年の本研究会で公表したデータとほぼ同等であった。切除例の再発率は高く78.6%であったが、生存期間中央値は非切除例の26.5ヶ月に対して、43.1ヶ月と比較的良好であった。生存に寄与する因子検討のために、Cox比例ハザードモデルにて解析した。性別、年齢、PS、病変部位、原発巣有無、同時・異時、肝転移度、転移個数、腫瘍最大径、肝外転移有無、BV使用の有無、奏効の有無、肝切除の有無につき、単変量解析を行うと、肝切除の有無と肝転移個数(6個未満/以上)に有意差を認め、多変量解析を行うと、肝切除の有無と腫瘍最大径(41mm以上/41mm未満)に有意差を認めた。いずれの場合も、肝切除有りが最も強い因子として抽出された。<まとめ>#1肝転移のみの場合は切除率が高く、肝転移個数が少ない場合に切除率が高かった。#2肝切除例の再発例は多かったが、生存期間は比較的良好であった。#3肝切除を行う事が生存に最も寄与する因子として抽出された。

大腸癌同時性多発肝転移に対する術前化学療法の影響

大澤 高陽、小森 康司、木村 賢哉、木下 敬史、舎人 誠、
千田 嘉毅、佐野 力、清水 泰博
愛知県がんセンター中央病院 消化器外科

【背景】当科では大腸癌肝転移に対し系統的切除、同時性では待機切除を行う事を基本方針として良好な術後成績を報告してきた。同時性肝転移切除例の予後は異時性と変わりなく、また単発と多発で有意差がなく、腫瘍径が唯一有意な予後因子と報告した。【目的】治療方針が問題となる同時性多発肝転移に対し、術前化学療法が予後に与える影響を検討する。【対象と方法】1980年～2012年に大腸癌肝転移の初回肝切除を414例行った。“同時性多発例、かつ術前化療なし、かつ癌遺残のない根治切除”61例(以下A群)と2006年～2012年までの、“同時性多発例、かつ術前化療あり、かつ癌遺残のない根治切除”23例(B群)の計84例を対象とし、2群間で肝転移病変の状況、予後について検討を行った。また、両群の症例を腫瘍径>4cmの群、腫瘍径≤4cmの群、病変数≥5個の群、病変数≤4個の群として層別化を行い両群間の治療成績を比較検討した。【結果】A群の腫瘍最大径は平均4.1cm、転移個数は平均3.4個であった。系統的切除は74%の症例に行われ、1年・3年残肝無再発率は83.1%、63.0%(観察期間中央値910日)、1年・3年生存率は98.4%、81.8%であった(観察期間中央値1393日)。B群ではOxaliplatin/Irinotecanを中心とした化学療法が平均8クール行われており化療前の腫瘍最大径は平均4.6cm、転移個数は平均5.9個であった。系統的切除は65%の症例で行われ、1年・3年残肝無再発率は69.6%、64.6%(観察期間中央値694日)、1年・3年生存率は100%、86.7%(観察期間中央値1026日)であった。転移個数は化療群で多かったものの、腫瘍径、治療成績に有意差はなかった。層別化後の治療成績では、腫瘍径>4cmの群では3年残肝無再発率(A群/B群)：69.8%/72.7%、 $p=0.98$ 3年全生存率(A群/B群)：82.6%/80.0%、 $p=0.35$ 、腫瘍径≤4cmの群では3年残肝無再発率(A群/B群)：51.9%/50.0%、 $p=0.79$ 3年全生存率(A群/B群)：84.2%/85.7%、 $p=0.40$ 、病変数≥5個の群では3年残肝無再発率(A群/B群)：40.8%/70.7%、 $p=0.16$ 3年全生存率(A群/B群)：80.2%/91.7%、 $p=0.27$ 、病変数≤4個の群では3年残肝無再発率(A群/B群)：70.1%/55.6%、 $p=0.23$ 3年全生存率(A群/B群)：81.9%/62.5%、 $p=0.25$ でいずれも治療成績に有意差を認めなかった。【結語】同時性多発肝転移切除例の検討では、肝切除前化療が治療成績に及ぼす影響は明らかでなかった。術前化学療法の効果についてはさらに症例を重ねて長期の観察が必要であるが、現時点では、同時性多発肝転移でも切除の可能性がある症例では、手術を念頭において治療方針を検討すべきである。

大腸癌肝転移に対する肝切除後の再発形式とその治療戦略

野田 雅史、小林 政義、濱中 美衣、別府 直仁、山岸 大介、
塚本 潔、山野 智基、松原 長秀、池内 浩基、富田 尚裕
兵庫医科大学 下部消化管外科

(はじめに)大腸癌肝転移症例に対し、当科では肝転移巣が4個以下で治癒切除可能と判断したものは肝切除をおこない、5個以上の場合は化学療法を先行させた後、切除可能となったものに対し肝切除をおこなってきた。93年1月より12年12月までの肝外病変がなく、原発巣が治癒切除となった大腸癌肝転移は310例であり、このうち肝切除となったものは153例、化学療法を先行させたのは157例(このうち肝切除が可能となったものは81例)であった。(対象と方法)肝切除より2年以上経過した93年1月より10年12月までの大腸癌肝転移251例を対象とした。このうち肝切除となったものは128例、化学療法を先行させたのは123例であった。肝切除となった128例中、術後補助化学療法をしなかったのは23例で、それ以外はおこなった。化学療法先行の123例は、06年までは、肝動注または肝動注+CPT-11を6ヶ月間おこなった後、切除可能となった症例に肝切除を施行した。07年よりfirst lineとしてmFOLFOX±Bevを6コースおこない、切除可能なものは肝切除、増悪したものはsecond lineとして肝動注+CPT-11に変更した。09年よりはfirst lineは変わらず、second lineをCPT-11+CmabまたはFOLFIRI+Cmabとし、肝動注+CPT-11をthird lineとした。肝切除可能かどうかの最終的な判断は、CT(MRI)、PET検査でおこなった。(結果)4個以下で肝切除となった128例の再発は56%で、ほとんど2年以内にみられた。術後補助化学療法をおこなったものは、肺転移(23%)、肝転移(13%)、腹膜転移(9%)、局所再発(6%)の順だったが、行わなかったものは肝転移が最も多かった。3年生存率は65%、5年生存率は49%であった。化学療法を先行させた123例は、third lineまで化学療法をおこなうことで61例(50%)に肝切除が可能となった。再発は全体で61%にみられ、肝転移(23%)、肺転移(21%)、腹膜転移(7%)、リンパ節転移(5%)の順であった。残肝再発に対し、85%が再肝切除、45%が再々肝切除が可能であった。肺転移に対しては、75%に肺切除、33%に再肺切除が可能であった。3年生存率は73%、5年生存率は46%であり、4個以下で肝切除をおこなった128例の成績と遜色なかった。(結語)1.肝切除後の術後補助化学療法は残肝再発を低下させることが示唆された。2.大腸癌肝転移に化学療法を先行させても切除可能となれば予後が期待できることが示唆された。また、2nd line、3rd lineでも安全に肝切除可能であった

O1-09

切除不能大腸癌肝転移に対する conversion surgery の短期・長期成績

賀川 弘康¹、山口 智弘¹、水野 隆史²、佐藤 純人¹、
山川 雄士¹、富岡 寛行¹、塩見 明生¹、上坂 克彦²、
絹笠 祐介¹

¹静岡県立静岡がんセンター 大腸外科

²静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科

【背景と目的】大腸癌治療ガイドラインにおいて根治切除可能な肝転移には肝切除が推奨されている。一方、切除不能肝転移に対しては化学療法後の conversion surgery の有効性が報告されている。抗癌剤の長期使用による周術期合併症増加や、conversion surgery 後の早期再発症例も存在するため、手術適応と治療のタイミングを十分検討する必要がある。当院における conversion surgery の短期・長期成績から安全性と再発危険因子を検討することを目的とした。【対象と方法】2002年9月から2012年12月に当院で施行した大腸癌肝転移手術315例中、術前化学療法施行は85例。そのうち切除不能の要因として、肝因子（解剖学的切除不能と残肝予備能不足）24例、肝外因子（切除不能遠隔転移）24例、早期再発又は急速進行37例であった。肝因子のみが切除不能であった24例について conversion surgery の術後短期成績、長期成績、再発危険因子（log-rank test）を検討した。【当院の方針】切除不能肝転移の基準は、I.解剖学的切除不能とII.残肝予備能の不足で決定する。I.主要肝静脈・下大静脈、両側門脈に浸潤を認めこれらを合併切除する場合は残肝血流が温存できないため切除不能。II.残肝予備能は術前 CT volumetry の残肝容量測定と ICG 消失率（KICG）により算出される残肝 KICG<0.05 を切除不能の基準とする。また、KICG が基準を満たさない場合、術前門脈塞栓術（PVE）や、2-stage 肝切除により切除可能となる場合は切除を考慮する。【結果】年齢中央値63歳(33-78)、男/女:21/3例、術前化学療法は、CPT-11/L-OHP を含むレジメン17例、分子標的薬を14例に施行。治療効果はCR/PR/SD/PD 0/20/3/1例。術前肝転移個数中央値5個(1-13)、H1/2/3は4/16/4例。術式は肝葉切除/拡大肝葉切除15例、区域切除/亜区域切除7例、部分切除2例に施行。PVE8例、2-stage 肝切除2例に施行。術後短期成績は、手術時間345分(252-619)、出血量947mL(312-2945)。術後合併症 Clavien-Dindo 分類 Grade3 以上5例。術後在院日数13日(8-30)、術後肝不全0例、周術期死亡0例。長期成績は、1/3/5年DFS 47.5%/23.8%/0%、1/3/5年OS 95.7%/69.4%/57.9%（観察期間中央値25ヶ月）。再発危険因子の単変量解析では、「術前肝転移個数 \geq 5個」(p=0.04)、「化学療法後画像上CRとなる病変の存在」(p=0.007)が有意な因子であった。これら2つの再発危険因子を有する7例中6例が再発を認め、4例は肝切除術後6ヶ月以内に再発した。【まとめ】Conversion surgery の短期成績は比較的良好で安全に手術可能であった。観察期間は短い、長期成績も比較的良好であり肝因子のみで切除不能となった症例に対する conversion surgery は有効な治療法である。「肝転移5個以上」、「化学療法後画像上CRとなる病変の存在」は早期再発をきたす可能性があり慎重な対応が必要である。

O1-10

当科での大腸癌肝転移に対する術前化学療法および待機肝切除による集学的治療戦略

石崎 守彦、岩本 慈能、海堀 昌樹、徳原 克治、松井 康輔、
坂口 達馬、権 雅憲

関西医科大学 外科

【背景・目的】新規化学療法や分子標的薬により、肝切除可能となる大腸癌肝転移が増加しているが、術前化学療法の効果と副作用の両側面からみた肝切除時期の検討が必要と考えられる。今回我々は大腸癌肝転移に対する術前化学療法に関して様々な検討を行った。【対象・方法】1997～2010年までの大腸癌肝転移切除症例170例を対象とし、以下の検討を行った。1) 肝切除可能例に対する術前化学療法後の肝機能評価および休業期間の検討、2) 化学療法前後の血清CEA値の変動とその意義に関する検討、3) 同時性肝転移例の治療成績および適切な切除時期の検証（同時切除と待機切除の比較）、4) 初回切除不能肝転移例(H3/Grade C)に対する化学療法後肝切除の成績の検討、5) 術前化学療法別による肝切除術後合併症の検討（2006～2011年までの98例）。【結果】1) 170例中、術前化学療法施行例は60例で、ICGR15の平均値は10%であった。化学療法投与期間・レジメごとに比較したが各々ICGR15値に差を認めなかった。術前化学療法施行後のICGR15値が15%以上であった症例は9例存在し、ICGR15値が15%未満の症例に比べて休業期間は平均0.8カ月と有意に短かった。2) 術前化学療法により肝切除前CEA値が正常範囲となった19例は、CEAが高値であった群に比べ有意に予後が良好であった。3) 同時性肝転移症例は100例で、そのうち待機切除例は59例であった。59例のうち待機期間中に腫瘍の増大を認めた症例（増大群）は17例で、変化を認めなかった症例（無変化群）が42例であった。待機期間は平均4.3、6.6カ月と有意に増大群が短く、無再発期間・累積生存期間においても増大群は有意に不良であった。4) H3/Grade C：30例に対して mFOLFOX6（ \pm Bevacizumab）を投与したところ、切除可能へと conversion となった症例は12例認めた。5) 切除単独・術前 mFOLFOX6・術前 mFOLFOX6 \pm Bevacizumab・術前 5FU/LV での術後合併症はそれぞれ 11/7/27/7%であり、各々において有意差は認めなかった。【考察】切除可能肝転移に対する術前化学療法において休業期間が1カ月未満では肝障害の発現が高率であった。また術前CEA値は化学療法後の切除時期判定に有用と考えられた。同時性肝転移症例では、肝切除を待機することで微小肝転移の顕在化に有用と考えられた。大腸癌肝転移症例に対しては肝切除だけでなく化学療法を組み合わせるにより予後改善が期待できるものと考えられた。

切除可能大腸癌肝転移例に対する術前化学療法の治療成績の検討

村上 英嗣¹、緒方 裕¹、内田 信治¹、石橋 生哉¹、
亀井 英樹¹、田中 克明¹、白水 和雄²

¹久留米大学医療センター 外科

²久留米大学 外科

【はじめに】大腸癌治療ガイドラインでは根治切除可能な肝転移に対しては肝切除が推奨されている。しかしながら実際に根治切除が施行できる症例は少なく、その他の症例に対しては全身化学療法や局所療法が行われる。また、切除可能であっても高率な残肝再発が問題となる。近年の化学療法の進歩により切除不能が切除可能となる症例を経験するようになり、切除可能例に対しても化学療法先行後の肝切除が行われるようになった。当科ではCPT-11やL-OHP上市前は切除可能例（切除単独もしくは凝固療法併用）に対して肝動注（5-FU）による術後補助療法、切除不能例に対してconversion therapyとして肝動注を施行し、切除可能になれば切除を行ってきた。CPT-11やL-OHP上市後は切除不能例に対するconversion therapyとしての全身化学療法を行い、さらに2008年以降は切除可能例に対して微小転移巣の制御による残肝再発抑制、薬剤感受性試験といった観点から術前化学療法を施行してきた。今回、術前化学療法を施行した大腸癌肝転移切除症例の治療成績を検討した。【対象と方法】対象は1994年～2012年までの大腸癌肝転移切除例189例で、周術期に動注化学療法を施行していた2007年までの138例（前期群）、術前全身化学療法を導入した2008年以降51例（後期群）であった。【結果】前期群では切除不能例の14例に対してのみ術前肝動注が施行され、後期群では切除可能例24例、切除不能例11例の計35例に対し術前化学療法が施行された。切除可能例に対する検討では、初回切除後の残肝無再発生存率および全生存率ともに術前化学療法施行例が非施行例に比べ有意に低率であったが、無再発生存率には差がなかった。また、後期群に限った検討では切除可能例に対する術前化学療法例（24例）は非施行例（16例）に比べ無再発生存率、残肝無再発生存率および全生存率ともに有意に低率であった。切除不能例に対する術前化学療法の初回肝切除後の2年生存率は前期群（14例）59.1%、後期群（11例）90.9%であった。【考察】現時点で大腸癌肝転移症例に対する術前全身化学療法の生存率におけるアドバンテージは認められない。これらの結果の原因として、前期群では切除可能124例中、66例（53.2%）に術後肝動注補助療法が施行されていること、残肝および肝外再発後にCPT-11やL-OHPによる全身化学療法が施行された症例があること、全身化学療法群では切除可能であっても術前化学療法施行例は非施行例に比べ肝転移度が高い、原発巣の悪性度が高いといった可能性が考えられる。さらなる詳細な検討を加え本研究会にて提示するとともに、切除可能肝転移症例における術前化学療法の意義については適応や投与回数、長期成績などを含めたさらなる検討が必要であると考えらる。

大腸癌肝転移に対する術前化学療法の治療効果と予後についての検討

奥野 将之¹、波多野 悦朗¹、中村 公治郎¹、笠井 洋祐¹、
西尾 太宏¹、瀬尾 智¹、田浦 康二郎¹、森 章¹、海道 利実¹、
上本 伸二¹、長谷川 傑²、坂井 義治²

¹京都大学 肝胆膵・移植外科

²京都大学 消化管外科

【背景】大腸癌肝転移に対する術前化学療法は切除不能病変を切除可能とし、切除可能病変に対しても予後を延長する可能性が示されているが、その適応や適切な投与期間は明らかではない。【目的】大腸癌肝転移に対する術前化学療法の術後肝不全や予後に及ぼす影響について検討する。【方法】2005年1月から2012年5月までに当院で大腸癌肝転移に対する肝切除を受けた患者のうち、術前化学療法を受けていない32例と術前化学療法としてFOLFOXまたはFOLFIRIを受けた44例の計76例を対象とした。術前化学療法の治療効果、肝切除後のDFS・OS、ISGLSの定義による術後肝不全、術後合併症などについて検討した。【結果】全症例の5年DFS・OSはそれぞれ44.2%・59.1%で、grade 3以上の術後合併症は10例（13.2%）、ISGLSの術後肝不全は33例（43.4%）に認められた。術前化学療法の有無で、DFS・OSおよび術後合併症率・術後肝不全発生率に有意差を認めなかった。術前化学療法としてのFOLFOXおよびFOLFIRIが計9サイクル以上の群（LD）と8サイクル以下の群（SD）に分けて検討すると、LD群では術後肝不全発生率が有意に多かったが（LD；13例、65.0% vs. SD；4例、18.2%、 $p=0.002$ ）、奏効率は有意差を認めなかった（LD；40.0% vs. SD；63.6%、 $p=0.13$ ）。DFS・OSはLD群で有意に不良であった（5y DFS: LD/SD, 28.6%/56.8%, $p=0.04$, 5y OS: LD/SD, 37.7%/60.0%, $p=0.03$ ）。術前化学療法の臨床的治療効果によって予後を検討すると、奏功群（R）では非奏功群（NR）と比較して有意に予後が良好であり、NR群は化学療法非施行群（NC）と比較しても予後不良であった（5y DFS: R/NR/NC, 63.4/24.2/38.6%, $p=0.0015$, 5y OS: R/NR/NC, 90.0/30.3/72.1%, $p=0.0032$ ）。【考察】術前化学療法は安全に施行可能であるが、9サイクル以上の長期の術前化学療法は奏効率を改善させず、術後肝不全を増加させた。また、術前化学療法非奏功群の予後は非施行群よりも不良であったことから、化学療法剤の感受性予測および予後予測に有用といえるが、術前化学療法の意義は未だ明らかではない。

O1-13

Conversionを目指した大腸癌肝転移に対する新たな治療戦略

東島 潤、島田 光生、佐藤 宏彦、栗田 信浩、岩田 貴、吉川 幸造、近清 素也、西 正暁、柏原 秀也、松本 規子、江藤 祥平

徳島大学消化器・移植外科

O1-14

大腸癌肝転移に対する周術期化学療法と術後補助療法の比較：EXPERT試験の開始と進捗状況

長谷川 潔^{1,2}、大場 大^{1,2}、安田 恵美^{1,2}、杉原 健^{1,2,3}、國土 典宏^{1,2}

¹東京大学肝胆膵外科

²EXPERT試験中央事務局

³東京医科歯科大学腫瘍外科

【はじめに】近年、手術手技や化学療法の著しい進歩により、Stage IV大腸癌肝転移症例の治療成績は大きく改善している。特に化学療法の進歩により切除不能であった症例でconversionが得られ、切除可能となる症例も見受けられるようになった。今回、大腸癌肝転移肝切除症例の予後因子解析を行うことによりその問題点を明らかにするとともに、特にconversion chemotherapyが可能であった症例に着目し新たな治療戦略を検討した。【対象・方法】切除不能大腸癌肝転移95例中、73例に化学療法を行い、23例で切除可能、内16例が根治切除可能であった。長期生存を目指した化学療法、特にFOLFOXIRI + Bev例の予後を含む臨床病理学的因子を化学療法のみ例や初回根治切除例と比較し、更に肝切除後の化学療法の有用性についても検討した。【結果】化学療法後肝切除症例は化学療法のみ群に比べて有意に予後良好であった(p<0.01)。化学療法後根治切除施行16例は、化学療法のみ例と比較し予後良好で（3生率：74% vs. 38%）、初回根治切除81例（3生率：74%）と同等であった。FOLFOXIRI使用例では、conversion可能となった症例は53.0%とそれ以外の20.8%に比べ有意に高頻度であった。conversion症例では術後adjuvant chemotherapy施行群で非施行群と比較し無再発生存期間（3生率：41.7% vs 26.8%）、全生存期間（3生率：100% vs 80%）に有意差は認めなかった。【結語】大腸癌切除不能肝転移症例における治療戦略として、FOLFOXIRI+Bevはconversionを目指す上で有用な治療法であるが、根治肝切除後の化学療法は必ずしも施行する必要は無いと思われる。

大腸癌肝転移に対する標準治療は外科的切除だが、最近の化学療法の著しい進歩を背景に、術前または術後に何らかの化学療法が導入される機会が増えている。とくにヨーロッパではEORTC 40983試験の結果をうけ、肝切除前後に化学療法を行うのが一般的となっているが、わが国にそのまま適用するにはエビデンスが十分とは言い難い。そこで、我々は肝切除前後化学療法の意義を客観的に評価するべく、KRAS野生型の比較的腫瘍条件のよい8個以下(異時性単発除く)、切除可能な症例を対象に周術期化学療法（術前後にFOL-FOL6+Cmabを3クールずつ）と術後補助療法（肝切除後にFOLFOX6を6クール）の有効性を比較・検討する無作為化比較試験(EXPERT試験)を2012年5月に開始した。現在、全国各地より167施設の参加を得て、約1年で40例が登録された。しかし、目標の500例（登録期間：2年）達成には大変厳しい登録ペースである。登録のペースアップを目指し、地域ごとに運営委員をおき、関連施設との連携をはかるとともに、各地域で説明会を開催して、本試験の周知に努めている。また、ペースアップの方策を検討する上での手がかりを得るため、施設登録が完了した（IRBを通過した）151施設を対象にアンケート調査を行った。85施設（56.3%）より回答をいただき、2012年5-12月に全体では1165例もの大腸癌肝転移の切除例が存在したことが分かった。KRASのタイプについては、野生型45%、変異型24%、不明31%の内訳で、野生型の529例中448例が不適格であった。ただし、448例のうち肝外転移207例、切除不能68例、前治療として化学療法施行済99例、9個以上66例、異時性単発40例（重複回答含む）とやむをえない理由が多くを占めた。当該期間中、適格と判断された症例は60例であり、患者に本試験の説明がなされたのが31例（説明し忘れ29例）、同意が得られたのは17例だった。アンケート結果より、KRASの型判定を治療開始前に必ず行うこと、大腸癌肝転移担当者を1名に絞って説明し忘れを予防し、同意取得率を向上させること、など各施設における態勢整備が非常に重要と考えられた。

同時性肝限局転移に対する肝動注併用術前化学療法の効果

田中 彰、鈴木 俊之、岡田 和文、斎藤 剛太、安田 聖栄、
貞廣 荘太郎

東海大学消化器外科

【背景】大腸癌肝転移において、肝切除は最も生存率を向上させるため治療の基本となっている。しかし、治癒的肝切除後の5年生存率は30-58%に留まり、再発例の55-75%は残肝再発を伴う(de Jongら Ann Surg 2009、Nordlingerら Cancer 1996)。欧州では切除可能肝転移に対する術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy, NAC)の有用性にコンセンサスが得られ(Nordlingerら Lancet 2008)、今後は残肝再発抑制または切除不能例のconversion therapyを目的としたNACが増えると予想される。我々は昨年の大腸肛門病学会において、肝限局転移63例の検討から、NAC奏効例では術後肝内再発が有意に抑制され全生存率(OS)が改善されることを報告した。そこで、局所制御に優れた肝動注を併用したNACが更なる再発抑制効果をもたらすか、レトロスペクティブに検証した。【方法】当院で1975-2012年に診断された大腸癌同時性肝限局転移527例のうち、原発切除および同時/異時的肝手術(部分/系統切除または開腹RFAおよび併施)された141例を対象とし、NACとして肝動注単独または全身併用(H群)、L-OHP/CPT-11系全身投与(sNAC群)および肝手術単独(S群)に分けた。肝動注には5-FU+LVの7日間持続投与を用いた。肝手術後再発率(カイ二乗検定)、liver-specific recurrence-free survival (LSRFS)、全無再発生存率(RFS)および肝転移診断後OSを比較し(Kaplan-Meier法)、肝内再発リスク因子をCox比例ハザードで検定した。【結果】H群64例(45%)、sNAC群12例(9%)、S群65例(46%)で、背景因子として肝転移の最大径や数に差はなかった。NAC期間はH群3±4ヶ月、sNAC群11±7ヶ月だった。再発率は肝内39%/肝外25%(H群)、33%/17%(sNAC群)、52%/22%(S群)で、再発形式に有意差はなかった(p=0.38)。LSRFSは51ヶ月(H群)、45ヶ月(sNAC群)、20ヶ月(S群)で、非有意ながらNAC±肝動注による改善傾向がみられた(p=0.24)。RFSは20ヶ月(H群)、9ヶ月(sNAC群)、13ヶ月(S群)であった(p=0.36)。OSは45ヶ月(95% CI 28-62、H群)、65ヶ月(21-109、sNAC群)、29ヶ月(25-33、S群)で、NAC±肝動注により有意に改善していた(p=0.027)。肝内再発リスクとしてH因子(H2 HR=1.8; H3 16)、原発ly(5.2)、v(0.15)、NAC有無(H群0.28、sNAC群0.73)およびNAC期間(1.2)が有意となり、肝動注は手術単独や全身投与に比べて肝内再発リスクを低減した。【結論】大腸癌同時性肝限局転移において、NACとして肝動注を併用することにより肝内再発が抑制され、OSが改善することが示唆された。今後、前向き試験による効果・有害事象の検証を加え、肝限局転移に対する至適治療法を確立する必要があると考えられた。

当科における大腸癌肝転移初回肝切除後再発に対する再切除有用性の検討

米田 浩二、林 道廣、井上 善博、清水 徹之介、朝隈 光弘、
廣川 文鋭、宮本 好晴、内山 和久

大阪医科大学 一般消化器外科

【背景】大腸癌肝転移症例の5年生存率は40-58%、再発率は57%-85%と報告されている。再発後の治療方針が、非常に重要である。大腸癌肝転移(LM)初回肝切除後の再発症例に対して再手術の有用性を検討した。【対象】2011年12月までに初回肝切除146例のうち、再発97症例を対象とした。TNM分類T3まで/T4、原発巣リンパ節(LN)転移の有無、肝転移個数・肝転移腫瘍最大径、片葉・両葉、CEA値、肝切除後1年以内・以上再発、術後補助化学療法の有無、再発巣の再手術の有無を用いて、臨床病理学的に検討した。【結果】再発巣の再切除症例(re-surg)54例、不可能であった症例(no-surg)は43例であった。再肝切除38例、肺切除13例、局所再発の腸切除2例であった。単変量解析でOSでは、単変量解析で、TNM分類T4、腫瘍最大径、再切除の有無、1年以内再発の有無に有意差を認め、多変量解析では、それぞれが有意差を認め、独立した予後因子となった(各、p=0.0044, p=0.0150, p=0.0002, p<0.0001)。再発確認後のre-surg群の5生率は48.0%、no-surg群は0%であった(p<0.0001)。さらに、再発巣の再切除が可能となった因子を検討したところ、肝転移腫瘍最大径、原発巣のリンパ節転移の有無が有意差を認めた(p=0.0205, p=0.0144)。また、初回肝切除(n=147)と再肝切除症例(n=38)の5年生存率は、それぞれ60%、55.5%であり2群間に差は認めなかった(p=0.7177)。さらに、再肝切除施行した症例は、1年以内の再発と1年以上の再発のあいだには、生存率に有意な差は認めなかった(5年生存:1年以内再発再肝切除43.1%、1年以上再発再肝切除65.7%、p=0.4191)。【考察】初回肝切除後再発症例にとって再発巣の切除が、予後の改善につながると考えられた。肝切除後の早期再発は、予後不良と報告されているが、再肝切除可能な症例は、再発の時期にかかわらず積極的な切除が予後の改善につながることが確認された。

新しい評価基準を用いた大腸癌肝転移予後因子の検討

大城 泰平、金光 幸秀、志田 大、塚本 俊輔、坂本 良平
国立がん研究センター中央病院大腸外科

【目的】

大腸癌肝転移は切除により治癒が望めるため、積極的に切除が行われている。治療効果の指標として、relapse-free survival (RFS) や overall survival (OS) が用いられるが、2回目以降の切除で治癒が得られる患者も存在するため、必ずしも治療効果を直接反映した指標とは言えない。切除効果を適切に評価するため、R0切除が行えた場合の再発はイベントとせずに、切除不能病巣の出現をエンドポイントとする独自の指標を用いて、肝切除の治療効果を検討する。

【対象と方法】

1980年から2010年までに原発巣と転移巣の根治的切除を行った大腸癌肝転移471例のうち、周術期に肝動注療法を行った62例を除いた410例（同時性肝転移222例、異時性肝転移188例）を対象とした。切除不能再発までの期間（unresectable recurrence-free survival:URFS）をエンドポイントとして、治療時期を3期（I期：80年代76例、II期：90年代164例、III期：00年代170例）に分けて再発巣切除率の算出と治療効果判定を行った。また、III期の症例を対象に予後因子解析を行った。

【結果】

初回肝切除後の再発率は77%と高く、年代別では有意差を認めなかった。再発病巣の切除率は、I期27%に対してII・III期は39%と増加し、3回目4回目の肝切除も行われていた。5年URFSは、I期24%に対してII期・III期は35%と後期で改善を認め、初回肝切除後の5年生存率はI期28%、II期46%、III期55%と後期になるほど上昇をした。従来のRFSを指標にした再発リスク分析では、同時性肝転移、原発巣リンパ節転移陽性、5個以上の肝転移が危険因子であったが、URFSを用いてリスク因子を検討すると原発巣リンパ節転移陽性、原発巣深達度がリスク因子として抽出され、同時性肝転移と肝転移個数（5個以上）は切除不能再発の危険因子とはならなかった。

【結語】

近年の治療成績向上の一因は、初回切除後再発に対する再切除によりもたらされていると考えられた。また、原発巣に関する要因が肝転移切除後の予後をも規定し、同時性肝転移や多発肝転移の有無は切除不能再発のリスク因子とはならず、これらの因子を認めても積極的な手術治療の妨げにはならないことが示された。

大腸癌肝転移に対する腹腔鏡切除の成績

長谷川 康、新田 浩幸、大塚 幸喜、高原 武志、木村 聡元、板橋 英教、箱崎 義英、菅野 将史、片桐 弘勝、佐々木 章、若林 剛

岩手医科大学 外科学講座

【目的】大腸癌肝転移に対する中長期成績の報告は非常に少ない。今回われわれは、大腸癌肝転移に対する腹腔鏡肝切除の中長期成績を報告する。【方法】岩手医科大学では、1998年5月から2011年12月までに大腸癌肝転移に対する腹腔鏡肝切除を80例施行した。これらについて、手術成績および中長期成績について検討した。

【結果】患者年齢の中央値は66歳、性別は男：女=52：28、同時性：異時性=29：51、フォローアップ期間の中央値は716日であった。手術時間は231分(70- 570)、出血量は107mL(3- 1567)、術後在院日数は9日(4- 256)、合併症は12.5%であった。腫瘍最大径は23mm(7- 95)、腫瘍個数1- 8個、SM 3mm (0- 30)であった。全生存率は1年93.1%、3年71.6%、5年67.9%であり、無再発生存率は1年78.2%、3年50.5%、5年50.6%であった。39例に再発を認めたが、再発形式は肝11例、肝+肺7例、肺12例、腹膜3例、リンパ節2例、その他4例であった。【結論】大腸癌肝転移に対する腹腔鏡下肝切除は短期成績だけではなく、中長期成績においても受け入れられるものと考えられた。

O2-01

リンパ節中の微小転移量は Stage II 大腸癌の再発を規定する

村田 幸平^{1,2}、山本 浩文^{1,3}、池田 公正^{1,5}、能浦 真吾^{1,4}、岡村 修^{1,2}、三宅 泰裕¹、渡辺 康則¹、福永 睦¹、大西 直¹、福崎 孝幸¹、上村 佳央¹、加藤 健志¹、大植 雅之¹、関本 貢嗣¹、根津 理一郎¹、土岐 祐一郎^{1,3}、森 正樹^{1,3}

¹大阪大学消化器外科共同研究会 大腸疾患分科会

²市立吹田市民病院 外科

³大阪大学消化器外科

⁴大阪府立成人病センター 消化器外科

⁵箕面市立病院 外科

(はじめに) 2012年に Weitz 等によって大腸癌 4087 症例の大腸癌リンパ節中の微小転移 (occult disease) に関するメタ解析の結果が報告され (J Clin Oncol 30:60-70, 2012)、微小転移が pN0 大腸癌 (CRC) の再発リスク因子であることが示された。しかし、メタ解析のもととなった論文のほとんどはレトロスペクティブ研究であり、前向き研究による検証が必要とされている。(方法と対象) 2001年11月より大阪大学消化器外科と関連病院 20 施設で大腸癌全例登録を開始した (全 2058 例)。術前 Stage I-III と診断された症例を仮登録し、専用の RNase free サンプリング KIT を用いて術後 3 時間以内にリンパ節を RNA 保存液入りチューブに保存。病理診断で Stage II と判明してから本登録し、CEAmRNA に対する RT-PCR (バンド法) と定量 qRT-PCR を施行した。2005 年 12 月まで登録し、2011 年まで術後経過を追跡した。(結果) RNA 品質不良、追跡不能例、プロトコル違反 (PCR 陰性で化学療法施行例) を除いた 301 例を解析対象とした。(結果) 1) CEA バンド陽性は約 25%。CEA バンド陽性例は 5 年無再発生存率 (5-DFS) で有意に不良 (P=0.021)。(5 年全生存率 (5-OS) : P=0.097)。2) qRT-PCR 法で微小転移量により Low, Middle, High の 3 群に分類した。それぞれの再発頻度は 6.5%, 17.1%, 27.3%。腹膜播種と吻合部再発・局所再発などの手術関連再発を除くと転移腫瘍量に応じて 3.2%, 13.5%, 21.1% と段階的に再発リスクは増大した。3) High vs Low+Middle で High 群は 5-OS, 5-DFS ともに有意に予後不良であった (P=0.014, 0.0011)。(結語) Stage II 大腸癌はリンパ節への転移癌細胞を段階的に増やしてゆく段階であり、その腫瘍量に応じて再発リスクが高まるということが明らかとなった。High Volume 群は補助療法の対象として考慮すべきグループである可能性が示唆された。

O2-02

病理学的バイオマーカーからみた stageII・III 大腸癌の再発危険因子と術後補助化学療法の治療戦略

小山 基^{1,2}、森田 隆幸²、橋爪 正²、伊藤 誠司²、遠山 茂²、稲葉 行男²、大石 晋²、諸橋 一¹、坂本 義之¹、村田 暁彦¹、袴田 健一¹

¹弘前大学消化器外科

²弘前大学第二外科大腸癌化学療法研究会

【目的】大腸癌治療ガイドラインにおける補助化学療法の適応は再発高リスク stageII と stageIII と記載されている。しかし、再発高リスク stageII の選別基準はなく、stageIII に対する L-OHP を含む化学療法の適応基準も明らかではない。今回、新たに改訂される大腸癌取扱い規約第 8 版に準じた病理学的バイオマーカーからみた stageII・III の再発危険因子を解析し、術後補助療法の治療戦略を検討する。【対象・方法】1994年9月から1997年8月および1999年1月から2003年9月に多施設から集積された stageII・III の治療切除例 624 例 (stageII:316 例, III:308 例) を対象とした。臨床病理学的因子 (腫瘍占拠部位(結腸+RS/Ra 以下直腸)・壁深達・組織型・リンパ節転移・脈管侵襲(ly・v)・簇出・リンパ節外転移(EX)・神経侵襲(PN)・郭清リンパ節(12 個以上/未満)と術後成績(再発・生存率)から各病期別の再発危険因子を解析した。【結果 1 : stageII】stageII の再発転移は 10.8% で、5 年無再発生存率は 87.8% で、5 年生存率は 93.8%。再発危険因子の単変量解析では壁深達(T3(SS):6.7%, T4a(SE)+T4b(SI):18.7%), ly(ly0+1:7.7%, ly2+3:14.8%), v(v0+1:8.4%, v2+3:21.8%), 簇出(Grade1:5.6%, Grade2+3:17.3%), PN(PN0:7.4%, PN1:20.0%) の 5 因子で有意差が認められた。多変量解析では簇出(オッズ比 2.94, p=0.008), 壁深達(オッズ比 2.78, p=0.008), v(オッズ比 2.41, p=0.034) の 3 因子が独立した有意な再発危険因子であり、これら 3 因子によるリスク因子数別の無再発生存率は 1 因子 92.5%・2 因子 72.6%・3 因子 64.7% であった。【結果 2 : stageIII】stageIII の再発転移は 35.1% で、5 年無再発生存率は 62.7% (IIIa72.6%, IIIb44.8%) で、5 年生存率は 71.8% (IIIa79.2%, IIIb59.4%)。再発危険因子の単変量解析では壁深達(T2+3:25.4%, T4a+4b:47.4%), リンパ節転移(N1:24.9%, N2+3:53.2%), PN(PN0:27.0%, PN1:44.1%), EX(EX(-)23.3%, EX(+):49.2%) で有意差を認めた。多変量解析ではリンパ節転移(オッズ比 3.24, p<0.0001), EX(オッズ比 2.25, p=0.002), 壁深達(オッズ比 2.11, p=0.005), PN(オッズ比 1.77, p=0.032) の 4 因子が独立した有意な再発危険因子であり、これら 4 因子によるリスク因子数別の無再発生存率は 1 因子 72.4%・2 因子 54.6%・3 因子 41.2%・4 因子 28.6% であった。【結論】stageII では壁深達 T4, 簇出 Grade2+3, 静脈侵襲 v2+3 の再発高リスク因子群に対して補助化学療法の適応例を検討すべきである。stageIII では IIIb(N2+3) の他に、壁深達 T4, EX 陽性, PN 陽性の症例に対しては L-OHP を含む化学療法を考慮すべきである。

MGMT プロモーターメチル化は Stage II/III 大腸癌治療切除後の再発を予測する

母里 淑子、永坂 岳司、稲田 涼、榎田 祐三、重安 邦俊、竹原 裕子、松本 聖、濱田 佑紀、森川 達也、久保田 暢人、近藤 喜太、浅野 博昭、佃 和憲、藤原 俊義
岡山大学医歯薬学総合研究科 消化器外科学

はじめに：大腸癌治療のここ数十年の著しい発展には抗epidermal growth factor receptor (EGFR)抗体などの分子標的治療薬や、KRASに代表されるバイオマーカーを使用した個別化治療が大きく関与してきた。しかしながらKRAS変異のようなgeneticな変異だけでは多様ながんの形質を説明しきれない。がんの形質に影響を与え、がんの発生や発育進展に大きな影響を与えるもう一つの異常として、遺伝子の転写・翻訳の調整をするepigeneticsの異常が挙げられる。Epigenetic markerとして最も広く研究されているのがDNAメチル化である。我々はこのDNAメチル化異常に着目して、大腸癌の予後予測因子の探索を行っている。O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)は、DNA修復酵素の1つであり、MGMTプロモーター領域の高メチル化によるepigenetic silencingは大腸癌発癌に関与していると言われている。今回我々はこのMGMTプロモーター高メチル化と大腸癌予後との関連を255例のStage II/III大腸癌において検証した。方法：255のStage II/III治療切除例の凍結標本からDNAを抽出し、MGMTメチル化解析、microsatellite instability (MSI)、KRAS、BRAF変異の同定を行い、臨床病理学的所見との比較検討を行った。結果：MGMTメチル化は21%の大腸癌Stage II/IIIに認め(MGMTメチル化群)、MGMTメチル化を伴わない群(MGMT非メチル化群)に比してDisease free survival (DFS)が有意に良好であった(Kaplan-Meier method, Wilcoxon test $p=0.0233$)。5年間の無再発生存率はMGMT非メチル化群で67%±0.04、メチル化群で82%±0.06であった。比例ハザード分析ではHR 0.4 (95%CI = 0.2 - 0.9), $p=0.0236$ でMGMTメチル化群の方が有意に再発しにくいという結果であった。一方、Overall survival (OS), Disease specific survival (DSS), では統計学的な有意差は認めなかった。多変量解析においてもDFSに対するMGMTメチル化群は非メチル化群に比して有意に再発しにくいという結果であった。結語：Stage II/III治療切除症例において、MGMTメチル化はpositive prognostic factorとなる可能性が強く示唆され、術後補助化学療法の適応や術後サーベイランスへの応用が期待される。

Stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法の第III相比較臨床試験 (ACTS-CC) におけるFFPE 標本を用いたバイオマーカー探索

石川 敏昭¹、植竹 宏之²、石黒 めぐみ²、松井 茂之³、杉原 健一¹、ACTS-CC試験研究グループ⁴

¹東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学

²東京医科歯科大学大学院応用腫瘍学

³統計数理研究所

⁴ACTS-CC試験研究グループ

【背景】ACTS-CC試験はStageIII 結腸およびRS 癌に対する補助化学療法としてのS-1療法とUFT/LV療法との同等性を検証する第III相ランダム化比較臨床試験で、測定研究としてホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本を用いたバイオマーカー探索を行っている。腫瘍組織における5-FU代謝および葉酸代謝に関連する分子の遺伝子発現解析および網羅的DNAコピー数解析により効果予測因子と予後因子の同定を目指している。両解析は完了した(生存データとの統合解析は未施行)。【目的】1) 5-FUおよび葉酸代謝関連分子の遺伝子発現の相関関係を明らかにする。2) DNAコピー数のプロファイルについて欧米のデータとの相同性を検討する。【方法】測定研究への参加同意を得た症例の原発巣のFFPE標本を収集した。1) 11遺伝子(TS, DPD, TP, OPRT, FPGS, GGH, DHFR, MTHFR, MTHFD, FOLRA, GART)の腫瘍内発現をDanenberg Tumor ProfileTM法を用いて定量し、遺伝子発現の相関を統計学的に検討した。2) 抽出したgDNAのquality assessmentを行った後にSNP array (Human 250K StyI array, Affymetrix)を用いてコピー数を解析し、そのプロファイルは欧米の過去の報告と比較検討した。【結果】1) 892検体の遺伝子発現を解析した。スピアマンの相関係数(Rs)が最も高かったのはDPDとTP間であった(0.68, 95% confidence interval; 0.64-0.71)。Rsにより遺伝子発現間の相関を3段階(positive (>0.5), week (0.31-0.50) および negative (0.3以下))に分類すると、TSとOPRTは葉酸代謝酵素7種のうち4種(DHFR, MTHFR, MTHFD, GART)とpositive ないしweekな相関を有していた。2) 162検体を用いて網羅的コピー数解析を行った。193バンドについて我々のデータと欧米の結腸癌のメタアナライシスデータをweight kappa解析で比較し、強い相関(係数:0.83)を認めた。【結語】5-FU分解系酵素同士、また5-FU合成系酵素と葉酸代謝酵素の遺伝子発現は相関した。DNAコピー数プロファイルの比較検討では日本人の結腸癌と欧米人の結腸癌の間に相同性を認め、結腸癌では人種間の生物学的な差異は少ないと考えられた。今後明らかになる本試験の成果は、欧米の結腸癌治療の進歩にも貢献すると考える。今後は、生存データとの統合解析を進めて行く予定である。

75歳以上高齢者の予後予測因子として栄養学的予後指数(Prognostic Nutritional Index, PNI)

難波 美津雄、齋藤 真、小川 達哉、高山 陽
佐野医師会病院外科

Stage4大腸癌における予後予測因子としてのGlasgow Prognostic Scoreの有用性

渋谷 雅常、前田 清、菅野 兼史、永原 央、野田 英児、
大谷 博、平川 弘聖
大阪市立大学大学院 腫瘍外科

[はじめに]PNI(Alb.値×10+0.005×末梢総リンパ球数)は原発巣切除の可否や予後の予測因子として1984年、小野寺らが提唱し使用されてきた。PNI値は45以上は腸管切除可能、40から44腸管切除注意、39以下腸管切除不可・予後不良とされた。高齢者においてはその値が低値のことが多く、今回高齢者における予後予測因子として検討した。【対象、方法】結腸92例、直腸38例、計130例の高齢者と結腸155例、直腸107例、計262例の非高齢者を比較した。PNIは45以上を高値群、44以下を低値群に分けた。累積生存率はKaplan-Meier法で求め、Logrank-testで $p<0.05$ 、平均値はt-testで比較し、 $p<0.05$ を有意差ありとした。また再発危険因子はLogistic回帰分析で検討し、 $p<0.05$ を有意差ありとした。【結果】PNIの平均値は高齢者47、非高齢者51と有意差を認めた($p<0.0001$)。根治度Aの累積5年生存率は高齢者81.1%($n=89$)、非高齢者88.1%($n=198$)と高齢者で低かったが有意差はなかった。PNIでの累積5年生存率は高齢者PNI高値群($n=24$)81.5%、低値群($n=16$)61.1%、非高齢者高値群($n=84$)91.5%、低値群($n=10$)100%と有意差($p=0.38$)を認めないが高齢者低値群で予後不良であった。根治度Aの再発は高齢者15.4%(14/91)、非高齢者15.1%(31/205)で差がなかった。再発の有無でのPNIの平均値は高齢者再発例($n=7$)46、非再発例($n=33$)47、非高齢者再発例($n=10$)53、非再発例($n=84$)51と高齢者再発で有意に低かった($p<0.0001$)。Alb.値とリンパ球数の平均をみると高齢者では3.9、1550、非高齢者では4.2、1766とそれぞれ有意に高齢者で低かった($p<0.0001$)。再発の有無ではAlb.値に差はないが、リンパ球数では非高齢者に差はなかったが、高齢者では再発例1403、非再発例1580と有意に再発例で低かった($p<0.001$)。Logistic回帰分析では高齢者においてPNI値44以下は単変量、多変量とも危険因子としては選択されなかった。【結語】高齢者でPNI値は非高齢者より低い傾向にあった。また高齢者においてPNI低値例は高値例に比較して予後不良で、高齢者の予後予測因子となりうる可能性があった。

【目的】化学療法の進歩によりstage4大腸癌における予後は改善されつつあるが、依然として予後不良な症例も多数存在する。そこで、様々な癌種において有用な予後予測因子として報告されているGlasgow Prognostic Score(GPS)を含めたstage4大腸癌における様々な予後予測因子について検討した。【対象】2002年から2011年までに当科で手術を施行したstage4大腸癌のうち術前GPSが判明している142例を対象とした。ただし、術前化学療法を施行した症例および穿孔症例は除外した。【方法】GPSの定義にしたがい、術前高CRP血症($CRP>1.0\text{mg/dl}$)を認めるものを1点、また術前低アルブミン血症($ALB<3.5\text{mg/dl}$)を認めるものを1点とし、その合計で0点($n=82$)、1点($n=35$)、2点($n=25$)と分類し、臨床病理学的因子や予後との相関を検討した。累積生存率および生存期間中央値はKaplan-Meier法で算出し、有意差はlog-rank検定で判定した。また、予後に関する多変量解析はCoxの比例ハザードモデルを用いて検討した。いずれの場合も $p<0.05$ をもって有意差ありとした。【結果】GPS別の3年生存率(生存期間中央値)はそれぞれ0点：43.0%(26.5カ月)、1点：35.1%(26.3カ月)、2点：20.3%(12.9カ月)であった。予後の検討では、単変量解析を行ったところ、GPS、根治度、組織型、リンパ管侵襲、リンパ節転移が予後と相関しており、性別、年齢、肝転移、遠隔転移、腹膜播種、腫瘍径、深達度、主腫瘍切除、術前CEA値、静脈侵襲などは予後との相関が認められなかった。さらに多変量解析を行ったところ、GPS($p=0.006$)、根治度($p=0.001$)、組織型($p=0.016$)、リンパ管侵襲($p=0.005$)のみが独立した予後因子であった。【結論】Stage4大腸癌における術前GPSは独立予後因子であり、stage4大腸癌のバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

肝転移巣切除後のフォローアップのための新規肝転移 Grade 分類の試み

橋本 拓造、板橋 道朗、小川 真平、廣澤 知一郎、
 番場 嘉子、加治 早苗、産形 麻美子、亀岡 信悟
 東京女子医科大学第二外科

【目的】大腸癌取扱規約第7版に記載されている肝転移 Grade 分類は切除例および非切除例を含む肝転移症例での解析から予後の観点で切除の是非を考慮する一つの指標とされている。今回、根治術を施行し得た肝転移を伴う Cur B 症例のみにおいて Grade 分類はどう反映されるのかを検討し術後フォローアップのための新規肝転移 Grade 分類を試みた。【対象と方法】フォローアップ研究会参加施設のアンケートより集積された 1997-2007 年までの Stage IV 大腸癌 3183 例中、肝転移を伴う Cur B の 425 例を対象として全生存期間(OS)に関する予後因子について Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。【結果】肝転移 Grade 分類別に OS の検討を行ったところ Grade A/C および Grade B/C 間で有意差を認められたが Grade A/B 間では有意差は認められなかった。次に Grade C における M1 症例を除いて同様の検討を行ったところ、いずれの郡間でも有意差は認められなかったことから Grade C が Grade A, Grade B に比べて予後不良であるのは、M1 因子の影響が大きいことが考えられた。肝転移 Grade 分類を構成する因子は H 因子, N 因子および M 因子であることから M1 の有無別で予後因子の多変量解析を行ったところ、M1 を除く 385 例では予後不良因子として術後 3M 以内の CEA 値(異常)と ly23 が、M1 を含む全 425 例では術後 3M 以内の CEA 値(異常)、M1, V3 が独立因子として抽出され、M 因子の有無にかかわらず独立した予後因子は術後 3M 以内の CEA 値のみであった。そこで従来の肝転移 Grade 分類に術後 3M 以内の CEA 値(正常/異常)を加味して OS の検討を行ったところ、Grade C(CEA 異常)は Grade B(CEA 異常)以外のいずれの群より予後不良であった。一方、Grade A(CEA 正常)と Grade B(CEA 正常)と Grade C(CEA 正常)では有意差を認めなかった。そこで新規 Grade 分類として Grade A' (いずれの Grade でかつ CEA 正常), Grade B' (Grade A または B でかつ CEA 異常), Grade C' (Grade C でかつ CEA 異常)と定義したところ各群間で OS に有意差を認めた。また従来の Grade 分類と同様に新規 Grade があがるにつれ DFS, OS は短縮傾向を認め、肝外臓器での再発の割合が増加した。【結語】Grade C は Grade A, B に比べて予後不良であり、M1 因子の影響が考えられた。M1 の有無にかかわらず、術後 3M 以内の CEA 値は独立した予後予測因子であり、従来の肝転移 Grade 分類に術後 3M 以内の CEA 値を加味すると Cur B 術後のフォローアップに有用であった。

大腸癌肝転移切除巣における低酸素誘導因子 (HIF-1 α) の意義

下村 学¹、檜井 孝夫¹、恵木 浩之¹、川口 孝二¹、
 安達 智洋¹、斉藤 保文¹、澤田 紘幸¹、谷峰 直樹¹、
 三口 真司¹、新津 宏明¹、向井 正一郎¹、今田 慎也¹、
 田代 裕尊¹、西坂 隆²、大段 秀樹¹

¹広島大学大学院 消化器・移植外科学

²県立広島病院 臨床病理検査科

背景：低酸素誘導因子 (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) は低酸素環境における血管新生を含めた腫瘍新生の主たる調節因子であり、大腸癌をはじめとする複数の癌種において有望な治療標的である。HIF-1 α は低酸素環境だけでなく、様々な腫瘍周囲環境や遺伝子変異によってその発現が調節されることが知られているが、転移巣における発現の意義は定まっていない。目的：大腸癌肝転移切除巣における HIF-1 α 発現と、臨床病理学的因子や大腸癌関連遺伝子との相関性を検討するとともに、同一症例の原発巣切除組織との発現変化を観察し、肝転移巣における HIF-1 α 発現の意義を明らかにする。対象：原発巣と肝転移巣を共に治療切除した大腸癌肝転移初回肝切除症例 64 例 (広島大学病院、2000 - 2008 年)。肝外転移陽性例は除外した。方法：大腸癌肝転移切除巣における HIF-1 α の発現と、血管新生の主要調節因子である vascular endothelial growth factor (VEGF) を含めた臨床病理学的因子、および大腸癌関連遺伝子 (p53, KRAS, BRAF, PIK3CA) との相関関係、予後への影響を検討した。また同一症例における原発巣切除標本を病理組織学的に評価し、転移巣との発現変化を検討した。HIF-1 α 、VEGF、p53 の発現は免疫組織染色によって評価し、KRAS, BRAF, PIK3CA 遺伝子変異の有無はパラフィン切片から DNA を抽出し、ダイレクトシークエンス法で評価した。結果：男性 42 例、女性 22 例、年齢中央値は 62 歳で観察期間中央値は 48.8 ヶ月。同時性肝転移が 37 例、異時性肝転移が 27 例だった。転移巣の HIF-1 α の高発現は 16 例 (25%) に認め、VEGF 陽性は 34 例 (53.1%) だった。p53 は 37 例 (57.8%) に陽性で、KRAS 変異は 25 例 (39.1%)、BRAF 変異は認めず、pIK3CA 変異は 5 例 (7.8%) に認めた。原発巣における HIF-1 α 、VEGF の発現は同程度であり、同一症例の転移巣における発現と相関した。転移巣の HIF-1 α の高発現は VEGF 発現陽性 ($p = 0.02$) および、PIK3CA 遺伝子変異と有意に相関した ($p = 0.02$)。単変量解析において原発巣リンパ節転移陽性、肝腫瘍個数、肝切除前 CEA 値、HIF-1 α の高発現が有意な再発危険因子であり、これらのうち、原発巣リンパ節転移陽性 ($p = 0.03$)、肝腫瘍個数 ($p = 0.04$)、HIF-1 α の高発現 ($p = 0.03$) が独立した再発危険因子であった。HIF-1 α の高発現例は無再発生存率が有意に不良であった ($p = 0.03$)。考察：原発巣と転移巣における HIF-1 α 、VEGF の発現パターンには相関性が見られ、発現率も同等だった。大腸癌において変異型 PIK3CA による HIF-1 α 発現制御の可能性が示された。転移巣における HIF-1 α の高発現は独立した再発危険因子であり、HIF-1 α は大腸癌肝転移に対する有望な治療標的であることが示された。

大腸癌肝転移切除症例における宿主炎症反応と免疫反応からみた予後因子の評価

石崎 秀信、真方 寿人、土屋 和代、中島 真也、前原 直樹、池田 拓人、大谷 和広、藤井 義郎、近藤 千博、千々岩 一男
宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科学

【背景と目的】 Stage IV 大腸癌の予後予測因子においては腫瘍側の因子を中心に様々な解析が進んでおり、近年では宿主側の因子に対しても検討が進んでいる。一方で大腸癌肝転移に限定した場合、宿主側の因子に関する予後予測因子の検討は少ないと考える。今回我々は、大腸癌肝転移切除症例の宿主因子に着目し予後予測因子の解析を行ったので報告する。【対象と方法】 2000～2012年まで当教室で肝切除を行った59例のうち2000～2008年までの長期観察可能であった31例を対象とし、腫瘍因子と宿主因子について予後との関連性の評価を行った。Cox 比例ハザードモデルを用いて各パラメーターの予後との相関について単変量解析で抽出し、有意差が認められたものを多変量解析で評価した。またKaplan-Meier法・log rank testによる生存解析を行った。宿主因子についてはmodified Glasgow Prognostic Score (mGPS: 術前Alb値3.5g/dl、術前CRP値0.5mg/dlをカットオフ値としスコア化) とNeutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR: 術前好中球数とリンパ球数の比、カットオフ値4.1) の評価を行った。【結果】 年齢、性別、腫瘍局在、組織型、脈管侵襲、リンパ節転移、肝転移H分類・Grade分類、肝外転移、残肝再発、術前CEA・CA19-9、術前mGPS、術前NLR、術前血小板数などを用いて予後との関連を評価したところ、単変量解析では肝転移H分類、肝転移Grade分類、肝外転移の有無、術前NLRが有意な予後因子として抽出され、mGPSは予後に相関しなかった。これらを用いた多変量解析では肝外転移の有無と術前NLRのみが独立因子として同定され、生存解析においても肝外転移の存在 ($p=0.0037$) とNLR4.1以上 ($p=0.0029$) が有意に予後不良であった。【考察】 アルブミン値とCRP値で成り立つmGPSは担癌患者の栄養状態と全身性炎症反応を反映する癌悪液質予備群として注目され、Stage IV大腸癌においてもmGPSが有意な予後因子として報告されている。Stage IV大腸癌の中でも肝切除例のみで評価した今回の検討では、mGPSは有意な予後因子として認められず、NLR4.1以上が肝外転移の存在と同様に予後不良因子として抽出された。肝切除が可能であり肝転移に限定した状態では、全身性炎症反応よりも宿主の免疫反応の方が鋭敏に予後因子として反映される可能性がある。また肝転移の病態においては宿主の免疫反応が重要な役割を果たしている可能性も示唆される。【結語】 NLRは大腸癌肝転移切除症例における予後予測に有用であり、肝転移における宿主免疫反応の更なる解析が必要と考える。

CGHアレイを用いた大腸がん原発巣ゲノム変異と肝転移および予後の比較解析

河合 雅也、小見山 博光、市川 亮介、本庄 薫平、呉 一眞、盧 尚志、伊藤 慎吾、高橋 里奈、細谷 理樹、藤井 智明、大久保 はるな、杉本 起一、柳沼 行宏、小島 豊、五藤 倫敏、冨木 裕一、奥澤 淳司、坂本 一博
順天堂大学医学部附属順天堂医院 下部消化管外科

【目的】 近年、様々な分子標的薬の登場により、遺伝子変異を解析することで治療に対する効果を予測することなどが可能になってきた。そこで我々は、P53などがんと関連の深いといわれている遺伝子が多く存在する第17、18番染色体に着目し、各染色体領域の異常(重複・欠失)を解析することで、肝転移や予後との関連性について検討した。【方法】 2004年から2011年までの手術症例、進行大腸癌116例を用い、腫瘍部のゲノムDNAを抽出し、CGHアレイ解析を行った。第17、18番染色体の短腕、長腕を細分化し、その染色体増減のパターンで群分けして、病理、肝転移、術後再発の有無、予後との関連性について比較解析を実施した。【結果】 第17、18番染色体が領域欠失を起こしている86例を対象に、ゲノム変異と肝転移の関係性について検討した結果、第17、18番染色体の欠失頻度と肝転移の間には一定の傾向が見られた。第17番染色体の長腕(17q)が正常な群と、17qを含む第17、18両染色体が全体的に減少している(17,18 LOH)群を比較すると、同時性肝転移の比率がそれぞれ40.2%(31/77)、44.4%(4/9)、異時性肝転移の比率が2.6%(2/77)、22.2%(2/9)となり、両群間で有意差を認めた($p=0.023$)。また、第17、18番染色体の欠失領域の広がりや術後肝転移頻度の中に一定の傾向があり、有意差を認めた($p=0.036$)。特に、17,18 LOH群は、異時性肝転移の頻度が高く、手術時に肝転移(-)だった症例を抽出して評価したところ、17,18 LOH群は40.0%(2/5)、残りの群は4.4%(2/46)となり、両群間で有意差を認めた($p=0.005$)。さらに、ゲノム変異と予後との関連性について検討した結果、第18染色体 LOHのみの群が予後良好であるのに対して、17,18 LOH群は有意に予後不良となった($p=0.048$)。【結論】 第17、18番染色体の欠失が転移と深く関わり、手術検体のゲノム変異を解析することにより転移の関連マーカー、予後予測因子となり得る可能性が示唆された。

O2-11

大腸癌バイオマーカーとしての血清 microRNAs

問山 裕二、井上 靖浩、沖上 正人、川村 幹雄、川本文、
奥川 喜永、三枝 晋、廣 純一郎、田中 光司、毛利 靖彦、
楠 正人

三重大学大学院 消化管小児外科

背景：MicroRNAs(miRNAs)は血中に安定して存在することが知られ、バイオマーカーとして期待されている。今回 OncomiRNAs(miR-21, -31)ならびに転移機構に重要な上皮間葉移行(EMT)の制御に関わる miR-200 family に着目し大腸癌における血清バイオマーカーの意義を検討した。方法：**miR-21, -31: Screening**; 1)大腸癌細胞株の miRNAs 分泌能を確認するため、細胞数、時間依存的な培養上清中 miR-21, -31 発現を測定した。2)少数サンプルの大腸癌組織、正常大腸粘膜、大腸癌血清及び健常者血清を用い miR-21, -31 を測定した。Validation; 大腸癌血清(186)、術後血清(60)、大腸腺腫血清(43)、健常者血清(53)を用い miRNAs を測定した。また同一患者の大腸癌組織(166)も測定した。**miR-200 family: Screening**; Stage IV ならびに Stage I 大腸癌血清を用い、miR-200 family(miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429)の発現を比較した。Validation; 大腸癌血清(184)、健常者血清(24)を用い miRNAs を測定した。また同一患者の癌組織(156)、独立した大腸癌組織(20)とその肝転移巣(20)の発現も測定した。結果：**miR-21, -31**: 培養上清の miR-21 は細胞数、時間依存的に有意に増加したが、miR-31 は変化を認めず、Screening では miR-21, -31 ともに癌組織で正常粘膜に比べ有意に発現が高く、血清では miR-21 のみ癌患者で健常人に比べ有意に発現が高かった。そこで癌患者血清で有意に発現の高い分泌型 miR-21 に着目し Validation を行った。血清 miR-21 は健常者に比べ腺腫、癌患者で有意に高く、根治手術後有意に減少した。ROC 解析では血清 miR-21 は腺腫、癌患者を極めて高い AUC で同定可能であった (0.80:腺腫, 0.92:癌)。さらに血清及び癌組織 miR-21 は有意に正の相関を示し、ともに腫瘍径、遠隔転移と有意に相関した。また血清及び癌組織中の miR-21 高値群は有意に予後不良で、血清 miR-21 は独立予後規定因子であった。**miR-200 family**: Screening では血清 miR-200c のみ Stage I に比し Stage IV で有意に発現が高いため miR-200c に着目し Validation を行った。血清 miR-200c は健常者に比べ大腸癌患者で有意に高く、Stage 進行に伴い高くなった。血清 miR-200c 高値群はリンパ節転移、肝転移、遠隔転移と有意に相関し、N stage, H stage 進行に伴い発現が高く、血清 miR-200c 高値群は独立したリンパ節転移同定因子であった。さらに血清 miR-200c 高値群は独立予後規定因子かつ Stage II 大腸癌の独立再発規定因子であった。同一患者の大腸癌組織の miR-200c 発現は Stage 進行に伴い発現が低下し、Stage IV では Stage I に比べ有意に低下していた。一方、原発癌とその肝転移巣での検討では、転移巣で有意に miR-200c 発現が高かった。結語：腫瘍由来の血清 miR-21 は CEA に比べ高い大腸癌診断かつ予後マーカーであった。一方、癌転移巣から分泌している可能性の高い血清 miR-200c は再発ならびに予後予測マーカーであった。

O2-12

大腸癌の新規バイオマーカー探索を目指した EGFR 下流シグナルを制御するマイクロ RNA の検討

能正 勝彦¹、五十嵐 央祥¹、伊藤 美樹¹、内藤 崇史¹、
三橋 慧^{1,2}、野島 正寛¹、山本 英一郎¹、吉井 新二²、
奥田 博介²、高橋 宏明²、久須美 貴哉²、細川 正夫²、
沖田 憲司³、平田 公一³、丸山 玲緒⁴、鈴木 拓⁴、
山本 博幸⁵、篠村 恭久¹

¹札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座

²恵佑会札幌病院

³札幌医科大学医学部 消化器・総合・乳腺・内分泌外科学講座

⁴札幌医科大学医学部 分子生物学講座

⁵聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科

【目的】近年、抗 EGFR 抗体薬の効果が報告され、KRAS 野生型転移性大腸癌の治療薬として使用されている。また BRAF 遺伝子は、KRAS 遺伝子と同様に EGFR の下流に位置する RAS-RAF-MEK-ERK シグナル経路の活性化において重要な働きをする遺伝子であり、その変異症例では、KRAS 遺伝子が野生型であっても抗 EGFR 抗体薬の治療効果が期待できないと報告されている。一方、ノンコーディング RNA の一つであるマイクロ RNA の発現異常は大腸癌で報告されており、新規バイオマーカーとして有望であると考えられるが、EGFR 下流シグナルを制御するマイクロ RNA はこれまでに同定されていない。よって今回、我々は大腸癌の臨床検体を用いてそのシグナル経路で特異的な発現をきたすマイクロ RNA の探索を行った。【方法】内視鏡的・外科的に切除された 700 症例を超える大腸癌症例を対象に FFPE から DNA とマイクロ RNA を抽出。高感度パイロシークエンス法で BRAF 遺伝子変異を解析。またマイクロ RNA アレイシステムを用いて、BRAF 遺伝子変異群で特異的に発現するマイクロ RNA を網羅的に検討。同定された有望なマイクロ RNA は定量的 RT-PCR で解析し、臨床分子生物学的因子や生命予後、抗 EGFR 抗体薬感受性との関連を検討した。【成績】アレイシステムによる解析の結果、BRAF 遺伝子変異群で野生型の群と比較して 300 倍以上発現亢進しているマイクロ RNA が同定された。720 例の大腸癌症例を対象にそのマイクロ RNA 発現を定量的 PCR で検討したところ、発現亢進している大腸癌の群は臨床分子生物学的因子を変数として加えた多変量解析でも、BRAF 遺伝子変異と有意に正の相関 ($p < 0.0001$) を認めた。またそのマイクロ RNA 発現亢進は大腸癌の独立した予後不良因子であることも明らかとなった。抗 EGFR 抗体薬投与症例を対象にした検討ではそのマイクロ RNA 発現亢進例では無増悪生存期間が有意に短いことが明らかとなった。【結論】今回、同定されたマイクロ RNA は BRAF 遺伝子変異と強い相関を示したことから、大腸癌の RAS-RAF-MEK-ERK シグナル経路で重要な働きをしている可能性が示唆された。よってこのマイクロ RNA は大腸癌の分子診断・治療の新規バイオマーカーとして将来的に臨床応用が期待される。

散発性大腸癌における Microsatellite Instability (MSI)の検討

小澤 平太¹、森谷 弘乃介¹、和田 治¹、藤田 伸¹、五十嵐 誠治²、菅野 康吉³、固武 健二郎¹

¹栃木県立がんセンター 外科

²栃木県立がんセンター 病理診断科

³栃木県立がんセンター 遺伝子研究室

【目的】散発性大腸癌におけるバイオマーカーとしての MSI の臨床病理学的な意義を明らかにする。【対象】2000年8月から2005年12月までの間に当センターで手術を施行した大腸癌患者で研究の同意を得た298例。遺伝性大腸癌は除外した。【方法】切除標本の癌部 DNA の PCR を行い11のマーカー (D2S123, D5S346, D17S250, BAT25, BAT26, hMSH3, hMSH6, BAX, TGFβRII, MBD4A(10), MBD4A(6)) における MSI を検索した。MSI が1~3個までを MSI-L、4個以上を MSI-H と判定し、MSS/MSI-L と MSI-H の2群間の臨床病理学的因子と予後を比較検討した。以下の臨床病理学的因子の単変量解析 (χ^2 or T-test) から $p < 0.2$ の因子を選択してロジスティック回帰分析を行った。臨床病理学的因子 (19項目) : 年齢、性別、直腸/結腸、右側結腸/左側結腸、重複癌、肝転移、腹膜転移、遠隔転移、深達度、組織型、浸潤増殖様式、リンパ管侵襲、静脈侵襲、リンパ節転移個数、リンパ節郭清個数、リンパ節転移率、Stage、CEA、CA19-9。生存解析には Kaplan-Meier 法を用いた。【結果】MSI-H : MSS/MSI-L=18(6.0%) : 281(94.0%)。(1)単変量解析 MSI-H の割合 [結腸]9.5% : 0.0%($P=0.001$)[CEA < 5.0 : ≥ 5.0]8.1% : 1.7% ($P=0.018$)。(2)多変量解析。右側結腸 (OR7.82, 95%CI: 1.934-52.831, $P=0.0027$) 原癌死 (0(0.0%) : 83(32.4%) ($P=0.004$)) (3)生存分析 1)5Y-OS[全 Stage]88.9% : 66.3% ($P=0.0280$)。[Stage I] 100.0% : 97.4% ($P=0.6378$)。[Stage II] 85.7% : 81.2% ($P=0.5710$)。[Stage III] 87.5% : 72.4% ($P=0.2410$)。[Stage IV] 100.0% : 5.7% ($P=0.1006$)。2)5y-Cancer Specific Survival [Stage I-III] 100.0% : 82.3% ($P=0.0747$)。【まとめ】散発性大腸癌における MSI-H の特徴は右側結腸優位であること (調整オッズ比=7.8)、予後が極めて良好であることであった。StageIII/MSI-H は StageII/MSS/MSI-L よりも予後が良好であることから StageIII/MSI-H では補助化学療法を省略できる可能性が示唆された。

StageII大腸癌における E-cadherin および β -catenin の再発予測因子としての意義—組織マイクロアレイを用いた部位別の検討—

深澤 智美、神藤 英二、上野 秀樹、内藤 善久、岡本 耕一、識名 敦、久保 徹、渡辺 智紀、山寺 勝人、阿尾 理一、米村 圭介、関沢 明徳、山本 順司、長谷 和生
防衛医科大学校外科

【背景】我々は、大腸癌先進部の組織所見が、形態学的にも分子生物学的にも腫瘍中央部とは性格を異にし、悪性度規定因子として重要であることを報告してきた。最近では組織マイクロアレイ (area-specific TMA) を用いて、癌巢内部位別のタンパク発現が予後に及ぼす影響について検討を行っている。近年、大腸癌先進部における分子変化として、E-cadherin (Ecad) の発現減弱や β -catenin (β cat) の核内集積が、癌の浸潤に関与する Wnt signaling pathway 活性化に関連することが示され、予後不良を予知するバイオマーカーとして報告されている。一方 Stage II 大腸癌における予後不良因子は未だ確立されたものは無く、術後補助療法の基準が明確でない。【目的】Stage II 大腸癌において、Ecad、 β cat の癌巢内部位別発現性の再発予測因子としての意義を area-specific TMA を用い明らかにする。【方法】Stage II 大腸癌初回手術 301 例 (1997~2005 年) を対象とし、その代表的切片における癌の粘膜下層先進部 (SM)、漿膜下層先進部 (SS)、腫瘍中央部 (CE)、腫瘍周堤部 (RO) より直径 2mm の円柱状組織を採取し組織マイクロアレイ (TMA) を作成、 β cat、Ecad の免疫組織染色を施行した。 β cat は TMA 組織中に含まれる癌細胞のうち核に染色性を認める癌細胞の割合から、40%以上を高発現 (H) 群、40%未満を低発現 (L) 群と判定、Ecad は細胞膜染色性の低下する癌細胞の割合から、50%以上を発現低下 (W) 群、50%未満を通常発現 (N) 群と判定した。【結果】1) 部位別発現状態 : SM、SS、CE、RO における β cat-H の頻度はそれぞれ 6、4、2、1%、Ecad-W はそれぞれ 21、22、26、42% であった。2) 無再発生存 (DFS) の単変量解析 : Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析から、SS における β cad 発現性 (β cad (SS)) (HR:4.5, $P=0.019$)、 β cad (SM) (HR:3.4, $P=0.029$)、Ecad (SS) (HR:3.0, $P=0.0034$)、Ecad (SM) (HR:2.3, $P=0.032$)、Ecad (RO) (HR:2.2, $P=0.027$) の有意差が示されたが、 β cad (RO)、 β cad (CE)、Ecad (CE) では有意差を認めなかった。一方、臨床病理学的因子についての単変量解析から Budding (Grade 1-2/3) (HR:2.3, $P=0.025$)、リンパ管侵襲 (ly0-1/2-3) (HR:2.8, $P=0.021$)、静脈侵襲 (v0-1/2-3) (HR:2.3, $P=0.022$)、術前 CEA 値 ($\leq 5.3 / > 5.3$) (HR:2.5, $P=0.015$) が有意な DFS 不良因子として挙げられた。3) DFS の多変量解析 : 上記 9 因子を含めた多変量解析を行うと、Ecad (SS) (HR:2.7, $P=0.008$) はリンパ管侵襲、術前 CEA 値とともに独立して DFS に関与する因子として選択された。【結論】Stage II 大腸癌において漿膜下層先進部における E-cadherin の発現性は再発予測因子のひとつと考えられた。

大腸癌における Prokineticin 1 の発現と臨床応用への可能性について

中澤 俊之、五井 孝憲、呉林 秀崇、田中 麻奈美、
澤井 利次、森川 充洋、小練 研司、村上 真、廣野 靖夫、
前田 浩幸、飯田 敦、片山 寛次、山口 明夫
福井大学第一外科

(はじめに) 大腸癌は自ら血管新生因子を産生し、腫瘍周囲に血管新生を誘導し環境を整えながら増大、浸潤、転移を行っていく。大腸癌では既に臨床応用されている VEGF をはじめ様々な因子の研究がなされ血管新生阻害治療への応用について検討がなされている。血管新生因子の一つである Prokineticin1(PROK1)は内分泌臓器の血管内皮細胞へ選択的に働き血管新生を誘導する。我々は独自に抗 Prokineticin 抗体 (抗 PROK1 抗体) を作製し大腸癌組織の免疫組織染色を行い、発現状況と臨床病理因子や予後との関連について検討した。(対象・方法) 1. Balb/C マウスを PROK1 蛋白で免疫した後に、脾臓より抗体産生細胞を採取、NS-1 細胞と融合させハイブリドーマを形成した。HAT 培地でハイブリドーマの選択を行い、モノクローナル抗体産生細胞を得た。抗体産生は Western blot 法により確認した。2. 原発性大腸癌患者 620 例の手術標本より得た組織切片を抗 PROK1 抗体で免疫染色し染色陽性率と臨床病理学的因子や予後との関連について検討した。(結果) 抗 PROK1 抗体による免疫染色では大腸の正常粘膜は染色されなかったが、大腸癌原発巣では 620 例中 223 例 (36.0%) で陽性であった。臨床病理学因子と染色率の検討では、漿膜浸潤、リンパ管浸潤、静脈管浸潤、リンパ節転移、肝転移、血行性転移陽性の症例において PROK1 の発現が有意に高値であった。予後は Prokineticin1 陽性群が陰性群より有意に不良であった。また症例の予後と臨床病理学的因子および PROK1 発現の有無による多変量解析では PROK1 発現が独立した予後規定因子であった。Stage 毎の血行性転移再発率と PROK1 の発現の有無については、Stage 3 において PROK1 発現陰性群 9.8% に比べ陽性群 21.1% と有意に血行性転移再発率が高値であった。(まとめ) 大腸癌において PROK1 が新規バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

結腸癌に対する治療前血清 CEA 値(C-stage)の予後因子としての意義

金光 幸秀¹、志田 大¹、塚本 俊輔¹、大城 泰平¹、
坂本 良平¹、赤須 孝之²、藤田 伸一³、山本 聖一郎⁴、
森谷 亘皓⁵

¹ 国立がん研究センター中央病院大腸外科

² 宮内庁病院外科

³ 栃木県立がんセンター外科

⁴ 平塚市民病院外科

⁵ 日本赤十字社医療センター大腸肛門外科

【背景】 米国癌予後因子合意形成会議合同委員会の大腸ワーキンググループでは、TNM 分類において血中 CEA 高値 (CEA \geq 5ng/mL) がどうかで層別化 (C-stage) して検討することを推奨している。一方、本邦では術前の血清 CEA 値が予後因子となることに関し、肯定的および否定的な報告が認められる。【目的】 C-stage は、取扱い規約病期分類において予後因子として有用かどうかを検証する。【対象と方法】 1973 年から 2011 年までに手術治療を施行し、術前血清 CEA 値が測定された結腸癌 (RS を含む) 5,961 例のうち、多発・重複癌、虫垂癌、腺癌以外の組織型、病期不明例を除いた 4,236 例を対象とし、(1) 年齢、(2) 性、(3) Stage 分類 (規約第 7 版)、(4) C-stage (C0-stage: < 5ng/mL vs. C1-stage: \geq 5ng/mL)、(5) 発生部位 (右側 vs. 左側 vs. RS) (6) 組織型、(7) 最大径、(8) リンパ節郭清個数、(9) リンパ節転移個数、(10) 根治度、(11) 補助療法の有無、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。C-stage が予後因子であった場合は、同時期の他施設コホート (n=1,678) で再現性を確認した。【結果】 病期別の 5 年全生存率 (OS) は、Stage I (n=928): 96.7%、Stage II (n=1,147): 92.4%、Stage IIIa (n=906): 85.8%、Stage IIIb (n=314): 67.4%、Stage IV (n=941): 26.6% であった。多変量解析では、年齢 (p<0.0001)、Stage 分類 (p<0.0001)、C-stage (p<0.0001)、組織型 (p<0.0001)、最大径 (p<0.0001)、リンパ節郭清個数 (p<0.0001)、リンパ節転移個数 (p<0.0001)、根治度 (p<0.0001)、補助療法の有無 (p=0.0318) が OS の独立した予後因子であった。C-stage を加えた各 Stage の 5 年 OS は、Stage I+C0 (n=843): 97.3%、Stage I+C1 (n=85): 91.9%、Stage II+C0 (n=802): 94.3%、Stage II+C1 (n=345): 88.0%、Stage IIIa+C0 (n=616): 88.8%、Stage IIIa+C1 (n=290): 79.3%、Stage IIIb+C0 (n=186): 67.8%、Stage IIIb+C1 (n=128): 67.9%、Stage IV+C0 (n=267): 40.3%、Stage IV+C1 (n=674): 21.2% となり (p<0.0001)、Stage IIIb 以外でリスクの細分化が可能であった。他施設のコホートでも、C-stage によって Stage IIIb を除く各 Stage の生存曲線がより層別化された (p<0.0001)。【結語】 治療前 CEA 値は大腸癌手術治療後の予後予測因子として有用であり、C-stage を取扱い規約病期分類に含めることも検討の余地があると思われる。

腹腔洗浄液中のCEA-mRNA定量による大腸癌術後再発予測

風間 伸介、室野 浩司、須並 英二、北山 丈二、渡邊 聡明
 東京大学医学部附属病院大腸肛門外科

【背景、目的】大腸癌において腹膜播種症例や腹腔洗浄細胞診陽性症例は、術後再発率が高率であると報告されている。当科では以前より開腹時に腹腔洗浄液を回収し、癌で特異的発現を示す遺伝子マーカーのCEA-mRNAを測定し、腹腔内微小転移を検出する試みを行ってきた。今回腹腔洗浄液中のCEA-mRNAをTRC (Transcription-reverse transcription concerted) 法により定量化し、その値が術後の再発予測に有用であるかどうかを検討することとした。【対象、方法】当科において、2009年8月20日～2013年2月5日までにリンパ節郭清を伴う根治手術 (Cur Bを含む) が施行された大腸癌のうち、術前未治療で病変の局在が腹膜翻転部より上の241症例について腹腔洗浄液中のCEA-mRNAのcopy数を測定し臨床病理学的因子との相関を検討した。術後観察期間は1～43カ月で中央値は21カ月であった。【結果】腹腔洗浄液中のCEA-mRNAのcopy数は、全症例では0～135,031と測定値に幅を認め、腹腔洗浄細胞診陽性である10症例では254～135,031といずれも陽性であった。その一方、深達度MP以下でリンパ節転移も認めない43症例では0～121といずれも低値であった。以上の結果をもとに、腹腔洗浄液中のCEA-mRNAのcut off値を254として臨床病理学的因子との相関を検討した。CEA-mRNA陽性群は50例(20.7%)で、腹腔洗浄細胞診陽性の10例(4.1%)に比較して高率であった。深達度SS以深、脈管侵襲陽性、リンパ節転移陽性、肝転移陽性、血清CEA高値、腹腔洗浄細胞診陽性症例でCEA-mRNAが陽性となる割合が有意に高かった。術後再発に関してはCEA-mRNA陽性群で有意に再発率が高く($p<0.0001$)、多変量解析では深達度SS以深、肝転移、CEA-mRNA陽性が独立した危険因子であった。また、腹膜播種再発に関してもCEA-mRNA陽性群で腹膜播種再発の頻度が有意に高く($p<0.0001$)、多変量解析でもCEA-mRNA陽性は播種再発の唯一独立した危険因子であった(RR 9.31, 95%CI: 2.75-36.2; $p=0.0004$)。Stage別に遠隔転移を含めた全再発率を検討したところ、Stage IVでは有意差を認めなかったが、Stage II、IIIにおいてはCEA-mRNA陽性群で有意に高かった($p=0.03$, $p=0.005$)。腹膜播種再発のみに限定した解析でも、Stage IVでは有意差を認めなかったが、Stage II、IIIにおいてはCEA-mRNA陽性群で腹膜播種再発が有意に高かった($p=0.01$, $p=0.02$)。【結論】腹腔洗浄液中CEA-mRNA陽性群では、術後再発率が高く、特にStage II、IIIでは有意差を認めた。CEA-mRNA陽性群では術後の補助化学療法を検討すべきであると考えられた。

切除不能・再発大腸癌におけるFOLFOX代謝関連遺伝子の遺伝子多型と治療成績の検討

鈴木 興秀、隈元 謙介、田島 雄介、桑原 公亀、岡田 典倫、石橋 敬一郎、石田 秀行
 埼玉医科大学総合医療センター消化管一般外科

【目的】切除不能・再発大腸癌に対するFOLFOX療法において、5-FUとオキサリプラチンの薬剤代謝関連遺伝子の遺伝子多型が、効果および予後予測因子となりうるか検討した。【対象と方法】当科で2005年12月から2009年12月までの期間に、化学療法の一次治療としてmFOLFOX6療法を施行された切除不能・再発大腸癌患者63例を対象とした。末梢血(23例)あるいは大腸正常粘膜(40例)からgenomic DNAを抽出した。5-FUの代謝関連酵素のTS-5'-UTR(28塩基のタンデムリピート)、TS-3'-UTR(6塩基の有無)、MTHFR(Ala677Val)、と、オキサリプラチン関連遺伝子としてERCC1(Asp118Asn)、ERCC2(Lys751Gln)、GSTP1(Ile105Val)、GSTT1、GSTM1の遺伝子多型をPCR法、あるいはPCR-RFLP法で解析した。この遺伝子多型の結果と治療効果、無増悪生存率(PFS)、全生存期間(OS)を含む治療成績との関連を検討した。また、有害事象として末梢性神経障害と多型との関連も検討した。【結果】GSTP1-105 A/A型患者は、GSTP1-105 A/GとG/G型の患者に比べて、奏効率が低かった($P=0.01$)。ERCC2-751 A/A型とA/C型の患者のPFSの中央値は、それぞれ10.3ヶ月と6.1ヶ月であり、A/A型の方が長い傾向が認められた($P=0.05$)。TS-3'-UTR -6 / -6遺伝子型患者のOSの中央値は、34.4ヶ月であり、-6 / +6、+6 / +6型患者(24.4ヶ月、14.8ヶ月)より有意にOSの延長が認められた($P=0.003$)。さらに、grade2以上の末梢性神経障害の発生率とGSTP1-105 ($P=0.03$)、GSTM1 ($P=0.02$)の遺伝子型との間に有意な関連を認めた。【結語】GSTP1-105、ERCC2-751、PFS、TS-3'-UTRはFOLFOX療法の効果予測の、GSTP1-105、GSTM1は末梢神経障害の発症予測に有用なバイオマーカーとなりうることが示唆された。遺伝子多型は人種間で割合が異なっており、今回日本人を対象とした解析で、さらなる症例の集積により実臨床への活用が期待される。

直腸癌に対する術前化学放射線療法が血中遊離癌細胞(CTC)に与える影響に関する検討

小西 毅、松阪 諭、上野 雅資、福長 洋介、長山 聡、藤本 佳也、秋吉 高志、水沼 信之、篠崎 英司、末永 光邦、五十嵐 正広、為我井 芳郎、浦上 尚之、千野 晶子、岸原 輝仁、山口 俊晴、畠 清彦、武藤 徹一郎
がん研有明病院

【背景と目的】 進行直腸癌に対する術前化学放射線療法(CRT)は腫瘍縮小により局所再発を減少させ、本邦でもその有効性が注目されているが、術前CRTにより修飾を受けた原発巣の遠隔転移形成能に関する報告は皆無である。近年、Cell Search System (Veridex社)を用いて生きた血中循環癌細胞(CTC)を測定することが可能となり、乳癌、大腸癌などで遠隔転移や予後の指標となることが報告されている。本研究は、進行直腸癌に対する術前CRTがCTCに与える影響を明らかにし、術前CRT後の遠隔転移形成能と至適手術時期について考察する。【対象と方法】 当院で術前にcStage II/IIIと診断され、術前CRT後に根治切除された進行下部直腸癌(CRT+群) 22例と、対照として術前治療なしで根治切除された左結腸/直腸癌(CRT-群) 47例を対象とした。手術時に末梢静脈血および下腸間膜静脈(SMV)血を採取し、Cell Search Systemを用いてCTC測定した。【結果】 CRT-群は左結腸/Rs/Ra/Rb:22/14/14/3例、CRT+群はRa/Rb:1/21例であった。pTはCRT+群でpCR23%、pT0-1 9.1%でありCRT-群に比べ深達度が退縮していた。pNはCRT+群でpN0が73%を占め、CRT-群のpN0 47%に比べ転移が減少していた。CRT-群のSMV血CTCは70%と高率に出現し(1-5個34%、6-9個6.4%、10-49個10.6%、50-99個4.3%、100個以上15%)、末梢静脈血CTC陽性率の13%に比べて有意に高率であった。また、CRT-群のSMV血CTCは、pT、pStage、術前CEAと有意に関連し、腫瘍部位、術式、組織型、リンパ節転移とは関連を示さなかった。一方、CRT+群におけるSMV血CTC陽性率は14%であり(1個4.5%、2個4.5%、10-49個4.5%)、CRT-群に比べて著明に減少していた。さらに術前CRTによる病理学的修飾の影響を排除するため、pT、pN、pStage、CEA上昇の有無を調整し、同じ病理学的進行度で比較したが、同様にCRT+群ではCRT-群に比べてSMV血CTCが有意に減少していた。CRT+群における末梢静脈血CTC陽性率は9%であり、CRT-群と同等であった。【結論】 術前治療を行わない左結腸/直腸癌ではSMV中に高率にCTCが出現しているが、術前CRT後の直腸癌ではSMV血中のCTCが著明に減少しており、その減少は病理学的退縮の影響を調整しても保たれた。術前CRT後は何らかの機序により遠隔転移形成能が低下し、原発巣から新たに血中へ遊離する癌細胞数が減少することが示唆された。術前CRTでは治療期間延長が問題となり、特に近年、術前CRTから手術までの期間を長くして腫瘍退縮率やpCR率を向上させる戦略が用いられているが、本研究の結果、術前CRT後の治療期間延長による遠隔転移形成のリスクは少なく、本治療の正当性を支持する新たな知見と考えられた。

化学放射線療法後の下部直腸癌における癌幹細胞マーカー(CD44・CD133・ALDH-1)発現の免疫組織化学的解析

木ノ下 修^{1,2}、岸本 光夫¹、西村 綾子¹、村山 康利²、安川 寛¹、栗生 宜明²、中西 正芳²、小西 英一¹、阪倉 長平²、大辻 英吾²、柳澤 昭夫¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科 病理学教室 人体病理学部門

²京都府立医科大学外科学教室 消化器外科部門

【背景と目的】 大腸癌の幹細胞マーカーとしてCD44、CD133、ALDH-1などが報告されているが、それらの相関を免疫組織化学的に詳細に検討した報告は少数である。今回われわれは術前化学放射線療法(chemoradiotherapy: CRT)後の下部直腸癌における上記の幹細胞マーカーの発現様式を解析し、その臨床的意義を明らかにする。【対象と方法】 2009年から2012年の間に行われた下部直腸進行癌症例(病変下縁がRb以遠)のうち、手術単独36例(S群)とCRT後に手術が行われた30例(CRT-S群)を対象とした(pathological CR症例や切片的再作製中に病変が消失した症例は除外)。なお、CRTの内容はCPT-11(80 mg/m²) + S-1(100mg/body)を2コースと45 Gy/20 frの放射線照射であり、手術はCRTの6~8週後に施行した。病変の長軸方向の代表切片を用いてCD44、CD133およびALDH-1について免疫組織化学的に解析した。免疫組織化学の評価方法に関しては癌細胞(CRT-S群の場合は残存癌)においてわずかでも上記の幹細胞マーカーを発現しているものを陽性と定義し、また、陽性細胞が病変に占める割合(陽性細胞率)も評価した。【結果】 CD44/CD133/ALDH-1の陽性症例率はそれぞれS群において94%/70%/80%、CRT-S群において80%/67%/93%であった。各症例にはいずれかの幹細胞マーカーが発現しており、互いにoverlapして発現する症例が多かったが、病変内での分布様式には特定の傾向を見出せなかった。なお、両群における各幹細胞マーカーの発現頻度はほぼ同等であったが、CD44陽性/CD133陽性/ALDH-1陰性の症例はS群で6例(17%)であったのに対しCRT-S群では0例(0%)であった。一方、幹細胞マーカーの陽性細胞率をS群とCRT-S群で比較すると、CD44がCRT-S群で減少(P=0.042)、CD133はほぼ不変、ALDH-1はCRT-S群で増加(P=0.072)していた。幹細胞マーカーの発現強度および陽性細胞率とCRTの組織学的治療効果(大腸癌取り扱い規約)とは相関を認めなかった。CRT-S群において各幹細胞マーカー発現の有無で無再発生存期間(PFS)を比較すると、CD133陰性症例にPFSが延長する傾向を認めたが(P=0.26)、CD44およびALDH-1にはPFSの差を認めなかった。【考察】 CRT後の下部直腸癌でのCD133陽性細胞率の減少はCRTによる治療効果が考えられ、一方でALDH-1陽性細胞率の増加はCRTに対する抵抗性への関与が示唆された。

大腸癌バイオマーカー血清CEAの周術期評価法

堀田 司、瀧藤 克也、横山 省三、松田 健司、渡邊 高士、
三谷 泰之、家田 淳司、岩本 博光、竹井 陽、水本 有紀、
奥 喜全、山上 裕機
和歌山県立医科大学 第2外科

血清CEA値は大腸癌周術期バイオマーカーとして重要である。今回、その評価法として術後CEA/術前CEA比について予後の観点から検討した。(方法)手術施行ステージ3直腸癌104例を対象に、術前血清CEA値と術後血清CEA値(術後1ヶ月)をそれぞれCEA高値(5.0ng/mlより大)とCEA正常(5.0ng/ml以下)に分類するとともに、術後1ヶ月の血清CEA値と術前CEA値の比率(術後CEA/術前CEA比)について生存率および無再発生存率に関わる単変量解析・多変量解析を施行した。また、原発巣を切除し得た大腸癌両葉多発肝転移23例についても同様に、生存率および無再発生存率に関わる因子の単変量解析と多変量解析を施行した。(結果)ステージ3直腸癌の解析では、全生存期間(単変量解析)は、術前血清CEA高値症例は術前血清CEA正常症例よりも予後不良の傾向を示し、術後血清CEA高値症例は術後血清CEA正常症例よりも予後不良であった($P=0.066$, $P=0.026$)。術後CEA/術前CEA比が1より大きい症例は1以下の症例よりも予後不良であった($P=0.001$)。大量出血症例、括約筋非保存手術症例も予後不良であった($P=0.046$, $p<0.001$)。全生存期(多変量解析)では、術後CEA/術前CEA比が1より大きい症例、大量出血症例、括約筋非保存手術症例が独立予後不良因子であった($P=0.018$, $P=0.005$, $P=0.001$)。無再発生存期間(単変量解析)では、術後血清CEA高値症例は術後血清CEA正常症例よりも予後不良であり($P=0.023$)、術後CEA/術前CEA比が1より大きい症例は1以下の症例よりも予後不良であった($p<0.001$)。肉眼分類3・4型、括約筋非保存手術症例も予後不良であった($P=0.035$, $P=0.005$)。さらに無再発生存期間(多変量解析)では、術後CEA/術前CEA比が1より大きい症例、大量出血症例、括約筋非保存手術症例が独立予後不良因子であった($P=0.001$, $P=0.004$, $P=0.002$)。大腸癌両葉多発肝転移症例では、生存率に関する単変量解析では、術後CEA/術前CEA比が1.0以下のほうが、1.0より大きい症例より生存率が良好であった($P=0.019$)。また、肝転移個数10個以上、肺転移合併、腹膜播種合併、化学療法未施行症例は予後不良であった($P=0.003$, $P=0.002$, $P=0.043$, $p<0.001$)。生存率に関する多変量解析では、術後CEA/術前CEA比が1.0以下のほうが、1.0より大きい症例より生存率が良好であった($P=0.044$)。(結語)大腸癌周術期の評価法として術後CEA/術前CEA比は、術前血清CEA値と術後血清CEA値よりも強い予後因子になりえると考えられた。

P1-01

同時期に肝外病変を有した大腸癌肝転移症例に対する肝切除の意義

久保田 喜久、大塚 由一郎、牛込 充則、甲田 貴丸、
小池 淳一、船橋 公彦、金子 弘真

東邦大学医療センター大森病院消化器センター-外科

大腸癌肝転移例に対する治療法の第一選択は肝切除であるが、同時期に肝外病変を有する症例も多く切除不能と判断される症例も少なくない。しかし進行大腸癌に対する化学療法の有効性が高い現在、特に集学的治療下における切除不能肝外病変併存肝転移では、明らかに肝転移が予後因子で技術的に肝切除可能、かつ肝切除後の化学療法継続が見込める、などの限られた症例に対し肝切除を行うことで、標的を無症候性の小肝外病変のみとし、さらに化学療法を継続することによってOSの延長が期待できるのではないかと考えられた。そこで2006年以降で、同時期に肝外病変を有し、肝切除を施行した大腸癌肝転移15例について後ろ向きに検討を行った。治療方針は、切除可能な血行性転移や原発巣局所再発、P1に対しては、肝切除とともに切除を行うが、原則的に術期化学療法を併用する。一方で切除不能肝外病変を有した場合は原則的に切除不能肝転移として化学療法を行う。年齢64.2±7.7歳、肝転移は同時性10例、異時性5例であった。肝外病変では肺7例、大動脈周囲リンパ節3例、腹膜播種(P1)2例、局所再発2例、肝門部リンパ節1例、卵巣1例(重複あり)であった。肝外病変切除を行った症例は、肺、P1、局所再発、大動脈周囲リンパ節、肝門部リンパ節転移、卵巣の計9例で、術期化学療法は肺1例以外で施行され、mFOLFOX6単独、またはbevacizumab併用療法が中心であった。2年以上の無再発生存例は3例で、MSTに達せず、平均生存期間は46.7ヶ月であった。一方で切除不能肝外病変例は肺4例、大動脈周囲リンパ節2例であった。これらの肝転移個数、最大径の中央値は3個、5.5cmで、いずれもmFOLFOX6単独、またはbevacizumab、cetuximab併用療法が導入され、全例でPR(RECIST)、肝外病変は縮小ないしは消失したが、肝切除直後は全例で再出、増大を認めた。肝切除後は合併症併発1例を除き、術前とほぼ同等の化学療法を導入し、PR1例、SD4例であった。grade3以上の有害事象は認めなかった。MSTは28.7ヶ月であり、同時期の切除不能肝転移69例のMSTは21.5ヶ月と比較するとやや良好な傾向はあったが有意差は認めなかった。切除可能な肝外病変例では肝切除とともに肝外病変切除を行うことで予後の向上は期待できる。一方で化学療法コントロール例における肝切除の有用性は明らかでなく、現状で切除不能肝外病変を有する肝転移に対しての肝切除は推奨できるものではない。しかし、上述のごとく限られた条件下にある患者に対しては減量手術として考慮し得る可能性が考えられた。

P1-02

同時性肝転移を伴うStage IV大腸癌の切除成績

真貝 竜史、藤野 志季、三吉 範克、能浦 真吾、大植 雅之
大阪府立成人病センター-消化器外科

【はじめに】 当院では同時性肝転移を伴うStage IV大腸癌に対して積極的に切除を行ってきた。近年はintensiveな化学療法を切除術前後に加えることで、切除困難症例を切除可能にconversionする試みや、転移巣切除後の予後延長を図る試みがなされている。【目的】 肝転移を伴うStage IV大腸癌に対して、転移巣切除例の成績を検討する。【対象】 1990年から2010年までに当院で転移巣切除を行った肝転移例は252例であった。そのうち同時性肝転移例84例を検討対象とした。【結果1】 原発巣切除から転移巣切除までの期間は平均23.1日(0~584日)、観察期間0~191か月(中央値39.5か月)。74例は一期的、残り10例は二期的切除が行われた。転移巣切除後の無再発生存率(DFS)は、1年49.0%、3年24.6%、累積生存率(OS)は1年90.1%、3年66.2%、5年51.2%であった。【結果2】 直腸Ra・Rb症例23例の3年OSは49.4%であり、結腸症例(RS含む)61例の72.1%に比べて予後不良であった(p=0.004)。また、肝転移巣最大径が5cmを超える症例16例の3年OSは43.3%であり、5cm以下症例62例の71.7%に比べて予後不良であった(p=0.032)。【結果3】 転移巣切除前後での化学療法例(FU剤単独使用も含む)は56例、未実施例は28例であった。うち、転移巣切除前のみの化学療法例は3例であった。実施の有無によりDFS/OSに差を認めなかった。ただし、Oxaliplatinを併用した11例は、他症例と比較して転移巣切除後のDFSに差はないものの(1年DFS54.5% vs 48.1%、p=0.511)、OSの改善が認められた(3年OS100% vs 60.1%、p=0.020)。【結果4】 治療時期により治療効果の差が認められるか検討したところ、2004年以前49例と2005年以降35例の3年OSは53.6% vs 86.1%(p=0.001)と、近年大幅に改善していた。【まとめ】 同時性肝転移を伴うStage IV大腸癌に対しての切除治療は、直腸原発例や5cmを超える肝転移巣例の予後が不良であることを認識して治療戦略を考慮する必要がある。最近の症例のOSの改善には後治療での分子標的治療薬の使用が寄与している可能性があり、今後の症例蓄積が必要である。

当院における大腸癌同時性肝転移の治療方針とその成績

近藤 宏佳、山口 茂樹、森田 洋平、康 祐大、鈴木 麻未、田代 浄、石井 利昌

埼玉医科大学国際医療センター

【目的】当院における大腸癌同時性肝転移の一次的、二次的肝切除の治療成績について検討する。【対象と方法】2007年4月から2013年3月までの当院での大腸癌同時性肝転移のうち、初診時根治的肝切除可能症例を対象とした。開腹による一次的肝切除症例15例と、腹腔鏡下に原発切除し二次的肝切除予定とした25例に分け、治療成績につき比較検討した。【結果】開腹一次的肝切除症例：男性11例、女性4例で平均年齢は64.7歳（45-83歳）。原発巣主占居部位は結腸13例、直腸2例。H因子はH1が12例、H2が3例。原発巣の病理組織学的所見は深達度pSM:1例、pMP:なし、pSS(A):12例、pSEorSI:2例、リンパ節転移pN0:6例、pN1:5例、pN2:4例。術後合併症は9例(60%)認め、内訳は創感染4例、膿瘍形成3例、胆汁瘻2例、術後イレウス2例（重複あり）であった。術後在院日数は12日（中央値：7-49日）。再発は8例（53.3%）認め、内訳は残肝7例、リンパ節1例、腹膜播種1例、肺1例（重複あり）。再発時期は～6か月：5例、7～12か月：2例、13から24か月：なし、25か月～：1例だった。二次的肝切除予定症例：男性13例、女性12例で平均年齢は68.9歳（52-83歳）。原発巣主占居部位は結腸14例、直腸11例。H因子はH1が23例、H2が2例。原発巣の病理組織学的所見は深達度pSM:なし、pMP:1例、pSS(A):18例、pSEorSI:6例、リンパ節転移pN0:8例、pN1:7例、pN2:10例。初回術後合併症は5例（20%）認め、縫合不全2例、創感染1例、イレウス1例、ポートサイトヘルニア陥頓1例。術後在院日数は7日（中央値：6-199日）。原発巣切除術後、肝切除を施行したのは17例（68%）。肝切除までの期間は平均77.7日（27-137日）、肝切除時の在院日数は7日（中央値：5-74日）、腸切除との合計在院日数は14日（中央値：12-84日）。肝切除後再発は9例（52.9%）認め、内訳は残肝6例、リンパ節3例、肺3例、局所1例、心膜1例（重複あり）。再発までの期間は～6か月：4例、7～12か月：4例、13から24か月：1例、25か月～：なしだった。残肝再発6例のうち2例は再切除施行し現在まで再発を認めていない。また8例は二次的肝切除術後、これまで再発を認めていない。5例（20%）は切除適応外となった。（肝転移巣の増加による切除適応外症例2例、増大は1例、多発肺転移出現1例、BSCへの移行症例1例）【結語】大腸癌同時性肝転移に対し腹腔鏡下大腸切除を先行させ二次的肝切除する方針は、術後合併症が少なくスムーズに肝切除へ移行でき、一次的肝切除と比べ肝切除後の再発率も劣らなかった。インターバル期間をおくことで、肝切除適応外症例に対する過剰な侵襲を避け、早期に化学療法を導入できる可能性が示唆された。

大腸癌同時性肝転移における完全腹腔鏡下肝切除例の検討

中川了輔、井上 雄志、大木 岳志、高橋 豊、小寺 由人、山本 雅一

東京女子医科大学消化器外科

【はじめに】同時性肝転移に対して原発巣と肝転移を同時切除するか二次的切除を行うか未だ一定の見解はない。近年、腹腔鏡手術の普及により大腸癌のみならず、肝切除に対しても、腹腔鏡手術が行われるようになってきた。今回われわれは、2009年10月～2013年2月までに当院で行った原発巣切除と肝転移巣を腹腔鏡下に同時切除した8例について短期成績を検討した。【方法】腹腔鏡下大腸切除は5ポートで行い、病変の局在により上腹部または左傍腹直筋に5cmの小切開を加えている。腹腔鏡下肝切除を行う際には、状況により1-2カ所ポートを追加して、原発巣の腸管切除の際に使用した同じ小切開創から肝切除標本を摘出している。【成績】男/女:6/2例で、平均年齢59歳（40-72歳）だった。原発巣の占居部位は虫垂：1例、横行結腸：1例、S状結腸：1例、直腸S状部：1例、上部直腸：3例、下部直腸：1例であり、原発巣術式は腹腔鏡下高位前方切除が5例、S状結腸切除が1例、横行結腸切除が1例、回盲部切除が1例だった。肝転移巣の占居部位は、S2：1例、S3：2例、S5：1例、S6：1例、S7：3例であり、肝転移はすべてH1であった。肝切除術式は、外側区域切除：3例、S5部分切除：1例、S6部分切除：1例、S7部分切除：3例であり、すべてR0切除が行われていた。大腸原発巣と肝転移巣の切除順序は、大腸切除先行例：6例、肝切除先行例：2例で、平均手術時間は305±56分だった。出血量は55±45gで、全例無輸血で手術を行い得た。病理組織学的検査は高分化腺癌：1例、中分化腺癌：7例であり、原発巣深達度はSS：4例、SE：2例、SI：1例（後腹膜）、A：1例で、肝転移巣の平均腫瘍径：21±6.6mmだった。術後合併症に関しては、Clavien-Dindo分類による合併症分類では、gradeIIIa：4例（断端肝膿瘍3例、腸閉塞1例、重複あり）、gradeI：5例あった。平均術後在院期間は13.6日間（8-28日間）で、術後補助化学療法は、希望されなかった1例を除き全例で化学療法が行った。観察期間は短い、再発症例が3例あり（肝転移1例、肺転移・リンパ節転移1例、多発肝肺転移1例）で全例が生存中であり、うち肝転移再発例は再度肝切除を行っており、腹腔内に癒着は軽度で安全に行い得た。【結語】大腸癌同時性肝転移に対する原発巣と肝転移8症例に対し、安全に腹腔鏡下に同時切除術が施行されていた。全例でR0が得られ術後在院期間も2週間程度で速やかに術後補助化学療法を導入出来ており、今後さらなる症例の蓄積をし検討を行ってきたい。

P1-05

新規抗癌剤は大腸癌肝転移例に対する肝術後化学療法として有用か？

小寺 由人、井上 雄志、金子 由香、有泉 俊一、片桐 聡、
山本 雅一

東京女子医科大学 消化器外科

P1-06

演題取り下げ

新規抗癌剤の登場以来、大腸癌肝転移症例に対する術前化学療法（NAC）の有用性の報告が散見されるようになった。一方で肝術後の補助療法としての位置づけは明らかでない。今回NAC時代の補助化学療法について検討した。（対象と方法）2005年1月から2011年6月に教室にて根治術施行した大腸癌肝転移症例で経過を追えた180例。異時性転移が103例（異時群）、同時性転移が77例（同時群）。術前・術後・術前後の化学療法の有無に於いて、その効果及び有用性を検討した。また術後の化学療法については、化療の内容による有効性等を詳細に検討した。（結果）NACは、異時性13例、同時群31例に対し施行されていた。術後補助療法は異時性例の81例（新規化療は14例）同時性例の67例（新規化療は17例）に施行されていた。異時性例ではNACの有無によって生存率に差は認めなかった。同時性例では、有意差は認めないものの、3年生存率75%（NAC）vs. 63%とNAC施行例に生存率延長の傾向を認めた。肝転移度別では異時群・同時群とも化療の有無で有意な差は認めなかったが、同時群でGradeCを除き術前化療例に生存率の延長を認める傾向にあった。術後及び術前後の化療においては、異時群・同時群に於いて生存率に有意な差は認めなかったが、術前後化療を施行した同時群GradeB症例では新規剤施行例に生存率の延長を認める傾向にあった。術後補助療法の内容別に検討しても、異時性例、同時性例いずれにおいても、術後補助療法は経口抗癌剤に比し新規抗癌剤による生存率の延長は認めなかった。NACの有無別に検討しても、新規抗癌剤の有用性はいずれの組み合わせでも認めなかった一方で、NAC未施行の同時性例においては、経口化療群と比較すると有意差を持って生存率の低下を認めた。（結語）大腸癌肝転移例に於いて新規抗癌剤の登場は化学療法の考え方を大きく変えたと考えられるが、NAC及び術後補助療法の施行の有無や、いかなる薬剤を使用するかは、肝転移再発の時期や肝転移程度を考慮する必要があると考えられた。本検討からはNACは同時性例のみ施行し肝術後補助療法は経口化療剤の選択が望ましいとの結論となった。ただし、新規化療例が少なく今後のさらなる症例の蓄積が必要ではある

5年生存した症例からみた大腸癌同時性肝転移における長期生存の臨床病理学的特徴

山崎 俊幸、岩谷 昭、横山 直行、大谷 哲也、登内 晶子、眞部 祥一、高橋 遼、八木 寛、小林 和明、桑原 史郎、片柳 憲雄

新潟市民病院 消化器外科

はじめに：大腸癌で肝転移をきたしても、切除可能であれば5生率40%前後といわれ、完治する症例も存在する。これまで種々の因子が解析されているが、当院の症例から導き出せる臨床因子を模索した。対象と方法：当院で大腸癌同時性肝転移に対して治療後5年生存を得た患者15例を対象とした。手術を含めた肝転移に対する治療内容と臨床病理学的項目を後ろ向きに検討した。結果：男性8例、女性7例で、年齢は48～81歳、平均65歳、癌取扱い規約でのH1が8例、H2が7例で、H3は0例であった。15例中13例で原発巣と同時に肝切除術を施行されたが、あとの2例は切除不能であり、原発巣手術後に肝動注療法を施行し、後日切除可能となった時点で肝切除術を施行されていた。術式は区域切除以上の系統切除が5例、部分切除が10例であった。最大径は10mm未満3例、10mm以上30mm未満4例、30mm以上40mm未満4例、40mm以上4例であった。転移個数は単発が9例、2個が3例、5個が2例、14個が1例であった。切除断端は5mm以上が6例、5mm未満が7例、0mm(断端陽性)が2例であった。肝切除術後の補助療法は抗癌剤内服のみが9例、新規抗癌剤(FOLFOX/FOLFIRI等)が2例、なしが2例であった。肝動注後に肝切除となった2例も肝切除前後を含めて長期にわたって肝動注以外の新規抗癌剤を使用していた。考察：5年生存した症例の中での多数例を長期生存の特徴とすれば、単発性で40mm未満であること、手術は断端の距離に拘らず陰性を確保した部分切除で、術後は内服での抗癌剤補助療法を追加することであった。肝動注と新規抗癌剤に関しては、前記条件に持ち込んでさらに予後向上をめざすための重要な戦略の1つとして期待できると思われた。

大腸癌同時性肝転移症例の治療成績

森 義之、飯野 弥、須藤 誠、柴 修吾、原 倫生、藤井 秀樹
山梨大学 医学部 消化器外科

【目的】オキサリプラチン登場以後の同時性(手術時)肝転移の治療成績を検討する。【治療方針】Pringle法(肝血流遮断法)を用いずに切除可能な症例のみ原発巣切除時に肝切除を施行。それ以外は、watch and waitとして半年間化学療法を施行後、切除可能であれば切除。肝切除術後は半年間、補助化学療法を施行。化学療法は基本的に大腸癌治療ガイドラインに沿うが、80歳以上の高齢者には、IRISを施行。【対象】2006年4月から2012年12月までに当科で切除した大腸癌480例中、手術時に肝転移を認めた62例。男女比36例:26例、平均年齢65.1歳、原発巣は結腸癌35例、直腸癌27例。肝転移のみは40例、肝転移を含む多臓器転移は22例。肝転移のみは、H1が20例、8例が同時肝切除、12例が化学療法で、うち3例が肝切除。H2が10例、全例化学療法で、うち2例が肝切除。H3が10例、全例化学療法で、うち2例が肝切除。【結果】肝転移のみの症例のMSTは、H1が38.2か月、H2が35.4か月、H3が17.4か月であり、各症例の間で予後に有意差を認めなかった。しかし、H1症例で、肝切除できた症例は肝切除しなかった症例に比べ有意に予後が良好であった。H1で肝切除した11例中5例に、H2、H3で肝切除した4例全例に再発を認めた(再発率60%)。肝転移のみの症例全体のMSTは28.4か月、多臓器転移の症例全体のMSTは18.3か月だが有意差は認めなかった。【考察】肝転移切除可能な症例は、高率に再発したが予後は良好であった。肝転移の程度、転移臓器数で予後に差はなく、肝切除が可能になった症例もあり、分子標的薬を含めた現在の化学療法は、治療効果が高く、肝切除術も補助療法とした集学的治療は有効な治療である。

大腸癌同時肝転移に対する治療法と予後の検討

丸山 昌伸、赤在 義浩、河本 洋伸、新田 泰樹、大原 利憲
岡山済生会総合病院外科

【目的】当科では大腸癌同時性肝転移に対して、原発病変切除と同時もしくは異時肝切除をおこなっている。近年大腸癌に対する新規化学療法の導入もあり肝転移治療の選択肢はひろがっている。当院での大腸癌同時性肝転移の治療成績を検討した。（対象）2004年9月から2012年12月までの同時性肝転移を有するStageIV大腸癌156例を対象とした。（結果）年齢中央値は65歳（36歳～93歳）。性別は男92例、女64例。占居部位は結腸癌91例、直腸癌65例。リンパ節転移はpN0 33例 pN1 54例 pN2 30例 pN3 20例 pNx19例であった。肝転移度はH1 56例 H2 60例 H3 40例であった。同時性肝外転移を肺40例 腹膜31例 遠隔リンパ節18例（重複あり）に認め。H1症例では19例（33.9%）、H2症例では25例（41.7%）、H3症例では27例（67.5%）に肝外転移病変を認めた。原発巣切除は136例（87.2%） 4例（2.6%）にバイパス術 16例（10.3%）に人工肛門増設術がおこなわれた。肝転移に対して、肝切除術が54例（35.9%）におこなわれた。H134例 H2 17例 H3 3例 同時肝切除が18例 異時肝切除が36例であった。異時肝切除前の化学療法施行例は7例であり、FOLFOX2例、経口5FU剤4例であった。肝転移非切除は101例で、非切除後化学療法を施行しえたものは67例であった。オキサリプラチン含レジメが45例 イリノテカン含レジメが35例で分子標的治療薬は15例に併用された。原発巣および肝切除を施行した54例のうち治癒的切除術が施行されたものは47例で、うち31例（66.0%）に経過中再発を認めた。再発部位は残肝19例、肺12例、腹膜3例、遠隔リンパ節3例、骨2例（重複あり）であり。再発病変に対し5例で肝再切除。4例で肺切除がおこなわれた。H1 H2 H3症例の肝切除率はそれぞれ H1 60.1%、H2 28.3%、H3 7.5%であり、R0肝転移切除術を施行しえた症例では3年累積生存率H1 69%、H2 28%、5年累積生存率はH1 64%、H2 0%であった。（結語）H2症例では長期予後が不良であるが H1症例では比較的良好な予後が得られた。今後同時性肝転移症例の予後改善にはH2症例に対する治療戦略の検討が重要と考えられた。

当科における大腸癌同時性肝転移症例の治療成績

竹下 恵美子、鮫島 伸一、多賀谷 信美、吉羽 秀麿、
奥山 隆、菅又 嘉剛、瀧瀬 真一郎、齋藤 一幸、牧野 奈々、
竹上 正之、久保田 和、大矢 雅敏
獨協医科大学越谷病院 外科

【目的】当科における大腸癌同時性肝転移症例の治療成績について検討する。【方法】2010年4月から2012年12月までの当科における大腸癌同時性肝転移症例について検討した。【成績】対象期間の当科における大腸癌初発手術症例442例中の同時性肝転移症例割合は11.3%。年齢の中央値は70歳（37-83歳）。性別は男性37例、女性13例。原発部位は、右側結腸35例、直腸15例。転移様式は、肝単独転移24例、複数臓器転移26例（肝肺転移12例、その他14例）。治療内容は、原発巣のみ切除17例、同時切除2例、異時切除9例、非切除22例。同時切除2例は術後に残肝再発あり。1例は再切除にて現在無再発生存中、1例は複数臓器再発にて全身化学療法へ移行し現在はBest supportive care (BSC)中である。異時切除9例中4例で残肝再発あり、内2例は再切除施行。周術期の化学療法に関しては、2例で術前化学療法を施行し、2例は肝切除後に化学療法を施行した。肝転移巣非切除39例のうち、全身化学療法は26例に施行されており、1次治療としてmFOLFOX療法9例、BV/mFOLFOX療法8例、Cmab/mFOLFOX6療法2例、XELOX療法3例、FOLFIRI療法2例、TS1単独療法が2例で行われていた。BSCは11例であった。治療内容別の予後は、生存期間中央値で原発巣のみ切除10.5か月、同時切除22か月、異時切除25か月、非切除16か月であった。

P1-11

異時性肝転移の治療戦略

佐伯 泰慎、山田 一隆、緒方 俊二、田中 正文、福永 光子、佐藤 太一、野口 忠昭、辻 順行、久野 三朗、中村 寧、村田 隆二、深見 賢作、入江 朋子、高野 正博
大腸肛門病センター 高野病院 外科

【背景・目的】大腸癌の肝転移再発は7.1%と初回再発部位としては、最も頻度の高い再発である。最近では新規抗がん剤の出現により再発を認めても長期の生存が期待できるようになってきた。しかし根治が得られなければ無再発生存の可能性はない。予後改善が期待できる異時性肝転移症例や治療方法を明らかにすることを目的とし、今回異時性肝転移症例をretrospectiveに解析し治療成績と今後の治療方針について検討した。【対象・方法】2000年から2011年に当院で根治術が施行された同時性肝転移を除く1004例のうち初回再発部位に肝転移を認めた43例を対象とした。予後を求め、臨牀病理学的因子から手術可能因子・予後因子を検討した。【結果】(1) 概要:初回手術時の臨牀病理学的因子:平均年齢57.6歳、男:女=74:26。部位は結腸:直腸=56:44。組織型はtub1:tub2:por/muc等=30:53:17。stage1:2:3:4=5:28:63:5であった。再発時臨牀病理学的所見:肝転移出現日数は409日、転移臓器数は1臓器(肝転移のみ):2臓器:3臓器=56:40:5、CEAは52%で上昇、H1:H2:H3=77:19:5、肝転移GradeはgradeA:B:C=30:9:60治療法は根治手術:姑息治療=53:47であった。再発後5年生存率は47%であった。(2) 全体での予後因子:初回手術時病理所見・再発時臨牀病理学所見で単変量解析で因子として初回手術時ly, 初回手術時リンパ節転移,再発時CEA,H stage,H grade,再発時治療内容が抽出されたが,多変量解析では,再発時CEA,H stage, 初回手術時lyが予後因子として抽出されたが,再発時治療内容は抽出されなかった。(3) 異時性肝転移手術可能因子:初回手術時病理所見・再発時臨牀病理学所見で単変量解析で因子として初回手術時v,再発時CEA,H grade,再発臓器数が抽出されたが,多変量解析では初回手術時v,H gradeが手術可能因子として抽出された。(4) 異時性肝転移根治手術後の予後因子:根治手術後の5年生存率は70%であった。初回手術時病理所見・再発時臨牀病理学所見で単変量解析で因子として初回手術時リンパ節転移,再発後補助化学療法が抽出されたが,多変量解析では再発後補助化学療法のみが予後改善因子として抽出された。(5) 異時性肝転移姑息治療の予後因子:姑息治療の5年生存率は22%であった。初回手術時病理所見・再発時臨牀病理学所見で単変量解析で因子として初回手術時ly,再発時CEA,再発後治療内容が抽出されたが,多変量解析では再発後治療内容(化学療法)のみが予後改善因子として抽出された。【考察】異時性肝転移に関しても根治手術が可能であれば長期予後が期待でき,術後は補助化学療法を積極的に行い再再発を予防する必要がある。また姑息治療を第1選択となった場合でもconversion therapyを視野において化学療法を積極的に行う必要があると考えられた。

P1-12

当教室における大腸癌肝転移の予後規定因子の検討

諸橋 一、島田 拓、三浦 卓也、坂本 義之、小山 基、村田 暁彦、袴田 健一
弘前大学消化器外科

【目的】進行大腸癌に対する化学療法の発展により、肝転移に対する肝切除と非外科的治療の位置づけは大きく変化している。今回、肝転移に対する治療方法とその成績を予後規定因子を中心にretrospectiveに評価し、肝切除のタイミング・手術適応などの治療戦略を検討した。【対象と方法】2000-2013年に当教室で経験した大腸癌手術例1511例のうち肝転移281例を対象とした。1) 肝以外の転移がない115例に対する治療内容と成績を検討した。2) 背景因子(性別・年齢・原発部位・肉眼型・腫瘍径・組織型・深達度・脈管侵襲・リンパ節転移・同時性/異時性・CEA・肝転移個数・肝転移最大径・H1-3・Grade・肝切除の有無・肝切除術式・術前化学療法の有無)と生存期間の解析から予後規定因子を検討した。【結果】1) 肝単独転移115例のうち肝切除は61例(53%)、非外科療法は54例(47%)に行われた。肝切除の3年生存率は82%、5年生存率は68%で、非外科療法(化学療法土局所療法)の3生率は16%、5生率は4%。肝転移出現時に切除可能例は63例(55%)で、そのうち51例(81%)に肝切除が行われ、切除可能症例の3生率は81%、5生率は71%と良好であった。肝転移出現時に切除不能例は52例(45%)で、3生率は19%、5生率は0%と予後不良であるが、化学療法により切除可能となったconversion therapyは10例(19%)であり、10例中4例は追跡期間が短いものの無再発生存中であり長期予後が期待される。2) 単変量解析でN0+1/2+3、原発腫瘍径5cm以下/以上、組織型、H1-3、肝転移Grade、肝転移個数4以下/5以上、肝切除の有無が有意な因子で、多変量解析では原発巣腫瘍径、肝切除の有無、肝転移Gradeが有意な予後規定因子であった。【結語】最も予後を改善する治療は肝切除であることが確認できた。肝転移出現時に切除不能例でも奏効率の高い分子標的療法を選択して、肝切除の可能性を図り、手術のタイミングを失わないように大腸外科医・肝臓外科医・腫瘍内科医の連携を推進する必要がある。

大腸癌肝転移例の治療方針

下林 孝好、稲次 直樹、吉川 周作、増田 勉、内田 秀樹、
久下 博之、横谷 倫世、山岡 健太郎、稲垣 水美、
横尾 貴史

健生会 土庫病院 奈良大腸肛門病センター

【はじめに】当院の大腸癌肝転移例の治療方針について、2005年以前は5-FU肝動注を主とする術後補助化学療法、2006年以降はFOLFOX療法による術後補助化学療法を行っている。また2009年以降は術前化学療法が可能であればFOLOX療法を行い、術後にFOLFOX/FOLFRI療法を追加している。【対象と方法】2000年1月から2007年12月までに肝切除術を施行した大腸癌肝転移症例26例に対し、診療録よりレトロスペクティブに検討した。【結果】年齢は40-72才（中央値63才）、男性17例、女性9例であった。原発巣は盲腸1例、上行結腸1例、下行結腸1例、S状結腸6例、直腸17例（RS10例、Ra4例、Rb3例）であった。原発巣と同時切除したものは13例、異時性肝転移をきたし切除したものが13例で、原発巣切除から転移巣切除までの期間は51-1633日（中央値611日）で、5年生存率は26.9%であった。術後補助化学療法別の5年生存率について、経口5-FU系抗腫剤内服群（7例）は14%（生存期間中央値1043日）、5-FU静脈内投与群（3例）は33%（生存期間中央値1331日）、5-FU肝動注療法群（4例）は0%（生存期間中央値530日）、FOLFOX療法群（9例）は44.4%（生存期間中央値1732日）であった。【まとめ】大腸癌肝転移例の治療方針として、切除に加えFOLFOX/FOLFRIの併用により予後の改善が示唆されたが、今後の症例の集積が必要であり、より効果が期待される治療法の確立が期待される。

大腸癌転移による閉塞性黄疸例に対する化学療法の経験

尾形 英生、上野 望、勝又 大輔、山口 悟、加藤 広行
獨協医科大学 第一外科

【はじめに】黄疸を併発した進行大腸癌患者の予後は一般的に極めて不良であり、化学療法も困難であることが多い。今回我々は、大腸癌同時性多発肝転移および腹膜転移により閉塞性黄疸を呈していた症例に対し、内視鏡的減黄処置後に化学療法を施行し、病勢をコントロールすることができた2例を経験したので報告する。【症例1】初診時72歳、女性。下血、下腹部痛の精査で直腸癌と診断。多発肝転移および腹膜転移（臍頭部、脾、右側腹部など）により閉塞性黄疸（T-B/D-B 5.3/4.1 U/l）を来していた。内視鏡的減黄処置後に回腸ループストマを造設し化学療法を導入した。これまでmFOLFOX6 + Bevacizumab、FOLFIRI + Bevacizumab、FOLFIRI + Panitumumab療法を施行し、手術から21カ月時点で生存中である。【症例2】初診時56歳、男性。黄疸、全身倦怠感、腹水貯留の精査で下行結腸癌と診断。多発肝転移による上部胆管狭窄により閉塞性黄疸（T-B/D-B 26.5/20.0 U/l）を来していた。内視鏡的減黄処置後に原発巣の切除を予定していたが、後腹膜への浸潤が強固で原発巣切除は困難であり、横行結腸ループストマを造設した。多発肺転移を認め、気道出血のリスクからBevacizumab使用は不相当と判断した。肝転移巣の針生検でKRAS遺伝子は野生型であり、mFOLFOX6 + Cetuximab療法を開始した。その後、FOLFIRI + Panitumumab療法、多発脳転移に対し全脳照射を行い、手術から10カ月で原病死した。【まとめ】黄疸を併発した進行大腸癌患者の予後は対症療法のみでは1カ月程度とされている。黄疸がびまん性の肝転移で生じている場合は減黄処置ができないが、本症例のように閉塞性黄疸例では減黄処置後に化学療法が可能となる場合がある。従来のcytotoxicな化学療法薬に加え、本症例のように分子標的薬を併用することで生存期間の延長が期待できると考えられた。

大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略

筒井 敦子、中村 隆俊、三浦 啓寿、山梨 高広、小倉 直人、
内藤 正規、佐藤 武郎、渡邊 昌彦
北里大学医学部外科学

<はじめに>多剤併用化学療法と分子標的薬の出現により、切除不能進行・再発大腸癌に対する治療は大きく変化した。大腸癌肝転移治療は、切除が長期生存を望める唯一の治療法であり、化学療法単独のみでは、一定の効果が得られても生存に有意な延長は認められない。近年、切除不能大腸癌肝転移に対して化学療法を施行し、腫瘍縮小効果を得て手術を行う conversion therapy が注目されている。<目的>同時性肝転移症例を検討し、FOLFOX 療法が可能となった2005年4月前後の治療について、また同時、異時肝切除について当院の肝転移に対する治療方針の妥当性を明らかにする。<対象>2002年4月～2005年3月までの大腸癌手術症例790例のうち、同時性肝転移を有する54例(前期群)と2005年4月～2012年5月までの大腸癌症例1964例のうち、同時性肝転移を有する146例(後期群)を対象とした。<結果>前期群は平均年齢66.9歳、男女比は30:24。肝転移GradeはA:B:C=9:2:43。後期群は平均年齢65.0歳、男女比は85:61。肝転移GradeはA:B:C=26:17:103であった。前期群では7例に対して肝切除を施行し、同時切除は4例、異時切除は3例に施行した。異時切除は、切除前に5-FUを用いた肝動注療法を2例、CPT-11を用いた全身化学療法を1例に施行した。後期群では24例に対して肝切除を施行し、同時切除は12例、異時切除は12例に施行した。同時切除群ではmFOLFOX6+ Bevacizumab を3例に、mFOLFOX6 を1例に施行後に原発巣切除および肝切除を施行した。異時切除群では、FOLFIRI を1例、mFOLFOX6 を4例、mFOLFOX+ Bevacizumab を1例、IRIS2例(原発巣が直腸であり、放射線療法を併用した)を肝切除前に行った。同時切除、異時切除共に化学療法導入前後で、全生存率に明らかな有意差は認めなかった。非切除群は、化学療法導入群で有意に全生存率が向上した。また同時切除 vs 異時切除では全生存率に明らかな有意差を認めなかったが、切除(同時、異時) vs 非切除では切除群で有意に全生存率が向上した。<まとめ>大腸癌同時性肝転移において、肝切除前後の化学療法において全生存率の向上は認めなかった。しかし、同時、異時に関わらず肝切除を行うことは、生存率の向上につながるため、切除可能な肝転移は積極的な切除が有効であると考えられた。また切除不能である肝転移に対しても、化学療法を行うことで、根治切除へ移行する Conversion therapy が肝転移の有効な治療戦略となる可能性が示唆された。

大腸癌肝転移に対する集学的治療の考察

仁田 淳、高西 喜重郎、森田 泰弘、宅間 邦雄、小坂 至、
大塚 英男
東京都立多摩総合医療センター 外科

【目的】大腸癌肝転移に対する肝切除と化学療法の役割について検討する。【対象と方法】大腸癌肝転移肝切除205例を検討対象とした。検討項目は肝転移Grade、化学療法、生存率(OS)、無再発生存率(DFS)である。周術期化学療法とは肝切除前後で何らかの化学療法を行った症例とした。【成績】肝転移Grade別に見た周術期化学療法の有無別5OSはGrade A(55%:38%)、B(40%:33%)、C(11%:8%)であった。また、3DFSはGrade A(33%:39%)、B(32%:0% p<0.05)、C(7%:0% p<0.01)であった。同時性肝転移に限って検討すると、3DFSはGrade A(35%:44%)、B(31%:0% p<0.01)、C(7%:0% p<0.001)であった。Grade BC例への肝切除前化学療法29例の奏効率別(PR以上(n=10):SD以下(n=19))3DFSは(21%:7% p<0.05)であり、その他、転移時期と肝外転移が予後因子であった(p<0.001)。Grade B、C例のうち、切除不能例(残肝容積、肝外転移あり)への術前化学療法が奏効し切除可能となった21肝切除例の5OSは26%、DFSは12ヶ月であった。【結論】すべての肝転移Gradeにおいて周術期化学療法によるOS改善効果は未確認であった。肝転移Grade Aでは同時性であっても周術期化学療法による予後改善効果を認めず肝切除が第一選択と考えている。Grade B、Cは予後不良であるが周術期化学療法によりDFSの改善が認められ、化学療法反応性は予後因子として重要であることから化学療法を第一選択とし Patient selection の観点から再評価すべきである。また、切除不能例でも化学療法が奏効し切除可能となった症例は長期予後も期待されるため積極的な肝切除を考慮するが、症例によっては早期の再発を来すことから転移時期、肝外転移などの予後因子を考慮し、肝切除と化学療法を組み合わせ集学的治療を計画する必要がある。

原発巣切除が可能であった大腸癌同時性肝転移(H2,H3)症例の予後について

椿 昌裕、尾本 和、神代 祐至、西蔭 徹郎、加藤 修志、兼信 正明、加藤 奨一
友愛記念病院 外科

目的：大腸癌同時性肝転移症例（H2,H3）に対する化学療法施行例の予後を検討する。対象と方法：対象は2008年11月から2012年までに当科で治療された大腸癌同時性肝転移症例中、H2,H3と診断され、原発巣切除前、あるいは切除後に化学療法が施行され、原発巣切除が可能であった17例である。これら症例の生存期間から化学療法の成績を検討した。結果：対象症例の内訳は男性9例、女性8例、平均年齢64.6歳。癌の占拠部位は盲腸1例、上行結腸3例、横行結腸2例、S状結腸6例、Rsを含む直腸癌5例。肝転移程度ではH2 3例、H3 14例。施行された手術術式は回盲部切除1例、右半結腸切除3例、横行結腸切除2例、S状結腸切除6例、前方切除2例、低位前方切除3例。原発巣切除前に化学療法を施行した症例は4例で、原発巣切除後に化学療法を施行した症例は13例。First lineとして選択された化学療法は原発巣切除前化学療法症例4例では全例mFOLFOX6、原発巣切除後化学療法施行例ではBV(bevacizumab)+mFOLFOX6 12例、BV+FOLFIRI 1例であった。予後：術前化学療法施行4例中3例が生存中で、原発巣切除後の平均生存期間は28ヶ月、術後化学療法施行13例中5例が生存中で、術後平均生存期間は14.6ヶ月、死亡例8例の術後平均生存期間は19ヶ月であった。結語：今回の検討では原発巣切除前化学療法施行例の予後が原発巣切除後化学療法施行例より良好であったが、原発巣切除後化学療法施行例のsecond line、third line治療方法がまちまちであり、また化学療法施行後肝転移切除例が1例であったことが予後不良の要因と思われた。

当院における大腸癌肝転移に対する肝切除術施行症例の検討

阿辻 清人、井川 理、武内 瑛子、水谷 融、田中 善啓、坂木 桃子、藤堂 桃子、中村 吉隆、松村 博臣、柿原 直樹、藤 信明、藤井 宏二、谷口 弘毅
京都第二赤十字病院 外科

[はじめに] 近年、化学療法の進展とともに進行再発大腸癌の治療成績は著しく向上し、なかでも大腸癌肝転移症例の予後は格段に延長した。しかしながら化学療法の有無にかかわらず、完全寛解に至る症例は切除例に限られており、また再々発や再再再発に対する切除によって長期生存が得られる症例の報告もみられる。そこで当院における大腸癌肝転移症例に対する肝切除術施行症例について臨床病理学的特徴および治療方法についてretrospectiveに検討した。[結果] 最近5年間の大腸癌肝転移に対する肝切除術施行症例は31症例あり、女性が17症例、男性が14症例、平均年齢は68.3才であった。また同時性肝転移が10症例、異時性肝転移が21症例であり術前化学療法は前者が4症例、後者は11症例に施行されていた。肝切除術は部分切除15症例、亜区域切除5症例、区域切除8症例、葉切除3症例であった。これらの手術の切除病変数はすべて中央値が1で肝切除術式による差は認めなかった。しかしこれらの手術の病変サイズは中央値がそれぞれ1.65cm、4cm、3cm、11cmで部分切除術症例は病変が小さく、逆に葉切除術症例は病変が有意に大きかった。また超高齢患者で術後呼吸不全を合併した症例を除けば術後合併症は少なく、在院日数の中央値は15日と肝切除術の認容性が示された。60歳代の男性でS状結腸癌の肺転移、肝転移に対し肺切除術2回と肝部分切除術4回施行され、初回手術から10年目の現在生存中の症例もみられ肝切除術は肝転移に対する非常に有効な治療と考える。また近年の分子標的薬を含めた化学療法の著しい進歩により切除不能な大腸癌高度肝転移症例に対し術前化学療法を積極的に導入し奏功例に手術を行なう症例もみられるようになった。[まとめ] 大腸癌肝転移に対する肝切除症例について検討した。術式は個数より大きさによって決められることが多かった。また化学療法は患者の年齢、PSにより様々なレジメンが選択されていたが、近年は分子標的薬の併用が増えていた。肝切除例の予後についても検討する。

大腸癌同時性肝転移に対する治療指針

富沢 賢治、北嶋 俊寛、花岡 裕、戸田 重夫、森山 仁、
 的場 周一郎、黒柳 洋弥
 虎の門病院消化器外科

【目的】大腸癌肝転移に対する治療指針としては、肝切除術が最も治療成績を向上させることから、肝切除術は治療の原則となっている。しかしながら切除後の残肝再発あるいは肝外再発は依然高率であり、化学療法への適応や種類、切除への至適期間についていまだ確立されていないのが現状である。当科での大腸癌同時性肝転移に対する治療指針は肝転移の切除可能、不能にかかわらず大腸癌原発巣切除をまず行う。肝転移切除可能症例に対しては同時性切除あるいは異時性切除を施行している。異時性切除が妥当と判断した症例には原則的にFOLFOX療法＋分子標的治療薬を施行したのちに肝切除を施行する。また切除不能肝転移症例に対してもFOLFOX＋分子標的治療薬によるConversion therapy施行後に肝切除を施行している。新規抗癌剤導入以降の当院における大腸癌同時性肝転移に対する異時性切除の治療成績を検討する。【対象】新規抗癌剤を導入した2006年から2013年に大腸癌肝転移切除を行った86例のうち異時性切除を施行した症例は21例であった。このうち術前化学療法を施行した15例について検討する。【結果】男性9例、女性6例で初回手術時の年齢の平均値は61歳であった。原発巣切除時H3例が7例、H2が7例、H1が1例であった。化学療法施行前の転移個数の中央値は2個、施行後は1.5個、化学療法施行前の腫瘍最大径の中央値は45mmで、施行後は37mmで腫瘍縮小率は31%であった。化学療法投与の中央値は5コースで投薬内容はFOLFOX単剤が5例、FOLFOX＋Bevが7例、XELOX＋Bevが2例、FOLFOX＋Cetが1例であった。有害事象により予定治療中止例は1例（5-FUによる皮膚障害G2）のみであった。術中にblue liverの所見を2例に認め、手術時間の中央値は180分、出血量は570mlで、術後在院日数は15日であった。残肝再発を6例(40%)に認めたが、6例ともに再肝切除可能であった。肝以外の再発を5例に認め、内訳として肺2例、縦隔リンパ節2例、肝門部リンパ節1例、膈断端1例であった。【結語】新規抗癌剤を肝切除術前に導入しても、有害事象の発現率、周術期合併リスクも比較的軽度であり長期成績に寄与する可能性が示唆された。

大腸癌肝転移に対する当院の集学的治療

木川 岳、水上 博喜、梅本 岳宏、松原 猛人、北村 陽平、
 横溝 和晃、桜庭 一馬、坂田 真希子、新村 一樹、
 原田 芳邦、喜島 一博、若林 哲司、斎藤 充生、根本 洋、
 田中 淳一
 昭和大学藤が丘病院 消化器一般外科

【背景】大腸癌肝転移に対する治療方針は肝切除を標準治療と考えている。肝限局の転移で切除不能または切除困難の症例に対しては、化学療法を選択することが多い。それは、大腸癌の化学療法の治療成績が、近年飛躍的に進歩して、奏効例では予後の改善が大きく見込めるようになったためである。肝限局の切除不能、困難大腸癌肝転移の奏効例にはConversion症例が増加して、さらなる予後の改善が期待されている。当院では大腸癌肝転移に化学療法を施行した症例で、R0切除が見込める場合は肝切除を行っている。大腸癌肝転移のConversion症例を中心に、肝切除症例と化学療法症例を検証した。【対象】2007年6月～2012年12月まで当院で化学療法を施行した152例で、肝限局の転移は30例だった。同時期の肝切除例は35例で、術前に化学療法が施行されたConversion症例は8例だった。【結果】Conversion症例に施行された化学療法のレジメンは、mFOLFOX6＋Bevacizumab 5例、CapeOX＋Bevacizumab 1例、mFOLFOX6＋Cetuximab 1例、FOLFIRI＋Panitumumab 1例だった。化学療法施行期間は、長期になった1例を除いて6サイクルから18サイクルだった。R0切除が5例、R1切除が3例で、R0切除の1例とR1切除の2例が肝切除後6カ月以内に再発を認めている。肝切除単独では6カ月以内の再発例は8.6%だったので、Conversion症例は再発率が高かった。【考察】Conversion症例においては、肝切除単独の症例と比較して予後について同等とする報告がある。しかし当院の短中期的予後ではConversion症例が予後不良であり、化学療法の期間が長い症例が比較的多かったことから、高度に進行した症例では、さらなる集学的治療の改良が求められる。化学療法が短期間に奏効したConversion症例は良好な予後が見込まれる。

P1-21

予後からみた大腸癌肝転移例に対する治療方針の検討

川崎 誠康、今川 敦夫、亀山 雅男
ベルランド総合病院外科

【目的】肝臓に初回再発した症例および同時性転移症例において、予後改善に貢献する治療方法をさぐる。【対象】当科で経験した大腸癌730例(2005-2011年)中、CuraA術後肝臓に再発を来した「再発例」26例(StageI:2,II:4,IIIa:11,IIIb:9)、および同時肝転移を有するStageIVの101例:「H1」36例、「H2」29例、「H3」36例、の4群。平均観察期間680日、年齢67.4歳(33-88)、男:女=86:41、結腸:直腸=78:49。【方法】1.各カテゴリーの肝切除状況と再発および予後、2.薬物療法の種類・施行期間、について検討。【結果1:肝切除状況と再発・予後】「再発例」:治療は肝切17例(切除のみ6例、切除+薬物11例)、薬物のみ5例で、切除例のうち10例に再発(肝6例、肺1など)を認めた。再発確認後の3生率は58.5%であった。「H1」:肝切22例(同時肝切15例、2期的切除7例)、薬物のみ11例で、肝切例は14例に再発(肝8、肺6など)を認めた。3生率は全体で37.3%、同時肝切50.9% vs 2期的切除85.7%($p=0.19$)であった。「H2」:肝切6例で全例2期的切除を施行。薬物のみ8例。全体の3生率33.5%で、切除後再発5例(肝4 肺1)であるが、肝切例は全例3年生生存を認めた。「H3」:肝切4例(同時肝切3例、2期的切除1例)は切除後全例に残肝再発を認め3生率は25%、薬物のみ19例であった。全体の3生率5.2%。症例全体では肝切49例中67.3%に再発を認め、臓器は残肝が66.7%と最も多かった。またStageIV症例における3生率で、同時肝切47.8% vs 2期的切除79.6%($p=0.05$)と有意差傾向を認めた。【結果2:薬物療法の現状】薬物療法は89例に施行し、肝切49例中の11例にNac(OXベース5例、肝動注4例など)を施行した。Nac期間を除いた各薬物使用次数別症例数と使用薬物種類はfirst line:88例(OX47.7%,動注17%)、second line:42例(IRI45.2%,OX38%)、third line:22例(抗EGFR抗体40.9%,IRI27.3%)であった。Nac期間を除く薬種別の平均使用期間はOX:162日、IRI:173日、抗EGFR抗体:194日、動注(5FU):261日であった。【結語】2期的肝切除術は、より予後を改善する傾向を認めた。薬物療法は様々な投与方法が模索されており、現時点で一定の方針は示せなかった。ただ、肝転移にtargetを絞った治療戦略としては残肝再発が多く、また長期に使用可能であることから、肝動注の有用性が示唆された。

P1-22

大腸癌危機的肝転移に対する肝動注化学療法

矢野 有紀、吉松 和彦、横溝 肇、藤本 崇司、松本 敦夫、中山 真緒、岡山 幸代、加藤 博之、成高 義彦
東京女子医科大学東医療センター

【目的】標準療法に不応で、肝転移が予後を規定するような症例や標準治療が施行できない肝機能障害を伴う肝転移症例(危機的肝転移症例)に対し、肝動注化学療法(HAI)を施行してきた。今回、そのような大腸癌危機的肝転移に対して施行したHAIの有用性につき検討した。

【方法】対象は肝転移が危機的と判断し、HAIを施行した7例で、肝機能障害による標準療法不可能症例が2例、標準療法不応が5例であった。HAIは5FU 1000mg/m²/5時間を毎週投与、6例にcetuximabを併用した。

【成績】年齢は63(49-76)歳、男女比は男性1例、女性6例。PSは0:1例、1:2例、2:3例、3:1例で、5例に黄疸、5例に肝外転移を認めた。胆管炎による発熱、腹痛など有症状の5例中4例に改善がみられ、PSは4例が改善、3例は不変であった。血液検査所見はALP、総ビリルビン、CEAの低下を認め、抗腫瘍効果は評価可能4例のうちSD3例PD1例であった。HAI開始後の生存期間は6.9ヶ月、化学療法開始からの生存期間は16.4ヶ月であった。死因は肝転移悪化が5例、肝外転移の悪化が2例で、死因別のHAI開始後の生存期間は肝転移悪化9.5ヶ月、肝外転移の悪化1.5ヶ月と肝転移の悪化が死因の症例の予後は比較的良好であった。HAIによると思われる有害事象は認めなかった。

【結論】肝転移が危機的な状況でHAIを施行し、比較的長期の生存が得られた。有害事象も軽微で症状の緩和も得られ、HAIは大腸癌の危機的な肝転移における有用な方法と考える。

当センターにおける大腸癌同時性肝転移に対する治療成績

川村 純一郎、中川 淳、住田 公亮、本庄 真彦、
尾川 諒太郎、木田 裕也、川添 准矢、矢澤 武史、
山本 道広、原田 英樹、山本 秀和、財間 正純
滋賀県立成人病センター 外科

【目的】近年、多様化する化学療法 Regimen や Conversion 症例の増加などにより、肝転移症例を含む進行再発大腸癌に対する治療成績の向上が報告されているが、肝切除を含めた集学的な治療体系については一定の見解が得られておらず、治療選択は各施設にゆだねられているのが現状である。今回、当センターにおける同時性肝転移症例に対する治療の現状とそれらの治療成績を報告し、肝切除適応を含めた適切な治療選択の可能性についての検討を行う。【対象と方法】当センターでは、切除可能肝転移症例に対しては切除を原則としている。同時性肝転移症例に対しては、個々の症例に応じて一期・二期的切除を行っている。2003-2012年に当センターにおける大腸癌同時性肝転移症例100例中、肝転移症例に対して無治療経過観察だった症例および局所凝固療法のみが行われた症例6例を除く、計94症例を対象として治療方法および治療成績の検討を行った。【結果】当初より切除可能と判断された症例が36例(38例)、切除不能と判断し全身化学療法を導入した症例が58例(62%)であった。切除可能と判断された36症例のうち、5症例(14%)は術前化学療法の後、肝切除が施行され、22症例(61%)で一期的切除、9症例(25%)で二期的切除が行われた。切除不能と判断し全身化学療法を導入した症例58例中、14例(24%)は化学療法後に切除可能となり肝切除が行われた。最終的に肝切除を行った55例中、R0切除が行われた症例が39例(71%)、R1切除が10例(18%)、R2切除が6例(11%)であった。Conversion症例14例においては、R0切除7例、R1切除7例であった。非切除症例は39例に認め、一期的切除症例、二期的切除症例、Conversion症例のいずれと比較しても、治療成績は悪い傾向があった。【考察】当センターでの大腸癌同時性肝転移例に対する治療の現状を報告した。非切除症例が明らかに予後不良であることはいうまでもないが、切除可能症例に対して積極的に切除を行う治療方針により良好な結果を得られており、切除可能症例に対して積極的に切除を行う当センター治療方針は現段階では妥当であると考えられた。

肝転移症例の治療成績（新規抗癌剤治療導入後）

田中 荘一、尾田 典隆、川上 和彦、中井 勝彦、木村 浩三、
野中 雅彦、長嶋 康雄、相川 佳子、田島 雄介、松田 保秀
松田病院

新規抗癌剤が日常診療で用いられるようになり、術前に抗癌剤治療を施行（NAC）したり、切除不能例では原発巣切除を切除せずに抗癌剤治療を施行したりするなど、肝転移を有する大腸癌の治療方法にも変化がみられている。単科施設における治療内容と成績を調査し、問題点を明らかにした。対象：2005年から2012年末までにBSCを含む治療を行った肝転移例。方法：Retrospective study。1)肝転移に対して主治療法を、A手術（含む各種抗癌剤治療）、B新規抗癌剤（L-OHPまたはCPT-11）、C BSC（含む、内服抗癌剤治療）に分け、予後解析を行った。サブ解析として、2)-1手術症例を対象に肝切除前に新規抗癌剤付加したNAC群と非NAC群、2)-2肝切除後に新規抗癌剤を付加したAdj群と非Adj群に分けて予後を比較した。3)肝以外にも転移巣を有した症例では原発巣切除の有無で予後を比較した。異時性肝転移では肝転移確認日を予後解析の起点日とした。結果：治療内容が不詳であった3例を除いた、77例が解析対象となった（同時性/異時性：50/27例）。全体の5年累積生存率は27.3%で性差を認めなかった（男性/女性：46/31例）。1)主治療法別の5年生存率はA、B、Cの順に、68.0%（n=22）、11.9%（n=33）、0%（n=20）であった（p=0.0001）。2)-1肝切除例を対象とした、NAC群、非NAC群の3年累積生存率は順に、70.0%（n=10）、80.0%（n=12）であった（n=0.27）。2)-2肝切除後のAdj群、非Adj群の3年累積生存率は順に、88.9%（n=10）、72.9%（n=10）であった（p=0.76）。3)肝以外にも転移を有した症例は38例で、原発巣切除あり、なしの2年生存率は順に、32.5%（n=29）、15.6%（n=9）であった（p=0.32）。考察：新規抗癌剤導入以前からの報告と同様に、肝切除例の予後は良好であった。肝切除例では新規抗癌剤による予後の上乗せ効果は現時点では明らかではなかった。肝外にも転移を有する症例では原発巣切除は予後改善には寄与しなかった。結語：肝転移に対する治療法（手術、新規抗癌剤、経口抗癌剤、分子標的薬、BSC）の選択肢が増え、その組み合わせとタイミングは腫瘍因子、患者因子を考慮して主に担当医師の経験で構築されるため複雑であった。肝転移に対する各治療法の効果を明らかにするには明確なストラテジーとプロスペクティブなデータ収集が必要であろう。

P1-25

大腸癌同時性切除可能肝転移症例に対する肝切除周術期化学療法の有効性について

伊藤 博士、小西 博貴、森村 玲、村山 康利、小松 周平、塩崎 敦、栗生 宜明、生駒 久視、窪田 健、中西 正芳、市川 大輔、藤原 育、岡本 和真、阪倉 長平、大辻 英吾
京都府立医科大学 消化器外科

【はじめに】大腸癌は世界で最も罹患数、死亡数の多い癌の一つであり、その転移臓器として最も多いのは肝臓であることはよく知られている。切除可能大腸癌肝転移は積極的な切除が推奨されるが、その一方で残肝再発がしばしば認められる。Nordlingerらは切除可能肝転移に対して周術期化学療法を行うことにより、無再発生存期間が延長することを報告した。当科でも切除可能大腸癌同時性肝転移症例に対して周術期化学療法を導入した。我々の行っている肝切除周術期化学療法について報告する。【対象】2009年4月より2012年9月までに同時性に切除可能肝転移を認めた大腸癌症例20例（男性9例、女性11例）を前向きに症例集積し、肝切除を拒否した女性2例は解析から除外した。年齢中央値は63歳(33-80)であった。【方法】原発巣を切除した後に化学療法(mFOLFOX6 or XELOX + bevacizumab)を3ヶ月間行い、6週間休薬の後に肝切除術を施行、術後に再度3ヶ月間化学療法を追加するプロトコルとした。【結果】術前治療内容の治療効果はCR:2例、PR:10例、SD:5例、PD:1例、Response Rate (RR) 66.7%であった。Grade 3以上の有害事象は好中球減少3例、悪心1例、下痢1例であり、安全に施行可能であったが、オキザリプラチン投与量は術前後ともに520mg/m²を予定したのに対して術前が中央値493.1mg/m²、術後は221.9mg/m²であり、術後のエルプラット投与量は有意に少なかった。施行した手術は葉切除4例、区域切除8例、部分切除6例、手術時間中央値368分(93-704)、出血量中央値492g(28-970)であった。術後合併症として胆管炎、surgical site infection (SSI)、肺塞栓、腹水貯留を各1例に認めたのみで重篤な合併症を認めず、術後の在院期間は中央値11.5日であった。Follow upの結果は9例に再発を認め、3例が現病死亡したが、4例は再切除により非担癌状態を維持している。再発をきたしても再切除を行うことにより長期間の非担癌状態を維持できる結果であった。【考察】大腸癌同時性肝転移症例に対する周術期化学療法の導入は肝切除後の予後を改善させる可能性があると考えられる。今後さらに症例の集積と長期間のフォローアップが必要である。

P1-26

当院における同時性大腸癌肝転移に対する切除術後の再発予測因子の検討

吉田 直裕、赤木 由人、衣笠 哲史、大地 貴文、石橋 慶章、田中 夏樹、弓削 浩太郎、岐部 史郎、笹富 輝雄、吉田 武史、溝部 智亮、岡 洋右、白水 和雄
久留米大学外科

【背景・目的】大腸癌肝転移は切除により長期生存が得られることがあるが、切除後すぐに再発を認めることも経験する。また、肝切除術後の再発予測因子は十分解明されておらず、肝切除術後の再発予測因子の解明は、肝転移に対する治療戦略に寄与すると思われる。そこで、今回は同時性大腸癌肝転移に対する根治切除術を施行した症例における再発予測因子について検討することを目的とした。【方法】当院で2005年1月から2012年12月までに同時性大腸癌肝転移と診断し(肝以外のリンパ節・肺などの遠隔転移を有する症例は除外した)、R0手術(RFAを含む、CureB)を施行した19例の術後再発について検討した。肝切除術後2年以内に再発・転移を来したものをA群、肝切除術後無再発のものをB群とした。両者を比較し、同時性大腸癌肝転移切除術後の再発予測因子について検討した。【結果】症例19例のうち、A群は12例、B群は7例であった。肝切除術より再発までの平均期間は7.2ヶ月で残肝再発が10例、肺転移:1例、リンパ節転移:1例と残肝再発が多くを占めた。原発巣の部位は、上行結腸/横行結腸/S状結腸/直腸=(A群)3例/1例/1例/7例、(B群)3例/1例/0例/3例とA群は直腸に多かった。男女比はA群=2:1、B群=4:3。平均年齢はA群:B群=62.1歳:72歳。肝転移巣の個数は単発/2~4個/5個以上=(A群)2例/6例/4例、(B群)7例/0例/0例。最大腫瘍径の平均はA群:B群=2.9cm:2.3cm。術前CEA/CA19-9の平均値はA群:B群=187/322(ng/ml):66/62(ng/ml)。術前化学療法施行例はA群:B群=4/12例:1/7例であり、肝転移巣の個数・術前腫瘍マーカー値・直腸癌が再発因子となっている可能性が示唆された。A群の5年生存率は20%と大腸癌ガイドラインにおける大腸癌stage4の5年生存率:13.2%と比較してやや良好であったが、A群とB群の間で術式・化学療法など明らかに再発を抑制する因子はなかった。

大腸癌根治切除後、異時性切除可能肝転移症例の検討

塩澤 学、片山 雄介、澤崎 翔、沼田 幸司、樋口 晃生、
五代 天偉、赤池 信
神奈川県立がんセンター消化器外科

【背景】大腸癌根治切除後に肝転移をきたす場合、2臓器にわたる転移であれば化学療法を施行するしかない。一方、肝単独転移の場合には切除可能な場合はやはり化学療法となっていくが、切除可能な症例に関しては術前・術後化学療法、根治切除などのさまざまな治療で生存の延長が期待できる。【目的】大腸癌根治切除後、異時性に肝単独再発した症例で特に切除可能症例に関する予後因子を検討した。【方法】1990年－2008年までの当院で治療された症例96例について予後因子をcoxの単変量および多変量解析にて検討した。検討した因子分析項目は原発巣因子（深達度T3/T4、リンパ節転移N-/+, 遠隔転移-/+, 組織型 高中分化/その他）、肝転移再発因子（転移最大径5cm以上/未満、肝転移個数4個以下/5個以上、再発時CEA正常/高値、再発時CA19-9正常/高値、無再発期間1年未満/1年以上）、肝転移治療因子（全身化学療法あり/なし、FOLFOXなど新規抗腫瘍剤使用あり/なし、再発肝転移切除有無）肝転移切除可能の定義は肝再発時に肝葉切除+MCTで根治可能な症例とした。【成績】96例の3年生存率51.2%、5年生存率24.3%。cox単変量解析で有意差を認めたのは深達度、組織型、肝転移個数、再発時CEA、再発時CA19-9、無再発期間で肝転移に治療因子では有意差を認めたものはなかった。多変量解析を行うと原発巣組織型が高中分化以外(Odds ratio=4.938,p=0.001、以下同順)、肝転移個数5個以上(24.571,0.000)、再発時CEA高値(2.368,0.012)、再発時CA19-9高値(2.370, 0.003)が独立因子となった。【結論】切除可能異時性肝転移は原発巣の遠隔転移（ステージIVであること）やリンパ節転移は予後因子とはならなかった。また、肝転移切除施行の有無も予後因子とはならず、原発巣因子では組織型、再発肝転移因子では個数、腫瘍マーカーが予後規定因子となった。【考察】切除可能肝転移でも予後不良な症例があり、分子生物学的アプローチなどの予知因子検索により手術や新規抗腫瘍剤の治療介入が有効な症例の選別が必要と思われる。

当科における大腸癌肝転移の予後因子の検討

大平 学、宮内 英聡、鈴木 一史、西森 孝典、当間 雄之、
成島 一夫、松原 久裕
千葉大学大学院医学研究院先端応用外科

【背景と目的】大腸癌肝転移に対する標準治療は肝切除であるが、切除不能な症例に対しては全身化学療法などの集学的治療が行われる。近年の化学療法の進歩により予後が改善され、conversion症例も多く報告されるようになった。当科における大腸癌肝転移の治療成績を解析することにより現状を把握し、治療方針の妥当性を検証することを目的とした。【対象と方法】平成15年4月から平成24年3月まで当科で診療を行った大腸癌肝転移152例を対象とした。臨床病理学的因子、治療内容による予後の解析を行った。【結果】152例中、男性57例、女性95例で、年齢は平均63.6歳であった。原発巣は結腸85例、直腸67例で、同時性肝転移が120例、異時性肝転移が32例であった。肝切除は67例に対して行われ、そのうちのconversion症例は9例であった。観察期間中央値20か月で、全症例の5年全生存率は25.9%で生存期間中央値は30.6ヶ月であった。肝切除施行例では5年全生存率は51.8%であった。生存期間に関する単変量解析では、肝切除非施行、肝転移個数5個以上、肝転移の最大径5cm以上、原発巣のリンパ節転移あり、肝外転移あり、原発巣切除なし、術前肝機能障害あり、術前CEA高値が有意に予後不良であった。肝転移の時期や全身化学療法の有無、分子標的治療薬の投与の有無では有意差を認めなかった。単変量解析で有意差を認めた因子でcox比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行うと、肝切除の施行と術前の肝機能障害のみが独立した予後因子として抽出された。【まとめ】当院における大腸癌肝転移に対する治療成績を検討した。生存期間の検討の結果、肝切除の非施行に加え、術前の肝機能障害が独立した予後不良の因子であることが判明した。

同時性大腸癌肝転移における肝切除施行症例の検討

牧角 良二¹、片山 真史¹、夕部 由規謙¹、小島 啓夫¹、
堀越 邦康¹、小野田 恵一郎¹、四万村 司³、花井 彰¹、
月川 賢¹、國場 幸均³、宮島 伸宣²、大坪 毅人¹

¹聖マリアンナ医科大学病院消化器・一般外科

²聖マリアンナ医科大学東横病院消化器病センター外科

³聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院一般消化器外科

【はじめに】 当院では同時性の大腸癌肝転移（Colorectal liver metastases：CLM）に対する治療戦略として、1-2回程度の血流遮断で切除可能な病変には原発巣と同時切除を行い、それ以外のCLMは“Non optimally resectable”と判断し原発切除を先行し抗癌剤を用いた計画的な術前化学療法後に二次的な肝切除を行っている。今回当科で経験した同時性大腸癌肝転移肝切除症例について検討を行った。【対象・方法】 2007年1月から2012年10月に当科にてCLMに対する肝切除術が施行された31例。肝切除後再発の有無によって二群（A群：再発なし・B群：再発あり）に分け検討した。【検討項目】 性別・年齢・原発巣存在部位・肝切除時期（同時または二次的切除）・肝転移個数・肝腫瘍最大径・肝切除術前化学療法・術後補助化学療法・術前腫瘍マーカー値（CEA・CA19-9）【結果】 A群：10例（男性6例・女性4例）・B群21例（男性12例・女性9例）、平均年齢：A群66.4歳（46-76）・B群63.9歳（31-85）、原発巣存在部位：A群 結腸9例、直腸1例・B群 結腸15例、直腸6例、切除時期：A群同時切除3例・二次的切除7例・B群 同時切除1例・二次的切除20例、肝転移数(中央値)：A群1個（1-2）・B群3個（1-10）、肝腫瘍最大径(中央値)：A群27mm(9-120)・B群 24mm(10-60)、肝切除術前化学療法：A群5例・B群21例、術後補助化学療法：A群6例・B群13例、術前CEA値(中央値)：A群2.4ng/ml(2.3-25.9)・B群17.2ng/ml(1.0-654)、術前CA19-9(中央値)：A群11.5u/ml(1.2-28.9)・B群34.4u/ml(1.2-9780)。それぞれを比較検討を行った結果、肝転移個数・術前CEA値において両群間に有意差が見られた。【まとめ】 今回の検討では肝転移個数・術前CEA値が同時性大腸癌肝転移症例の再発予後因子として有用であると示唆された。

当院における大腸癌肝転移切除例の検討

向坂 英樹、加藤 健志、賀川 義規、佐藤 泰史、森本 祥悠、
橋本 直佳、松下 克則、日馬 弘貴、草島 洋志、向井 洋介、
桂 宜輝、竹野 淳、中平 伸、谷口 博一、武田 裕、
田村 茂行

関西ろうさい病院 外科

大腸癌治療ガイドラインでは、根治切除可能な肝転移には肝切除が推奨される。当院でも、同時性・異時性の肝転移に対し、積極的に外科的切除を行ってきた。しかし、肝転移切除の適応や方法、予後等については不明な点も多い。今回我々は、当院にて大腸癌の肝転移に対し切除術を行った症例について後方視的に検討した。2000年から2006年までに当院にて大腸癌の原発巣切除術を行った症例で、肝転移に対し切除を行った症例は63例であり、肝転移時期は同時性：異時性＝30例：33例であった。同時性肝転移例の17例（57％）に原発巣と一期的に肝切除術がおこなわれていた。他方、異時性肝転移例の手術時期に関しては原発巣切除から肝切除までの日数の中央値は413日（58日～3047日）であった。患者背景は男性：女性＝44例：19例で、年齢中央値 64歳（46歳～82歳）、原発部位はC:A:T:D:S:Rs:Ra:Rb=6例:11例:3例:1例:16例:11例:6例:8例であった。深達度はMP:SS:SE(A):SI(AI)=5例:28例:18例:11例で、病理組織学的進行度はStage 1:2:3a:3b:4=3例:11例:13例:7例:28例であった。これらの症例について患者背景、病理組織学的因子、治療因子などと予後について統計学的に検討を行ったので報告したい。

P1-31

大腸癌肝転移に対する肝切除術の検討

小野里 航、横田 光央、本田 朋、信太 昭子、二渡 信江、
近藤 康史、高橋 禎人、池永 誠、西 八嗣
北里大学メディカルセンター外科

〈はじめに〉全身化学療法と肝切除技術の進歩により大腸癌肝転移に対する切除適応は拡大した。化学療法の奏効率は向上したが、治癒はまれであり肝転移症例には、肝切除が根治治療と考えられている。〈目的〉大腸癌肝転移症例に対する肝切除術の予後と予後不良因子を明らかにする。〈対象〉2000年1月から2011年12月までの、大腸癌肝転移に対して肝切除術を施行した16例。〈方法〉全生存期間と無再発生存期間を算出し、臨床病理学的因子と予後との関連について検討した。〈結果〉年齢中央値は68.0歳(50-82)、男女比は9:7で観察期間中央値は29.5カ月であった。原発巣は直腸が9例、右側結腸が4例、左側結腸が3例であった。肝切除術式は部分切除が9例、区域切除が4例、葉切除が3例であった。全生存期間は3年が56.3%、5年が33.8%であった。無再発生存期間は3年が55.2%で5年が27.6%であった。今回の検討では肝切除術の予後不良因子は抽出されなかった。〈まとめ〉大腸癌肝転移に対する肝切除術の予後は、これまでの報告と同等の結果であった。今後生存率の向上には、症例を追加し長期間の観察を行うことにより、予後不良因子を明らかにすることが必要であると考えられた。

P1-32

大腸癌・同時性肝転移症例における補助化学療法の有効性

野澤 宏彰、田中 敏明、米山 さとみ、田中 潤一郎、
清松 知充、川合 一茂、風間 伸介、金沢 孝満、
石原 聡一郎、須並 英二、北山 丈二、渡邊 聡明
東京大学医学部大腸肛門外科

【背景】FOLFOX、XELOX療法がStage III大腸癌の補助化学療法として有効であることが示され、本邦でも広く行われるようになってきている。しかしStage IV大腸癌においては統一した見解はない。我々はすでにStage IV大腸癌において補助化学療法が独立した再発予測因子であり、FOLFOX療法が予後を改善する可能性を示している。今回われわれは、当科においてStage IVの中でも同時性肝転移を有する大腸癌患者の補助化学療法の成績について検討した。【方法】当科において2000年1月から2012年12月までに同時性肝転移のある原発性大腸癌に対して治癒切除手術が行われた患者を対象とした。異時性肝転移症例は対象から除外した。後方視的に大腸癌の占拠部位、サイズ、組織型など臨床病理学的因子を検索し、術後に行った化学療法レジメン別に全生存期間、無再発生存期間について比較を行った。【結果】対象症例は計116例で(男71例、女45例)、平均年齢は60.3歳であった。PSは全例0か1であった。占拠部位は右側結腸20例、左側結腸4例、直腸95例で、また原発巣の腫瘍径は平均50.2mmであった。111例が高・中分化腺癌であり、5例は未分化な成分を含む組織型であった。原発巣の深達度はT2 8例、T3 97例、T4 11例であった。化学療法のレジメン別では補助療法なしが49例、5-FU経口または点滴(+ロイコボリン含む)42例、FOLFOX 23例、その他2例であった。その他のレジメンの2例を除いた114例で検討すると、5年全生存率は補助化学療法なしで63%、補助化学療法ありで84%と推定された。補助化学療法の有無で全生存率に有意差が認められた($p=0.038$, Log-rank検定)。一方、5年無再発生存率は、補助化学療法なしで30%、補助化学療法ありで20%であった。無再発生存率については補助化学療法の有無で有意差は認められなかった($p=0.33$, Log-rank検定)。【まとめ】同時性肝転移を有する大腸癌症例において、何らかの補助化学療法を行うことは、全生存期間の延長に貢献すると考えられた。

大腸癌多発肝転移に対する肝切除の検討

小野 朋二郎、飯田 洋也、後野 礼、竹中 雄也、堀尾 勇規、友松 宗史、北濱 誠一、吉江 秀範、生田 真一、木村 文彦、柳 秀憲、山中 若樹
明和病院 外科

【目的】大腸癌肝転移症例において切除例の5年生存率は20～50%と報告されており、大腸癌治療ガイドラインでも根治切除可能な肝転移症例に対しては切除が推奨されている。当科でも大腸癌肝転移症例に対して積極的に切除を行っており、今回当科で肝切除を施行した大腸癌肝転移症例を集計し、その予後因子を同定することを目的とした。【対象・方法】2003年4月から2012年3月までの10年間に当科で肝切除を施行した大腸癌肝転移症例は190例であり、そのうち初回の肝切除症例は140例であった。症例の内訳は男性82例、女性58例、年齢の中央値は68歳で、生存期間の中央値は4.83年であった。検討1：これら全症例に対して患者背景、原発巣及び肝転移巣の腫瘍因子、肝切除前後の化学療法の有無、肝切除時肝外転移の有無、肝内遺残病変の有無について肝切除後の累積生存期間を比較検討した。検討2：一般的に予後不良とされる肝転移個数5個以上の多発肝転移36症例に対して予後規定因子を検討した。累積生存期間はKaplan-Meier法で算出し、単変量解析での比較にはLog-rank法を用い、多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。【結果】結果1：単変量解析では腫瘍個数5個以上、肝切除時肝外転移有り、肝内遺残病変の有りの症例が有意に予後不良であり、多変量解析でもこの3項目はいずれも予後不良因子であった。結果2：肝転移個数5個以上の症例では単変量解析で術後の化学療法の有無のみが予後規定因子として抽出された。術後に化学療法を施行した群では生存期間の中央値は2.86年、施行していない群では0.27年であった。【結語】大腸癌肝転移に対する肝切除術後の予後規定因子は腫瘍個数5個、肝切除時肝外転移、肝内遺残病変の3項目であった。また予後不良とされる肝転移個数5個以上の多発肝転移症例でも、術後に化学療法を施行することはその予後の改善に寄与する可能性がある。

大腸癌肝転移のR0切除後における補助化学療法の検討

斎藤 健一郎、宗本 義則、高嶋 吉浩、佐野 周生、河野 史穂、飯田 善郎
福井県済生会病院

【緒言】StageIIIとhigh risk StageIIの大腸癌治癒切除術後に補助化学療法を行うことは一般的となっているが、それより明らかに再発リスクの高いStageIVや再発大腸癌の治癒切除の術後の補助化学療法については、さらに必要性が高いと考えられるものの、推奨されるレジメンや投与期間に加え、その有効性と安全性も確立されていない。加えて新規抗癌剤の登場により大腸癌の術後補助療法は選択肢が増え、治癒切除後の進行再発大腸癌に対する術後補助療法はエビデンスが少ないまま複雑化している。当院における大腸癌肝限局転移に対する治癒切除術後の補助化学療法の現状、その後の再発状況について報告し、レジメン選択や投与期間について検討する。

【対象】切除不能の進行再発大腸癌に対してFOLFOXレジメンが保険適応となった2005年4月から2012年3月の7年間にR0切除を施行した大腸癌肝限局転移症例19例（RFA併用例は除外した）。

【成績】平均年齢63歳（37～79歳）、男性10例、女性9例。同時性転移10例、異時性転移9例。同時性転移10例中4例が一次的切除、6例が二次的切除であった。異時性転移の初回手術時病期はStageI1例、II4例、IIIa2例、IIIb2例で補助化学療法は4例に施行されていた。同時性転移の二次的切除例では肝転移の術前化学療法として5FU/LVが3例、FOLFOXが2例、FOLFIRI+cetuximabが1例に投与されていた。肝切除後の化学療法はFOLFOXが4例、FOLFOX+bevacizumabが1例、FOLFIRI+cetuximabが1例、5FU/LVが3例、UFT/LVが3例、UFT+PSKが2例、フルツロン+PSKが1例、ゼローダが1例、S-1が1例、なしが2例であった。補助化学療法の期間は異時性転移で平均8か月、同時性転移で平均15か月であった。同時性転移10例中2例に再発を認め、異時性転移9例中2例に再再発を認めた。

【考察】肝転移治癒切除の術後補助化学療法についてはエビデンスが少ない。現時点では過去のstudyにおいてはStageIIIまでの術後補助化学療法でイリノテカンや分子標的治療薬による再発抑制の上乗せ効果が証明されなかったことを参考に、可能なFOLFOXを第一選択とし、原則分子標的治療薬の併用は行っていない。投与期間は6か月を原則としているが、同時性転移では長めに投与している。本検討における大腸癌肝限局転移R0切除後症例の全体での再発率は21%であり、比較的子後良好な集団を対象としていると考えられる。

【結語】今後、病状の背景やレジメンを揃えた上で多数例のRCTによりエビデンスが確立されることを期待したい。

同時性肝転移症例の検討（再発リスクの検討を含めて）

小島 康知、岡島 正純、原野 雅生、濱田 円、大野 聡、
佐藤 太祐、丁田 泰宏、金澤 卓、松川 啓義、塩崎 滋弘、
二宮 基樹

広島市立広島市民病院 外科

当院で大腸癌に対して手術施行した 同時性肝転移症例を検討し、現状での当科での治療方針を検証した。また Beppu らが報告した肝切除後の再発リスク評価点を使用し比較検討した。これは1.同時性、2.リンパ節転移の有無、3.転移個数、4.転移最大径、5.肝外病変の有無、6.CA19-9の値 から算出する。結果：2007年1月から2011年12月まで当科で手術施行した 初発大腸癌831例中 rStage IV 症例は121例 そのうち肝転移を伴っていた症例は80例であった。肝転移の程度はH1:43例、H2:25例、H3:12例であった。H1症例の肝転移GradeA：22例、B：6例、C：14例 不明：1例、H2症例はGradeA：0例、B：11例、C：12例、不明：2例、H3症例は GradeC：8例、不明：4例であった。それぞれの3年生存率はH1:69%、H2:33%、H3:53%で、肝転移Grade別の3年生存率はA:75% B:58% C:46%であった。肝転移が切除可能であった症例は25例(31%)(H1:21例、H2:3例、H3:1例)であった。Beppu らが報告したリスクスコアは7点から25点で 中央値は15点であった。H1症例では肝転移切除症例の3年生存率100%、非切除例は24%であった。切除可能症例のリスクスコアは中央値10(7-15)、非切除症例では 14(7-20)で、非切除症例が有意に高値であった。H1症例のうち原発巣切除時に同時切除した症例は5例、異時切除施行した症例は16例であった。異時切除症例は切除前にオキサリプラチンベースの化学療法施行した症例は11例で 1例は経口剤 4例は経過観察後切除をおこなった。同時切除のリスクスコアは中央値10(10-14) 異時切除では中央値10(7-15)で差は認めなかった。同時切除症例の3年生存率は100% 異時切除症例の3年生存率も100%であった。しかし切除後再発症例が同時切除4例(80%)、異時切除で5例(32%)であった。全80例をリスクスコアにて、A群(7-10点) B群(11-15点) C群(16-20点) D群(21点以上)に分類検討した。それぞれの症例数はA/B/C/D:24/22/20/14であった。それぞれの肝切除可能であった症例はA群15例（同時切除4例、異時切除11例）B群10例（同時切除3例、異時切除7例）C群は0例 D群は1例（異時切除1例）であった。それぞれの3年生存率はA群:72%、B群:61%、C群:23%、D群:36%であった。まとめ：当科での検討ではリスクスコアが16点以上の症例では肝臓以外の病変を併存する症例も多く肝切除に至らない症例が大部分であった。このような症例では 抗癌剤治療を早急に開始するための戦略も必要と思われた。

切除可能異時性大腸癌肝転移に対する補助化学療法の検討

松井 信平、岡林 剛史、長谷川 博俊、石井 良幸、
鶴田 雅士、石田 隆、菊池 弘人、清島 亮、高橋 秀奈、
山田 暢、北川 雄光

慶應義塾大学医学部 外科学教室 一般・消化器外科

【目的】切除可能肝転移に対する標準治療法は肝切除であるが、術後補助化学療法の施行については、未だ一定の見解がない。今回われわれは、異時性大腸癌肝転移根治切除後における補助化学療法の有効性について検討を行った。【対象】2003年から2006年までの間に当院及び関連施設で異時性大腸癌肝転移に対して根治的肝切除術を施行した58例を対象とした。術中にAblationを追加した症例は除外した。【方法】A群(原発巣術後化学療法施行群・36例)、B群(原発巣手術単独群・22例)、 α 群(肝転移巣術後補助化学療法施行群・38例)、 β 群(肝転移巣切除手術単独群・20例)の生存率をKaplan-Meier法及びCox's proportional hazard modelで比較検討し、解析を行った。【結果】Stage2・27例、Stage3・31例で、観察期間の中央値は52.3ヶ月で、男女比は、Stage2・15/12例、Stage3・22/9例で有意差を認めなかった。無再発生存期間(DFS)はA群・41.3ヶ月、B群・30.5ヶ月で、両群間で統計学的有意差を認めなかったが、原発巣術後補助化学療法を施行しなかった群の方がDFSが良好な傾向を認めた(Kaplan-Meier法; $p=0.14$, Cox's proportional hazard model; Hazard ratio 1.72, $p=0.15$)。Stage別のDFS解析においても、Stage2は、A群・36.9ヶ月、B群・30.3ヶ月(Kaplan-Meier法; $p=0.16$, Cox's proportional hazard model; Hazard ratio 2.08, $p=0.17$)で、Stage3では、A群・56.2ヶ月、B群・30.6ヶ月(Kaplan-Meier法; $p=0.56$, Cox's proportional hazard model; Hazard ratio 1.41, $p=0.56$)で、統計学的有意差は認めないものの、原発巣術後補助化学療法を施行しなかった群の方がDFSが良好な傾向を認めた。一方で、肝転移巣切除術後補助化学療法については、DFSは α 群・36.6ヶ月、 β 群・30.8ヶ月で、両群間で統計学的有意差を認めなかった(Kaplan-Meier法; $p=0.14$, Cox's proportional hazard model; Hazard ratio 0.80, $p=0.53$)。【結論】原発巣術後補助化学療法後の肝転移再発に対して根治切除した群において、肝転移切除術後補助化学療法について考慮が必要である。

予後から見た大腸癌肝転移切除後オキサリプラチンベース補助化学療法の治療効果

大西 直、藤江 裕二郎、門田 卓士、今岡 真義
NTT 西日本大阪病院外科

【背景・目的】大腸癌肝転移は切除により根治が期待できるが再発率も高く何らかの補助療法が望まれる。当院におけるオキサリプラチン(以下 Ox)ベース補助化学療法の治療効果の検討を行った。【対象・方法】2007年8月から2012年3月までに大腸癌肝転移切除後 Ox ベースの補助化学療法を行い術後1年以上経過した14例(観察期間中央値34.2月)の Ox 投与量、副作用発現状況、予後を検討した。予後については過去に術後5-FU 肝動注療法を行った23例(HAI群)とのhistoricalな比較も行った。【結果】男女比は9:5、平均年齢59.7歳。肝転移は同時性:異時性が7:7例、H1:H2:H3が10:3:1例であった。レジメはHAI+FOLFOX4(6コース)が5例、FOLFOX4/6(8コース以上)が4例、XELOX(6コース以上)が5例、Ox総投与量の平均は614.3mg/m²であった。グレード3以上の有害事象は好中球減少5例、嘔吐1例、血小板減少1例、グレード2(DEB-NTC)の末梢神経障害を4例に認めた。アレルギー反応は認めなかった。3年生存率、無再発生存率はそれぞれ100、44.1%であり、いずれもHAI群の77.8、33.5%に比べて高かった(p=0.22、0.17)。再発部位別では3年肺無再発率は59.1%でHAI群の72.8%を下回ったが残肝再発は1例も認めなかった(HAI群の3年残肝無再発率50.7%)。【考察】EORTC40983試験では無再発生存期間において大腸癌肝転移切除術後FOLFOX療法の手術単独群に対する優位性が示されたが全生存期間延長効果を示すことができなかった。しかしこの試験では術後Ox投与量は十分とは言えず、術後補助療法としてのOxベース化学療法の効果を示した臨床試験は未だ無いと言える。今回の我々の検討では肝転移切除後のOxベース補助療法は安全に行うことができ、しかも我々がすでに手術単独より良好な成績を報告したHAI療法と同等以上の予後が期待できる結果であった。また手術単独では半数以上に起こる残肝再発を未だ認めないことも興味深い。Ox特有の有害事象である遷延する末梢神経障害は再発時の治療法選択にも影響し得るため注意を要する。【結語】大腸癌肝転移切除後オキサリプラチンベース補助化学療法は安全に施行でき予後の改善が期待できると考える。

大腸癌肝肺転移根治症例における予後因子の検討

廣澤 知一郎、番場 嘉子、橋本 拓造、小川 真平、板橋 道朗、亀岡 信悟
東京女子医科大学第二外科

(はじめに)大腸癌肝肺転移症例は切除により長期生存が得られる報告はあるが、肝肺以外にも転移を認めることが多く、完全切除が施行される症例は極めて少ないため肝肺切除が有効となる予後予測因子は解明されていない。(目的)大腸癌肝肺転移根治切除症例における予後因子の検討を行う。(対象)第78回大腸癌研究会における肺転移症例集積研究で集積した1179症例中、肝肺根治治療が施行された162例(GradeA:100、B:42、C:20、StageI:1、II:33、III:61、IV:67)を対象とした。(方法)予後因子(原発巣因子:部位、深達度、組織型、N、ly、v、術前CEA、Stage 肝転移因子:個数、大きさ、H、Grade 肺転移因子:個数、大きさ、部位、リンパ節転移、播種有無、肝転移、考案したGrade分類(GradeB肺転移1個かつDFI2年以上、GradeCそれ以外)、肝肺同時性・異時性)から単変量、多変量解析により予後規定因子を抽出し、肝肺同時転移症例と肝転移先行肺転移症例における予後に基づいたGrade分類を作成した(結果)全症例における肝治療後(切除157例、焼灼5例)3生率:81.3%、5生率:71.4%、肝治療後平均観察期間59.4か月であった。肝転移巣平均個数、最大径は1.9個、32.5mm、肺転移巣平均個数、最大径は1.7個、17.9mm、肝転移から肺転移までの期間は15.7か月であった。肝肺同時転移症例(n=83)の肝治療後5生率は56.5%で肝転移先行症例(n=79)の5生率82.2%と比較し、有意に肝肺同時転移症例の予後が良好であった(p=0.0001)。抽出されたパラメーターの中で、肝肺同時・異時と肝Grade分類、肺Grade分類を用い肝肺転移症例のGrade分類を作成した。(肝肺G1)肝肺異時性症例かつ肝GradeAorB/肺GradeB(※)(肝肺G2)肝肺異時性症例かつ(※)以外の組み合わせ または肝肺同時性症例かつ肝GradeAorB/肺GradeB(※)(肝肺G3)肝肺同時性症例かつ(※)以外の組み合わせとすると肝治療後5生率はG1(n=38):91.7%、G2(n=45):77.6%、G3(n=73):56.1%で有意差を認めた(p=0.0001)。(結語)大腸癌肝肺転移根治症例の予後は肝転移治療後5生率が71.4%と良好であったが、肝肺G3の予後は不良であり肝肺根治治療後も積極的な化学療法の導入が望ましい。

当院での大腸癌肝転移切除症例の再発率・生存率についての検討

山野 寿久、平井 隆二、池田 英二、黒田 雅利
岡山赤十字病院 外科

当院で、2002年1月から2012年8月までに、大腸癌肝転移に対し、60例の肝切除を行っているが、症例の重複を除き、この期間中に、初回肝切除術を行った46症例を対象とし検討した。男性28例、女性18例、平均年齢は、65.9才。直腸癌18例、結腸癌28例、大腸癌切除時のStageは、II：6例、IIIA：6例、IIIB：5例、IV：28例。術前化学療法を行い肝切除を行ったものが17例あり、大腸・肝同時切除例9例であった。平均手術時間312分、平均出血量835ml、単発転移例27例、多発転移例19例、同時性転移例26例、異時性転移例20例であった。術後合併症を9例に認め、術後平均在院日数16.8日であった。6ヵ月以上の術後化学療法(UFT/UZEL、TS-1、Xeloda、FOLFOX、XELOX、FOLFIRI)を行った症例が、14例あった。肝切除後、再発を30例に認めた。再発後再肝切除・肺切除を、7例に対し、14回行われていた。平均観察期間は39.1ヵ月で、3年全生存率62.3%、無再発生存率35.6%、5年全生存率47.8%、無再発生存率31.1%であった。肝切除後再発例と無再発例に分け、再発の危険因子につき検討を行ったところ、術後合併症の有無、6ヵ月以上の術後化学療法の有無で、有意差を認めた。有意差を認めた術後合併症の有無、6ヵ月以上の術後化学療法に加え、傾向を認めた出血量、術前化学療法の有無、結腸・直腸癌の別、同時性・異時性の別、単発・多発の別を含め、無再発生存率をKaplan-Meier法で計算し、Logrank検定を行ったところ、出血量800ml以上、術後合併症あり、6ヵ月以上の術後化学療法なしで、無再発生存率が低かった。6ヵ月以上の術後化学療法を行った群では、5年無再発生存率43.8%、術後化学療法を行っていない群では、5年無再発生存率24.1%と差を認めた。2001年1月から2009年12月までの32例にしばり、肝切除後3年以上生存例と3年以内死亡例に分け、早期死亡の危険因子につき検討を行ったところ、3年以内死亡の危険因子は、術後再発ありであった。この32例中、肝切除後再発を23例に認めており、この23例を肝切除後3年以上生存例と3年以内死亡例に分け検討を行ったところ、再肝切除・肺切除ありで有意差を認めた。術中出血量を減らし術後合併症を起ささない工夫、さらに十分な術後化学療法が、大腸癌肝転移切除後の再発率を低下させ、長期予後を改善する可能性が示された。また、肝切除後再発例に対する積極的な再肝切除・肺切除も、予後改善に果たす役割が大きいと考えられた。

大腸癌肝転移切除症例に対する化学療法の検討

宮宗 秀明、岩川 和秀、野々下 崇、磯田 健太、北田 浩二、西江 学、濱野 亮輔、徳永 尚之、常光 洋輔、大塚 眞哉、稲垣 優、岩垣 博巳
福山医療センター

2005年1月から2012年12月までの間に当院において経験した大腸癌肝転移に対する肝切除症例37例について検討した。男性25例、女性12例、年齢は25から86歳まで平均64歳であった。原発巣手術時の進行度は、Stage1が1例、2が5例、3aが6例、4bが4例、4が21例であった。肝転移分類では、H0が19例、H1が9例、H2が8例、H3が1例であり、肝転移を有する症例では、Grade Aが5例、Grade Bが7例、Grade Cが6例であった。肝切除時の術式は、2区域切除が10例、区域切除が14例、亜区域切除が9例、部分切除が4例で、4例においてRFAが併施されていた。肝切除後の化学療法は37例中33例で施行されており、UFT/LVが12例で最多、次いでFOLFOXが6例に行われていた。4例に肝動注が施行されていたが、2008年以降は行われていなかった。近年ではFOLFOX+Bmabが1例に、FOLFIRI+Bmabが3例に施行され、分子標的治療薬が併用される傾向にあった。他、TS-1が4例で、IFLが2例で行われていた。大腸癌肝転移に対して肝切除を施行した全症例における3年生存率は79.2%、5年生存率は61.7%であった。肝切除後に化学療法を行った症例と行わなかった症例とを比較したが、有意な予後の差は認めなかった。内服による抗癌剤、注射による化学療法、肝動注、分子標的治療薬の併用例についてそれぞれ個別にも検討したが、有意差は認めなかった。Stage分類別、肝転移分類別、肝転移Grade分類別、同時性異時性別に、術後化学療法の有無について、また、上記と同様に治療法別に検討したが、予後に有意な差はみとめなかった。肝切除後の再発形式としては肝が13例(35%)と最多、次いで肺が7例(19%)であり、無再発例は15例(41%)であった。他、リンパ節転移を4例、骨転移を2例に認め、脳、卵巣転移、局所再発を1例ずつ認めた。現時点では、大腸癌肝転移に対し肝切除が施行された症例における術後化学療法の有意性は証明されなかったが、今後のさらなる検討により肝切除後化学療法の有用性が明らかとなる可能性も十分あると考えられた。

P1-41

大腸癌肝転移切除例の検討

正村 裕紀、中野 詩朗、赤羽 弘充、稲垣 光裕、柳田 尚之、
 芝木 泰一郎、庄中 達也、木村 鐘康、豊島 雄二郎、
 岡田 尚樹

JA北海道厚生連旭川厚生病院外科

大腸癌肝転移切除症例の臨床経過を術後補助化学療法と再発時の外科療法の有無を中心に検討した。【対象】2001年4月から2011年3月までの大腸癌肝転移に対する初回肝切除症例72例、平均年齢63.6歳(32歳-84歳)、性差は男性50例、女性22例。【背景】同時性転移39例、異時性転移33例で肝転移の個数は平均2.3個(1-10)、H1:53例、H2:15例、H3:4例であった。原発局在は結腸50例、直腸22例、組織型はtub1:23例、tub2:47例、pap:1例、muc:1例であった。術式は部分切除:44例、亜区域切除:2例、外側区切除:11例、左葉切除:2例、右葉切除:13例であった。肝切除術後補助化学療法施行62例、未施行10例であった。レジメンはoxaliplatin使用群18例(FOLFOX:15例、XELOX:3例)、CPT-11使用群9例、5FU系経口剤群26例、5FU系静注9例であった。【予後】肝切除後再発は50例で認めた。再発時期は肝切除1年以内31例、1-2年13例、2年以上6例であった。残肝再発は34例で19例が再肝切除を行った。肺再発が16例でこのうち7例で肺切除を行った。その他の部位はリンパ節6例、局所1例、腹膜3例、骨3例、脳1例であった。肝切除例全体の生存期間中央値67.7カ月、3年生存率74.3%、5年生存率58.2%であり、無再発生存期間中央値14.3ヶ月、3年無再発生存率31.4%、5年無再発生存率24.9%であった。補助療法の有無で無再発生存期間を比較すると補助療法施行例では中央値14.9ヶ月、未施行例は11.0ヶ月であったが有意差は認めなかった。レジメン別に無再発生存期間を比較するとOxaliplatin使用群10.3ヶ月、それ以外14.3ヶ月であったが有意差は認めなかった。また肝切除後再発した50例で再切除(肝・肺)を施行した23例と手術未施行27例を比較すると再切除群の生存期間中央値は85.7ヶ月、再切除未施行群は36.2ヶ月で有意差を認めた。【まとめ】大腸癌肝転移後の補助化学療法は無再発生存期間を延長している可能性はあると考えられたが、どのレジメンが有効かはさらに症例の蓄積による検討が必要と考えられた。また肝切除後再発に対し再切除可能であった場合には良好な予後が期待できると考えられた。

P1-42

同時性肝転移における術前術後の化学療法と肝切除の検討

久須美 貴哉¹、細川 正夫¹、澄川 宗祐¹、米森 敦也¹、
 吉川 智宏¹、那須 裕也¹、三橋 洋介¹、坂下 啓太¹、
 木ノ下 義宏¹、西田 靖仙¹、塚越 洋元²、奥田 博介²、
 穂刈 格²、武内 利直³、大内 知之³、鐘ヶ江 香久子⁴、
 小野寺 祐也⁵、伊藤 和夫⁵

¹ 恵佑会札幌病院 外科
² 恵佑会札幌病院 内科
³ 恵佑会札幌病院 病理診断科
⁴ 恵佑会第2病院 放射線診断科
⁵ 恵佑会札幌病院 放射線診断科

【背景】大腸癌肝転移の治療は外科治療(肝切除)、化学療法(全身化学療法もしくは動注療法)に大別され、根治切除が可能であれば肝切除が推奨される。同時性肝転移症例は、残肝再発および肝外再発も多く、手術単独療法には限界がある。近年、新規抗癌剤および分子標的薬の登場により肝切除の適応が拡大されつつあり、当初肺転移合併や多発肝転移のため肝切除の適応外の病変が化学療法後、切除可能となる症例も見られる。また、その後の再発症例も化学療法再導入により、担癌生存期間の延長が認められる。

【目的】大腸癌における同時性肝転移の術前術後化学療法と肝切除の検討当院での現状:当院では現在、同時性肝転移症例は、肝の病巣が切除可能であっても原則、原発巣のみの切除を施行後、オキザリプラチンベースの化学療法を施行。再度評価を行い、肝切除を施行。肝切除後に再び化学療法を施行することを目標にしている。

【対象】2006年から2012年まで肝切除前に術前化学療法を施行した38例。

【結果】対象症例は男性21例女性17例の38例。23~77歳、平均61.3歳。原発巣の深達度はM:P:S:S:A,1:15:15:7例。組織型はWELL:MODE:POR17:20:1例であった。肝転移は、H1:H2:H3は29:6:3例。grade分類は、A:B:Cは19:9:10例。化学療法の内容はFOLFOXが36例。ZELOXが2例。併用は肝動注を2例、BV3例、Pmab1例。肝切除は34例に施行され全例R0であった。はじめ化学療法後画像的にCRがえられ肝切除を回避したものが5例あり、うち1例は6ヵ月後再発にて肝切除。1例は残肝および大動脈周囲リンパ節再発にて化学療法再導入。肝切除施行例で病理学的にCRが2例。観察期間は短い、非担癌生存は15例。担癌生存13例。原癌死亡10例であった。

考察1.オキザリプラチンの登場により肝切除の適応が広がったと考えられる。2.術後観察期間が短期間であるのにもかかわらず、再発例が多く効果判定および術前診断としても課題が残る。

【結語】大腸癌同時性肝転移の肝切除術前術後化学療法施行例を検討した。今後も分子標的薬の使用を含め、残肝再発・肝外再発予防が治療成績の向上のための課題である。

大腸癌両葉多発肝転移に対する Conversion therapy の予後因子に関する検討

鯉沼 広治¹、堀江 久永¹、清水 徹一郎¹、巷野 佳彦¹、伊藤 誉¹、宮倉 安幸¹、安田 是和¹、藤井 博文²

¹自治医科大学消化器外科

²自治医科大学臨床腫瘍科

【緒言】 Conversion therapy の治療成績と予後因子を検討した。【対象と方法】 2006年1月から2012年3月の両葉多発肝転移症例(P0,M0)を対象とした。術前化学療法は mFOLFOX6、FOLFIRI、Xelox(+BV)を行い、化学療法開始2ヶ月、以後2ヶ月ごとにCTにて肝切除の可否を判定した。術後補助療法は mFOLFOX6 の6ヶ月投与を標準とした。残肝確保目的の片葉門脈結紮(塞栓)をオプションとした。化学療法前/2ヶ月後のCEA値比をCEA比として検討した。肝切除不能理由を(1)個数(10 ≤ or 5 < and size30mm >), (2)大きさ(10 > and size30mm <=), (3)脈管浸潤((1)(2)によらず脈管主部浸潤)に分類し切除移行率を検討した。【結果】 52例が対象となった。術前化療効果はCR4例(8%)、PR26例(50%)、PD,SD22例(42%)。PR26例中13例(50%)とCR後肝再発1例の計14例に肝切除が行われた。R0:12例、R1:1例。1例で先行門脈結紮。術前化療4-13クール(中央値6)、FOLFOX8例、FOLFOX+BV4例、Xelox+BV1例、FOLFIRI1例。全例tub1,2。肝切除14例と非切除38例の比較検討では、年齢、性別、腫瘍部位、進行度、化学療法内容・期間、CEA比に差を認めなかった。肝切除移行率は(1)個数15%(5/34)、(2)大きさ50%(7/14)、(3)脈管50%(2/4)と大きさは個数に比べ有意に高かった(p<0.05)。次いで肝切除14例につき詳細に検討した。無再発生存は5例(3例は生存期間22,18,15m)。残り2例は生存期間69m(肝切除後63m)、同35m(30m)。CEA比1.1-4.7(4.5)、いずれも理由(2)、組織学的CR病巣(pCR)を複数認めた。再発生存は1例、生存期間62m(肝切除後58m)、理由(2)、CEA比8.0、画像消失病変(cCR)あり。死亡は7例。うち50m以上生存は3例、生存期間78,51,64m、無再発期間5,16,20m、理由(1)(1)(2)、CEA比3.6,37,4.5、1例でpCR病巣あり。残り4例は生存22-28m(26.5)、無再発3-6m(5)、CEA比0.7-7.4、p,cCRなし。CR4症例の検討では、1例はCR維持(63m)。2例は12,14m後PD、36,29m死亡。1例はPDにて肝切除し27m後残肝再発(化療開始後57m)、68m他癌死。【結論】 27%(14/52)の症例で肝切除が可能となり、1例の無再発を含む5例で長期生存(>50m)が得られた。大きさを理由とした切除不能例は肝切除移行率が高く、長期生存率も高かった。分化型腺癌で、画像あるいは病理標本に消失病巣が存在した症例では長期生存の可能性がある。5年前後無再発後に再発を認めた症例が3例(21.4%)存在した。本治療戦略にて予後延長は期待できるが、完治率は予想より低い可能性がある。

術前補助化学療法後に肝切除を行った大腸癌肝転移症例における予後因子の解析

春木 孝一郎¹、柴 浩明¹、大熊 誠尚¹、満山 善宣¹、二川 康郎¹、衛藤 謙¹、脇山 茂樹¹、小川 匡市¹、石田 祐一¹、三澤 健之¹、小村 伸朗¹、矢永 勝彦²

¹東京慈恵会医科大学 消化器外科

²東京慈恵会医科大学 外科学講座

(目的) 近年大腸癌肝転移に対し積極的な肝切除が行われており、術前補助化学療法を施行する症例も増加している。当科でも2010年より大腸癌と肝胆膵癌との連携により発見時切除不能またはボーダーライン症例に対し術前補助化学療法を施行し肝切除を行う症例が増加した。今回、当科で行った大腸癌肝転移に対する肝切除の治療成績をretrospectiveに検討した。(対象・方法)2000年1月から2011年12月に当科で施行した大腸癌肝転移に対する初回肝切除110例中、データ解析かつ術後経過が追跡可能であった103例を対象とし、背景因子及び周術期因子と生存期間との関係について単変量解析を行った。次に術前補助化学療法施行群と非施行群に分け、背景因子、周術期因子、生存期間に関し単変量解析を行った。(結果)手術死亡例はなく、1年、3年、5年生存期間はそれぞれ92.9%、62.0%、45.3%であった。術前補助化学療法施行症例は15例であった。単変量解析では、術前補助化学療法(p=0.0027)、原発巣リンパ節転移(p=0.0161)、肝外転移(p=0.0428)、肝転移Grade(p=0.0007)、術中RCC投与(p=0.0164)、SSI(p=0.0010)が有意な予後不良因子であった。術前補助化学療法群では肝外転移が多く(p=0.0007)、手術時間が長く(p=0.0062)、術中RCC投与が多く(p=0.0167)、SSI発生が多かった(p=0.0158)。また術前補助化学療法群では、原発巣リンパ節転移(p=0.0242)、術中出血量(p=0.0065)、術中RCC投与(p=0.0357)、術中FFP投与(p=0.0011)、SSI発生(p=0.0081)が有意な予後不良因子であった。(結語) 術前補助化学療法施行例では術中輸血が多く、SSI発生が多かった。これらは予後との相関を認め、予後の改善には手術の精度と周術期管理が重要であると示唆された。

大腸癌肝転移切除症例の治療成績と肝切除前化学療法の有用性の検討

近藤 彰宏、西澤 祐史、西浦 文平、和田 侑希子、藤井 喬之、大島 稔、山本 尚樹、赤本 伸太郎、藤原 理朗、岡野 圭一、白杵 尚志、鈴木 康之
香川大学 消化器外科

【背景】大腸癌肝転移に対する肝切除は、予後改善に寄与することが期待される治療法である。また、近年の新規抗腫瘍剤や分子標的治療薬の登場により、肝切除と化学療法を組み合わせることで、治療予後の改善する症例が増加してきている。しかし、手術適応基準や化学療法の適応と施行時期に関するコンセンサスはいまだ得られていない。大腸癌肝転移に対する肝切除症例の予後と肝切除前化学療法の効果を検討した。【対象・方法】2003年11月から2012年8月までに肝切除を施行した大腸癌肝転移36症例を対象とし、retrospectiveな検討を行った。また、肝切除前に化学療法が施行された症例（C群）と肝切除先行症例（O群）の2群に関して、log-rank検定を用いて比較検討を行った。【結果】C群が18例、O群が18例であった。C群において年齢は64(37-77)歳、性別は男性：女性が12:6であった。O群において年齢は70(52-85)歳、性別は男：女は14:4であった。原発巣切除が施行された症例が35例（97%）であった。同時性肝転移の症例は、15例(39%)あり、C群で6例(33%)、O群で9例(50%)であった。原発部位に関して、結腸癌はC群で11例(61%)、O群で14例(77%)であり、直腸癌はC群で7例(39%)、O群で4例(23%)であった。肝転移に関して、H1がC群で11例(61%)、O群で16例(89%)、H2がC群で6例(33%)、O群で2例(11%)、H3についてはC群で1例(6%)のみであった。また、全症例で肝切除において根治度Bが得られた。肝切除術後の観察期間は中央値：30.5(3-89)か月であった。原発巣切除術後の3年生存率は全体：78.2%、C群：87.4%、O群：67.3%であり、両群間に有意差を認めなかった(p=0.938)。肝切除術後の3年生存率は、全体：61.3%、C群：61.5%、O群：61.9%であり、両群間に有意差を認めなかった(p=0.828)。また3年無増悪生存率は全体：38.9%であり、無増悪生存期間(PFS)の中央値はC群：11か月、O群：33か月であり、両群間に有意差を認めなかった(p=0.409)。C群において、肝転移病変をRECISTに基づいて評価すると、奏効率は28%であった。奏効例と非奏効例でPFSの比較検討をすると、中央値は奏効例：24か月、非奏効例：44か月であり、有意差を認めなかった(p=0.307)。【結語】根治度Bの得られた肝切除において、短期予後が期待できた一方、短期間で再発症例を比較的多く認めた。また、本検討では化学療法に関して種類や期間が統一されておらず、化学療法の効果を正確に比較検討できたとは言い難く、前向きランダム化試験の結果を参考にしたい。

切除可能な高度進行大腸癌肝転移の予後向上のために

松田 健司、堀田 司、谷 眞至、瀧藤 克也、横山 省三、上野 昌樹、渡邊 高士、速水 晋也、三谷 泰之、家田 淳司、重河 嘉靖、水本 有紀、山上 裕機
和歌山県立医科大学 第2外科

（背景）切除不能大腸癌肝転移に対して化学療法を行い、切除可能に転じた時点で切除を行うことは一定のコンセンサスが得られている。一方、高度に進行した切除可能な肝転移、すなわち切除可能だが早期再発リスクが高い症例に対する最適な治療方針は議論が分かれる。欧米においては化学療法を術前に行うことを推奨しているが、本邦においては、臨床試験として実施すべき治療方針としてガイドラインに記載されている。教室では2008年より切除可能な高度進行大腸癌肝転移に対して化学療法後に肝切除を行う症例の基準を設けて選択施行している。同治療方針を選択する以前の症例との比較を行い術前化学療法の意義について検討した。（対象）高度進行肝転移の定義はFong分類(Ann Surg;1999;230,309-321)でのclinical risk score(CRS)3点以上と定義した。2008年までのCRS 3点以上の33例（前期）と2008年以降のCRS3点以上の術前化学療法を施行した切除可能大腸癌肝転移19例（後期）を比較した。（方法）前期では高度進行肝転移であっても切除可能と判断すれば術前化学療法なしで肝切除を行っていたが、後期ではCRS3点以上は術前にmFOLFOX6+bevacizumabを6コース行った後に肝切除を施行。前期症例は術後に化学療法を原則施行した（方法は時期により変遷）。（結果）前期症例の背景はH(1/2):17/16、年齢中央値68歳、原発（結腸/直腸）：18/15。前期症例33例中27例(81.8%)に再発し、5年無再発生存率は18.2%、無再発期間中央値は9ヵ月であり5年生存率は30.3%であった。後期症例の背景はH(1/2):8/11、肝転移grade(A/B/C):4/8/7、年齢中央値62歳、原発（結腸/直腸）:14/5。後期症例19例中では2例が原発巣切除後の再評価で肝切除適応外と判断され、化学療法施行の17例でのRECIST評価はCR/PR/SD/PD(1/11/3/2)と奏効率は70.5%であった。化学療法前後でのパラメーター変化は、CEA、PET(SUV max)が有意に低下し、ICG値は有意に悪化している。1例は肝切除予定の術中にコントロール困難な腹腔播種が判明し、肝切除適応外と判断した。組織学的効果判定はgrade:1a/1b/2/3(5/2/6/4)。肝障害は類洞拡張grade:0/1/2/3(3/6/7/1)。当初に切除可能と判断した19例中で、同治療方針を選択することで7例(36.8%)に治療方針の変化を認めている。肝切除による合併症は1例に遷延する胆汁ろうを認めた以外は重篤な合併症は認めない。肝切除の出血量中央値は445ml。現在のところ観察期間中央値25ヵ月で、肝切除施行16例中11例に再発。（結語）術前化学療法を行うことによる重篤な合併症は現在のところは経験していない。直ちに肝切除を行わないことで、治療方針の絞り込みが可能と考えられた。この治療方針が従来の方針に比べて生存率向上に寄与するか否かは長期的な評価を要する。

大腸癌肝転移に対する術前化学療法の有効性と予後の検討

今田 慎也、下村 学、檜井 孝夫、恵木 浩之、小林 剛、川口 孝二、安達 智洋、谷峰 直樹、斎藤 保文、澤田 紘幸、三井 真司、新津 宏明、向井 正一郎、田代 裕尊、大段 秀樹

広島大学 消化器・移植外科

【背景】分子標的薬を併用する新しい化学療法レジメンの開発により、進行再発大腸癌の治療方針は大きく変化した。これらのレジメンによる高い奏効率を背景に、切除不能であった肝転移に対して化学療法後にR0切除を狙う、いわゆる conversion therapy の有効性が報告されるようになった。一方で、切除可能症例に対しても、高率に生じる再発予防目的での術前化学療法の有効性が期待されており、長期治療成績が集積されつつある。当科で経験した術前化学療法後に肝切除した大腸癌肝転移症例の治療成績を検討し、切除先行症例との治療成績の比較検討を行った。【対象と方法】現在までに術前化学療法後に肝切除した大腸癌肝転移 14 症例の治療成績を検討した（化療群）。さらに 2000 年から 2008 年までに術前化学療法を行わずに R0 肝切除を施行した 89 症例（非化療群）と治療成績を比較検討した。【結果】化療群の年齢中央値は 68 歳で、観察期間中央値は 16.2 か月であった。症例の内訳は Conversion 症例が 1 例、切除可能例に対して計画的に術前化学療法を施行した症例が 11 例、肝転移出現後に化学療法を先行して経過をみた後に肝切除をした症例が 2 例だった。異時性肝転移 5 例、同時性肝転移 9 例であった。化学療法は oxaliplatin ベース 13 例（分子標的薬併用なし 2 例、抗 VEGF 抗体薬併用 8 例、抗 EGFR 抗体薬併用 3 例）、irinotecan ベース + 抗 EGFR 抗体薬併用が 1 例だった。化学療法の期間は中央値 7 クール（4-19 クール）、効果判定は PR 11 例、SD 2 例、PD 1 例であり、奏効率 78.5%、病勢制御率 92.9% だった。1 例に Grade3 の血小板減少を生じたが、中止症例は認めなかった。全例に R0 肝切除を施行し、術後合併症を 1 例に認めた（胆汁漏、保存的加療）。病理組織学的に 2 例に grade3 の効果判定を認めた。現在までに 4 例（33.3%）に再発を認め、原癌死 1 例を除いた 13 例は生存中である。非化療群の年齢中央値は 61 歳で、観察期間中央値は 36.7 か月であった。術後合併症の発生は 13 例（14.6%）であり、化療群との間に有意差を認めなかった（ $p=0.50$ ）。術後再発は 54 例（60.6%）に認めた。化療群の無再発生存期間中央値は 35.3 か月で、非化療群は 18.1 か月であった（ $p=0.3091$ ）。【考察】大腸癌肝転移に対する術前化学療法の高い認容性、奏効率が示され、また無再発生存期間が延長する可能性が示唆された。長期成績に関して、治療成績を集積し、有効性を検証する必要がある。

切除困難な大腸癌肝転移に対し、分子標的薬を加えた抗癌剤投与後に肝切除を施行した 4 例

柴田 直史、小林 建司、佐藤 怜央、大原 永子、花立 史香、清水 幸雄、松波 英寿
松波総合病院

【はじめに】分子標的薬の登場により、切除不能または困難な症例の肝切除率が向上してきている。しかしながら切除不能または困難である基準および治療内容は施設間によって格差があるのが現状である。各施設における適応基準、術後成績などについての検討が望まれる。【目的】分子標的薬を加えた抗癌剤治療により、肝切除に至った 4 症例につき、治療成績などについて検討する。【方法】当院にて分子標的薬による治療を開始した 2008 年から、2013 年 4 月現在に至るまでに、肝切除前に分子標的薬を加えた抗癌剤治療を行った 4 症例に対し、術前肝転移状況の評価、治療内容、経過、予後などについて検討した。【成績】全例が同時性肝転移を有しており、3 例が腸切除を先行させたのち抗癌剤治療を行い、1 例は抗癌剤治療を先行した後腸切除を施行している。H3 症例が 2 例で腫瘍最大径は 50.5mm と 138mm、転移個数は 13 個と評価不能、H2 症例が 2 例で腫瘍最大径は 33 mm と 26mm、転移個数は 9 個と 8 個であった。肝切除に対し、抗癌剤治療を優先させた理由として H3 の 2 例は切除容量から切除不能と判断、H2 の 2 例はそれぞれ同時性肺転移の存在と評価不能な小肝転移多発の可能性であった。分子標的薬を加えた抗癌剤の治療内容としては、C-mab+FOLFOX が 2 例、B-mab+FOLFOX が 1 例、B-mab+capecOX が 1 例であった。全例 PR となり、肝切除を施行。手術は H2 の 2 症例は開腹下の肝部分切除と腹腔鏡下の肝外側区域切除と肝部分切除がなされていた。H3 の 1 例には PTPE 後に肝右葉切除施行し、更に 2 期的な肝部分切除がなされていた。他の 1 例はもともと LM1 であり、抗癌剤治療にて肺、肝ともに PR となったが、life threatening factor は肝転移と考え、拡大肝右葉切除 + 肝部分切除 + RFA を施行した。薬物治療の組織学的効果判定は grade1b ~ 2 であった。経過および予後として、H3 の 2 期の肝切除症例は、術後肝再発を来し R1 の肝切除を施行、初回肝切除から 1 年 1 カ月経過し生存中である。H3 のもう 1 例は残肝再発を来したが非切除となり、初回肝切除から 1 年 6 ヶ月にて原癌死となった。H2 の肺転移症例は肺転移が CR となっていたので肝部分切除後 tumor free の状態で約 1 カ月経過している。もう 1 例は肝切除後補助化学療法を施行し、2 カ月経過した。【結論】経過観察期間が短いものの、H3、LM1 の 1 例は原発巣切除後 1 年 7 ヶ月、肝切除後 1 年 6 ヶ月生存し、予後が延長したと言える。H3 のもう 1 例は残肝再発を来しているものの、原発巣術後 1 年 6 ヶ月、初回肝切除から 1 年 1 カ月経過し生存中である。H2 の 2 症例も術後観察期間が短いものの、tumor free の状態となっており、今後の予後が期待できる。以上より、切除不能あるいは困難な肝転移症例でも、分子標的薬を加えた抗癌剤治療により、切除可能と判断されれば、積極的に肝切除を行うことにより、予後の延長が期待できるものと思われる。

Panitumumab 併用 mFOLFOX6 の投与により根治的治癒切除が可能となった S 状結腸癌、多発肝転移の 1 例

端山 軍、石原 聡一郎、塚本 充雄、福島 慶久、赤羽根 拓弥、堀内 敦、中村 圭介、山田 英樹、飯沼 久恵、野澤 慶次郎、松田 圭二、橋口 陽二郎
帝京大学 外科

症例は 63 歳男性。2011 年 7 月に健康診断で CEA 1419 ng/ml と高値を指摘され当院内科受診。下部消化管内視鏡検査を施行したところ S 状結腸に type2 病変を認め当科紹介受診となった。既往歴、家族歴に特記すべき事はなし。腹部造影 CT 検査を施行したところ多発肝転移、大動脈周囲リンパ節転移、肝門部リンパ節転移、右副腎転移を認めた。腸閉塞の危険性から結腸原発巣の切除術を施行し、切除不能肝転移及び大動脈周囲リンパ節転移、肝門部リンパ節転移、右副腎転移に対して化学療法を行う方針とした。原発巣に対して 8 月に S 状結腸切除術を施行した。病理の結果は、S, type2, 45 × 30mm, tub1, pSE, int, INF β, ly3, v2, pN2 (8/18), pPM0, pDM0, pRM0, sH3, cP0, cM1 の fStageIV であった。切除標本より k-ras 遺伝子を調べたところ変異を認めず、Panitumumab+mFOLFOX6 を行う方針とした。28 コース投与を行った段階で、腹部造影 CT 検査で肝転移は切除可能なまで縮小を認め傍大動脈リンパ節転移及び肝門部リンパ節転移の腫大は認めず PET で集積も認めなかった。2012 年 12 月に右肝切除術+右副腎切除術を施行した。術後経過良好で第 17 病日で退院となった。現在、術後補助化学療法として mFOLFOX6 を行っているが再発を認めていない。S 状結腸癌、多発肝転移、大動脈周囲リンパ節転移、肝門部リンパ節転移、右副腎転移に対し Panitumumab+ mFOLFOX6 が著効し根治的な肝切除術が可能となった 1 例を経験した。分子標的薬を使用した個別化治療が今後の改善につながる事が示唆された。

大腸癌転移性肝転移の術前化学療法症例の検討

西舘 敏彦、古畑 智久、沖田 憲司、植木 知身、秋月 恵美、伊東 竜哉、信岡 隆幸、木村 康利、水口 徹、平田 公一
札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科

【はじめに】肝転移切除時期については、肝転移診断後に一定期間をおいて肝切除を行う場合と診断後直ちに肝切除を行う方法がある。切除時期については、これまで、転移巣の悪性度における腫瘍学的な討論がなされているが結論はいまだでていない。大腸癌肝転移症例に対する最近における現在の当科の治療方針としては、原則的に化学療法を行い、2-3ヶ月の経過観察を行い、肝切除適応症例に対し手術を行っている。【対象】1991 年以降の大腸癌肝転移切除適応の 78 症例を対象とした。【方法】肝切除術前化学療法施行群 30 例と化学療法未施行群 48 例に対し、治療経過について検討した。【結果】肝切除術前化学療法施行群の内訳は、同時性肝転移 20 例、異時性肝転移 10 例であった。術前化学療法は、mFOLFOX6 23 例、IFL2 例、IRIS2 例、その他 3 例であった（分子標的薬 3 例使用）。予定の術前化学療法施行率は、26/30 (86.6%) であった。肝切除術前化学療法施行群で、治療中に肝切除適応除外となった症例は認めなかったが、術前 FOLFOX 療法により肝機能の低下を認めたため、術前休薬機関の延長を要した症例を認めた。また、重篤な術後合併症は認めなかった。術後 3 年、5 年生存率は、化学療法未施行群 79.5%、56.6%（平均観察期間 5.2 年）、施行群 79.7%、76.6%（平均観察期間 3.6 年）であった。術後 3 年の無再発生存率では、化学療法未施行群は、38.6%、施行群 36.7% であった。【考察】観察期間が短いため両群間に差を見出すことはできなかった。術前化学療法を行うことにより、これまで切除不能であった肝転移症例も増えていることも考慮する必要があると考える。また、当科で施行している大腸癌肝転移症例に対する術前化学療法は安全に施行可能であったが、至適な投与期間などは今後さらなる検討が必要であると考え。術前化学療法を行い、治療効果を判定することにより、肝切除後の補助化学療法を選択できる利点もあると考える。【結語】新しい化学療法や分子標的治療を積極的に行うことにより、大腸癌肝転移の治癒を目指すことも治療戦略の上で重要と考えられた。

P1-51

肝転移を伴う切除不能 stageIV 大腸癌 conversion therapy の検討

石井 智貴、齊田 芳久、榎本 俊行、高林 一浩、大辻 絢子、中村 陽一、長尾 さやか、渡邊 良平、永岡 康志、高橋 亜紗子、浅井 浩司、渡邊 学、長尾 二郎、草地 信也
東邦大学医療センター大橋病院 外科

大腸癌肝転移に関して外科的手術は長期予後の改善が期待できる唯一の治療法である。大腸癌と診断された症例のうち40から50%の患者に肝転移が出現する。肝転移を切除出来た場合の5年生存率は約35%といわれている。しかしながら、切除可能な肝転移は全体の15から20%にとどまり、8割以上が切除不能である。肝切除が不能の場合、全身化学療法が施行され、これによって切除可能となる症例が10から20%増加する。今回われわれは、2009年1月から2013年3月までに当科で経験した肝転移を伴う切除不能 StageIV 大腸癌症例を検討した。肝転移を伴う切除不能 StageIV 大腸癌は51例であり (H1: 14例、H2: 17例、H3: 20例)、そのうち、化学療法が導入できたのは24例 (47.1%) であった。その24例中PRとなり肝切除が施行できた症例は3例 (12.5%) であった。【症例1】45歳女性。横行結腸癌 (pSS,N1,H2,P0,M0) に対し腹腔鏡下結腸左半切除後、mFOLFOX6 + bevacizumab を8クール施行した。有害事象は grade1 の白血球減少と末梢神経障害であった。肝転移の効果判定はPRとなり、原発巣術後6か月でS6亜区域切除および肝部分切除施行した。その後、肺転移も出現するも切除施行。現在、術後1年8か月で無再発生存中である。【症例2】71歳男性。S状結腸癌 (pSS,N0,H2,P0,M1) に対し腹腔鏡下S状結腸切除施行。mFOLFOX6 を2クール、mFOLFOX6 + panitumumab を4クール施行した。有害事象は grade1 の皮疹であった。肝転移・肺転移共に効果判定はPRとなり、原発巣術後6か月で肝右葉切除施行した。原発巣切除後9か月に両側肺転移巣を切除した。原発巣手術後1年1か月無再発生存中である。【症例3】57歳男性。直腸Rb癌 (cA,cN2,cH3,cP0,cM0)、直腸癌イレウスを伴っており横行結腸人工肛門を造設した。その後、mFOLFOX6 + panitumumab を10クール施行した。化学療法中の有害事象は grade1 の皮疹のみであった。原発巣、肝転移巣共に腫瘍縮小効果を認めPRと判断し、原発巣切除および肝右葉切除を行った。現在、術後5か月で無再発生存中、現在mFOLFOX6にて術後補助化学療法中である。3症例いずれも化学療法においてGrade3以上の重篤な有害事象は認めなかった。手術成績では3症例全てにおいてR0切除を達成され、術後合併症も認めなかった。奏効率の高いレジメンを使用することによって、肝切除施行可能な症例が存在する。そのため積極的に分子標的薬剤を含んだレジメンを使用することで切除不能肝転移例も治療可能となりうる。

P1-52

H2,H3大腸癌肝限局性転移に対する conversion therapy の検討

小泉 岐博、内田 英二、菅 隼人、山田 岳史、進士 誠一、山岸 杏彌、原 敬介
日本医科大学附属病院消化器外科

【背景】大腸癌肝限局性転移に対する肝切除の治療効果は確立しているが、H2, H3は切除不能が多く、予後不良である。近年登場した多剤併用化学療法や分子標的治療薬により肝転移巣が縮小・減少し、肝切除を可能とする conversion therapy が新たな治療戦略となりつつある。【目的】H2,H3症例における手術先行例、conversion therapy 例、化学療法単独例の予後を比較する。【対象と方法】oxaliplatinが国内承認された2005年から2011年までに当科で経験した肝限局型転移症例は62例、そのうち原発巣が切除されたH2,H3症例の30例であった。切除可能な肝転移例は切除を第一選択とし、切除不能症例は化学療法を行い転移巣の縮小・消失により切除可能となった時点で肝切除を行った。【結果】観察期間中央値27.0ヶ月。男性/女性13/11、年齢中央値60(36-81)歳、CEA 50.3(2.7-50.2)ng/ml、H2/H3 15/9、治療前の最大腫瘍径中央値61(5-127)mm、腫瘍個数中央値3(1-50)個。初回治療時に9例が肝切除可能(R0:7例)であった(surg群)。肝切除不能例21例中15例にFOLFOXまたはFOLFIRI療法がおこなわれ、10例に分子標的治療薬が併用された。1st lineの効果はCR 0, PR 6, SD 8, PD 1であった(奏効率40%)。H2: 8例中4例、H3: 7例中3例の計7例が肝切除可能(R0:5例)となった(conv群)。肝切除に至るまでの化学療法施行回数は中央値13[9-21]サイクルであった。8例は切除に至らず化学療法を継続した(chemo群)。無再発生存期間(中央値)は surg群/conv群: 11.5/16.2ヶ月、残肝再発が4例(44.4%)/6例(85.7%)であった。生存期間中央値は surg群/conv群/chemo群: 未到達/47.8/16.9ヶ月(p=0.0008)であった。【結語】初診時に切除不能なH2,H3症例であっても化学療法により切除可能となれば初回手術可能例と遜色のない予後が得られた。H2,H3症例に対する conversion therapy の有用性が示唆された。

切除不能大腸癌肝転移に対する Conversion therapy の治療成績

山崎 信義¹、高橋 進一郎²、佐藤 雄¹、横田 満¹、
河野 眞吾¹、合志 健一¹、塚田 祐一郎¹、池田 公治¹、
柵山 尚紀¹、野口 慶太¹、西澤 雄介¹、小林 昭広¹、
伊藤 雅昭¹、杉藤 正典¹、齋藤 典男¹

¹国立がん研究センター東病院 大腸外科

²国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科

【はじめに】近年の分子標的薬をはじめとする化学療法
の進歩により、切除不能であった多発肝転移などの根
治切除が可能となる Conversion therapy が可能となる症
例が増加している。しかし、術後の早期再発は予後不
良因子と考えられる。【目的】切除不能大腸癌肝転移
症例の中で Conversion により肝切除可能となった症例の
早期再発予測因子および予後について検討した。【対象
と方法】2005年1月～2012年8月に切除不能と診断し
た大腸癌肝転移に対して、化学療法奏功後に根治切除
を行った43例を検討した。当院では切除不能大腸癌同
時性肝転移に対しては1)狭窄、出血例は化療前に原発
巣切除、2)予測手術時間6時間以上は二期的切除、3)化
学療法後4週以降[Bevacizumab (Bmab), Cetuximab
(Cmab)使用時は6週]に切除を、切除不能異時性肝転移
に対しては化学療法奏功後に切除を基本方針としてい
る。【結果】原発は結腸癌25例、直腸癌18例。同時性
肝転移は29例、異時性肝転移は14例であった。平均肝
腫瘍数4.4個、平均腫瘍径3.2cm。肝転移はH1 13例、
H2/3 30例、片葉21例、両葉22例であった。化学療法
はFOLFOX6 31例、FOLFIRI 8例、XELOX 2例、そ
の他2例を施行し、Bmab 22例、Cmab 2例に投与した。
31例(72.0%)に肝切除術後再発を認め、19例(44.1%)
が肝切除術後9ヶ月以内に再発した。肝切除術後9ヶ月
以降に再発した症例(B群)と比べ、9ヶ月以内に再発
した症例(A群)では、切除を行うことができず、Best
Supportive Care となる症例が多い傾向にあり(P=0.054)。
A群の肝切除後生存期間中央値は18.3ヵ月、5年生存率
は0%であり、B群(肝切除後生存期間中央値38.6ヵ月、
5年生存率76.0%)と比べ、有意に予後不良であった
(P=0.01)。化学療法後に肝転移を8個以上認めることが、
肝切除後9ヶ月以内再発の独立した予測因子(P=0.02;
OR 7.1; 95%CI 1.3-57.0)であった。【結語】化学療法
後に肝転移8個以上を認める症例は、肝切除後9ヶ月以
内の再発治療が予測される。予後不良因子と関連する
ため、外科的治療の適応については慎重に決定する必
要があると考えられる。

全身化学療法後の大腸癌肝転移に対する肝切除例の検 討

山田 千寿、石川 文彦、釜田 茂幸、新田 宙、尾本 秀之、
伊藤 博
深谷赤十字病院

【目的】大腸癌肝転移症例では肝切除後に残肝再発をき
たすことがしばしば経験され、切除の適応およびタイ
ミングについては慎重な判断が要求される。当科では
根治切除不能肝転移症例は化学療法により切除可能と
なった際に肝切除を行っているが、切除可能症例であ
っても治療率の向上を図るためと新病変出現の有
無を見極めるために化学療法を先行して待機的に肝切
除を行っている。今回われわれは、術前化学療法を行
った大腸癌肝転移切除症例を retrospective に検討した。
【対象】当施設において2006年4月から2012年3月ま
でに化学療法を術前に導入された大腸癌肝転移12例。
内訳は、同時性肝転移9例、異時性肝転移3例。男性8
例、女性4例。平均年齢は60.8歳(35-77歳)であった。
【結果】一次治療として全例にFOLFOX4が施行され、
うち2例には二次治療としてFOLFIRIが施行された。
bevacizumab は6例に併用されており、Blue liverが4例
に確認された。FOLFOX4の施行回数は中央値6サイク
ル(4-15サイクル)。有害事象についてはほぼコント
ール可能で、Grade3の白血球減少とアレルギーを各々
1例に認めたが、薬物療法にて対応可能であった。
RECISTによる腫瘍縮小効果判定は、CR 0例、PR 7例、
SD 3例、PD 2例で、病勢コントロール率(DCR)は
83.3%であった。切除した肝転移の個数は1個が7例、
2個が1例、3個が3例、4個が1例で、2例はR1であ
った。手術時間中央値は5時間45分、出血量中央値は
372.5mlであった。全例において特記すべき術後合併症
は認められず、術後在院日数中央値は15日(11-20日)
であった。転帰は術後再発を11例(残肝再発7例)認
め、術後無再発生存期間は中央値8.5ヵ月(1-50ヵ月)
で、3例が術後21、24、39ヵ月で原病死した。
【結語】FOLFOXを主軸とする全身化学療法では、良好
なDCRが得られ、化学療法施行後においても肝切除が
安全に施行可能であったことから手術適応の拡大へ繋
がる可能性がある。

大腸癌肝転移切除症例における術前化学療法の意義

金光 聖哲、山下 公大、角 泰雄、山本 将士、金治 慎吾、今西 達也、中村 哲、鈴木 知志、田中 賢一、掛地 吉弘
神戸大学食道胃腸外科

【背景】大腸癌肝転移に対する治療は切除術がその中心に据えられるが、強力な化学療法の導入に伴い、切除可能例に対するneoadjuvant療法が試みられるとともに、切除不能例に対する化学療法後のconversion例も増加している。【目的】大腸癌肝転移切除例について、治療経過および成績を術前化学療法の有無により比較検討する。【対象】2007年より2012年の間に施行された大腸癌肝転移切除例36例【結果】術前化学療法なしでの肝切除例（化療なし例）が23例、術前化学療法後の切除例（化療あり例）が13例であった。化療なし例は同時性転移14例(60.9%)、異時性転移9例(30.1%)、化療あり例は同時性転移11例(84.6%)、異時性転移2例(15.4%)であった。肝転移度は化療なし例でH1:14例(60.9%)、H2:8例(34.8%)、H3:1例(4.3%)、化療あり例でH1:4例(30.8%)、H2:8例(61.5%)、H3:1例(7.7%)であった。R0切除率は化療なし例で60.9%、化療あり例で84.6%であった。肝切除後の化学療法は化療なし例で12例(52.1%)、化療あり例で3例(23.1%)に施行された。肝切除後の再発は化療なし例で13例(56.5%)、化療あり例で6例(46.1%)であった。再発臓器のうち、肝外再発の頻度は化療なし例で63.6%(14臓器/22臓器)、化療あり例で28.6%(2臓器/7臓器)と化療なし例で高かった。再発後の再切除は、化療なし例で38.5%(5例/13例)、化療あり例で50%(3例/6例)に施行された。3年生存率は化療なし例で83.3%、化療あり例で83.3%であった。いずれの項目においても、術前化学療法の有無による有為な差異は認めなかった。【考察】統計学的な有意差は認めなかったが、術前化学療法施行例でR0切除率が高く、肝外再発率が低い傾向であった。術前化学療法が腫瘍縮小による切除率の向上、微小全身転移の制御による肝外再発率の低下に寄与している可能性が示唆された。

大腸癌肝転移に対する術前化学療法併用切除例の検討と問題点

真鍋 達也¹、前山 良¹、大塚 隆生¹、上田 純二¹、高畑 俊一¹、馬場 英司²、田中 雅夫¹

¹九州大学病院 臨床・腫瘍外科(第一外科)

²九州大学病院 病態修復内科

(はじめに)当科では2007年に肝転移に対する術前化学療法を開始し、徐々に適応を広げてきた。現在の治療方針は、切除可能肝転移では、同時性に対しては原発巣切除後に術前化学療法(以下、NAC)+肝切除+術後補助化学療法(以下、AC)、異時性に対してはNAC+肝切除+AC、切除不能肝転移(Grade C・転移個数10個以上・主要血管浸潤例・残肝容量確保困難など)では全身化学療法が主体で切除可能となった時点で肝切除、としている。治療法別の予後を検討するとともに治療に難渋した症例を供覧する。(方法)化療なしに切除を施行した手術群12例・術前化学療法群(NAC群)15例・切除不能から治療後切除施行群(Conv群)4例・非切除群46例に関して予後を検討し、治療法に難渋した症例を提示する。(結果)内訳は、手術群は同時/異時7例/5例でGradeA8例B2例C2例、NAC群は同時/異時10例/5例でGradeA10例B4例C1例、Conv例は同時性4例でGradeB1例C3例、非切除は同時/異時39例/7例でGradeA3例B8例C35例であった。切除不能から切除可能となった割合は8%(50例中4例)で、4例すべて他転移を認めなかった。術前化学療法の内訳はNAC群ではすべてオキサリプラチン含有レジメで分子標的治療薬を5例に併用していた。Conv群ではmFOLFOX6 3例・FOLFIRI 1例であった。切除群は非切除群と比較して有意に予後が良好であった。切除例に限ると有意差はなかったがNAC群が手術群と比較してRFSが良好な傾向が見られた。またAC施行群は非施行群と比較して有意にRFSが良好であった。治療に難渋した症例として原発巣切除+AC(FOLFOX)後の異時性肝転移に対して切除を先行した症例とNAC時にPDとなった症例を供覧する。(結語)肝転移後のNACの予後は比較的良好と思われるが、PD症例や原発巣に対するAC後のNACについて検討が必要と思われる。

大腸癌の抗EGFR抗体薬治療における新しい効果予測因子の検討

吉敷 智和、正木 彦彦、小嶋 幸一郎、高安 甲平、
小林 敬明、松岡 弘芳、杉山 政則
杏林大学 消化器・一般外科

【目的】 切除不能再発大腸癌(metastatic colorectal cancer: mCRC)における抗EGFR抗体薬の負の治療効果予測因子としてKRAS遺伝子変異が重要である。しかし、KRAS野生型mCRCにも抗EGFR抗体薬の無効例が存在する。我々は、抗EGFR抗体薬治療の新たな効果予測因子としてなりうる新たな分子生物学的マーカーについてKRAS変異との関連性を含め検討した。【対象、方法】 対象は抗EGFR抗体薬(Cetuximab・Panitumumab)が投与されたmCRC 91例(男性66例・女性25例、平均年齢67歳)である。検討遺伝子はKRAS、BRAF、PIK3CA、PTEN、METとし、KRAS、BRAF、PIK3CAについてはDirect Sequence法で変異の有無を、PTENとMETについては免疫染色を利用して発現を調べ、抗EGFR抗体薬の治療効果との関連性についてレトロスペクティブに検討した。特にKRAS遺伝子以外の遺伝子異常については、KRAS野生型症例を中心に検討した。【結果】 KRAS変異は26.4%(24/91)に見られた。KRAS変異症例と野生型症例の比較では、Response rate (RR;4.2% vs. 38.8% $p=0.001$)、Disease control rate(DCR;16.7% vs.70.2% $p<0.0001$)、Progression free survival(PFS; 2.0 months vs. 5.4 months $p<0.0001$)に有意差を認めた。KRAS野生型症例のみで検討すると、BRAF変異は7.7%(5/65)、PIK3CA変異4.9% (3/61)、PTEN発現異常27.8%(15/54)、MET発現異常48.1%(26/54)であった。BRAF、PIK3CA、METの異常の有無でDCR、PFSに有意差が見られた。多変量解析ではPFSに関してBRAF、METが独立した予後予測因子であった。BRAF、MET発現がすべて正常な症例といずれかに異常がある症例で比較するとDCR (81.5% vs.52.0% $p=0.038$) PFS(6.8months vs.4.0months $p=0.016$)に有意差を認めた。【結論】 KRAS野生型mCRCにおいては、新規バイオマーカーとしてBRAF、PIK3CAの遺伝子変異とMETの発現異常を調べることにより、高い奏効率と無増悪期間の延長が期待できる症例を絞り込むことが可能となり、さらなる個別化治療の実現に貢献しうることが示唆された。

進行再発大腸癌に対するFOLFIRI-3治療におけるKRAS遺伝子変異の予後予測バイオマーカーとしての役割の検討

鈴木 一史、宮内 英聡、西森 孝典、当間 雄之、大平 学、
成島 一夫、松原 久裕
千葉大学 先端応用外科学

【背景】 大腸癌におけるKRAS遺伝子の変異はまれではない。KRAS遺伝子変異は抗EGFR抗体薬の効果予測マーカーとしての地位は確立しており、薬剤選択の臨床決断に寄与する重要なバイオマーカーである。一方KRAS遺伝子変異の予後予測マーカーとしての役割に関しては、KRAS遺伝子変異が生存期間の不良を示すバイオマーカーであるとのコホート研究がみられるが十分なコンセンサスを得られていない。(目的) 当科で一次治療としてFOLFIRI-3療法を行った進行再発大腸癌患者におけるKRAS遺伝子変異の予後予測マーカーとしての役割を検討する。【方法】 2008年から2010年の期間に当科でFOLFIRI-3療法を行った進行再発大腸癌患者を対象に、無増悪生存期間、全生存期間と分子標的薬の使用状況、KRAS遺伝子変異との関連を検討した。【結果】 症例は149例(男性79例 女性70例)、平均年齢65歳(26-84歳)であった。腫瘍の部位は結腸が83例、直腸が66例であった。72例(48%)にKRAS遺伝子変異が検索されており、変異ありが28例(39%)、野生型が44例(61%)であり頻度は既報告と同様であった。KRAS野生型症例のうちBRAF遺伝子のV600E変異を持つものは一例のみであった。2007年から抗VEGFR抗体(Bevacizumab)が導入され、抗EGFR抗体(Cetuximab, Panitumumab)が使用されるのは2010年以降であった。分子標的薬は76例(51%)で使用されていた。KRAS野生型症例における抗VEGFR抗体、抗EGFR抗体の使い分けに関しては抗VEGFR剤が28例(82%)と多かった。無増悪生存期間中央値は、分子標的薬未使用(FOLFIRI-3単独)群で1.02年、分子標的薬併用群で1.73年であり、全生存期間中央値は、分子標的薬未使用群で1.97年、分子標的薬併用群で3.46年であった。無増悪生存期間、全生存期間とも分子標的薬の追加により有意な予後改善がみられた。一方KRAS遺伝子変異の生存期間へのインパクトを検討すると、無増悪生存期間、全生存期間とも分子標的薬の使用未使用にかかわらず有意な影響は見られなかった。KRAS野生型症例への抗VEGFR抗体、抗EGFR抗体の併用は、無増悪生存期間、全生存期間とも有意な差はなかった。【考察】 KRAS遺伝子野生型症例への分子標的薬の選択は、入手可能性、臨床試験参加、主治医判断などにより決定されており、KRAS遺伝子変異の効果予測マーカーとしての臨床における有用性は限定的であった。また、抗VEGFR抗体、抗EGFR抗体のどちらを選択しても、生存期間に有意な差はなかった。KRAS遺伝子変異の予後予測マーカーとしての意義は、今回の検討では認められなかった。抗VEGFR抗体がKRAS遺伝子の状態に関わりなく一定の効果があることが原因である可能性がある。【結語】 FOLFIRI-3療法を行う進行再発大腸癌患者に関しては、KRAS遺伝子変異単独での予後予測マーカーとしての意義は認められない。

進行再発大腸癌化学療法におけるバイオマーカーとしてのKRAS 遺伝子変異の意義

永田 仁、高木 和俊、石塚 満、岩崎 喜実、窪田 敬一
獨協医科大学

【目的】 進行再発大腸癌化学療法における KRAS 遺伝子変異は抗 EGFR 抗体投与に関する治療効果予測因子のバイオマーカーだが、予後予測因子となり得るかについて検討。【方法】 2005 年 12 月から 2013 年 3 月までに当科で FOLFIRI、FOLFOX で化学療法開始した進行再発大腸癌症例 195 例中、KRAS 遺伝子変異解析を行った 61 例を対象とし、性別、原発、組織型、治療開始時の ECOG PS、遺残・転移臓器数、KRAS 遺伝子変異、bevacizumab (BV) 投与の有無、抗 EGFR 抗体投与の有無と投与時期の予後との相関について検討。統計学的検討は Kaplan-Meier 法で生存曲線を求め、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。【成績】 男女比は 41 : 20。年齢中央値は 62 (28 ~ 81) 歳で、観察期間中央値は 21.8 (3.9 ~ 63.2) ヶ月。原発は結腸 51 例、直腸 10 例で、組織型は tub1、tub2 が 57 例でその他 4 例。PS は 0.1 が 55 例、2.3 が 6 例。遺残・転移臓器数は 2 個以下が 52 例、3 個以上が 9 例。原発巣の KRAS 遺伝子変異は野生型が 41 例、変異型が 20 例。BV 投与は 53 例。抗 EGFR 抗体投与は 27 例で 1 次、2 次治療が 8 例、3 次治療が 19 例。生存期間中央値 (MST) は組織型 tub1、tub2 が 32.6 ヶ月、その他が 10.9 ヶ月 ($p < 0.0001$)、遺残・転移臓器数が 2 個以下は 32.8 ヶ月、3 個以上が 14.4 ヶ月 ($p = 0.0004$)、BV 投与ありが 32.6 ヶ月、なしが 6.0 ヶ月 ($p < 0.0001$) 男性 30.2 ヶ月、女性 32.6 ヶ月 ($p = 0.3349$)、原発が結腸 32.6 ヶ月、直腸 28.2 ヶ月 ($p = 0.3966$)、PS が 0、1 は 30.2 ヶ月、2、3 が 32.6 ヶ月 ($p = 0.5612$)、KRAS 野生型は 32.6 ヶ月、変異型は 20.5 ヶ月 ($p = 0.5449$)、抗 EGFR 抗体投与ありが 28.1 ヶ月、なしが 32.6 ヶ月 ($p = 0.4236$) で組織型、遺残・転移臓器数、BV 投与の有無が有意な予後因子であった。これらについて多変量解析を行うと、組織型 tub1、tub2 以外はハザード比 19.263 (95%信頼区間: 4.620-80.315) ($p < 0.0001$)、転移臓器数 2 個以下はハザード比 0.254 (95%信頼区間: 0.093-0.694) ($p = 0.0076$)、BV 投与ありはハザード比 0.033 (95%信頼区間: 0.004-0.295) ($p = 0.0023$) といずれも有意な予後因子であった。一方、抗 EGFR 抗体投与時期の検討では、1 次、2 次治療での投与は 10.7 ヶ月、3 次治療での投与は 30.4 ヶ月 ($p < 0.0001$) であり、3 次治療での抗 EGFR 抗体投与が生存期間延長に寄与していた。1 次、2 次治療で抗 EGFR 抗体投与歴がなく 2 次治療で PD となった症例は 42 例で、3 次治療で抗 EGFR 抗体投与あり 20 例 (KRAS 野生型 19 例、変異型 1 例) の 2 次治療 PD 後の MST は 10.5 ヶ月で、投与なし 22 例 (野生型 7 例、変異型 15 例) の 5.2 ヶ月より有意に延長しており ($p = 0.0115$)、KRAS 遺伝子変異は 3 次治療での治療効果予測因子としての意義があった。【結論】 進行再発大腸癌化学療法における予後因子は組織型、遺残・転移臓器数、BV 投与の有無で、KRAS 遺伝子変異は予後予測因子とはならず、3 次治療での治療効果予測因子としての意義があった。

KRAS 変異の有無と大腸癌 1 次化学療法におけるペバシツマブの有効性について

井上 弘、下平 悠介、塩崎 弘憲、鈴木 研裕、嶋田 元、大東 誠司、柵瀬 信太郎、小野寺 久
聖路加国際病院消化器・一般外科

【緒言】 大腸癌で使用される分子標的薬には、抗 VEGF 抗体のペバシツマブ (Bev) と抗 EGFR 抗体があるが、KRAS に変異がある場合には原則的には抗 EGFR 抗体は使用できず、分子標的薬として化学療法剤と併用されるものは、Bev. に限定される。KRAS 野生型と比較して KRAS 変異型では、Bev. 使用時の化学療法の無増悪生存期間 (PFS) や全生存期間 (OS) が劣るという報告がある。また KRAS 遺伝子変異部位により抗 EGFR 抗体の効果に差がみられるとする報告がなされているが、Bev. の効果が変化するかどうかについては不明である。【対象と方法】 2008 年 11 月から 2012 年 10 月までの 4 年間で、当科で外来化学療法を施行した症例の中で、1 次治療で Bev を併用した治療を行い、かつ KRAS の状態が判明している症例を対象とした。Bev を併用した 1 次治療における PFS を、KRAS の状態で分けて検討した。KRAS 変異型の中で codon12 の変化した症例と、codon13 の変化した症例でも PFS を検討した。別に 1 次治療開始からの OS も KRAS 変異の有無により分類し検討した。PFS、OS は Kaplan-Meier 法で求め、2 群の比較は log-rank 法で検討した。【結果】 対象症例は 28 例で、男性 17 人、女性 11 人、平均年齢 62.1 歳 (28 歳から 83 歳) であった。切除不能進行が 16 例、再発が 12 例であった。転移部位は肝が 14 例、腹膜が 9 例、肺が 8 例、その他が 3 例であった (重複あり)。KRAS については、10 例が野生型、18 例が変異型であった。併用化学療法は、FOLFOX4 が 11 例、FOLFOX6 が 7 例、FOLFIRI が 5 例、その他が 5 例であった。Bev の投与回数は、平均 17.3 回 (3 回から 63 回) であった。Bev 開始からの PFS の中央値は野生型で 11.3 か月、変異型で 12.0 か月であり有意差なし。変異型の中で codon12 変異の症例と、codon13 変異の症例の PFS を比較したが、これも 12.7 か月と 13.3 か月であり有意差を認めなかった。化学療法開始からの OS の中央値は野生型で 38.0 か月、変異型で 46.4 か月でありこれも統計的有意差を認めなかった。【考察】 KRAS 変異型は 1 次治療での Bev 追加投与に有効性が低いとは言えず、野生型と同様の効果があると考えられた。抗 EGFR 抗体が使用できないために、抗癌剤の選択肢が減ることになる KRAS 変異型でも、野生型と比較して全生存率で有意差が見られなかったことについては、症例数が少ないこともあり、今後の症例の蓄積と検討が必要と考えられる。【結語】 KRAS 変異型でも 1 次治療での Bev 投与については、KRAS 野生型と同様に有効であると考えられた。

P2-05

抗EGFR抗体薬投与例における臨床的バイオマーカーの検討

奥田 博介¹、岩村 千晴²、久須美 貴哉³、澄川 宗祐³、那須 裕也³、細川 正夫³

¹ 恵佑会札幌病院 腫瘍内科

² 恵佑会札幌病院 外来化学療法センター

³ 恵佑会札幌病院 消化器外科

【背景】抗EGFR抗体薬であるCetuximabとPanitumumabは、一次治療、二次治療以降での細胞障害性抗癌剤との併用ならびに単独投与での有効性が多数の大規模臨床試験により示されている。分子生物学的にはKRAS遺伝子変異の存在がnegative selection markerとして知られている一方、臨床的には皮膚障害や低Mg血症などの有害事象の存在がpredictive biomarkerとして指摘されている。【目的】抗EGFR抗体薬投与開始後8週目までの皮膚毒性および血清Mgの低下と治療効果の関係を検討する。【方法】2009年4月から2013年3月まで当院にて抗EGFR抗体薬を使用した82例をレトロスペクティブに検討した。臨床情報は診療録より収集した。血清Mgは66例で検討可能であり、治療開始時から30%以上低下したものを低下群と定義した。無増悪生存期間(PFS)・全生存期間(OS)の算出に関しては、 Kaplan-Meier法を、統計解析では奏効率の比較にFisherの正確検定、PFS、OSの比較にログランク検定を用いた。【対象】患者背景は男/女62/20、年齢中央値61.5歳(27-81)、PS 0/1/2 (29/41/12)、全例KRAS WT、治療ライン1/2/3 (9/14/59)、原発巣 結腸/直腸(53/29)、原発巣切除 -/+ (14/68)、投与薬剤 Cetuximab / Panitumumab (44/49) (重複あり) 【結果】Grade2以上の皮膚障害は63.4% (52/82)、血清Mg低下は10.6% (7/66)に認められた。皮膚障害(Grade0-1/2以上)ではRR 23.3/44.2% (p=0.047)、PFS 2.7/5.8M (p=0.006)、OS 6.9/13.0M (p=0.008)と皮膚障害の強い群で有意に治療効果は良好であった。いっぽう血清Mg低下(-/+)ではRR 39.0/42.9% (p=0.573)、PFS 4.8/8.3M (p=0.344)、OS 10.4/13.2M (p=0.075)と低下群で良好な傾向を認めたが有意ではなかった。【結語】当院の日常診療においても、皮膚障害のpredictive biomarkerとしての妥当性が認められた。

P2-06

転移性大腸癌に対するmFOLFOX6の効果予測因子についての検討

松澤 岳晃、隈元 謙介、石橋 敬一郎、石田 秀行
埼玉医大総合医療センター 消化管・一般外科

【目的】転移性大腸癌に対するFOLFOX療法は、予後の改善に寄与しているもののすべての患者に恩恵があるわけではなく、効果予測因子を同定することが望まれる。mFOLFOX6の効果予測因子を解明するため、原発巣および肝転移巣における5FUとオキサリプラチンの代謝関連遺伝子のmRNA発現を検討した。【方法】転移性大腸癌に対し原発巣切除後、mFOLFOX6療法を施行した45症例を対象に原発巣パラフィン固定標本より癌細胞を選択にLCMで切り出した後、mRNAを抽出した。Thymidylate synthase (TS), thymidine phosphorylase (TP), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), orotate phosphoribosyltransferase (OPRT), excision repair cross-complementing 1 (ERCC1) のmRNA発現をリアルタイムRT-PCR法で調べ、mFOLFOX6の効果との関係を調べた。また、同時性あるいは異時性肝転移病変を切除した30症例について原発巣と肝転移巣の各遺伝子の発現レベルの相関の有無を調べた。【結果】45症例中CR, PR, SD (奏効群)は34症例、PD (非奏効群)が11症例であった。これら2群間における原発巣の各遺伝子のmRNAの発現を比較検討した結果、非奏効群に比べて奏効群でTSとTPの発現が有意に低下していた(P=0.017, P=0.04)。また、肝転移症例30例における原発巣と肝転移巣における各遺伝子の発現変化は、ERCC1 mRNAは、肝転移巣で原発巣より有意に発現が低下していた(P=0.018)。さらに、原発巣と肝転移巣における各遺伝子の発現レベルの相関は、TS (r=0.6, P=0.0005), ERCC1(r=0.7, p<0.0001), OPRT(r=0.7, p<0.0001)で統計学的に有意な正の相関が認められた。【結語】TSのmRNA発現が低値の場合mFOLFOX6の効果が認められた。パラフィン固定標本よりLCMにより癌細胞から抽出したmRNAでTS発現を検索することがmFOLFOX6の効果予測に有用と考えられた。

原発巣切除後のmFOLFOX6/XELOX+BEV療法の効果を予測するCEA値の変化

山口 悟、尾形 英生、勝又 大輔、井原 啓佑、上野 望、志田 陽介、中島 政信、佐々木 欣郎、加藤 広行
獨協医科大学第一外科

【はじめに】近年、進行再発大腸癌に対する化学療法の進歩、また分子標的薬剤の登場によって、生存期間の延長がみられている。我々は、従来から切除不能大腸癌に対しても積極的に原発巣を切除しその後に化学療法を施行しており、今回その治療成績について検討した。【対象と方法】当院にて経験した2008年6月から2012年7月までに経験したstage IV大腸癌39例を対象とした。術後にペバシズマブ併用mFOLFOX6/XELOX療法を施行することとし、リンパ節郭清を伴う原発巣切除を施行、可及的早期に化学療法を開始した。今回、その治療成績を有効性・安全性の面から検討した。またあわせて治療開始早期のCEA値変化を検討した。【結果】年齢は中央値59歳。男女比は27：12。原発巣は右側結腸10例、左側結腸9例、直腸21例。転移巣はのべ53臓器。転移臓器数は1臓器が27例で最多で、多臓器が11例。組織型は34例が分化型腺癌であり、低分化腺癌・粘液癌などが5例。術式は結腸切除が17例、直腸前方切除が22例、直腸切断が1例。早期の化学療法開始を目的として吻合を回避した症例が8例。一次治療施行サイクルの中央値は9.5サイクル、進行または不耐の場合に2次治療へと変更。全症例の観察期間中央値は15.4か月。効果判定における最良治療効果は、RR51%、DCR77%。治療前後の腫瘍マーカー値の変動について検討。CEAは陽性率82%。治療前の値との比を算出し、CEA ratioと定義し抗腫瘍効果や生存期間との相関を検討した。CEA比1.0で2群に分け、全生存期間を検討すると、中央値32.1か月対16か月で1.0以下となった群が予後良好な傾向にあり。予後の検討を病勢コントロールで2群に分け検討。32.1か月対15.3か月で病勢コントロールが得られた群が良好な傾向であった。【まとめ】切除不能進行大腸癌において、原発巣切除+ペバシズマブ併用mFOLFOX6/XELOX療法は出血や閉塞を回避でき、有効で安全に施行しえた。導入後早期のCEA値のモニタリングは、治療効果判定や予後判定の予測因子として有用である可能性が示唆された。

大腸癌肝転移における好中球/リンパ球比 (NLR) 治療前評価の有用性

甲田 真丸、船橋 公彦、久保田 喜久、小池 淳一、栗原 聰元、塩川 洋之、牛込 充則、島田 英昭、金子 弘真
東邦大学医療センター大森病院 消化器外科

【目的】大腸癌肝転移における好中球/リンパ球比 (NLR) 治療前評価の有用性を検討する。【対象、方法】2005年1月から2008年12月までに当科にて診断、治療がおこなわれた大腸癌肝転移77例のうち、術前に敗血症を認めた症例、同時性の肺転移や腹膜播種など肝外転移症例を除外した49例 (肝切除23例、化学療法26例) を対象とした。検討項目は年齢、性別、肝転移数 (8個以上/8個以下)、転移巣の最大径、同時性/異時性転移、血中CEA値 (ng/ml) ($>200/\leq 200$)、好中球数/リンパ球数比 (NLR) とし、肝切除例、化学療法施行例に対し、それぞれ生存率の予測因子としての検討をおこなった。生存率の解析にはKaplan-Meier法、有意差検定にはLog Rank検定を用い、統計学的有意差は $p<0.05$ とした。【結果】全症例の年齢は、中央値63歳 (42～84歳)、男性/女性：29例/20例、血清CEA値 $200>/200\leq$ ：2例/37例、肝転移数8個以上/8個以下：35例/14例、肝転移の最大径 $5\text{cm}>/5\text{cm}\leq$ ：22例/27例、同時性/異時性：38例/11例、 $\text{NLR}\geq 5/5<$ ：22例/27例であった。＜肝切除例の年齢では、中央値51歳 (42～87歳)、男性/女性：12例/11例、血清CEA値 $200>/200\leq$ ：1例/22例、肝転移の最大径 $5\text{cm}>/5\text{cm}\leq$ ：15例/8例、同時性/異時性：14例/9例、 $\text{NLR}\geq 5/5<$ ：3例/20例であった。化学療法例の年齢は、中央値67歳 (55～84歳)、男性/女性：18例/9例、血清CEA値 $200>/200\leq$ ：12例/15例、肝転移数8個以上/8個以下：14例/13例、肝転移の最大径 $5\text{cm}>/5\text{cm}\leq$ ：14例/13例、同時性/異時性：25例/2例、 $\text{NLR}\geq 5/5<$ ：8例/19例であった。検討した49例の生存期間の中央値は289日、5年生存率は17.5%であった。肝切除例においてNLRについて $\text{NLR}>5(n=3)$ と $\text{NLR}\leq 5(n=20)$ の2群間に分けて検討した結果、 $p=0.047$ と生存率に有意差を認めた。化学療法例ではいずれの因子においても有意差を認めなかった。【結語】大腸癌肝転移、切除例に対して好中球/リンパ球比 (NLR) による治療前評価は有用と思われる。

大腸癌肝転移症例に対する化学療法と至適手術タイミング

坂本 快郎^{1,2}、別府 透^{1,2}、新田 英利¹、今井 克憲¹、
林 洋光¹、石本 崇胤¹、岩上 志朗¹、馬場 祥史¹、
宮本 裕士¹、近本 亮¹、吉田 直矢¹、渡邊 雅之¹、
石河 隆敏¹、馬場 秀夫¹

¹熊本大学大学院 消化器外科学

²熊本大学医学部附属病院 消化器癌集学的治療学講座

【はじめに】大腸癌肝転移において、肝切除術は根治を得られる唯一の治療法である。近年は、新規抗癌剤や分子標的治療薬の登場により、切除不能であった症例も腫瘍縮小を得ることで切除可能となることもしばしば経験される。さらには切除可能症例に対する術前化学療法など、大腸癌肝転移の治療戦略は変わりつつある。【目的】大腸癌肝転移症例に対する術前・術後補助化学療法の有用性および予後予測因子について検討し、至適手術タイミングを設定することを目的とした。【対象】2005年4月から2012年12月までの大腸癌肝転移に対する初回肝切除113症例を対象として解析した。【結果】年齢中央値は64歳、男性72例、女性41例であった。原発巣は結腸71例、直腸44例であった。オキサリプラチンベースの術前化学療法が65例に、術後化学療法を57例に施行され、うち32例は術前後ともに化学療法が施行されていた。一方、23例には術前後とも化学療法は行われていなかった。肝切除術前における平均最大腫瘍径は35.6mm、平均転移個数は3個であった。手術時間中央値は409(111-791)分、出血量中央値は300(15-2016)mlで、4例に輸血が施行されていた。肝切除術前のCEA高値例は86例、肝切除術前CA19-9高値例は33例であった。平均観察期間は31ヶ月で、1年、3年、5年無病生存率(Disease-Free Survival: DFS)はそれぞれ45.8%、35.2%、23.4%、1年、3年、5年全生存率(Overall Survival: OS)はそれぞれ92.6%、77.4%、64.4%であった。全症例を対象として検討したところ、再発予測因子として肝切除術前CEA高値(p=0.045)が、予後予測因子として肝切除術前CA19-9(p=0.004)が抽出された。さらに、術前化学療法を施行した症例に限って検討したところ、化学療法前のCEA値では有意差は認められなかったが、化学療法後・肝切除術前のCEA正常範囲群において有意にDFSが良好で(p=0.017)、化学療法後・肝切除術前のCA19-9正常範囲群において有意にOSが良好であった(p=0.025)。【まとめ】肝切除術前のCA19-9は、化学療法の有無に関係なく予後予測に有用であり、化学療法後・肝切除術前にCEAが正常化している症例では、DFSが良好であった。【結語】CEA、CA19-9ともに正常な症例では、化学療法を施行せずとも良好な予後を得られる可能性が示唆された。また、CEA、CA19-9高値症例では、化学療法により正常化が得られれば、予後が改善される可能性が示唆された。

切除不能進行・再発大腸癌に対する生存期間の決定因子の検討

白畑 敦、安達 奏、関根 隆一、橋本 清利、三浦 康誠、
早稻田 正博、鈴木 哲太郎、高坂 佳宏、松村 直樹、
松本 匡史、石田 康男
横浜旭中央総合病院

当院にて切除不能進行・再発大腸癌の診断で化学療法が施行された患者90名を対象に治療に関連する15因子(化学療法施行前の年齢、性別、Body Mass Index(BMI)、組織型、癌の部位、手術の有無、臨床検査値(白血球数、N/L ratio(顆粒球/リンパ球比)、ヘモグロビン値、血小板数、血清アルブミン値、血清Lactate dehydrogenase値、血清C-reactive protein値、血清Carcinoembryonic、血清Carcinoma 19-9)と生存期間との関係をretrospectiveに解析した。Cox比例ハザードモデルに基づく単変量解析では6因子(血清アルブミン値、ヘモグロビン値、血清LDH値、化学療法前の血清CRP値、白血球数およびN/L ratio)の有意性が示された。これら6因子についてCox比例ハザードモデルに基づく多変量解析を行うと血清LDH値のハザード比が2.61と唯一の生存期間の決定因子であった。生存期間中央値(MST)がLDH値が正常群(LDHが225IU/l以下)では741日、高値群(LDHが225IU/l以上)では424日であった(p=0.0019)。以上より血清LDH値は切除不能進行・再発大腸癌のprognostic biomarkerとして重要である可能性が示唆された。

大腸癌術後補助化学療法効果予測因子としての
Amphiregulin

大地 貴史、赤木 由人、衣笠 哲史、石橋 慶章、岡 洋石、
岐部 史郎、笹富 輝男、溝部 智亮、田中 夏樹、藤野 真也、
弓削 浩太郎、吉田 武史、吉田 直裕、白水 和雄
久留米大学外科

(はじめに) 大腸癌においてEGFRシグナリングは腫瘍の増殖にかかわる重要なシグナリングの一つと考えられている。抗EGFR抗体薬であるCetuximabやPanitumumabは臨床応用されその効果が立証されている。AmphiregulinはEGFRと結合し、シグナル伝達を起こすリガンドの一つであり、大腸癌細胞株ではEGFファミリーの中で最も発現が多いとされる。今まで原発巣におけるAmphiregulinの発現が予後予測因子となることや、抗がん剤の効果予測因子となることを報告してきた。今回、転移再発の側面から、原発巣でのAmphiregulinの関連を検討した。(対象)1997~2005年に当科で原発巣および転移巣を切除し、CurBが得られた症例56例を対象とした。原発巣のパラフィンブロックを用い、免疫染色を行い、無再発生存期間を主要エンドポイントとした。(結果)再発は37例で全体の66%に認められた。肝転移再発が14例(25%)で最も多く、肺転移再発が次いで12例(21%)であった。無再発生存期間を Kaplan-Meier法にて、AREGの発現の有無と比較すると、陽性対陰性で19か月対8か月、 $p=0.0515$ と有意差は認めなかった。肝転移再発、肺転移再発をイベントとし、それぞれの無再発時間を解析すると、肝転移再発時間には有意差を認めなかったが、肺転移再発に対し、MSTでAREG陽性対陰性でMST8か月対4か月、 $p=0.0170$ と有意差を認めた。肺転移再発に対して補助化学療法施行群43例に対して、肺転移再発に対するCOXの比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、AREG陽性はリスク比0.18,95%信頼区間0.18-0.87, $p=0.0239$ と有意に肺転移再発のリスクが低下していた。(考察)術後補助化学療法のレジメは、様々であったが、5FU系薬剤の使用は共通していた。AREGの高発現は有意ではなかったが、補助化学療法により、再発を抑える傾向があった。stageIV大腸癌で肉眼的根治切除が得られた症例において、AREG高発現例は、術後補助化学療法により肺転移再発を抑制し得る。(結語)大腸がん原発巣のAREG高発現は、stage4 curB症例の術後補助化学療法の肺転移再発抑制の効果予測因子となりえる。

遺伝子情報によるバイオマーカーを用いたStage IV
大腸癌の検討

稲田 涼¹、永坂 岳司¹、母里 淑子¹、榎田 祐三¹、
横道 直佑¹、久保田 暢人¹、吉田 一博¹、森川 達也¹、
竹原 勇人¹、竹原 裕子¹、近藤 喜太¹、浅野 博昭¹、
佃 和憲¹、貞森 祐¹、八木 孝仁¹、三嶋 秀行²、藤原 俊義¹
¹岡山大学消化管外科
²愛知医科大学病院臨床腫瘍センター

【背景と目的】近年大腸癌の診療において、遺伝子情報によるバイオマーカーが、化学療法感受性や予後などの予測に用いられている。抗EGFR抗体のnegative predictive factorであるKRAS遺伝子変異だけでなく、そのシグナルカスケードの下流に存在するBRAF遺伝子変異が近年poor prognostic factorとして注目されている。今回これらの癌遺伝子変異を伴うStage IV大腸癌の臨床病理学的特徴を検討した。【対象と方法】2000年3月から2013年3月までに当科で原発巣切除を伴う手術を受けたStage IV大腸癌患者のうち遺伝子解析の同意を得た105例を対象とし、KRAS、BRAF変異の有無ごとの臨床病理学的特徴について検討した。またMSIについても測定した。【結果】遺伝子解析の結果、KRAS変異とBRAF変異が同時にみられることなく、KRAS変異27例(25.7%)、BRAF変異7例(6.7%)、両遺伝子野生型71例(67.6%)であった。またMSI検査の結果、105例のうちMSI2例(1.9%)となり、KRAS変異、両遺伝子野生型にそれぞれ1例ずつ認めた。年齢、性別、血清CEA値、腫瘍原発部位(結腸&RS/Ra,Rb&P)、組織型(分化型/未分化型)、遠隔転移臓器数(単発/多発)について、検討すると、KRAS変異群には特徴を認めなかったが、BRAF変異群は未分化型組織が多く($p=0.006$)、多臓器遠隔転移が多い($p=0.007$)という特徴を示した。予後に関してはKaplan-Meier法を用いた全生存期間の比較では、BRAF変異群が、KRAS変異群、両遺伝子野生型群と比較し不良であった(MST; KRAS変異群/BRAF変異群/両遺伝子野生型群: 28.8ヶ月/2.5ヶ月/38.0ヶ月、 $p<0.001$)。年齢、性別、CEA値、原発腫瘍位置、組織型、遠隔転移臓器数、腫瘍遺残、化学療法(オキサリプラチンもしくはイリノテカン)使用歴、分子標的薬使用歴、KRAS、BRAF変異を多変量解析した結果、腫瘍遺残($p<0.001$, HR 12.82)、化学療法不使用($p=0.006$, HR 2.97)、分子標的薬不使用($p=0.015$, HR 2.78)、BRAF変異($p<0.001$, HR 10.01)が独立予後不良因子となった。【結語】Non-MSI、BRAF変異を伴うStage IV大腸癌の予後は極めて不良であった。予後予測、治療方針の決定のために遺伝子情報を用いたバイオマーカーは有用であると考えられる。

当院における大腸癌のマイクロサテライト不安定性とKRAS、BRAF遺伝子変異との関連

中山 祐次郎、山口 達郎、中野 大輔、松本 寛、高橋 慶一
がん・感染症センター都立駒込病院外科

【背景】大腸癌のマイクロサテライト領域不安定性(Microsatellite instability ; MSI)は、ゲノム上のイントロンに存在する反復配列の不安定性をいい、ミスマッチ修復遺伝子欠損により生じるフェノタイプの一つである。マイクロサテライトが安定しているもの(Microsatellite stable ; MSS)、マイクロサテライト不安定性が低いもの(Microsatellite instability low ; MSI-L)とマイクロサテライト不安定性が高いもの(Microsatellite instability high ; MSI-H)に分類される。特にMSI-H大腸癌は予後が良好、右側結腸に多いなどの臨床的特徴が報告されているが、KRAS、BRAF遺伝子変異との関連についての報告は少ない。そこで、本研究では当院当科の孤発大腸癌の手術症例におけるMSIとKRAS、BRAF遺伝子変異との関連を調べた。【対象と方法】2008年4月から2011年1月まで、当施設で切除された415例の大腸癌につき、MSI-H、MSI-L、MSSの3群に分けて比較検討した。炎症性腸疾患とLynch症候群症例は除外した。MSIのマーカーはBAT25、BAT26、D5S346、D2S123、D17S250を用い、MSI-Hは2つ以上で変異がみられるもの、MSI-Lは1つの変異がみられるもの、MSSは変異がみられないものとした。また、KRAS(codon 12,13)とBRAF(V600E)遺伝子変異について、同様に解析した。【結果】415例のうち、22例(5.3%)はMSI-H、28例(6.7%)はMSI-L、365例(88.0%)はMSSであった。また、415例のうち、102例(24.6%)はKRAS mutation typeであり299例(72.0%)はKRAS wild typeであった。MSI-H症例のうち、全例がKRAS wild typeであった。MSS症例のうち97例(26.6%)がKRAS mutation typeであった。また、MSI-H症例のうち19例(86.3%)はBRAF mutation typeであり、3例(13.6%)でBRAF wild typeであった。MSS症例のうち322例(88.2%)がBRAF mutation typeであり14例(4.3%)はBRAF wild typeであった。MSI-H症例では、MSS症例と比較し有意にKRAS・BRAF mutation type例が少なかった(p=0.042, p=0.043, χ^2 検定)。【結論】本研究では、MSI-H症例におけるKRASおよびBRAF遺伝子は、MSS症例と比較し有意に変異例が少ないことが判明した。

MLH1プロモーター領域メチル化陽性大腸発癌へのハプロタイプの関与

宮倉 安幸¹、鯉沼 広治¹、堀江 久永¹、安田 是和¹、菅野 康吉²

¹自治医科大学消化器一般外科

²栃木県立がんセンター研究所

【目的】MLH1プロモーター領域のメチル化は非遺伝性マイクロサテライト不安定性(MSI)陽性大腸発癌と密接な関係を有する。我々は以前MLH1プロモーター領域のメチル化のパターンとして、MLH1の蛋白発現に影響を与えないMLH1プロモーター領域の上流に局限した部分メチル化(partial methylation)とMLH1の蛋白発現消失とMSI-Hに関連するプロモーター全域の広範なメチル化(full methylation)を報告している。今回、MLH1プロモーター領域のSNP(MLH1-93G/A:rs1800734)や周辺54kbにある6か所のSNPとMLH1プロモーター領域のメチル化の関係を報告する。(方法)96年から98年の家族歴を認めない大腸癌初発手術症例210例を対象とし、MLH1-93G/Aや近傍54kbの6か所のSNPとMLH1プロモーターメチル化、MSIを解析した。またElectrophoretic mobility shift assay(EMSA)により核内因子のMLH1-93G/Aへの影響も解析した(結果)MLH1プロモーター領域のメチル化は28.8%(60/210)に認められ、女性(p=0.007)、右側大腸癌(p=0.004)、腫瘍径(p=0.04)、MSI-H(p<0.0001)と有意な関係を認めた。MLH1-93G/AのgenotypeはA/A:26%(n=54)、A/G:51%(n=108)、G/G:23%(n=48)であり健康人の頻度と差はなかった。MLH1プロモーター領域のメチル化は、MLH1-93G/A genotype A/A 44%(24/54)、A/G 24%(26/108)、G/G 21%(10/48)に認められgenotypeと有意な関係を認めた(p=0.007)。アレル頻度では、MLH1-93Aを有する大腸癌はMLH1-93Gを有する大腸癌に比較してメチル化が高率であり(34% vs 23%, p=0.007)女性で顕著であった(p=0.006)。full methylationの頻度もMLH1-93Aを有する大腸癌に有意に高かった(p=0.008)。多変量解析ではA/Aのgenotypeは腫瘍の局在や性差などに比較しメチル化の頻度に最も影響を与える因子であった(odds 2.87, p=0.003)。MLH1-93G/Aの周辺6か所の他のSNPとプロモーター領域のメチル化との関連は認めなかったが、MLH1-93Aを含む7か所のSNPによる特定のハプロタイプはメチル化の頻度が有意に高率(p=0.013)であり女性で顕著(p=0.001)であった。EMSAではMLH1-93GアレルにのみHela細胞核内因子の結合を認めた。(結語)MLH1-93Aを含む特定のハプロタイプはMLH1のプロモーター領域のメチル化発生の高危険群であることが示唆された。

DNAメチル化パターンからみた大腸がんの特徴

小竹 優範¹、川上 和之²、伴登 宏行¹、山田 哲司¹、渡邊 剛³、源 利成⁴

¹石川県立中央病院

²東京女子医科大学化学療法・緩和ケア科

³金沢大学心肺総合外科

⁴金沢大学がん研究所腫瘍制御

(はじめに) 大腸がんの発生にはmicrosatellite instability (MSI)とchromosomal instability (CIN)経路が知られている。K-ras、B-rafは、ジェネティックな変化として発癌に関与しているが、DNAメチル化などエピジェネティックな変化も発癌に関与し、特に複数のプロモーター領域にDNAの高メチル化を認めるCpG island methylator phenotyp (CIMP)やglobalな低メチル化は発癌経路として注目されている。我々はglobalなメチル化の代用マーカーであるLINE-1のメチル化が大腸がんの予後や、経口FU剤への反応性を予測するマーカーであることを報告した。また、CIMPはK-rasやB-rafの変異と相関するとの報告もある。今回我々は、日本人大腸がんの多数例を用いて解析した。(対象・方法) 大腸がんの手術症例480検体を対象とした。K-rasはcodon 12,13を、B-rafはcodon600を解析し、MSIの解析にはBAT 25、BAT 26、D2S 123、D5S 346、D17S 250の5つのマーカーを使用した。プロモーター領域のメチル化はIGF2、CACNA1G、NEUROG1、RUNX3、SOCS、p16、hMLH1、TIMP3の8遺伝子を解析し、CIMPの分子診断は5つのマーカーを使用した2群の分類と、全マーカーによる3群の分類を使用した。LINE-1の測定には、methylation specific qPCRを用いた。(結果) LINE1のメチル化値の分布は70~80に分布が多く、平均76.4±12.5(中央値79.1)であった。K-ras codon12の変異は25.2%、codon 13は11%、K-ras全体は35.8%に認めた。B-rafの変異は9.6%で、MSIは7.2%に認めた。CIMP(2群)では、negative 91.7%、positive 8.3%、CIMP(3群)では、negative 81.9%、Low 11.4%、High 6.7%であった。これらの分子生物学的変化間の相関性を解析すると、K-ras、B-raf 遺伝子変異、MSI、CIMPとLINE1メチル化との間に有意な相関を認めた。K-rasのcodon別に解析すると、K-ras codon12の変異症例ではLINE1は有意に高かったが、codon 13の変異とは関連を認めなかった。CIMP(3群)では、CIMP-LowでK-ras変異の頻度が高く、CIMP-HighでB-raf変異、MSIが有意に多く認められた。臨床病理学的特徴との比較では、腫瘍部位、深達度、組織型、StageとLINE1メチル化との間に有意な関連を認めた。また、年齢、腫瘍部位、組織型、StageとCIMP phenotype間にも有意な関連を認めた。CIMP positive症例ではLINE1メチル化値が高く、相互に交絡因子となるため、CIMP negative症例を抽出してLINE1メチル化の意義を解析すると、上記の結果と同様にK-ras codon12の変異症例でLINE1メチル化値が高かった。また、MSIでもLINE1メチル化値が高かった。(結語) LINE1は大腸がんにおける複数の分子生物学的、臨床病理学的因子と相関関係を示し、今後がんの分類や治療決定の分子マーカーになり得ると示唆された。

大腸癌の発生に関するバイオマーカー(がん関連遺伝子)の検討

緒方 俊二、山田 一隆、佐伯 泰慎、福永 光子、田中 正文、中村 寧、村田 隆二、佐藤 太一、深見 賢作、入江 朋子、野口 忠昭、久野 三朗、野崎 良一、辻 順行、高野 正博
大腸肛門病センター高野病院

【目的】 大腸癌の発生に関するACS説(Adenoma-carcinoma sequence)においては腺腫の発生にAPCの異常が、腺腫の異型度の増強と大きさの増大にはK-rasの変異が関与し、腺腫から癌への転換にはp53の変異が重要といわれている。またde novo型癌は平坦・陥凹型のものが多いが、分子発癌メカニズムは十分に明らかにされていない。今回は腺腫、早期癌の発生経路と遺伝子変異・臨床病理学的因子の関係について検討した。【症例・方法】 1996年~2000年における内視鏡的摘除を行った大腸ポリープ265例を対象とした。腺腫207例、早期癌58例(M癌41例、SM癌17例)であった。摘除した大腸ポリープ組織から抽出したDNAを材料として、APC、K-rasおよびp53遺伝子の変異をPCR-SSCP法で解析した。(1)遺伝子変異と組織型・異型度・大きさとの関連について、(2)de novo型発癌の発生経路を検討するため、早期癌における遺伝子変異と腺腫成分の有無・肉眼型との関係について検討した。【結果・考察】 (1) APCの変異は、腺腫で62%、早期癌で65%と差を認めなかったが、腺腫の軽異型度で68%と、高異型度の29%と比較して有意に高率であった(p=0.01)。10ミリ未満では61%、10ミリ以上では64%と大きさによる差は認めなかった。K-rasの変異は、腺腫の高異型度で64%と、軽異型度の36%と比較して有意に高率であった(p=0.04)。早期癌では46%であった。大きさでは、10ミリ未満ではK-rasの変異が30%と、10ミリ以上の61%と比較して有意に低率であった(p=0.001)。p53の変異は、腺腫で9%と早期癌の25%と比較して有意に低率であったが(p=0.003)、腺腫の軽異型度で7%、高異型度では10%と異型度では差を認めなかった。大きさでも、10ミリ未満で10%、10ミリ以上で9%と差を認めなかった。(2) 早期癌27例の腺腫成分の有無による比較では、腺腫ありではAPC変異が優位に多く(80%:40%)、p53変異が優位に低かった(16%:42%)。また、腺腫のない平坦・陥凹型(いわゆるde novo型)ではK-ras変異を認めなかった。【結語】 (1) APCの変異は腺腫発生の初期に、K-rasは、腺腫の異型度・大きさに、p53の変異は、ポリープの癌化に関連している可能性が示唆された。(2) de novo型癌ではK-ras変異を介さない経路である可能性が示唆された。

P2-17

miR-7によって制御されるEGFR発現は大腸癌の進行予後に関係する

須藤 利永、横堀 武彦、矢島 玲奈、森田 廣樹、藤井 孝明、堤 莊一、浅尾 高行、桑野 博行
群馬大学大学院病態総合外科学

背景) 大腸癌においてもすでに複数のmicroRNA (miR) が癌進展に関与し予後因子となることが報告されている。本研究では大腸癌分子治療標的であるEGFRをターゲットとするmiR-7に注目した。本研究の目的は大腸癌におけるmiR-7の臨床的意義を明らかにすることである。方法) 大腸癌手術症例116例の癌部と非癌部よりRNAを抽出し、miR-7特異的プライマーを用いてTaqMan PCRを施行した。癌部と非癌部におけるmiR-7発現を比較した。癌部におけるmiR-7発現量により116症例を高発現群、低発現群の2群に分けて臨床病理学的因子、予後との関連を解析した。miR-7とEGFR 3' UTRの結合をルシフェラーゼアッセイにて評価した。miR-7 precursor、miR-7 inhibitorを用いてHCT116細胞株の増殖能を評価した。結果) miR-7発現は非癌部と比較して癌部で有意に高発現であった。miR-7低発現群(n=42)、高発現群(n=62)の2群に分けて臨床病理学的因子を検討したところ低発現群で腫瘍径が高発現群と比較して有意に進行していた(p=0.031)。またmiR-7発現と予後の関係を調べたところ、癌部におけるmiR-7低発現群は有意に予後不良であった(p=0.047)。予後に対する多変量解析では癌部miR-7の低発現症例は肝転移、リンパ節転移陽性に次ぐ独立予後因子であった。miR-7は癌進展に関与するEGFRの3' UTRに結合することが確認できた。miR-7 precursor、miR-7 inhibitorをトランスフェクションしたHCT116細胞株ではmiR-7 precursorにより増殖能は低下し、miR-7 inhibitorにより増殖能は増加した。結論) miR-7はEGFRを分解ターゲットとすることが肺癌で報告されており、EGFRはすでに大腸癌における治療標的として臨床応用もなされている。本研究により大腸癌部miR-7発現は癌進展に関与し、予後マーカーとなることが明らかとなった。miR-7制御によるEGFR抑制は有望な治療ツールとなることが期待される。

P2-18

血漿中miR-92aの発現は大腸癌の有無に関与する

松土 尊映、久田 将之、笠原 健大、猪俣 圭、林田 康治、石崎 哲宏、勝又 健次、土田 明彦
東京医科大学 外科学第三講座

【目的】 癌の根治には早期発見が重要であり、より鋭敏な腫瘍マーカーの発見が望まれる。近年、non-coding RNAの一種であるmicroRNAが血漿中に安定して存在し、癌において増加、あるいは減少することがわかってきている。本研究では、大腸癌患者の有意なマーカーとして血漿中microRNAのプロファイリングを行い、変化を示すmicroRNAの同定を試みた。【方法】 大腸癌患者20名と健常者22名からインフォームドコンセントを取得して採血、血漿分離を行い解析に用いた。末梢血は1600×gで15分間遠心したのち上清を血漿として使用、RNA抽出にはIsogen-LSを使用した。MicroRNAマイクロアレイはHuman microRNA Microarray Kitを用い、検出・画像解析はDNA Microarray Scanner, Feature Extraction Software v9.2を用いた。統計解析にはt検定を用いた。動物実験では東京医科大学病院にて切除された6例の大腸癌手術摘出材料をマウスの背部皮下に移植し、血清miR-92aの発現をTaqMan qRT-PCR法を用いて測定した。【結果】 1) 血漿サンプルを用いたマイクロアレイ実験によりmicroRNA約1000個中の100～150個程度が検出され、miR-486-5p、miR-1225-5p、miR-92a、miR-630が顕著に変化を示していた。2) 特にmiR-92aに着目すると、大腸癌stage II, IIIにおいてmiR-92aの有意な減少を認めた(各々p=0.015、0.0012)。3) 大腸癌組織を移植し生着したマウスの血清miR-92aの発現をTaqMan qRT-PCR法を用いて確認したところ有意な減少が確認された(p=0.043)。【考察】 大腸癌患者では血漿miR-92aが減少していることが確認されたが、このメカニズムは明らかでない。可能性として、大腸癌細胞からmiR-92aの分解を促進する分子が分泌される、癌細胞がmiR-92aを選択的に取り込むこと等が考えられた。また、stage I, II, IIIでは減少しstage IVで上昇したが、この結果はexosomeの存在(転移の有無)による影響が考えられた。動物実験の結果、大腸癌組織がmiR-92aを直接減少させることが示された。

大腸癌における miR-372 の発現意義

山下 晋也^{1,2}、山本 浩文²、文 正浩¹、井上 雅史¹、伊禮 俊充¹、清水 洋祐¹、種村 匡弘¹、富永 春海¹、畑中 信良¹、吉川 幸伸¹、上池 渉¹、土岐 祐一郎²、森 正樹²

¹独立行政法人国立病院機構呉医療センター 外科

²大阪大学大学院外科学講座 消化器外科

<はじめに>近年、non-coding RNA (ncRNA) の中でもマイクロ RNA (miRNA) がヒトの癌の発生・進展に関与していることがわかってきた。miRNA は mRNA を標的として主にタンパク質の翻訳を制御しており、1つの miRNA は複数の mRNA を標的にし、その関係は多対多対応である。大腸癌においても同様で miRNA が新たなバイオマーカーになる可能性を秘めており、切除標本のみならず血液の miRNA などの研究がさかに行われている。今回われわれはヒト線維芽細胞をリプログラミングして多分化能を付与することが報告されており、未分化精巣がん・胃がんでは oncogenic miRNA として細胞増殖や apoptosis に関与し、子宮頸がんでは antioncogenic miRNA としての機能する miR-372 に注目し、miR-372 の大腸癌における発現意義について検討した。<対象、方法>1992年から2001年までの大腸癌臨床サンプル144例(男女比;78:66)の原発巣を用いて検討、miR-372の発現と臨床病理学的因子の関係、さらに miR-372の標的遺伝子として報告のある Large tumor suppressor 2 (LATS2) 発現との関係を PCR と原発巣切除組織、大腸癌細胞株 (LoVo, DLD-1, HT29, HCT116, KM12SM) を用いて確認した。<結果>miR-372の発現は独立予後因子 ($P=0.006$) となり、miR-372高発現群は低発現群に比べて同時性肝転移が多く ($P=0.009$)、LATS2 mRNA 発現が低値 ($P=0.007$) であった。さらに、大腸癌細胞株に miR-372 を導入することで LATS2 protein 発現が抑制され、また、同時性肝転移症例においても有意に LATS2 mRNA の発現が低値 ($P=0.042$) であった。さらに大腸癌原発組織免疫染色で Lats2 発現症例では miR-372 の発現低下が認められた。<まとめ>大腸癌において miR-372 の発現は独立予後因子となり、同時性肝転移と相関が認められた。また、miR-372 による LATS2 の抑制が部分的に大腸癌肝転移に関与する可能性が示唆された。

大腸癌組織における DICER1 mRNA 発現と臨床病理学的因子および予後との関連性

赤羽根 拓弥¹、飯沼 久恵¹、塚本 充男¹、福島 慶久¹、堀内 敦¹、中村 圭介¹、端山 軍¹、山田 英樹¹、野澤 慶次郎¹、石原 聡一郎¹、松田 圭二¹、橋口 陽二郎¹、渡邊 聡明²

¹帝京大学病院外科

²東京大学腫瘍外科

【目的】DICER1 は、microRNA 生成の最終段階で機能する RNase III 核酸分解酵素であり、20-25塩基の成熟型 microRNA を生成し RISC での機能発現を促すことが知られている。近年さまざまな癌種で腫瘍組織における DICER1 の発現が正常組織と異なっていることが報告されてきている。また、肺癌・卵巣癌・乳癌・前立腺癌などでは DICER1 発現が予後と関連するとの報告がなされている。しかしながら大腸癌においては免疫染色に基づく報告がいくつかなされているものの、臨床的意義、特に予後との関連性は、いまだ一定した見解が得られていない。今回我々は、大腸癌組織における DICER1 mRNA 発現の臨床病理学的因子および予後との関連性を検討した。【対象と方法】帝京大学病院外科にて2000年から2006年の間に手術を施行した大腸癌症例260例 (Dukes' stage A 40例、Dukes' stage B 68例、Dukes' stage C 88例、Dukes' stage D 64例) を対象とした。観察期間は24-70ヶ月で、中央値は45ヶ月である。化学療法、放射線療法などを術前に施行された症例は除外した。本研究は学内倫理委員会承認のもと、文書による同意の得られた患者を対象とした。いずれの症例も、手術時に癌原発部組織および腫瘍近傍の正常組織を採取し-80℃にて凍結保存した。各組織の凍結切片を作製し、マイクロダイセクション法にて、癌および正常部組織を切り出した。内部標準遺伝子として GAPDH mRNA を使用し、DICER1 mRNA の発現は、Taqman probe を用いた Real-time RT-PCR 法で測定した。【結果】大腸癌組織の DICER1 mRNA の発現を、同一症例の正常組織と比較検討したところ、有意な低下が認められた。Cut off 値を ROC 曲線の結果から 0.275 に設定して DICER1 mRNA 高発現群(108名)と低発現群(152名)に分け、臨床病理学的因子との関連性を検討したところ、DICER1 mRNA の発現は、腫瘍径、深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲および Dukes stage と有意な関連性を示した。また Kaplan-Meier 法により、DICER1 mRNA 高発現群と低発現群で無病生存期間 (DFS) と全生存期間 (OS) を比較検討した。その結果、DICER1 mRNA 低発現群は高発現群に比較して DFS および OS が有意に低下した。さらに、DFS および OS に対して Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を施行したところ、DICER1 mRNA の発現はいずれも有意差を示し、独立した予後因子であることが明らかとなった。【結語】大腸癌原発部組織における DICER1 mRNA の発現は、再発および予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

大腸癌の予後に対する血中IL-6値、VEGF値の有用性

原賢康、長崎高也、小川了、高橋広城、石黒秀行、
佐藤幹則、木村昌弘、竹山廣光
名古屋市立大学消化器外科

【目的】大腸癌患者における術前血中バイオマーカーの予後判定での有用性を進展度別に比較検討した。【方法】2009年12月より2013年4月までに当院で治療施行した大腸癌患者290例。男女比は182:108で年齢の中央値は69歳、観察期間の中央値は727日であった。初発:再発比は264:26で、初発大腸癌患者のstage比はstage 0:19例、stage 1:54例、stage 2:74例、stage 3:62例、stage 4:55例であった。これらの患者において術前採血で得られたCEA、CA19-9、Glasgow Prognostic Score (以下GPS、CRP:1.0、アルブミン値:3.5で判定)、IL-6、VEGFについて術前高値、低値群にわけ生存率を調べた。またIL-6、VEGFについては摘出腫瘍からmRNAの発現をRT-PCRを用いて測定、血中値と腫瘍内の発現について比較検討した。【成績】CEA、CA19-9、IL-6、VEGFの中央値は3.6ng/ml(0.2-7858)、15.2U/ml(0.1-4860)、4.0pg/ml(0.7-223)、58pg/ml(20-1120)であった。GPSの平均は1.4であった。血中IL-6値、血中VEGF値に関してはstage別の平均値と陽性率はstageとの相関は認めなかった。mRNAの発現相対値の平均値はIL-6では高値群で3.6、低値群で3.3、VEGFでは高値群で1.11、低値群で1.92となり、いずれも血中値と腫瘍内mRNA発現との間に相関を認めなかった。それぞれの因子における単変量での生存率では、無再発生存率ではCEA、VEGF、CA19-9で、全生存率ではIL-6、GPS、CA19-9で有意に生存率に差が認められた。特に遠隔転移を有する患者での全生存率におけるIL-6値(70.0%、23.7%、 $p=0.01$)と、stage II、IIIでの無再発生存率におけるVEGF値(67.7%、95.2%、 $p=0.03$)で著明な差が認められた。他の臨床病理学的因子も含めて行ったCoxの比例hazardを用いた多変量解析で有意な因子となったのは無再発生存に対してリンパ節転移陽性、血中CEA値、血中VEGF値であり、全生存に対してはリンパ節転移陽性、血中IL-6値であった。【結論】大腸癌の予後に対し血中IL-6、VEGFは予後を判断する上で有用であると考えられた。これら血中値は腫瘍内での発現とは異なる様相を呈しており更なる検討が必要と考える。

大腸癌肝転移の予後予測・再発予測スコアリングシステム

錦織直人¹、小山文一²、中川正¹、中村信治¹、植田剛¹、
井上隆¹、川崎敬次郎¹、尾原伸作¹、中本貴透¹、
藤井久男²、中島祥介¹

¹奈良県立医科大学 消化器・総合外科

²奈良県立医科大学 中央内視鏡・超音波部

【はじめに】大腸癌肝転移Colorectal liver metastases(以下CLM)の予後は積極的な肝切除術と多剤併用化学療法により近年改善してきた。しかし一方で肝切除後の早期再発例や化学療法抵抗例も多く経験する。当科で経験したCLMを解析し予後不良因子を抽出し、それをもとにCLMの予後と肝切除後再発に関する新たなスコアリングシステムを作成した。【対象】2003年1月-2011年12月までに経験したCLM128例。【結果】同時性CLM77例、異時性CLM51例。肝単独転移は72例、肝外の遠隔転移併存例は56例で、肝切除は70例に施行した。臨床病理学的予後因子の検討では、性別、年齢:<70/70≤、原発巣部位:colon/rectum、深達度:T2T3/T4、組織型:tub1/other、原発巣切除:あり/なし、多剤併用化学療法:あり/なしでは予後に有意差を認めなかった。一方、同時性/異時性($P=0.0065$)、CEA値:<100/100≤($p<0.0001$)、血小板値:<40万/40万≤($P=0.0124$)、肝転移個数:≤4個/5個≤($P=0.0002$)、肝転移:GradeB/C($P=0.008$)、肝外転移:あり/なし($P=0.0001$)、肝切除:あり/なし($p<0.0001$)、根治度:B/C($p<0.0001$)で有意差を認めた。また治療開始時の全身状態を反映するGlasgow Prognostic Score (GPS)においてGPS=2は0/1と比較し有意に予後不良で($p<0.0001$)、Prognostic Nutritional Index(PNI)でも44未満は44以上と比較し有意に予後不良であり($p<0.0001$)有意に予後不良であった。【予後/再発予測スコアリングシステム】構成の有意味差を得られた予後因子より、血液検査のみで構成されるスコアリングシステムを作成した。肝転移発見時の・PNI44未満・CRP値1以上・血小板値40万以上・CEA値100以上を各1点とし計0~4点としスコア化した。【スコアリングシステムの結果】肝転移例全体において、スコア別の3年OS・5年OS・MSTは、0点(69例)で63%・45%・54.5ヶ月、1/2点(49例)で16%・6%・21.6ヶ月、3/4点(10例)で0%・0%・7.7ヶ月と鋭敏に階層化された($p<0.0001$)。また肝切除例に限定した検討でもスコア別の3年OS・5年OS・MSTは0点(50例)で70%・56%・61.5ヶ月、1/2点(15例)で35%・9%・34.6ヶ月、3/4点(5例)で0%・0%・20.1ヶ月と階層化された($P=0.008$)。また肝切除後再発の検討でも1年DFS・2年DFSにおいて0点58%・42%、1/2点38%・14%、3/4点0%・0%と良好に階層化され、肝切除後再発高リスク群の抽出に有用と考えられた。このスコアが予後予測因子として有用な理由としてPNI(アルブミン・総リンパ球数)は宿主の栄養・免疫状態を、CEAは腫瘍の進展度を、CRPは全身の高サイトカイン状態を、血小板値は血小板由来増殖因子・VEGF増加との関与を、総合・多面的に反映している可能性が挙げられる。【結語】ルーチンで行われる初回の血液検査のみで、CLMのOS・肝切除後DFSの層別化が可能となることは、CLMの治療戦略において意義深いと考える。

大腸癌 StageIV 症例における術後 CEA 値低下はバイオマーカーになりうるか？

長田 俊一¹、諏訪 宏和¹、小野 秀高¹、杉田 光隆¹、熊谷 二郎²

¹横浜市立みなと赤十字病院 外科

²横浜市立みなと赤十字病院 病理部

目的：大腸癌 StageIV 症例の予後規定因子としての術後／術前 CEA 比の有用性について検討した。対象・方法：2005 年から 2010 年の局所切除を行った大腸癌 StageIV 症例 121 例を対象とした。性別、年齢、腫瘍占居部位、主病変の病理学的所見（組織型, n, ly, v, budding）、術後／術前 CEA 値、TNM-Stage、Cur、BMI、PNI を 2 群にわけて予後規定因子を Cox の比例ハザードモデルのステップワイズ変数減少法を用い検討した。結果：全症例の 5 生率は 18.7%、3 生率 34%、MST21.8 ヶ月。予後規定因子は、Cur(B vs. C, ハザード比 8.890, p=0.000)、術後／術前 CEA 値 (< 1 vs. ≥ 1, ハザード比 5.978, p=0.000)、肝転移 (no vs. yes, ハザード比 0.291, p=0.008)、v (0 vs. 1,2,3, ハザード比 7.444, p=0.000)、n (0,1 vs. 2, ハザード比 4.613, p=0.002)、budding(1,2 vs. 3, ハザード比 6.573, p=0.000)であった。結語：大腸癌 StageIV 症例の独立予後規定因子は Cur、術後／術前 CEA 値、肝転移、v、n、budding であり、術後 CEA 値低下はバイオマーカーになる可能性が示唆された。

大腸癌手術症例での術前 CA19-9 値と予後についての検討

須藤 誠、飯野 弥、原 倫生、柴 修吾、森 義之、藤井 秀樹
山梨大学 消化器、乳腺・内分泌外科

近年の大腸癌診療では化学療法治療効果予測や有害事象予測因子として EGFR 発現や KRAS 遺伝子変異、UGT1A1 遺伝子多型解析などが行われるようになってきている。一方、旧来の腫瘍マーカーも、術前診断や術後サーベイランスの手段として広く測定されている。今回われわれは術前の CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9) 値に着目し、大腸癌症例での測定の意義について、主に生命予後との関係から検討したので報告する。対象は 1993 年から 2007 年までの 15 年間に当科で手術を施行した大腸癌症例 712 例中、CA19-9 の測定が行われた 553 例。内訳は Stage0 が 36 例、StageI が 111 例、StageII は 148 例、StageIIIa は 97 例、StageIIIb は 55 例、StageIV が 106 例（大腸癌取扱い規約第 7 版に準拠）であった。術前の CA19-9 値測定で cut-off 値 (37.00 U/ml) 以下は陰性群、それより高い値を示した症例は陽性群とし、陽性群は更に cut-off 値の 10 倍 (370.00 U/ml) で高値群 (≤ 370.00 U/ml) と超高値群 (> 370.00 U/ml) の 2 群に亜分類して検討した。まず、CA19-9 陽性症例は 553 例中 149 例 (陽性率：26.9%) で、各 Stage 別の陽性率は Stage0 / I / II / IIIa / IIIb / IV : 13.9 / 10.0 / 22.3 / 22.7 / 29.1 / 58.5% であった。また、各 Stage に含まれる超高値症例は Stage0 / I / II / IIIa / IIIb / IV : 0.0 / 0.9 / 3.3 / 1.0 / 1.9 / 25.5% であった。StageIV では CA19-9 の陽性率が高く、超高値症例も多く含まれていた。生命予後との関係では、まず、全 553 例を対象として Kaplan-Meier 法と Logrank test で 3 群間の生存率を比較すると、それぞれの 5 年生存率は陰性群 / 高値群 / 超高値群 : 82.7 / 58.9 / 14.3%、p<0.01 で、CA19-9 値が高いほど有意に予後不良であった。また、CA19-9 陽性率の高い StageIV 症例を対象に各群間での生存率を比較すると、5 年生存率は陰性群 / 高値群 / 超高値群 : 26.8 / 19.7 / 5.4%、p=0.033 でやはり各群間に有意差を認め、術前の CA19-9 値測定は、StageIV 大腸癌症例の予後予測に有用であることが示された。なお、R0 手術を行った StageII、III 症例 294 例の検討では、無再発生存率も 3 群間で有意な差を認め、術後 5 年目の無再発生存率は陰性群 / 高値群 / 超高値群 : 74.3 / 60.5 / 21.9%、p<0.05 であった。

大腸癌における術前血清CA19-9、SLXおよびE-selectin値測定の意味

佐藤 美信、前田 耕太郎、花井 恒一、升森 宏次、小出 欣和、松岡 宏、勝野 秀稔、遠藤 智美、塩田 規帆、松岡 伸司、八田 浩平、水野 真広
藤田保健衛生大学 下部消化管外科

【目的】 癌の腫瘍マーカーとして利用されている糖鎖抗原CA19-9およびSLXと、これをリガンドする接着因子E-selectinの大腸癌における血清値測定の意義について検討した。【対象および方法】 血清CA19-9(CA19-9)、血清SLX(SLX)と血清E-selectin (E-sel)値を術前に測定しえた大腸癌136例を対象とした。Cut-off値をCA19-9は37U/ml、SLXは38U/mlとし、E-sel値は健常成人の平均値±SD(30.7±19.2ng/ml)を基に50ng/mlとし、おのおのを低値と高値に分類し大腸癌の進行度、再発、予後との関係について検討した。CA19-9およびSLXはRIA法、E-selはELISA法で測定した。【結果】 CA19-9、SLXおよびE-sel高値例はおのおの全体の24.3%、15.4%、23.5%であった。CA19-9高値例ではDukes Dが33.3%を占め、5年生存率(5生率)は59.9%と、いずれも低値例の9.7%と81.8%に比べて有意に不良であった。SLX高値例ではDukes Dが42.9%を占め、5年生存率(5生率)は39.7%と、いずれも低値例の10.9%と83.0%に比べて有意に不良であった。E-sel高値例と低値例の間に進行度と予後には差を認めなかった。CA19-9高値でもE-sel低値例ではDukes D 21.7%(5例)、5生率73.3%とE-sel高値例のそれぞれ60.0%(6例)、21.9%に比べて有意にDukes Dの割合は少なく、予後良好であった。さらにCA19-9高値かつE-sel低値例の予後はCA19-9低値例の5生率82.7%と差を認めなかった。しかし根治度Aの手術例におけるCA19-9高値かつE-sel高値例の再発率は33.3%でCA19-9低値と差を認めなかった。一方SLXの場合にはSLX高値例でもE-selの高値例と低値例でDukes Dの割合、予後、再発率に差を認めなかった。【結論】 大腸癌においてCA19-9とE-selの両者高値例は血行性転移の高危険群と考えられ、予後不良であったが、再発との関係は認められなかった。

大腸癌において術前CA19-9高値は腹膜播種の危険因子である

高倉 有二、池田 聡、漆原 貴、井出 隆太、築山 尚史、今岡 祐輝、真島 宏聡、山下 正博、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、板本 敏行
県立広島病院 消化器乳腺移植外科

【目的】 大腸癌における腫瘍マーカー、CEA及びCA19-9の予後因子としての意義を検討した。【対象】 1995-2011年に当院で治療切除を施行したStageI-III、及び外科的治療介入があったStageIVの結腸直腸癌で術前にCEA、CA19-9測定が確認できた1192例。【結果】 全症例における術前CEAの陽性率は44%(StageI-III: 36%)、CA19-9の陽性率は19%(StageI-III:10%)。術前CEA高値症例(pCEA-H群)は術前CEA正常例(pCEA-N群)と比べStageII、IIIbにおいて有意に予後不良であった(5年生存率: stageII 91.8% vs. 84.1%, p=0.03, stageIIIb 77.4% vs. 43.8%, p=0.01)。一方、術前CA19-9高値症例(pCA19-9-H群)は術前CA19-9正常例(pCA19-9-N群)と比べ全てのStageにおいて有意に予後不良であった(5年生存率: stageI 98.4% vs. 64.3%, p<0.01, stageII 90.3% vs. 78.0%, p=0.03, stageIIIa 86.7% vs. 63.3%, p<0.01, stageIIIb 69.9% vs. 18.5%)。pCEA-H群はpCEA-N群に比し再発率が有意に高かった(26.2% vs. 14.2%, p<0.01)。またpCA19-9-H群も同様であったが、その差はより顕著であった(40.4% vs. 16.0%, p<0.01)。また再発形式に着目すると、pCEA-H群とpCEA-N群で再発形式に差は認めなかったが、pCA19-9-H群はpCA19-9-N群に比べ有意に腹膜播種再発が多かった(9.1% vs. 0.9%, p<0.01)。また、StageIV症例において、pCEA-H群とpCEA-N群における腹膜播種の有無に差は認めなかった(38.4% vs. 40.4%, p=0.79)、一方pCA19-9-H群において有意に腹膜播種症例が多かった(47.0% vs. 30.0%, p<0.01)。【結語】 1) 術前CEA、CA19-9共に予後因子となりうるが、CA19-9上昇症例はより予後不良であった。2) 術前CA19-9高値は腹膜(転移)再発の危険因子であった。

大腸癌における血清p53抗体の検討

高橋 里奈、青木 順、岡澤 裕、水越 幸輔、盧 尚志、
伊藤 眞吾、河合 雅也、高原 一裕、石山 隼、杉本 起一、
小見山 博光、高橋 玄、柳沼 行宏、小島 豊、五藤 倫敏、
富木 裕一、坂本 一博
順天堂大学下部消化管外科

【目的】近年、変異型p53蛋白に対する血清中の抗p53抗体を測定する方法が確立し、大腸癌においては2007年11月より保険適応が承認された。血清学的検査としての有用性が注目されているが、今回、大腸癌手術例におけるp53抗体の推移と臨床経過について検討した。【対象】2008年9月から2011年9月の間に教室で大腸癌手術を施行した症例の中で、術後1年以上の経過を追跡でき、重複癌・多発癌を除外した160例(Stage1: 67例、Stage2: 46例、Stage3a: 47例、Stage3b: 19例、Stage4: 6例)を対象とした。【方法】経時的にp53抗体を測定し、術前から術後の推移を以下の4つのパターンに分類し、検討した。A群: 陰性群(術前値が陰性の症例)、B群: 斬減群(術前値が陽性で術後に陰転化または斬減傾向となる症例)、C群: 横ばい群(術前値が陽性で術後も数値が横ばいの症例)、D群: 再上昇群(術前値が陽性で術後斬減傾向にあるが途中で再上昇した症例)。p53抗体値のカットオフ値は1.30U/mlとした。【結果】術前p53抗体陽性症例は36例(22.5%)であり、内訳はstage1: 12例、stage2: 4例、stage3a: 14例、stage3b: 5例、stage4: 1例であった。また、A群(陰性群): 124例(77.5%)、B群(斬減群): 25例(15.6%)、C群(横ばい群): 3例(1.9%)、D群(再上昇群): 8例(5%)であり、4群間において、患者背景因子(年齢・性別・既往歴)、病理組織学的因子(深達度・リンパ節転移・脈管浸潤)には有意差を認めなかった。また、全症例のうち19例(11.9%)に転移・再発を認めた。その内訳はA群: 13例、B群: 1例、C群: 0例、D群: 5例であり、D群では有意に転移・再発率が高かった(p=0.001)。このD群の5例は、いずれの症例もp53抗体が上昇した1~6ヶ月後に再発・転移を指摘された。次に抗体値の半減期間を検討した。B群において術前数値が半減するのに要した期間は、17例(68%)が3ヶ月以内、4例(16%)が6ヶ月以内、2例(8%)が1年以内で、1例は観察期間中、斬減だが半減はしていない。また観察期間中に陰転化した症例は13例(52%)であった。【まとめ】大腸癌症例におけるp53抗体の術後推移について検討した。p53抗体単独の推移をみると、A群(術前陰性症例)やB群(術後斬減・陰転化症例)・C群(術後横ばい症例)の間に臨床病理学的項目や転移・再発に関する有意な差は認めなかった。しかしD群(再上昇症例)においては転移・再発のマーカーとして有用であった。抗体値の半減に時間を要す症例もあり、術前陽性例では陰転化の有無に関わらず再上昇に注意して推移をみていくことが重要であると考えられる。

大腸癌術後サーベイランスにおける血清抗p53抗体値の検討—再発予測マーカーとしての問題点—

飯野 弥、森 義之、須藤 誠、藤井 秀樹
山梨大学医学部消化器外科

【目的】大腸癌における血清抗p53抗体の術後の再発予測マーカーとしての有用性を検討する。【対象と方法】2008年7月より2010年8月の間に当科で治癒切除されたstage1~3の大腸癌症例78例を対象とした。術前後に血清CEA、CA19-9、抗p53抗体値(以下p53と略す)を測定した。また、術前にp53が高値であった14例は術後のp53の推移を検討した。p53の測定はMBL社のMESACUP® anti-p53テストを用い、1.3U/ml以下を正常とした。術後は原則として3ヶ月毎に測定した。【結果】術前の各腫瘍マーカーの陽性率はCEA: 39.7%、CA19-9: 17.9%、p53抗体: 17.9%であったが、3つのうちいずれかが陽性となるのは53.8%であった。CEA、CA19-9は腫瘍の大きさ、ステージに比例して陽性率が上昇したが、p53は腫瘍の大きさ、病期と関係なく一定の陽性率を示した。p53陽性の14例において観察期間9ヶ月から4年9ヶ月(平均33.2ヶ月)の間に1例で再発を認め、再発時期に一致してp53の再上昇が認められた。一方、非再発13例のp53の推移は、6例では術後正常値に復したが、正常値に復した時期は1年: 2例、1年3ヶ月: 1例、1年9ヶ月: 1例、2年: 2例と長期間を要した。残りの7例では最長で4年9ヶ月経過した時点でも高値が続いていた。術前値に対する術後のp53の減少率を見ると、8例(術前値の中央値62.18U/ml)では術後1年以内に術前値の20%以下に低下したが、再発例を含む6例(術前値の中央値10.63U/ml)では術後一貫して術前値の20%以上を維持していた。【結語】血清抗p53抗体陽性大腸癌では、治癒切除後も長期間抗体値は高値が維持されることが多く、術前値が比較的低めの症例でその減少率が低かった。再発の目安は絶対値の多少よりも経過中の再上昇に留意すべきである。

大腸癌におけるp53抗体の再発・転移との関係

鈴木 孝之、船橋 公彦、水津 優、鏡 哲、松田 聡、
新井 賢一郎、金子 奉暁、牛込 充則、塩川 洋之、
栗原 聰元、小池 淳一、島田 英昭、金子 弘真

東邦大学医療センター大森病院 消化器センター（消化器外科）

【目的】 p53抗体は大腸癌の新しい腫瘍マーカーとして注目されている。p53抗体を術前、術後に測定し、大腸癌術後再発におけるp53抗体価モニタリングの意義を検討した。【対象】 対象は2009年12月から2012年3月までに当科にて手術を施行した大腸癌患者のうち術前、術後1か月、以降3か月ごとにp53抗体、CEA、CA19-9を測定し、術後1年間の経過観察が可能であった329例（男：女：209：120、34～90歳）。病変部位別では盲腸：19例、上行結腸：57例、横行結腸：30例、下行結腸：20例、S状結腸：83例、直腸：120例、Stage別では0：10例、I：67例、II：115例、IIIa：60例、IIIb：23例、IV：52例であった。【結果】 術前の腫瘍マーカー陽性率は、p53抗体：28.3%、CEA：43.2%、CA19-9：15.2%。p53単独陽性のもは14.9%、いずれかが陽性のもは60.5%であった。術後1年以内の経過で再発を来した症例は28例（pStageII+IIIの14.1%）であり、pStage別ではII：10例、IIIa：11例、IIIb：7例であった。pStageII+IIIの198例の再発におけるp53抗体の陽性予測値は16.4%、陰性予測値は86.7%、感度は32.1%、特異度は72.9%。再発確認時に腫瘍マーカー高値を呈したものはp53抗体：35.7%(10/28)、CEA：75.0%(21/28)、CA19-9：35.7%(10/28)であった。術後早期（1～3か月）時点でのp53抗体陽性率は19.8%（65/329）であり、術前と比し89.2%（83/93）で陰性化もしくは低下（うち9例が再発）が、10.8%（10/93）で上昇（うち3例が再発）がみられた。再発例のうち術前のp53抗体陽性のもは12例で、そのうち術後に一旦減少、再発確認時に再上昇を来したものは5例であったが下降したままでありながら再発を来したのも5例認められた。【考察と結語】 大腸癌術後再発におけるp53抗体の有用性に関しては、更なる長期の症例の集積、フォローアップが必要であると考えられた。

大腸癌における血清 p53 抗体の有用性

奥村 英雄、鶴田 淳、岡 保夫、上野 太輔、河合 昭昌、
阿部 俊也、窪田 寿子、村上 陽昭、東田 正陽、中島 洋、
松本 英男、平井 敏弘、中村 雅史
川崎医科大学 消化器外科

【目的】1)大腸癌における術前、術後の血清 p53 抗体値について、CEA,CA19-9 と比較し検討した。2)切除不能進行大腸癌患者で化学療法を施行中の患者において p53 抗体値が抗癌剤の効果判定の指標となりうるかを考察した。【対象】1)2008/8/1 から 2010/12/31 までに当院で手術を施行された大腸癌患者 119 名のうち、血清 CEA,CA19-9,p53 抗体値を術前及び術後に定期的に測定している患者 64 名。2) 抗癌剤治療を継続中の切除不能進行大腸癌患者で、CEA または CA19-9 が基準値よりも高値で、抗癌剤治療により CEA または CA19-9 が著明に低下した症例 14 例【方法】1)年齢、性別、腫瘍の局在、腫瘍径、分化度、深達度、リンパ節転移、脈管侵襲、進行度、Dukes 分類、手術根治度別に術前の各腫瘍マーカー値を統計的に検討した。また、根治度 A 症例の手術後の各腫瘍マーカーの推移を検討した。【結果】1)術前 p53 陽性率は 25.0% (16/64 例)であった。術前 CEA については根治度 BC, Dukes 分類 C 以上, stage3 以上, リンパ節転移陽性, 深達度 SS/A 以深の群は有意に術前 CEA 値が上昇していた。CA19-9 については、70 歳未満, 女性, 根治度 BC, Dukes 分類 C 以上, stage3 以上, リンパ節転移陽性群が有意に上昇していた。p53 抗体は逆に脈管侵襲陰性群 ($p=0.0455$) 及びリンパ節転移陰性群 ($p=0.0462$) は術前値が有意に上昇している。根治度 A の手術を受けた無再発例は合計 34 例あり、術前腫瘍マーカーが陽性であった症例で、術後 6 ヶ月後も陰性化していないものは、CEA では 18.2% (2/11 例)、CA19-9 では 25% (2/4 例)、p53 では 60% (6/10 例)であった。2)抗癌剤治療を継続中で、CEA または CA19-9 が基準値よりも高値で、抗癌剤治療により CEA または CA19-9 が著明に低下した症例 14 例のうち、p53 抗体値も抗癌剤治療前に高値である症例は 7 例であった。抗癌剤治療により CEA または CA19-9 の減少と同様に p53 抗体値 p53 値も減少した症例は 7 例中 5 例 (71%)であった。【考察】p53 抗体価は比較的進行の早い段階の大腸癌において高い陽性率を示すことが報告されており、当院での検討結果と一致した。また、治癒切除後も p53 値が陰性化せず経過する症例が比較的多く認められた。切除不能進行大腸癌に対して抗癌剤治療を行っている症例については、抗癌剤施行前から p53 値が上昇している例については、他の CEA,CA19-9 と同様に抗癌剤の効果判定の指標になりうる可能性があると思われた。

大腸癌術前の腫瘍マーカーとしての血清抗 p53 抗体測定の意義に関する検討

小篠 洋之¹、荒木 靖三¹、野明 俊裕¹、岩本 一亜¹、
佐藤 郷子¹、の野 敬子¹、岩谷 泰江¹、山下 りさこ¹、
高野 正博¹、白水 和雄²

¹大腸肛門病センター 高野会 くるめ病院

²久留米大学 医学部 外科

【目的】近年、血清抗 p53 抗体 (以下 p53 と略) は大腸癌の早期発見マーカーとしての有用性が報告されている。そこで大腸癌手術症例における術前 p53 値と臨床病理学的因子との関連性について検討した。【方法】2009 年 8 月から 2012 年 12 月までに当院でリンパ節郭清を伴う大腸癌手術 150 症例 (同時性多発癌, colitic cancer および粘膜内癌症例を除く) を対象として術前 CEA, CA19-9, p53 と臨床病理学的因子との関連性について retrospective に検討した。【成績】男性 87 例, 女性 63 例, 平均年齢 66.0 ± 12.6 歳。腫瘍占拠部位は右側結腸 (盲腸から横行結腸) 35 例, 左側結腸 (下行結腸から直腸 S 状部) 66 例, 直腸 49 例で肉眼型は 0 型が 27 例, 1 型: 11 例, 2 型: 94 例, 3 型: 15 例, 4 型: 1 例, 5 型: 2 例であった。各腫瘍マーカー単独での陽性率は CEA が 36.0% (54 例), CA19-9 が 16.7% (25 例), p53 が 30.0% (45 例) であり, CEA と p53 および CA19-9 と p53 との陽性率の比較において有意差は認めなかった。p53 陽性 45 例の臨床病理学的特徴の内訳は組織型で高～中分化型 39 例, 脈管侵襲では ly 陽性が 25 例, v 陽性が 27 例, リンパ節転移陽性が 22 例で肝転移陽性が 7 例, 腹膜播種は無く, その他の遠隔転移 (肺転移) 陽性が 4 例であった。また p53 の陽性化と年齢, 性別, 組織型, 脈管侵襲, リンパ節転移, 肝転移, 腹膜播種, 肺転移といった臨床病理学的因子との間に相関は認められなかった。さらに Stage I ~ II と Stage III ~ IV での陽性率の比較では CEA および CA19-9 で有意差を認めたが (CEA: 29.6%vs70.4%および CA19-9: 28.0%vs72.0%ともに $p<0.01$) p53 では有意差を認めなかった (p53: 42.2%vs57.8%で $p>0.05$)。【結論】今回の検討では p53 の陽性化と臨床病理学的因子との関連性は認めなかったが病期の低い段階から陽性を示すことから大腸癌の早期発見に有用である可能性が示唆された。今後さらなる症例の蓄積と長期経過例における検討でその有用性を明確にする必要がある。

直腸癌の再発因子としての血清抗p53抗体の意義

岩本 一亜、荒木 靖三、野明 俊裕、小篠 洋之、佐藤 郷子、
 的野 敬子、岩谷 泰江、山下 りさこ、高野 正博
 大腸肛門病センター 高野会 くろめ病院

p53 遺伝子の遺伝子は発癌ならび癌の進展に重要な影響があり、各種悪性腫瘍で遺伝子異常の発現が確認されている。血清抗p53抗体測定の意味を直腸癌術後の再発症例で検証した。【対象・方法】平成18年から23年の5年間に当科で初回直腸癌手術を受けた101例(術前30例,術後71例)を対象とし、p53抗体(MESACUP anti-p53 TEST)による測定を行った。同時にCEAおよびCA19-9も比較検討した。【結果】男性65例,女性36例,年齢は24-91歳(中央値64歳),占拠部位はRs19, Ra32, Rb41, P9で,術式は前方切除61,直腸切断20,ISR13,ハルトマン7であった。進行度はstage0 3, I 21, II 26, IIIa 22, IIIb 18, IV 11で, R0 84, R1 9, R2 8が施行された。術前CEAは正常57, 2倍以下26, 4倍以下10, 8倍以下2, 8倍以上6例で陽性率は44.1%であった。再発率は36.6%であった。術前にp53を測定した30例のp53陽性率は53.3%, CEA 43.3%, CA19-9 20%であった。p53はStage0/I 6/15(40%), StageII 5/11(45.5%), StageIII 10/15(66.7%), Stage IV4/8(50%)であった。p53陽性の43.8%に再発がみられ再発部位は肝2, 肺3リンパ節2,局所4であった。CEA陽性の再発率は46.2%, CA19-9陽性は33.3%であった。術後p53が測定された71例で陽性率は32.4%, 再発の感度60.9%, 特異度66.7%で,同様にCEA陽性率は20.3%, 感度78.6%, 特異度67.3%であり,CA19-9陽性率は13%, 感度55.5%, 特異度60%であった。p53陽性の再発は肝4, 肺7, 局所7およびリンパ節7であった。再発例でp53とCEAともに陽性は8(26.6%), p53陰性CEA陽性は4(13.3%)であった。CEA陰性で再発は18例にみられ, p53陽性が7(38.9%), CA19-9陽性2(11.1%)であった。【まとめ】直腸癌でのp53抗体陽性率は53.3%で,進行度に関わらず陽性例がみられた。陽性例の再発率は43.8%であった。再発症例の感度は60.9%, 特異度は66.7%で, CEA陰性の再発でp53陽性率は38.9%であった。【結語】血清p53抗体は直腸癌の予後因子としてはCEAと同等で,再発のマーカーとしての意義は,CEAと同様と考えられた。

大腸癌症例における血清抗P53抗体値の意義

西村 洋治、八岡 利昌、横山 康行、島田 竜
 埼玉県立がんセンター 消化器外科

はじめに 大腸癌の腫瘍マーカーとしてはCEAとCA19-9が一般的であるが、大腸癌の発癌に関わるP53蛋白が腫瘍マーカーとして使えることが分かり、当院でも2009年から臨床導入した。CEAとCA19-9がともに上昇しない大腸癌に時々遭遇し、再発の発見が遅れ、再切除が困難になることがある。今回、P53抗体の測定値と初発大腸癌の臨床病理結果を集計し、その特性を検討した。対象 2008年10月から初発大腸癌患者929症例で術前に血清P53抗体価を測った。結果 929例中560例60.3%は測定感度以下であった。カットオフ値は1.30U/mLで、273例29.4%がカットオフ値以上であった。このうち160例17.2%はCEA正常、CA19-9正常であった。N2以上のリンパ節転移症例の割合は、P53抗体値が1000U/mL以上の9例中5例56%にあり、リンパ節転移個数の平均値は6.6個であった。P53抗体値が100~1000U/mLの38例中N2以上は15例39%で、30~100U/mLの38例中8例21%で、1.3~30U/mLの185例中22例12%で、1.3U/mL未満の650例中92例14%であった。結論 初発大腸癌の17%でP53抗体のみが上昇していて、潜在的にはこれらの症例で、P53抗体測定が再発の早期診断に役立つものと思われた。P53抗体値が100以上の高値症例はN2以上のリンパ節転移が多く、リンパ節転移を有意に反映していた。

血中P53抗体 の測定と腫瘍組織内における分子マーカーの測定の意義

八岡 利昌¹、西村 洋治¹、横山 康行¹、網倉 克己¹、川島 吉之¹、坂本 裕彦¹、田中 洋一¹、赤木 究²

¹埼玉県立がんセンター 消化器外科

²埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科

(背景) 血清中 p53 抗体を ELIZA 法で測定することは、p53 遺伝子変異を伴った癌の発見に有用と考えられており、2007 年 11 月から大腸癌における腫瘍マーカー検査として保険適応 (170 点) が認められた。一方、大腸癌の発生進展には染色体不安定性と DNA ミスマッチ修復異常の 2 経路が想定されており、p53 遺伝子や KRAS 異常の頻度もそれぞれで異なっている。(目的) 従来からの腫瘍マーカーである CEA, CA19-9 に加えて大腸癌における p53 抗体を測定する意義について検討した。さらに MSI および KRAS と BRAF の遺伝子異常と p53 抗体陽性大腸癌の関係について検討した。(対象と方法) 2008 年 10 月から 2010 年 10 月までに、術前に血清 p53 抗体、CEA, CA19-9 の 3 つのマーカーを測定した上で手術を施行した初発大腸癌患者 406 例を対象とした。p53 の測定は MESACUP anti-p53 テストを試薬として ELISA 法で行った。CEA, CA19-9, p53 抗体の正常上限値はそれぞれ 4.9ng/ml, 37ng/ml, 1.3U/ml とした。患者の臨床病理学的背景と腫瘍マーカーの陽性率につき検討した。同時性多発癌および重複癌における p53 抗体の陽性率についても検討を加え、さらにその解析データに癌組織における MSI および KRAS と BRAF の遺伝子異常の解析結果を重ね合わせて、統合的に解析した。(結果) (1) 406 例中 239 例 (58%) ではいずれかのマーカーが陽性であり、陰性は 170 例 (42%) であった。p53 抗体、CEA, CA19-9 の陽性率は、それぞれ 134 例 (33%), 138 例 (34%), 61 例 (15%) であった。その内訳は、p53 抗体のみ陽性 78 例 (19%), CEA のみ 61 例 (15%), CA19-9 のみ 17 例 (4%), 複数陽性が 83 例 (20%) であった。(2) いずれのマーカーも進行癌で陽性率が高かったが (進行癌での陽性率: p53 抗体 36.8%, CEA 44.6%, CA19-9 19.4%), p53 抗体だけは早期癌においても陽性の頻度が高かった (早期癌での陽性率: p53 抗体 22.6%, CEA 6.1%, CA19-9 3.4%)。さらに p53 抗体は弱年者に陽性の頻度が高かった (p53 抗体陽性平均 66.3 歳, 陰性平均 64.0 歳, $P=0.215$)。性差による陽性率の差はみられなかった。(3) 同時性多発癌および重複癌における p53 抗体陽性率は、単発癌よりも低率であった。一方で CEA と CA19-9 は多発癌および重複癌において単発大腸癌よりも陽性率が高かった。これらの多発癌および重複癌においては MSI の頻度が高い傾向にあった。(考察) 血清 p53 抗体は、癌細胞由来のタンパクに対して反応性に出現する患者の抗体を検出するという点で、全く新しい腫瘍マーカーである。抗原抗体反応であることより、早期癌の段階から陽性となる可能性が高く、従来困難と考えられていた早期癌発見の腫瘍マーカーとして期待される。

FOLFOX/FOLFIRI 治療時における血清鉄変動から見た予後の検討

岸根 健二、落合 匠、矢崎 悠太、大久保 悟志、佐藤 剛、内藤 滋俊、吉野 耕平、中谷 晃典、北島 政幸、渡部 智雄、西村 和彦、二川 俊二

(公財)東京都保健医療公社 東部地域病院 外科

我々は進行・再発大腸癌症例において FOLFOX/FOLFIRI 治療前後で血清鉄値が有意に上昇し、上昇率が高い症例のほうが予後良好なことより、新規 biomarker としての血清鉄の有用性を報告してきた。今回さらに解析を加え、また血清鉄変動機序解明を目的に hepcidine-25 (Hepc-25) と可溶性トランスフェリン受容体 (sTfR) を測定し新知見を得たので報告する。【対象】 [1] 2005 年 12 月から 2012 年 11 月に当科にて FOLFOX/FOLFIRI 施行後死亡した進行・再発大腸癌 81 例。 [2] 2012 年 9 月から 3 月に当科にて FOLFOX/FOLFIRI 分子標的薬治療施行中の 12 例。【方法】 [1] 化学療法前後における血清鉄値を比較検討した。各レジメンにおける血清鉄値の上昇率における中央値を cut-off 値とし、施行したレジメン全てにおいて血清鉄値の上昇率が cut-off 値を下回った症例を低値群、それ以外を高値群に分け、その予後を基に biomarker としての可能性を検討した。 [2] 化学療法前後における血清鉄値、Hepc-25、sTfR を測定し比較検討した。【結果】 [1] 化学療法前後において血清鉄値には有意な上昇が認められた ($p<0.001$)。高値群、低値群症例数はそれぞれ 50 例、31 例であり、2 群間の背景因子に有意差は認められなかった。高値群、低値群における生存期間中央値はそれぞれ 437 日、378 日であり高値群において有意な予後の延長が認められた ($p=0.0417$)。 [2] 化学療法前後において血清鉄値、Hepc-25 には有意な上昇が認められたが ($p<0.001$)、sTfR に変動は見られなかった ($p=0.36$)。【考察】 [1] 血清鉄上昇と予後に有意な関連があったことより血清鉄の上昇は間接的に抗癌剤の殺細胞効果を反映しているのではないかと考え、血清鉄の上昇は殺細胞性抗癌剤の効果予測における biomarker となりえると考えられた。 [2] 化学療法前後において血清鉄と共に Hepc-25 の有意な上昇が認められた。元来 Hepc-25 は血清鉄を低下させる生理的活性を有するが、加療後においては血清鉄と共に Hepc-25 の有意な上昇が認められており、これは血清鉄の上昇に反応して Hepc-25 が増加したものと推測された。治療前後において AST、ALT 上昇等は認められず、血清鉄上昇の原因は肝細胞からの鉄の逸脱ではないと考えられた。さらに sTfR に変化が認められなかった事より、赤芽球の破壊による鉄の流失も否定的と考えられた。血清鉄上昇の機序に関しては抗癌剤投与により骨髓造血過程における鉄の消費が減少し、この結果血清鉄が上昇したものと考えられた。

大腸癌における β -cateninの転写標的CRD-BPの発現と臨床病理学的因子との比較検討

富田 泰斗^{1,2}、藤田 純¹、森岡 絵美¹、甲斐田 大資¹、大西 敏雄¹、大野 由夏子¹、野口 美樹¹、舟木 洋¹、藤田 秀人¹、木南 伸一¹、中野 泰治¹、上田 順彦¹、小坂 健夫¹、源 利成²

¹金沢医科大学 一般・消化器外科

²金沢大学がん研究所 腫瘍制御

【背景と目的】CRD-BP (coding region determinant-binding protein)はc-mycやIGF (insulin-like growth factor)-2のRNAトランス因子である。ヒト大腸癌細胞においてCRD-BPは β -catenin/Tcf複合体の新しい転写標的であり、 β -cateninとI κ B α (inhibitor of NF- κ B)に共通のE3ユビキチン連結酵素(β TrCP1: β -transducin repeats-containing protein 1)やHedgehog (Hh)経路の実行因子Gli-1を安定化することを我々は見出した。そして、CRD-BPがこれらの分子を介して大腸癌細胞の複数の増殖経路(Wnt, NF- κ B, c-myc, IGF-2, Hh)を機能的に結びつけると仮定した。これまでに、少数例の大腸癌や卵巣癌を対象にCRD-BPの発現解析が報告されているが、癌病態との関連は明らかではない。本研究では、大腸癌症例の腫瘍組織におけるCRD-BPと関連分子の発現を臨床病理学的因子と比較解析し、CRD-BPが癌病態の分子指標になるかを検討した。【対象と方法】金沢大学がん研究所ヒトがん組織バンクに登録された大腸癌35例を対象とした。切除標本の腫瘍および正常粘膜の新鮮組織検体からcDNAを調製し、定量的RT-PCRによりCRD-BP、 β -TrCP1、c-myc、IGF-2とGLI1の発現を測定した。これらの分子の発現解析には大腸癌細胞株SW480を陽性対照として使用し、各cDNA検体のGAPDH発現量を検量し相対的に定量した。CRD-BPと各分子同士の発現および臨床病理学的因子との関係を統計学的(スピアマンの順位相関係数・Mann-Whitney U検定)に解析した。【結果】大腸癌においてCRD-BPとc-mycの発現は有意に強く相関し($p=0.0024$)、IGF-2の発現とも相関傾向($p=0.0791$)があった。CRD-BPと β TrCP1、IGF-2あるいはGLI1の発現には相関はみられなかった。臨床病理学的因子との比較では、CRD-BP発現が高い症例は有意にリンパ節転移の頻度が高く($p=0.0066$)、病期がより進行していた。また、c-mycの発現はリンパ管侵襲の程度($p=0.035$)と有意な相関を示した。【結語】大腸癌において β -cateninの活性化により誘導されるCRD-BPは、c-mycやIGF-2の発現を介して腫瘍の増殖やリンパ行性転移を促進すると考えられた。そして、原発腫瘍におけるCRD-BPの発現はリンパ節転移や病期の分子指標となることが示唆される。

大腸癌先進部におけるEMTのバイオマーカー

小林 敬明¹、正木 忠彦¹、野崎 江里子²、吉敷 智和¹、高安 甲平¹、小嶋 幸一郎¹、松岡 弘芳¹、阿部 展次¹、森 俊幸¹、杉山 政則¹

¹杏林大学病院 消化器一般外科

²杏林大学病院 臨床検査医学

背景大腸癌は粘膜上皮から発生し粘膜下層以深へ浸潤するにしたがって、リンパ管・血管内へ侵入しリンパ節転移や遠隔転移をきたす。癌浸潤先進部においては、接着(関連)因子、MMPや細胞外基質などが浸潤に関与することは既に報告されているが、近年は癌の転移機序に関してEMT (Epithelial mesenchymal transition)により説明されるようになった。EMTは上皮系の性質から間葉系の性質を帯びることで運動能が亢進することであり、癌細胞においてEMTが起これば癌細胞を深部や脈管へ浸潤させる。EMTには幾つかのシグナル経路が報告されているが癌細胞におけるEMTに関与する分子を網羅的にスクリーニングした報告は少ない。目的大腸癌先進部におけるEMTに関するバイオマーカーの同定を行う。方法大腸癌手術検体60例から浸潤先進部を含む凍結切片を作製し、RNAを抽出しRIN (RNA integrity number)を測定した。RIN7以上の20症例を採取対象とした。HE染色を行った凍結切片から、病理医による先進部の確認を行い、先進部(癌先端から150 μ m以内の部位)と中央部(癌先端から500 μ m以上離れた部位)の癌細胞を各々レーザーマイクロダイゼクション装置にて回収した。各部位毎にRNAを抽出し、再度RINを測定し7以上のものをマイクロアレイによる解析対象とした。RNAを増幅した後、マイクロアレイ(Affimetrix社 Genetip ST 1.0)を用いてマイクロアレイ解析を行った。成績EMTに関連する報告がある22遺伝子の発現を検討したところ、Vimentin, Twist, ZEB2, β catenin, TGF- β 1, TGF- β 3, Claudin1が有意(p 値 <0.05)に先進部で発現が亢進していた。これらのうちVimentinのシグナルの先進部/中央部比が最も大きく、また p 値も最も小さかった。結論大腸癌先進部においてVimentinの発現が亢進しており、RNAレベルでのEMTマーカーとしては有望である可能性が示唆された。

大腸癌浸潤・転移における chorionic gonadotropin- β の機能解析とその臨床応用

川俣 太¹、本間 重紀²、西原 広史³、長津 明久²、旭 火華²、蒲池 浩文²、高橋 典彦²、津田 真寿美³、田中 伸哉³、神山 俊哉²、武富 紹信²

¹市立稚内病院 外科

²北海道大学病院 消化器外科1

³北海道大学病院 腫瘍病理学講座

【背景、目的】 癌細胞の転移能獲得には上皮間葉系移行 (EMT) が重要であり、EMTを誘導する代表的な分子に TGF β がある。我々は TGF β と発生学的に共通の塩基配列を有する Chorionic gonadotropin β (HCG β) に注目した。HCG β は、本来絨毛性組織で産生されるが、低分化の消化器癌における産生も報告されている。今回、大腸癌における HCG β 発現の意義および EMT との関与につき検討した。【対象、方法】 (1) 2002～2004年の当科での大腸癌 91 切除症例を対象とした。抗 HCG β 抗体にて免疫組織化学染色を行い、臨床病理学的因子との関与を検討した。(2) HCG β 過剰発現大腸癌細胞株 (LoVo-HCG, HCA7-HCG, T84-HCG) を樹立。増殖能、浸潤能 (invasion assay) をコントロール大腸癌細胞株 (LoVo-GFP, HCA7-GFP, T84-GFP) と比較検討し、Western Blot 法および EMT PCR Array を用いた網羅的解析にて、HCG β 過剰発現により誘導された遺伝子の解析を行った。さらに、ヌードマウスに HCG β 過剰発現大腸癌細胞株 (HCA7-HCG) を皮下注射および腹腔内注射し、コントロール大腸癌細胞株 (HCA7-GFP) との腫瘍形成能の比較を行った。【結果】 切除標本における検討：大腸癌組織での HCG β 高発現 (5 個以上の腫瘍細胞集塊を認めるもの) は 21 例 (23.1%) に認め、HCG β 高発現群は、組織学的分化度 (P = 0.041)、肝転移 (P = 0.016) と相関を認めた。HCG β 過剰発現細胞株における検討： HCG β 過剰発現大腸癌細胞株は増殖能には有意差を認めなかったが、Invasion assay では LoVo-HCG, T84-HCG がコントロール群と比較し、有意に浸潤能が高く (p<0.05, p<0.005)、Western Blot 法にて E-cadherin の減少、Snail2 の増加を認めた。EMT PCR Array を用いた解析では、HCG β 過剰発現大腸癌細胞株は、Twist1 (3.6 倍)、Snail 2 (2.1 倍) が過剰発現していた。また、マウスの腹膜播腫モデルにおいて、HCG β 過剰発現大腸癌細胞株 HCA7-HCG は、コントロール大腸癌細胞株 HCA7-GFP と比較し、有意に腫瘍形成能が高かった (p<0.005)。【結語】 大腸癌の HCG β 発現は Twist1、Snail2 を介し、EMT に関与することが示唆された。今後、HCG β を分子標的とした新たな治療の発展が期待される。

Prokineticin2 の大腸癌における血管新生因子としての役割と血行性転移との関連

呉林 秀崇¹、五井 孝憲¹、田中 麻奈美¹、藤本 大裕¹、森川 充洋¹、澤井 利次¹、小練 研司¹、村上 真¹、廣野 靖夫¹、飯田 敦¹、片山 寛次²、山口 明夫¹

¹福井大学医学部第一外科

²福井大学医学部付属病院 がん診療推進センター

【目的】 大腸癌の予後規定因子として血行性転移は重要な要素であり、転移には血管新生が密接に関与していると考えられている。私どもはこれまでに Prokineticin2 (PROK2) 因子が血管新生に関わることを見出している。今回、大腸癌における PROK2 の発現と血行性転移との関連性について検討した。【方法】 1. 大腸癌細胞株に対して、当科で作製した PROK2 に対する特異的プライマーを用いて RT-PCR を施行し、PROK2 mRNA の発現について検討した。2. PROK2 蛋白を angiogenesis kit (KURABO) に加えて、tube formation の検討を行った。3. 低 PROK2 発現型大腸癌細胞株 (HCT116) に PROK2 遺伝子を導入し、2 日後の培養液を angiogenesis kit (KURABO) に加えて、tube formation の検討を行った。4. 当科にて原発巣切除を行った大腸癌患者のうち、非血行性転移群 20 例、血行性転移 (肝転移) 群 20 例において、原病巣から抽出した mRNA に対して特異的プライマーを用いて RT-PCR を行い、PROK2 mRNA の発現について検討した。【結果】 1. 大腸癌細胞株において PROK2 mRNA の発現は 6 細胞中 3 細胞に発現が認められた。2. tube formation assay にて非蛋白投与群では平均 4.91mm、PROK2 投与群では 18.73mm と 2.94 倍の血管伸長を認めた。3. Control vector を導入した大腸癌細胞株では tube formation が 2.73mm であったのに対して、PROK2 遺伝子を導入した大腸癌細胞株においては 13.52mm と、4.95 倍の血管伸長が認められた。4. PROK2 mRNA 発現は、非血行性転移群では 20 例中 7 例、血行性転移群では 20 例中 16 例と、血行性転移症例に発現を多く認めた。【まとめ】 ヒト大腸癌において PROK2 因子は血管新生増殖に関与し、肝転移に関わる重要な因子と考えられた。

5-FU投与患者におけるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ遺伝子多型とその表現型の解析

戸嶋 政秀¹、大沼 忍¹、三浦 康⁴、田中 道廣⁵、武者 宏昭¹、羽根田 祥¹、工藤 克昌¹、神山 篤史¹、梶原 大輝¹、小村 俊博¹、小林 実¹、元井 冬彦²、内藤 剛¹、柴田 近¹、片寄 友³、海野 倫明²

¹東北大学大学院医学系研究科生体調節外科学分野

²東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野

³東北大学大学院医学系研究科統合癌治療外科学講座

⁴宮城県立がんセンター消化器外科

⁵産業技術総合研究所生命情報工学研究センター

【背景】5-FUをはじめとするフッ化ピリミジン系抗癌剤は生体内で様々な代謝を受けてその抗腫瘍効果を発揮する。代謝酵素群の活性と抗腫瘍効果や有害事象との間には関連性を認めるとの多数の報告があるものの、それらの十分な投与前予測はできないのが現状である。近年、代謝酵素群の遺伝子多型 (single nucleotide polymorphisms: SNPs)に基づく様々な表現型の変化が、抗癌剤の効果や感受性、及び有害事象を規定しうることが報告されている。

【目的】5-FU異化の最初の律速酵素であり、その代謝に最も重要とされているジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ遺伝子 (DPYD) において副作用発現に影響を及ぼすSNPsを同定し、その有無による pre-mRNA splicing 異常などの表現型の変化や、その有害事象発現への影響を評価する。また、それらを標的とした投与前予測となりうる新規治療法の確立を目指す。

【方法】公共のデータベースである dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) を用いて DPYD の総 SNPs を検索したところ計 5,645 個であり (2011年7月時点)、そのうち pre-mRNA splicing に影響を及ぼしうるコンセンサス配列 (エクソン内、及びエクソン近傍 50bp のイントロン) 内の SNPs は計 148 個であった。In silico ツール (Human Splicing Finder ; <http://www.umd.be/HSF/>) を用いてそれらの splicing への障害性を評価し、一定の確率以上で障害性が示唆された4個のSNPsを解析対象とした。また海外の報告も含め、過去の報告から副作用発現に関わるとされる3個のSNPsを加え計7個のSNPsを解析対象とした。過去に当科で5-FU関連の抗癌剤投与を受けた胃癌・大腸癌患者 (計108例)の末梢血より抽出したDNAを用いてPCR、及びdirect sequenceを行い、DNAレベルで2種/8例の対象SNPsを同定した (全てHeterozygote)。うち1種は過去に日本人種での報告例が無く、新規同定であった。SNPsが認められた8例に対しmRNAの配列解析を行い、うち1例で実際にExon skippingによるsplicing variantを認めた。カルテベースで臨床上の副作用情報と比較したところ、同検体はグレード4の好中球減少等重篤な副作用の発現を認めており、血中酵素活性の低下、及び5-FU投与による有害事象増強との関連が示唆された。

【考察】同定したSNPsと5-FUの効果や有害事象との関連を明らかにすることにより、将来的には5-FU投与患者に対するテーラーメード治療が可能になりうると思われる。

大腸がんにおけるリンパ節転移および予後不良の指標としての Visinin-like protein-1 (VSNL-1) 発現の有用性

赤木 智徳¹、猪股 雅史¹、二日市 琢良¹、杉田 諭¹、草野 徹¹、中嶋 健太郎¹、平塚 孝宏¹、柴田 智隆¹、上田 貴威²、當寺ヶ盛 学¹、白下 英史¹、衛藤 剛¹、野口 剛²、白石 憲男²、北野 正剛³

¹大分大学消化器外科

²大分大学地域医療学センター (外科学分野)

³大分大学

【背景】リンパ節転移は大腸がんの重要な予後規定因子の一つである。そのためリンパ節転移の予測因子となる有望な分子マーカーが期待されている。【目的】大腸がんにおけるリンパ節転移の予測因子となる遺伝子を同定し、予後との関連を明らかにする。【方法】大腸がんの手術切除凍結検体24例をリンパ節転移の有無により2群に分け、マイクロアレイ解析により、リンパ節転移と関連のある遺伝子を同定した。さらに同定された遺伝子群の発現について同検体を用いてRT-PCRにて検証した。それらの中でリンパ節転移との関連が示された Visinin-like protein-1 (VSNL-1) 遺伝子の産物を免疫組織化学法にて検討した。次に2001～2005年に当科で手術を施行した大腸がん症例143例の原発巣のフォルマリン固定標本を用いてVSNL-1抗体にて免疫組織化学法を行い、VSNL-1蛋白の発現と病理組織学的因子および予後との関連について検討した。【結果】マイクロアレイ解析により、リンパ節転移と関連する遺伝子24個が同定された。その中でリンパ節転移陰性群と比べ陽性群でmRNAの発現が有意に高かったVSNL-1に着目した。24例の切除標本を用いた免疫組織化学法において、VSNL-1蛋白は、リンパ節転移陽性群で高頻度に濃染され、その染色部位はがん細胞の細胞質であった。次に、大腸がん143症例におけるVSNL-1発現と臨床病理学的因子ならびに予後との関連について検討した。VSNL-1高発現群は、stageIIではリンパ管侵襲と、stageIIIではリンパ節転移個数と相関を認めた。またstageIIIにおいてVSNL-1高発現群は、低発現群と比べ、有意に低い全生存率を示した。予後因子を明らかにするため、stageIIとstageIIIを併せた143例を用いて、多変量解析を行ったところ、VSNL-1発現が、全生存率に関する独立予後因子であることが判明した。【結論】大腸がん組織におけるVSNL-1の高発現は、リンパ節転移の予測因子であり、患者予後が不良なことを示す。

大腸癌組織における Oct-4 発現の意義

吉田 徹、北條 莊三、大村 哲也、森山 亮仁、山口 哲司、橋本 伊佐也、渋谷 和人、神山 公希、吉岡 伊作、松井 恒志、奥村 知之、澤田 成朗、長田 拓哉、塚田 一博
富山大学 消化器・腫瘍・総合外科

【背景】大腸癌補助化学療法の適応はステージ III とハイリスクステージ II とされているが、ステージ II においてはリスク因子としては挙げられているものの真のリスク症例の選別にはいまだコンセンサスがない。また、ステージ III においても予後良好群の存在は指摘されており、進行大腸癌の補助化学療法の適応症例選別には議論の余地がある。その中で臨床病理学的因子以外の再発の予測マーカーが求められており、種々の分子が報告されている。一方、Oct4 はマウス ES 細胞において未分化状態特異的に発現する転写因子として同定され、この多能性の維持に必要であることが知られている。近年、種々の癌腫における Oct4 の関与が見出され、予後予測因子としての可能性も報告されている。

【目的】大腸癌組織における Oct4 の発現と臨床病理学的因子との関連を検討し、予後予測因子となりうるか検討した。【対象、方法】1997年1月～2008年8月当科にて治癒切除が行われたステージ2、3大腸癌症例241例中、組織アレイに搭載され評価が可能であったのは190例であり、他病死28例を除く162例（結腸102例、直腸60例、ステージ2 62例、3a 67例、3b 33例）を対象とし、大腸癌組織における Oct4 の発現と各臨床病理学的因子との関連を解析した。評価スポットにおける染色強度（染色なし；0、弱染色；1、強染色；2）、分布割合（なし；0、50%未満；1、50%以上；2）とし、両者の和から4段階にスコアリングした。【結果】Oct4 発現はスコア0；28例、2；34例、3；72例、4；28例であった。発現スコア0-2を陰性群、スコア3,4を陽性群として比較すると、陽性群は静脈侵襲陽性例が少なかったが（55.5%, $p=0.033$ ）、それ以外の臨床病理学的因子とは関連を認めなかった。予後については5年生存率がOct4陽性例80.1%、陰性例69.9%と陽性例において有意に予後良好であった（ $p=0.032$ (Logrank)）。Oct4 発現の有無を含めた各臨床病理学的因子と予後との関係において75歳以上、女性、深達度pSI以上、リンパ節転移陽性、高度リンパ管侵襲、術前イレウス、CA19-9 37以上、補助化学療法なし、Oct4 低発現が予後不良因子として抽出されたが、多変量解析ではpSI以上、リンパ節転移陽性、高度リンパ管侵襲、CA19-9 37以上、Oct4 低発現が独立した予後不良因子として選択された。

【結語】大腸癌組織における Oct4 発現低下は独立した予後不良因子であり、予後予測因子のひとつになりうる。

大腸癌におけるバイオマーカーとしての粘液形質

目片 英治¹、清水 智治¹、園田 寛道¹、太田 裕之¹、塩見 尚礼¹、仲成 幸¹、村田 聡¹、山本 寛¹、遠藤 善裕²、来見 良誠³、谷 徹¹

¹滋賀医科大学 外科学講座 消化器外科

²滋賀医科大学 外科学講座 看護学科

³国立病院機構 東近江総合医療センター

大腸癌、特に Stage II, III に対する個別化医療は非常に重要である。根治の可能性は高いが再発の可能性も考慮しなければならない。特に化学療法を追加すべきか否かの判断が必要となる。我々は、非癌部の腫瘍先進部浸潤免疫細胞 iCD10 と癌部・非癌部の TGF β がハイリスク因子となることを現在までに報告してきた。（Cancer Sci. 2011 Sep;102(9):1724-33.）本発表では、癌部の粘液形質を検討し、CD10、TGF β 、簇出、さらに予後（無再発生存期間および生存期間）との関連性を検討し報告する。再発リスクの中から粘液形質について宿主反応とあわせて評価を行った。（対象）1998年から2005年までに当院で経験した Stage I, II, III の206症例について検討した。（方法）癌先進部の局所環境において、癌部の評価としてTNM因子、病理学的因子、budding、粘液形質（MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC）、非癌部の評価として腫瘍先進部浸潤免疫細胞(iCD10)やTGF β を評価して、無再発期間、生存期間との関連性について比較検討した。結果については統計的に評価をした。（結果）非癌部の評価より腫瘍先進部のCD10陽性の浸潤免疫細胞(iCD10)が予後不良因子であった。iCD10は主として骨髄由来の細胞群であった。またiCD10とTGF β 1は強い相関関係を認めた。癌部の評価としてMUC1およびMUC4の高発現グループが予後不良因子として抽出された。また、その他独立した危険因子として抽出されたものは、腫瘍進達度、リンパ節転移の有無、病理組織型、buddingであった。癌部のMUC1発現と非癌部のCD10陽性細胞浸潤に相関関係を認めた。（まとめ）腫瘍先進部におけるCD10陽性細胞が高度に浸潤している群、腫瘍のMUC1の発現群は、予後不良であった。また膜型であるMUC1とCD10陽性細胞浸潤に関連性が認められたことより、腫瘍の膜に表出されるMUC1が宿主反応に作用している可能性が示唆された。

大腸癌症例における静脈侵襲の与える影響に関する検討

倉吉 学、豊田 和広、山根 宏昭、溝田 志乃里、
志々田 将幸、花木 英明、宮本 和明、中谷 玉樹、柴田 諭、
池田 昌博、貞本 誠治、高橋 忠照
国立病院機構東広島医療センター-外科

【はじめに】大腸癌の再発、予後因子として脈管侵襲の関与について報告されているがエビデンスの高いものではない。当院大腸癌症例において静脈侵襲が再発、予後に与える影響について検討した。【対象】2004年4月から2010年3月までに当院で経験した初発大腸癌根治度A手術287例を静脈侵襲なし(v0群)156例、静脈侵襲あり(v(+群)131例に分類し、臨床病理学的背景因子および予後因子についてretrospectiveに比較検討した。術後観察期間は13日~3214日(中央値:1570日)。【結果】性別、年齢、腫瘍占居部位は両群間で有意差を認めなかった。肉眼型は3/4/5型の占める割合がv(+群)で多く、腫瘍径もv(+群)で大きかった。組織型では、低分化/粘液の割合がv(+群)で高く、深達度も深かった。また、術前CEA値もv(+群)で高かった。再発はv0群の7例(4.5%)に対し、v(+群)で28例(21.3%)と多かった(p<0.001)。再発部位(重複あり)はv0群:肝3例、リンパ節3例、局所2例、肺1例の順に多く、v(+群):肺10例、肝9例、リンパ節7例、腹膜3例の順であった。予後についてはv0群:3年生存率95.2%、5年生存率93.7%に対し、v(+群):3年生存率89.0%、5年生存率77.1%とv(+群)で予後が悪かった。(P=0.010)また、StageII(v0群53例、v(+群)49例)について同様の検討をおこなうと、再発はv0群の3例(5.7%)に対し、v(+群)で7例(14.3%)と多い傾向にあった(有意差なし(P=0.143))。再発部位はv0群:肝1例、リンパ節1例、肺1例に対し、v(+群):肝2例、肺2例、その他3例であった。予後はv0群:3年生存率91.9%、5年生存率85.3%に対し、v(+群):3年生存率84.9%、5年生存率66.2%とv(+群)で予後が悪かった。(P=0.0088)【まとめ】今回の検討では、静脈侵襲ありはなしに比べて再発が多い傾向にあり、予後は悪かった。またStageIIでも同様の結果であり、術後補助化学療法を考慮する際の因子のひとつであると考えられた。

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?

小森 康司、木村 賢哉、木下 敬史、舎人 誠
愛知県がんセンター中央病院 消化器外科

【背景】当院におけるISR(Intersphincteric resection)の適応は(1)外肛門括約筋および肛門挙筋への非浸潤、(2)腫瘍下縁が歯状線より口側に存在し、肛門側切離距離が1cm以上確保可能、(3)生検診断がtub1またはtub2としている。【目的】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検討した。【対象】2005年1月~2013年3月に当科で手術されたISR手術(全例Coverting ileostomy造設)38例中、内視鏡的切除後の追加切除(6例)および根治度B(2例)を除いた根治度A:30例を対象とした。pT1:12例(40.0%)、pT2:9例(30.0%)、pT3:9例(30.0%)。【方法】(1)切除標本の最大断面をHE染色で顕鏡。(2)以下の検討項目について、予後との関係を検討した。〈1〉深達度(pT1+T2 vs pT3)、〈2〉腫瘍最大径(中央値3.6cm、 $\geq 3.6\text{cm}$ vs $< 3.6\text{cm}$)、〈3〉腫瘍占拠環周率(中央値41.4%、 $\geq 41.4\%$ vs $< 41.4\%$)、〈4〉腫瘍下縁と内肛門括約筋下縁(内外肛門括約筋間剥離部における)の最短距離(中央値2500 μm 、 $\geq 2500\mu\text{m}$ vs $< 2500\mu\text{m}$)、〈5〉肛門側距離(術中診断)(中央値1.5cm、 $\geq 1.5\text{cm}$ vs $< 1.5\text{cm}$)、〈6〉肛門側先進部浸潤様式(massive type:管状構造、篩状構造を呈し、膨張性進展をするもの vs diffuse type:腺管構造に乏しく、浸潤性進展をするもの)、〈7〉リンパ管侵襲の有無、〈8〉脈管侵襲の有無、〈9〉リンパ節転移の有無。【結果】(1)再発を4例(15.4%)認めた(観察期間の中央値:2年)。局所再発のみ2例、局所+遠隔再発1例、遠隔再発のみ1例。局所再発のみの2例はすべてsalvage手術を施行した。(2)3年無再発生存率は、〈1〉深達度(pT1+T2 vs pT3)(84.0% vs 75.0%、p=0.568)、〈2〉腫瘍最大径($\geq 3.6\text{cm}$ vs $< 3.6\text{cm}$)(68.2% vs 90.9%、p=0.296)、〈3〉腫瘍占拠環周率($\geq 41.4\%$ vs $< 41.4\%$)(71.3% vs 90.0%、p=0.404)、〈4〉腫瘍下縁と内肛門括約筋下縁(内外肛門括約筋間剥離部における)の最短距離($\geq 2500\mu\text{m}$ vs $< 2500\mu\text{m}$)(93.8% vs 57.1%、p=0.070)、〈5〉肛門側距離($\geq 1.5\text{cm}$ vs $< 1.5\text{cm}$)(92.3% vs 65.6%、p=0.209)、〈6〉肛門側先進部浸潤様式(massive type vs diffuse type)(87.2% vs 53.3%、p=0.110)、〈7〉リンパ管侵襲の有無(有 vs 無)(80.1% vs 100.0%、p=0.831)、〈8〉脈管侵襲の有無(有 vs 無)(74.5% vs 100.0%、p=0.252)、〈9〉リンパ節転移の有無(有 vs 無)(60.0% vs 87.2%、p=0.137)であった。【結語】(1)各因子において、統計学的有意差は認められなかったが、腫瘍下縁と内肛門括約筋下縁の最短距離が $< 2500\mu\text{m}$ の症例は予後不良であった。(2)ISR手術は内外肛門括約筋間の剥離操作において、十分な外科剥離面を確保することが重要であると考えられた。

StageII大腸癌におけるExtramural venous invasionの意義

佐藤 力弥¹、大石 琢磨²、塩見 明生¹、山口 智弘¹、
富岡 寛行¹、賀川 弘康¹、山川 雄士¹、佐藤 純人¹、
伊江 将史¹、前田 哲生¹、岡 ゆりか¹、仲井 希¹、
古谷 晃伸¹、川崎 卓弥²、杉野 隆²、絹笠 祐介¹

¹静岡県立静岡がんセンター大腸外科

²静岡県立静岡がんセンター病理診断科

【目的】 静脈侵襲はStageII大腸癌の再発高リスク因子として重要であるとされるが、侵襲静脈の存在部位による予後の違いを評価した報告は少ない。今回はStageII大腸癌において、固有筋層を越えた部位への静脈侵襲が癌再発の高リスク因子であることを報告する。
【対象】 2002年9月より2007年12月までに当院で原発巣切除を行った初発の大腸（腺）癌で、病理学的進行度StageIIかつ根治度Aと診断された385例のうち、術前・術後補助化学療法施行例、重複癌および多発癌を有する例を除外した292例を対象とした。再発は23例(7.9%)に認め、再発形式は肺14例、肝5例、腹膜2例、局所2例（うち吻合部1例）、リンパ節1例であり(重複含む)、血行性転移が19例(82.6%)であった。【方法】 腫瘍最深部を含む標本をHEおよびElastica van Gieson染色し、静脈侵襲を観察した。静脈侵襲は静脈侵襲なし(v0)、固有筋層までの静脈侵襲(Intramural venous invasion:IVI)、固有筋層を越えた部位の静脈侵襲(Extramural venous invasion:EVI)に分類して評価した。評価は2名の病理医および外科医で行った。静脈侵襲に加えて、再発リスク因子とされている年齢、性別、腫瘍径、腫瘍主占拠部位、T4、低分化腺癌・印鑑細胞癌・粘液癌、リンパ管侵襲、初発症状が腸閉塞または腸穿孔、郭清リンパ節個数が12個未満、高CEAレベルの項目につき再発との関連を解析した。単変量解析にはFisher's exact test、Wilcoxon rank sum testを、多変量解析にはロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。【結果】 静脈侵襲はv0：136例、IVI：60例、EVI：96例であった。単変量解析、多変量解析により再発と有意な相関がみられた因子は、占拠部位が直腸であること($p=0.005$)、静脈侵襲(IVI+EVI)があること($p=0.011$)であった。さらに、静脈侵襲のうちIVIでは再発との関連に有意差を認めなかったが($p=0.713$)、EVIを有する症例では有意に再発リスクが高かった($p < 0.001$)。【結論】 固有筋層を越えた部位の静脈侵襲は、StageII大腸癌の再発を予測するための有用なリスク因子であると考えられる。

Stage III大腸癌に対するS-1 vs. UFT/LVを用いた術後補助化学療法の無作為化比較試験における薬剤選択に関する腫瘍側因子の検討

有光 秀仁¹、幸田 圭史¹、山崎 将人¹、首藤 潔彦¹、
小杉 干弘¹、平野 敦史¹、白神 梨沙¹、鈴木 正人¹、
宮内 英聡²、松原 久裕²

¹帝京大学ちば総合医療センター外科

²千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学

【目的】 2008年4月から2010年8月までにStage III大腸癌に対してS-1（4週投与2週休薬、1年間）ないしUFT/LV（4週投与1週休薬、半年）による術後補助化学療法に関する無作為化比較臨床試験を行った。千葉県内を中心に22の施設から145名の登録があり、現在も予後の追跡中である。本臨床試験の付随研究として、どのような条件下で、どちらの薬剤を選択するのが有用なのか、選択条件に関する腫瘍側因子（バイオマーカー）の有無を検討した。【方法】 腫瘍部のホルマリン固定標本を用いて5-FUおよび葉酸の代謝に関与する種々の関連酵素等のmRNA量を測定し、その量的な多寡と当該薬剤投与群における術後3年無再発生存率とを比較検討した。各酵素のmRNA量はMaximum chi-square testを用いてcut off値を決定した。測定した酵素mRNAはTS、TP、DPD、OPRT、TOPO-1、FPGS、GGH、DHFR、VEGF、EGFRであった。【結果】 観察期間934日現在、S-1、UFT/LV両群の3yDFSは66%と73%で有意差はなかった。5-FUおよび葉酸代謝関連酵素の多寡によるS-1ないしUFT/LVの薬剤選択を示唆する所見は得られなかった。TOPO-1高発現($n=125$)は低発現($n=13$)に比べて3yDFSが有意に良好であり（74% vs. 46%、 $p < 0.01$ ）、UFT/LV治療群でも同様であった（ $p < 0.01$ ）。またS-1治療群においてGGH高発現群($n=59$)は低発現($n=8$)に比べて有意にDFSが良好であったが（75% vs. 19%、 $p < 0.01$ ）これらの臨床的意味については解釈が困難であった。【結論】 Stage III大腸癌術後補助化学療法としてS-1ないしUFT/LVを選択する腫瘍側要因を種々の薬剤代謝関連酵素に求めたが、明らかな関連性を見出すことはできなかった。

当院における StageIII 大腸癌の栄養状態と化学療法に関する検討

尾田 典隆、田中 荘一、長嶋 康雄、相川 佳子、田島 雄介、中井 勝彦、野中 雅彦、木村 浩三、川上 和彦、松田 保秀
 特定医療法人社団 松愛会 松田病院

【背景】大腸癌治療ガイドラインでは R0 切除が行われた StageIII 大腸癌に対して再発を抑制し予後を改善する目的で、術後補助化学療法（以後、単に化学療法）が推奨されている。また、術前の栄養状態を評価する小野寺指数は手術危険度を予測し、術後合併症の発生率や予後の評価に有用である。今回、実態調査から、小野寺指数と StageIII 大腸癌の化学療法の再発に及ぼす影響について解析した。【対象・方法】対象は 2005 年 1 月から 2012 年 1 月まで当院で手術治療を行った StageIII 大腸癌 147 例（小野寺指数不明 8 例は除く）。小野寺指数良好（小野寺指数 45.1 以上）群と小野寺指数不良（小野寺指数 45 以下）群、さらに小野寺指数不良群のうち小野寺指数が術後早期に回復した群（術後 6 週間以内に小野寺指数が 45 以上に回復した群）と術後も小野寺指数に改善の認められなかった群とでは再発に差があるかを比較検討した。統計解析には Kaplan-Meier を用い、有意差検定には Logrank test を用いた。【結果】年齢は 32-88 歳（中央値 67 歳）。男性 71 例、女性 76 例。小野寺指数不良群 32 例、良好群 115 例であった。5 年無再発生存率は全体で 67.7%、小野寺指数不良群で 54.1%、小野寺指数良好群で 67.7% (P=0.05) であった。また、不良群で化学療法施行群 (24 例)、非施行群 (32 例) の 5 年無再発生存率はそれぞれ 53.5%、58.3% (P=0.38) であった。さらに不良群で小野寺指数が早期回復した群 (9 例) と非回復群 (17 例) (小野寺指数不明 6 例は除く) と比較検討したところ回復群で 38.1%、非回復群で 45.3% (P=0.87) であった。また、不良群の化学療法施行群 (21 例) で回復群 (9 例)、非回復群 (21 例) で比較検討したが、それぞれ、38.1%、48.6% (P=0.72) であった。【考察】小野寺指数が 45 以下の栄養状態不良群は良好群に比べ有意に無再発生存率が低かった。小野寺指数 45 を cut off 値とすると、手術の危険性と相関する小野寺指数が StageIII 大腸癌の再発とも相関した。我々は以前に StageIII 大腸癌で化学療法施行群では小野寺指数良好群で不良群に比べ有意に無再発生存率が高かったが、化学療法非施行群では有意差がなかったと報告した。そこで、今回は、小野寺指数を早期に回復すると再発に影響があるかを比較検討した。その結果、小野寺指数不良群においては化学療法の施行の有無や小野寺指数の早期回復の有無で無再発生存率に有意差はなく、小野寺指数が低い患者は化学療法の施行や栄養状態を改善しても予後の改善が期待できない可能性があるとし唆された。今後、症例の集積とさらなる検討が必要である。

StageII,III 大腸癌における KRAS 遺伝子変異の臨床的意義

石部 敦士¹、大田 貢由¹、金澤 周¹、鈴木 紳祐²、諏訪 雄亮²、渡部 顕²、渡邊 純²、渡辺 一輝²、藤井 正一¹、市川 靖史³、國崎 主税¹、遠藤 格²

¹横浜市立大学付属市民総合医療センター消化器病センター

²横浜市立大学 消化器・腫瘍外科

³横浜市立大学 臨床腫瘍科学

【背景】切除可能大腸癌における KRAS 遺伝子変異のバイオマーカーとしての意義は明らかにされていない。【目的】StageII, III の KRAS 遺伝子変異の臨床病理学的特徴を検討する。【対象と方法】2010 年 4 月から 2012 年 12 月、原発巣が切除され、KRAS 遺伝子を検索しえた 572 例中、StageII,III 407 例を対象とした。野生型 (WT 群) と変異型 (MT 群) の 2 群に分け、病期分類、性別、年齢、腫瘍占拠部位、大きさ、組織型、脈管侵襲の有無および無再発生存率について比較検討した。また MT 群での変異部位別の無再発生存率について比較検討した。【結果】WT 群 262 例 (64.1%)、MT 群 146 例 (35.9%) であった。MT 146 例中、codon12 変異 113 例 (77.4%)、codon13 変異 33 例 (22.4%) であった。病期別では StageII 206 例中 WT 131 例 (63.6%)、MT 75 例 (36.4%) であった。MT 75 例中 codon12 変異 58 例 (77.3%)、codon13 変異 17 例 (22.7%) であった。StageIII 201 例中 WT 130 例 (64.7%)、MT 71 例 (35.3%) であった。MT 71 例中 codon12 変異 55 例 (77.5%)、codon13 変異 16 例 (22.5%) であった。WT 群と MT 群の比較では、MT 群で有意に高齢 (≥ 75 歳) であった (p=0.028)。病期分類、性別、腫瘍占拠部位、大きさ、組織型、脈管侵襲の有無について両群間に差は認めなかった。平均観察期間は 442 日。病期別の 2 年無再発生存率は、StageII では WT 群 90.1%、MT 群 86.6% で両群間に差を認めなかった。StageIII では補助化学療法は 58.7% (WT 群 58.9%、MT 群 58.3%) に施行されていた。regimen は WT では FOLFOX/XELOX 12 例、SOX 2 例、Xeloda 24 例、UFT/Uzel 17 例、TS-1 16 例、RPMI 2 例、UFT 4 例であり、MT では FOLFOX/XELOX 8 例、Xeloda 9 例、UFT/Uzel 4 例、TS-1 8 例、RPMI 5 例、UFT 6 例であった。StageIII の 2 年無再発生存率は WT 群 80.2%、MT 群 66.4% で有意に WT 群が低かった (p=0.031)。KRAS 遺伝子変異の codon12,13 別の 2 年無再発生存率に差は認めなかった。【結語】KRAS 遺伝子変異は StageIII 大腸癌の再発危険因子になりうると考えられた。

KRASから見た stageI.II.III 症例における再発リスクについての検討

高嶋 吉浩、宗本 義則、斎藤 健一郎、飯田 善郎
福井県済生会病院外科

【はじめに】切除不能進行再発大腸癌の治療に於いて、抗EGFR抗体薬がKRAS変異の無い症例でPFS・OSを延長する効果のあることは臨床試験で確認されている。しかし、切除可能大腸癌に於いてKRAS変異の有無と再発率との関連性についての報告はあまり見受けられない。そこで我々は当科大腸癌症例においてKRAS変異の有無がstageI.II.III症例の術後再発率と関連があるかどうかを検討した。【対象】2008年4月から2013年2月までに当科で大腸切除術を施行し、術後KRAS検査を行った413例（stageI:42例,stageII:121例,stageIII:133例,stageIV:117例）を対象とした。【方法】大腸癌切除症例ほぼ全例で初回手術時にKRAS検査を提出した。【結果】KRAS変異有り：無し症例数（変異率）はstage毎にstageI 16:26(38.1%)、stageII 43:78(35.5%)stageIII 51:82(38.3%)、stageIV 56:61(47.9%)、全体 166:24(40.2%)であり、stageIVで変異率が若干高率であったが概ね40%程度でこれまでの報告と同様であった。次にstageI.II.III別の術後観察期間1ヶ月-5年間における再発数（率）はstageI：5例(11.9%)、stageII：21例(17.4%)stageIII：37例(27.8%)、全体 63例(21.2%)であった。次にStage分類・KRAS変異有：無別の再発数（再発率）はstageI 4/16(25%):1/26(3.8%)、stageII 13/43(30.2%):8/78(10.3%)stageIII 16/51(31.4%):21/82(25.6%)、全体 33/110(30.0%):30/186(16.0%)という結果であった。【考察】当院でのKRAS検査変異率は従来の報告と同様であり、特に偏った症例群ではないと考えられた。観察期間は平均約2年半で不十分な検討ではあるものの、stageI.II.IIIどの群に於いてもKRAS変異のある症例の方が再発率は有意に高くなるという結果を得た。これはKRAS変異ありは再発のリスク因子となると可能性が示唆される結果であった。今回の結果は、再発時にKRAS変異あることで抗EGFR抗体薬を使用出来ない点も含めて考えると、KRAS変異は再発リスク因子であると同時に予後不良因子でもある可能性が推察された。【結語】当院における大腸癌stageI.II.III術後症例の検討では、KRAS変異ありは再発リスク因子となる可能性が示唆される結果であった。症例数が少なく観察期間も短い今後の更なる検討が必要である。

大腸癌根治切除症例における予後因子としての腹腔内脂肪の意義

宮本 裕士、坂本 快郎、井田 智、今村 裕、石本 崇胤、岩上 志朗、馬場 祥史、吉田 直矢、渡邊 雅之、馬場 秀夫
熊本大学大学院 消化器外科学

【目的】肥満は様々な疾患の危険因子であり、大腸癌においても癌の発生や術後の短期成績との関連性を示した報告が多くなされている。さらに脂肪組織における慢性炎症は、癌の進展に関する重要な因子であるといわれている。しかし、大腸癌の予後に関する腹腔内脂肪の意義についてはまだ不明な点が多い。今回、Stage I-III大腸癌根治切除症例における腹腔内脂肪量と予後の関連性を調べることを目的とした。【方法】対象は2005年1月から2009年12月までに当院で根治切除を行ったStage I-III大腸癌症例183例のうち、評価可能な166例を対象とした。画像解析ソフト(VINCENT,FUJI-FILM)を用いて術前CTにおける腹腔内脂肪量(VFA)と皮下脂肪量(SFA)を測定した。VFA/SFAを腹腔内脂肪量の比率とし、中央値で分けた高値群(n=83)と低値群(n=83)の2群間で無再発生存期間(RFS)、全生存期間(OS)の比較を行った。また、VFA/SFAと術前の全身性炎症反応(白血球数、好中球/リンパ球比(NLR)とmGPS(modified Glasgow prognostic score))との関連性を調べた。【成績】166例の内訳は年齢70歳、男：女は57%：43%であった。結腸：直腸は76%：26%、Stage I：II：IIIはそれぞれ31%：37%：31%であった。VFA/SFA高値群と低値群の患者背景の比較では高値群で男性が有意に多い以外、差は認めなかった。RFSは高値群が低値群比べ有意に予後不良であった(5yrRFS：63 vs. 82か月、P=0.021)。OSは有意差を認めなかった。また、VFA/SFA比率と全身性炎症反応の関連性については、高値群は白血球数(P=0.012)及びNLR値(P=0.043)が有意に高かった。RFSについて多変量解析を行った所(解析因子：VFA/RFA、性別、原発部位、組織型、Stage、術前CEA値)、VFA/RFA(HR=2.31、P=0.027)、Stage(HR=4.815、P=0.001)、術前CEA値(HR=1.001、P=0.02)が独立した予後因子であった。【結論】Stage I-IIIの大腸癌根治切除症例において、腹腔内脂肪量の比率が高い症例ほど有意に予後不良であり、これには術前の全身性炎症反応が関連していることが示唆された。術前CTでの腹腔内脂肪量の比率は大腸癌術後の予後因子としての可能性があることが示唆された。

大腸癌肝転移におけるCT造影効果測定の意義

吉松 和彦¹、横溝 肇¹、矢野 有紀¹、中山 真緒¹、
松本 敦夫¹、藤本 崇司¹、岡山 幸代¹、佐川 まさの¹、
板垣 裕子²、大澤 岳史³、加藤 博之⁴、成高 義彦¹

¹東京女子医科大学東医療センター 外科

²東京女子医科大学病院 病理診断科

³帝京大学医学部 緩和ケア内科

⁴東京女子医科大学東医療センター 検査科

【はじめに】非イオン性ヨード造影剤を用いた造影CTでは動脈相のCT値が血流を反映するとされている。今回、大腸癌肝転移症例におけるCT造影効果の意義を検討する目的で、肝切除症例では、造影効果と転移巣の微小血管密度(MVD)の関係、化学療法症例では、bevacizumab(Bev)の併用効果との関連をretrospectiveに検討した。【対象】対象は当科で治療した大腸癌肝転移52例(肝切除症例32例、化学療法症例20例)で、化学療法症例には一次治療でmFOLFOX6あるいはXELOXにBevを併用した。【方法】撮影はMDCTで、単純撮影後尿路血管造影剤を3~3.5ml/sec×30secで600mgI/kgを静注、その後動脈後期相(40-50sec)を撮影した。画像管理ソフト(INFINITT-PACS)を用い、各症例最大の転移巣について化療前後の腫瘍部の単純・動脈後期相の平均CT値を計測した。腫瘍造影効果は造影・単純の平均CT値の比(造影比)で評価し、中央値で高造影効果群、低造影効果群に分類した。MVDはCD31で微小血管内皮を染色し、腫瘍間質を5箇所、無作為に選択、400倍・一視野で微小血管数を計測した。その中央値をMVDとし、中央値13で高密度群、低密度群に分類した。治療効果は、最大およびそれに次ぐ転移巣2個分の腫瘍長径の和の縮小率とした。【結果】肝切除症例におけるMVDとの関連では造影効果が高くなるにつれ、MVDも高くなる相関がみられた($p=0.0264$, $R_2=0.1539$)。化学療法症例におけるBev併用との関連では、造影比と治療前/後の造影比の比に相関がみられ($R_2=0.34$, $p=0.0090$)、造影比が高くなると縮小率も上昇する相関がみられた($R_2=0.25$, $p=0.0256$)。造影効果の高い腫瘍はBev併用で腫瘍の造影効果が抑制されており、腫瘍縮小効果も相関した。【結語】CTにおける腫瘍の造影効果は微小血管密度を反映しており、Bev併用の治療効果予測因子として期待できるが、造影効果の評価法の確立が必要である。

大腸癌におけるKRAS遺伝子変異とFDG集積

河田 健二¹、中本 裕士²、岩本 哲好¹、肥田 侯矢¹、
長谷川 傑¹、富樫 かおり²、坂井 義治¹

¹京都大学 消化管外科

²京都大学 放射線診断科

【背景】分子標的治療薬である抗EGFR抗体が大腸癌治療に導入され、KRAS遺伝子変異はその治療効果を予測するバイオマーカーとしても注目されている。近年Johns Hopkins大学より大腸癌におけるKRAS/BRAF遺伝子変異はグルコース・トランスポーター1(GLUT1)の発現を増加し糖代謝が亢進することが大腸癌細胞株をつかったin vitro実験結果から報告された(Yun J, et al. Science. 2009)。また我々は51例の後向き研究で、KRAS/BRAF遺伝子変異のある大腸癌原発巣はGLUT1の発現が亢進し、実地臨床のFDG-PET/CT検査にて腫瘍部へのFDG集積が有意に高くなることを最近報告した(Kawada K et al. Clin Cancer Res. 2012)。【目的】FDG-PET/CT検査で大腸癌へのFDG集積を定量的に評価することでKRAS変異の有無をどこまで予測できるかを検討する。【方法】原発巣の切除術前にFDG-PET/CT検査を行なった71例の大腸癌患者が対象。原発巣へのFDG集積程度を、1)SUVの最大値(SUVmax: maximum standardized uptake value) 2)SUVmaxの正常肝に対する比率(TLR: tumor SUVmax to liver ratio) 3)SUVの平均値(SUVmean: mean SUV of whole tumor) 4)MTV (metabolic tumor volume) 5)TLG (total lesion glycolysis) 6)SD(standard deviation of a whole tumor)という6種類のパラメーターで定量化し、KRAS遺伝子変異の予測能についてReceiver operating characteristic (ROC)解析で検討した。なおKRAS遺伝子変異については摘出標本からDNAを抽出しダイレクト・シーケンス法にて調べた。【結果】KRAS遺伝子変異は28例に認め、43例には認めなかった。6種類すべてのパラメーターにおいてKRAS遺伝子変異のある大腸癌は有意にFDG集積が亢進していた(p 値: 0.0001~0.025)。なかでもsensitivity(71%), specificity(84%), accuracy(79%)が最も高かったのはSDでcut off値を2.8に設定した場合であった。次にはSUVmean (89%、67%、76%、4.8; 68%、81%、76%、5.1)、SUVmax (61%、84%、75%、14.6)が続いた。【結論】KRAS遺伝子変異のある大腸癌はFDG集積が有意に高く、FDG-PET/CT検査にて大腸癌のKRAS変異を予測し大腸癌治療に応用できる可能性がある。

Biomarkerとしてのレーザー内視鏡所見、Blue Laser Imagingによる早期大腸癌の深達度診断

根本 大樹¹、五十畑 則之¹、添田 暢敏²、大谷 泰介¹、歌野 健一¹、遠藤 俊吾¹、歌野 有香¹、武藤 亮²、浅野 宏²、竹重 俊幸²、斎藤 拓朗²、富樫 一智¹

¹福島県立医科大学会津医療センター小腸大腸肛門科

²福島県立医科大学会津医療センター外科

【研究背景】Blue Laser Imaging(BLI)は、二つの波長(410nmと450nm)のレーザー光を用いた内視鏡機器である。410nmのレーザー光は血管の吸収域に一致することから、血管の視認性が向上することが期待され、450nmのレーザー光は白色光を励起することにより、明るい視野が得られる。当センターでは、2012年11月よりBLI内視鏡システムを導入し、BLI内視鏡所見による早期癌の深達度診断を試みてきた。本研究では、BLI内視鏡所見のbiomarkerとしての役割について考察した。【方法】2012年11月中旬より2013年4月中旬までに、当センターで大腸早期癌48病変を経験し、このうちBLI拡大観察を行った35病変(M癌18,SM癌17)を対象とした。vascular patternはnarrow band imagingで使用される佐野分類により評価し、surface patternは、広島分類に準拠しregular, irregular, non-structureに分類した。【成績】早期癌35病変(LST5、隆起型20、表面隆起型6、表面陥凹型4；腫瘍径 中央値19mm、範囲5-71mm；SMに1mm以上浸潤するSM高度浸潤癌12、SM軽度浸潤癌5、M癌18)が対象となった。全病変で、vascular patternとsurface patternの評価が可能であった。特に、遠景像が明るく、視認性に優れていた。SM高度浸潤癌のvascular patternは、II:0、III A:3、IIIB:9、軽度浸潤癌ではII:1、III A:4、IIIB:0、M癌では、II:9、III A:9、IIIB:0、であった。SM高度浸潤癌のsurface patternは、regular:0、irregular:4、non-structure:8、軽度浸潤癌ではregular:2、irregular:3、non-structure:0、M癌では、regular:11、irregular:7、non-structure:0、であった。IIIB型vascular patternとnon-structure型surface patternは、SM高度浸潤癌を示す指標と判断された。IIIB型vascular patternをSM高度浸潤癌の診断基準した場合、accuracy 91%,sensitivity 75%,specificity 100%となり、non-structure型surface patternを診断基準した場合、accuracy 89%, sensitivity 67%,specificity 100%となった。【結語】BLI拡大観察で得られる画像情報は、SM高度浸潤癌を示すbiomarkerと考えられた。今後は、さらに症例を蓄積し、検討を進めたい。

SSA/P症例における Aberrant crypt foci(ACF)の解析

高岡 遠、藤野 泰輝、岡本 耕一、北村 晋治、六車 直樹、高山 哲治

徳島大学病院 消化器内科

＜背景・目的＞最近、大腸鋸歯状病変から発癌する serrated pathwayが注目されている。このうち、SSA/Pは右側結腸に好発し、MSI陽性右側大腸癌の前病変であることが報告されているが、その発癌機序の詳細は不明である。一方我々は以前より大腸拡大内視鏡を用いてACFを観察し、大腸癌の前病変である可能性を指摘した。そこで、本研究ではSSA/P患者の右側大腸のACFを観察、採取し、SSA/Pの前病変であるかどうかを検討した。＜対象・方法＞25人のSSA/P患者の検討を行った。SSA/Pの診断はYao分類に基づいた。右側大腸にメチレンブルー散布後拡大内視鏡を用いてACFを同定・採取し、SSA/PはEMRにより切除を行った。Ki67はLSAB法、BRAF・KRAS変異は2step PCR-RFLP法、MSIはPCR-SSCP法で解析を行った。各遺伝子のプロモーター領域のメチル化はバイスルファイト法により検討を行った。＜結果＞SSA/P患者では平均3.95個のACFが観察されたのに対して、正常例では平均0.13個とほとんどACFは観察されなかった。SSA/P患者のACFの一部は、腺管深部の拡張や、腺管深部での分岐が見られ、病理上SSA/Pと類似する性質を持っていることが示唆された。SSA/PでみられるようにACFでも腺管基部から中部までKi67の発現を認めた。ACF及び、SSA/PにおけるK-RAS変異の陽性率はそれぞれ20%(3/15)、26.7%(4/15)でありいずれも低率であった。一方、BRAF変異の陽性率はACFで66.7%(10/15)、SSA/Pで80%(12/15)といずれも高率であった。MSIは、ACFでは全例陰性、SSA/Pでは2例のMSI-L以外は陰性であった。SSA/P症例においてP16のメチル化は72%、HIC1のメチル化は76%に認めた。＜結語＞SSA/P患者において右側大腸のACFはSSA/Pと病理学的、遺伝子学的に類似していることがわかり、右側大腸のACFはSSA/P-cancer sequenceの前病変であることが示唆された。

バイオマーカーを用いた外科医の手術による身体的負担評価

藤田 文彦、虎島 泰洋、崎村 千香、米田 晃、金高 賢悟、
高槻 光寿、南 恵樹、黒木 保、江口 晋
長崎大学大学院 移植・消化器外科

【背景と目的】手術施行中の医師にはさまざまな身体的負担が生じていると思われるが、それを客観的に評価した研究報告は少ない。今回我々は、近年開発されたフリーラジカル解析装置を用いることで、外科医の生体内の酸化ストレスの程度を評価し、手術が外科医に及ぼす負担を評価することを目的とした。【対象と方法】2012年7月から2013年3月までに、指導的立場の外科医A（17年目）が関わった大腸癌手術症例30例を対象にデータを収集した。30症例のうち、外科医A自身が執刀した症例は12例、指導医として第一助手に入った症例が18例であった。手術開始直前、直後にそれぞれ血液を採取し、遠心分離して得られた血清中からフリーラジカル解析装置（FREE）を用いて、酸化ストレス値（dROM値）及び抗酸化力値（BAP値）を測定した。それぞれ、手術前後の値を全体および手術の立場（執刀医または第一助手）に分けて比較検討した。また、dROM値と手術時間、術中出血量との関係についても検討を加えた。本研究は、院内臨床倫理委員会の承認を得て行われている。【結果】術式の内訳は、右半結腸切除術8例、結腸部分切除術6例、S状結腸切除術4例、高位前方切除術3例、低位前方切除術5例、内肛門括約筋切除術2例、大腸全摘術1例、人工肛門造設術1例であった。手術の方法としては、腹腔鏡手術26例（開腹移行2例）、開腹手術4例であった。全体の術前、術後のdROMの平均値は、それぞれ378.4 U.CARR、402.8 U.CARRであり、術後に有意な酸化ストレス値の上昇が認められた（ $p=0.038$ ）。BAPの平均値は、それぞれ2058.1 $\mu\text{mol/l}$ 、2230.8 $\mu\text{mol/l}$ で、上昇する傾向があるものの有意な変化はなかった（ $p=0.071$ ）。執刀医および第一助手に分けて比較検討したところ、執刀医において明らかなdROM値の上昇が認められ（ $p=0.0003$ ）、第一助手においては有意な上昇は認められなかった（ $p=0.55$ ）。また、dROM値と手術時間、術中出血量との間に、有意な相関関係は認められなかった。【結語】大腸癌手術を施行することにより、外科医の体内酸化ストレス値は上昇すると考えられ、その変化は手術執刀時において顕著であった。

著者索引

79th
JSCCR

案内

プログラム

口演抄録

示説抄録

著者索引

A

Abe, Nobutsugu (阿部 展次).....	P2-38(92)
Abe, Toshiya (阿部 俊也).....	P2-31(89)
ACTS-CC Trial Study Group (ACTS-CC試験 研究グループ).....	02-04(36)
Adachi, Sou (安達 奏).....	P2-10(78)
Adachi, Tomohiro (安達 智洋).....	O2-08(38), P1-47(69)
Aikawa, Yoshiko (相川 佳子).....	P1-24(57), P2-49(98)
Akabane, Hiromitsu (赤羽 弘充).....	P1-41(66)
Akagi, Kiwamu (赤木 究).....	P2-35(91)
Akagi, Tomonori (赤木 智徳).....	P2-42*(94)
Akagi, Yoshito (赤木 由人).....	P1-26(58), P2-11(79)
Akahane, Takuya (赤羽根 拓弥).....	P1-49(70), P2-20*(83)
Akaike, Makoto (赤池 信).....	P1-27(59)
Akamoto, Shintaro (赤本 伸太郎).....	P1-45(68)
Akasu, Takayuki (赤須 孝之).....	O2-16(42)
Akazai, Yoshihiro (赤在 義浩).....	P1-09(50)
Akiyoshi, Takashi (秋吉 高志).....	O1-04(27), O2-19(44)
Akizuki, Emi (秋月 恵美).....	P1-50(70)
Amikura, Katsumi (網倉 克己).....	P2-35(91)
Ao, Tadakazu (阿尾 理一).....	O2-14(41)
Aoki, Jun (青木 順).....	P2-27(87)
Arai, Kenichirou (新井 賢一郎).....	P2-30(88)
Araki, Yasumi (荒木 靖三).....	P2-32(89), P2-33(90)
Ariizumi, Syunnich (有泉 俊一).....	P1-05(48)
Arimitsu, Hidehito (有光 秀仁).....	P2-48*(97)
Arita, Junichi (有田 淳一).....	O1-04(27)
Asahi, You (旭 火華).....	P2-39(93)
Asai, Koji (浅井 浩司).....	P1-51(71)
Asakuma, Mitsuhiro (朝隈 光弘).....	O1-16(33)
Asano, Hiroaki (浅野 博昭).....	O2-03(36), P2-12(79)
Asano, Hiroshi (浅野 宏).....	P2-55(101)
Asao, Takayuki (浅尾 高行).....	P2-17(82)
Atono, Rei (後野 礼).....	P1-33(62)
Atsuji, Kiyoto (阿辻 清人).....	P1-18*(54)

B

Baba, Eishi (馬場 英司).....	P1-56(73)
Baba, Hideo (馬場 秀夫).....	P2-09(78), P2-52(99)
Baba, Hironobu (馬場 裕信).....	O1-03(27)
Baba, Yoshifumi (馬場 祥史).....	P2-09(78), P2-52(99)
Bamba, Yoshiko (番場 嘉子).....	O2-07(38), P1-38(64)
Bandou, Hiroyuki (伴登 宏行).....	P2-15(81)
Beppu, Naohito (別府 直仁).....	O1-08(29)
Beppu, Toru (別府 透).....	P2-09(78)

C

Chijiwa, Kazuo (千々岩 一男).....	O2-09(39)
Chikakiyo, Motoya (近清 素也).....	O1-13(32)
Chikamoto, Akira (近本 亮).....	P2-09(78)
Chino, Akiko (千野 晶子).....	O2-19(44)
Chouda, Yasuhiro (丁田 泰宏).....	P1-35(63)

D

Deguchi, Yoshio (出口 義雄).....	O1-02(26)
Ditoh, Koji (大東 弘治).....	O1-05(28)
Doki, Yuichiro (土岐 祐一郎).....	O2-01(35), P2-19(83)

E

Egi, Hiroyuki (恵木 浩之).....	O2-08(38), P1-47(69)
Eguchi, Susumu (江口 晋).....	P2-57(102)
Endo, Itaru (遠藤 裕).....	P2-50(98)
Endo, Shungo (遠藤 俊吾).....	P2-55(101)
Endo, Tomoyoshi (遠藤 智美).....	P2-25(86)
Endo, Yoshihiro (遠藤 善裕).....	P2-44(95)
Enomoto, Toshiyuki (榎本 俊行).....	P1-51(71)
Eto, Ken (衛藤 謙).....	P1-44(67)
Eto, Syouhei (江藤 祥平).....	O1-13(32)
Etoh, Tsuyoshi (衛藤 剛).....	P2-42(94)

F

Fudaba, Yasuhiro (礼場 保宏).....	P2-26(86)
Fuji, Nobuaki (藤 信明).....	P1-18(54)
Fujie, Yujirou (藤江 裕二郎).....	P1-37(64)
Fujii, Hideki (藤井 秀樹).....	P1-08(49), P2-24(85), P2-28(87)
Fujii, Hirofumi (藤井 博文).....	P1-43(67)
Fujii, Hisao (藤井 久男).....	O1-01(26), P2-22(84)
Fujii, Kouji (藤井 宏二).....	P1-18(54)
Fujii, Shoichi (藤井 正一).....	P2-50(98)
Fujii, Takaaki (藤井 孝明).....	P2-17(82)
Fujii, Takayuki (藤井 喬之).....	P1-45(68)
Fujii, Tomoaki (藤井 智明).....	O2-10(39)
Fujii, Yoshirou (藤井 義郎).....	O2-09(39)
Fujimoto, Daisuke (藤本 大裕).....	P2-40(93)
Fujimoto, Takashi (藤本 崇司).....	P1-22(56), P2-53(100)
Fujimoto, Yoshiya (藤本 佳也).....	O1-04(27), O2-19(44)
Fujino, Shiki (藤野 志季).....	P1-02(46)
Fujino, Shinya (藤野 真也).....	P2-11(79)
Fujino, Yasuteru (藤野 泰輝).....	P2-56(101)
Fujita, Fumihiko (藤田 文彦).....	P2-57*(102)
Fujita, Hideto (藤田 秀人).....	P2-37(92)
Fujita, Jun (藤田 純).....	P2-37(92)
Fujita, Shin (藤田 伸).....	O2-13(41)
Fujita, Shinichi (藤田 伸一).....	O2-16(42)
Fujiwara, Hitoshi (藤原 斉).....	P1-25(58)
Fujiwara, Masao (藤原 理朗).....	P1-45(68)
Fujiwara, Toshiyoshi (藤原 俊義).....	O2-03(36), P2-12(79)
Fukami, Kensaku (深見 賢作).....	P1-11(51), P2-16(81)
Fukazawa, Satomi (深澤 智美).....	O2-14*(41)
Fukamoto, Masato (福本 将人).....	O1-06(28)
Fukunaga, Mitsuko (福永 光子).....	P1-11(51), P2-16(81)
Fukunaga, Mutsumi (福永 睦).....	O2-01(35)
Fukunaga, Yosuke (福長 洋介).....	O1-04(27), O2-19(44)
Fukushima, Yoshihisa (福島 慶久).....	P1-49(70), P2-20(83)
Fukuzaki, Takayuki (福崎 孝幸).....	O2-01(35)
Funahashi, Kimihiko (船橋 公彦).....	P1-01(46), P2-08(77), P2-30(88)
Funaki, Hiroshi (舟木 洋).....	P2-37(92)
Furuhata, Tomohisa (古畑 智久).....	P1-50(70)

Furutani, Akinobu (古谷 晃伸).....	P2-47(97)	Higashijima, Jun (東島 潤).....	O1-13*(32)
Futagawa, Syunji (二川 俊二).....	P2-36(91)	Higuchi, Akio (樋口 晃生).....	P1-27(59)
Futagawa, Yasuro (二川 康郎).....	P1-44(67)	Hinoi, Takao (檜井 孝夫).....	O2-08(38), P1-47(69)
Futawatari, Nobue (二渡 信江).....	P1-31(61)	Hirai, Ryuji (平井 隆二).....	P1-39(65)
Futsukaichi, Takuro (二日市 琢良).....	P2-42(94)	Hirai, Toshihiro (平井 敏弘).....	P2-31(89)
G		Hirakawa, Kosei (平川 弘聖).....	O2-06(37)
Godai, Teni (五代 天偉).....	P1-27(59)	Hirano, Atsushi (平野 敦史).....	P2-48(97)
Goi, Takanori (五井 孝憲).....	O2-15(42), P2-40(93)	Hirata, Koichi (平田 公一).....	O2-12(40), P1-50(70)
Goto, Michitoshi (五藤 倫敏).....	O2-10(39), P2-27(87)	Hiratsuka, Takahiro (平塚 孝宏).....	P2-42(94)
H		Hiro, Junichirou (廣 純一郎).....	O2-11(40)
Hakamada, Kenichi (袴田 健一).....	O2-02(35), P1-12(51)	Hirokawa, Fumitoshi (廣川 文鋭).....	O1-16(33)
Hakozaki, Yoshihide (箱崎 義英).....	O1-18(34)	Hirono, Yasuo (廣野 靖夫).....	O2-15(42), P2-40(93)
Hamada, Madoka (濱田 円).....	P1-35(63)	Hirosawa, Tomoichiro (廣澤 知一郎).....	O2-07(38), P1-38*(64)
Hamada, Yuki (濱田 佑紀).....	O2-03(36)	Hisada, Masayuki (久田 将之).....	P2-18(82)
Hamanaka, Mie (濱中 美衣).....	O1-08(29)	Hisano, Saburo (久野 三朗).....	P1-11(51), P2-16(81)
Hamano, Ryousuke (濱野 亮輔).....	P1-40(65)	Hojo, Shozo (北條 荘三).....	P2-43(95)
Hanai, Akira (花井 彰).....	P1-29(60)	Hokari, Kaku (穂刈 格).....	P1-42(66)
Hanai, Tsunekazu (花井 恒一).....	P2-25(86)	Homma, Shigenori (本間 重紀).....	P2-39(93)
Hanaki, Hideaki (花木 英明).....	P2-45(96)	Honda, Tomo (本田 朋).....	P1-31(61)
Hanaoka, Yutaka (花岡 裕).....	P1-19(55)	Honjo, Masahiko (本庄 真彦).....	P1-23(57)
Hanatake, Fumika (花立 史香).....	P1-48(69)	Honjou, Kunpei (本庄 薫平).....	O2-10(39)
Haneda, Sho (羽根田 祥).....	P2-41(94)	Horie, Hisanaga (堀江 久永).....	P1-43(67), P2-14(80)
Hara, Keisuke (原 敬介).....	P1-52(71)	Horikoshi, Kuniyasu (堀越 邦康).....	P1-29(60)
Hara, Masayasu (原 賢康).....	P2-21*(84)	Horio, Yuuki (堀尾 勇規).....	P1-33(62)
Hara, Michio (原 倫生).....	P1-08(49), P2-24(85)	Horiuchi, Atsushi (堀内 敦).....	P1-49(70), P2-20(83)
Harada, Hideki (原田 英樹).....	P1-23(57)	Hosokawa, Masao (細川 正夫).....	O2-12(40), P1-42(66), P2-05(76)
Harada, Yoshikuni (原田 芳邦).....	P1-20(55)	Hosoya, Riki (細谷 理樹).....	O2-10(39)
Harano, Masao (原野 雅生).....	P1-35(63)	Hotta, Tsukasa (堀田 司).....	O2-21*(45), P1-46(68)
Haruki, Koichiro (春木 孝一郎).....	P1-44*(67)	I	
Hase, Kazuo (長谷 和生).....	O2-14(41)	Ichikawa, Daisuke (市川 大輔).....	P1-25(58)
Hasegawa, Hirotochi (長谷川 博俊).....	P1-36(63)	Ichikawa, Ryosuke (市川 亮介).....	O2-10(39)
Hasegawa, Kiyoshi (長谷川 潔).....	O1-14*(32)	Ichikawa, Yasushi (市川 靖史).....	P2-50(98)
Hasegawa, Suguru (長谷川 傑).....	O1-12(31), P2-54(100)	Ida, Satoshi (井田 智).....	P2-52(99)
Hasegawa, Yasushi (長谷川 康).....	O1-18*(34)	Ide, Ryuta (井出 隆太).....	P2-26(86)
Hashiguchi, Youjiro (橋口 陽二郎).....	P1-49(70), P2-20(83)	Ie, Masafumi (伊江 将史).....	P2-47(97)
Hashimoto, Isaya (橋本 伊佐也).....	P2-43(95)	Ieda, Junji (家田 淳司).....	O2-21(45), P1-46(68)
Hashimoto, Kiyotoshi (橋本 清利).....	P2-10(78)	Igarashi, Hisayoshi (五十嵐 央祥).....	O2-12(40)
Hashimoto, Tadayoshi (橋本 直佳).....	P1-30(60)	Igarashi, Masahiro (五十嵐 正広).....	O2-19(44)
Hashimoto, Takuzo (橋本 拓造).....	O2-07*(38), P1-38(64)	Igarashi, Seiji (五十嵐 誠治).....	O2-13(41)
Hashizume, Tadashi (橋爪 正).....	O2-02(35)	Ihara, Keisuke (井原 啓佑).....	P2-07(77)
Hatake, Kiyohiko (畠 清彦).....	O2-19(44)	Iida, Atsushi (飯田 敦).....	O2-15(42), P2-40(93)
Hatanaka, Nobutaka (畑中 信良).....	P2-19(83)	Iida, Hiroya (飯田 洋也).....	P1-33(62)
Hatano, Etsuro (波多野 悦朗).....	O1-12(31)	Iida, Satoru (飯田 聡).....	O1-03(27)
Hatta, Kouhei (八田 浩平).....	P2-25(86)	Iida, Yoshiro (飯田 善郎).....	P1-34(62), P2-51(99)
Hayama, Tamuro (端山 暉).....	P1-49*(70), P2-20(83)	Iino, Hiroshi (飯野 弥).....	P1-08(49), P2-24(85), P2-28*(87)
Hayami, Shinya (速水 晋也).....	P1-46(68)	Iinuma, Hisae (飯沼 久恵).....	P1-49(70), P2-20(83)
Hayashi, Hiromitsu (林 洋光).....	P2-09(78)	Ikawa, Satoshi (井川 理).....	P1-18(54)
Hayashi, Michihiro (林 道廣).....	O1-16(33)	Ikeda, Eiji (池田 英二).....	P1-39(65)
Hayashida, Yasuharu (林田 康治).....	P2-18(82)	Ikeda, Kimimasa (池田 公正).....	O2-01(35)
Hida, Jinichi (肥田 仁一).....	O1-05(28)	Ikeda, Kouji (池田 公治).....	P1-53(72)
Hida, Koya (肥田 侯矢).....	P2-54(100)	Ikeda, Masahiro (池田 昌博).....	P2-45(96)
Hidaka, Eiji (日高 英二).....	O1-02(26)	Ikeda, Satoshi (池田 聡).....	P2-26(86)
Higashida, Masaharu (東田 正陽).....	P2-31(89)	Ikeda, Takuto (池田 拓人).....	O2-09(39)
		Ikenaga, Makoto (池永 誠).....	P1-31(61)
		Ikeuchi, Hiroki (池内 浩基).....	O1-08(29)

Ikoma, Hisashi (生駒 久視).....	P1-25(58)	Itamoto, Toshiyuki (板本 敏行).....	P2-26(86)
Ikuta, Shinnichi (生田 真一).....	P1-33(62)	Itho, Sheiji (伊藤 誠司).....	O2-02(35)
Imada, Shinya (今田 慎也).....	O2-08(38), P1-47*(69)	Ito, Hiroshi (伊藤 博).....	P1-54(72)
Imagawa, Atsuo (今川 敦夫).....	P1-21(56)	Ito, Hiroshi (伊藤 博士).....	P1-25*(58)
Imai, Katsunori (今井 克憲).....	P2-09(78)	Ito, Homare (伊藤 誉).....	P1-43(67)
Imamura, Yu (今村 裕).....	P2-52(99)	Ito, Masaaki (伊藤 雅昭).....	P1-53(72)
Imanishi, Tatsuya (今西 達也).....	P1-55(73)	Ito, Miki (伊藤 美樹).....	O2-12(40)
Imaoka, Shingi (今岡 真義).....	P1-37(64)	Ito, Shingo (伊藤 慎吾).....	O2-10(39), P2-27(87)
Imaoka, Yuki (今岡 祐輝).....	P2-26(86)	Ito, Tatsuya (伊東 竜哉).....	P1-50(70)
Inaba, Yukio (稲葉 行男).....	O2-02(35)	Itoh, Kazuo (伊藤 和夫).....	P1-42(66)
Inada, Ryo (稲田 涼).....	O2-03(36), P2-12*(79)	Iwagaki, Hiromi (岩垣 博巳).....	P1-40(65)
Inagaki, Masaru (稲垣 優).....	P1-40(65)	Iwagami, Shiro (岩上 志朗).....	P2-09(78), P2-52(99)
Inagaki, Mitsuhiro (稲垣 光裕).....	P1-41(66)	Iwakawa, Kazuhide (岩川 和秀).....	P1-40(65)
Inagaki, Mizumi (稲垣 水美).....	P1-13(52)	Iwamoto, Hiromitsu (岩本 博光).....	O2-21(45)
Inatsugi, Naoki (稲次 直樹).....	P1-13(52)	Iwamoto, Kazutsugu (岩本 一垂).....	P2-32(89), P2-33*(90)
Inomata, Kei (猪俣 圭).....	P2-18(82)	Iwamoto, Masayoshi (岩本 哲好).....	P2-54(100)
Inomata, Masafumi (猪股 雅史).....	P2-42(94)	Iwamoto, Shigeyoshi (岩本 慈能).....	O1-10(30)
Inoue, Hiroshi (井上 弘).....	P2-04*(75)	Iwamura, Chiharu (岩村 千晴).....	P2-05(76)
Inoue, Keisuke (井上 啓介).....	O1-05(28)	Iwasaki, Yoshimi (岩崎 喜実).....	P2-03(75)
Inoue, Masashi (井上 雅史).....	P2-19(83)	Iwata, Noriko (岩田 乃理子).....	O1-03(27)
Inoue, Takashi (井上 隆).....	O1-01(26), P2-22(84)	Iwata, Takashi (岩田 貴).....	O1-13(32)
Inoue, Yasuhiro (井上 靖浩).....	O2-11(40)	Iwatani, Yasue (岩谷 泰江).....	P2-32(89), P2-33(90)
Inoue, Yoshihiro (井上 善博).....	O1-16(33)	Iwaya, Akira (岩谷 昭).....	P1-07(49)
Inoue, Yosuke (井上 陽介).....	O1-04*(27)		
Inoue, Yuuji (井上 雄志).....	P1-04(47), P1-05(48)		
Irei, Toshimitsu (伊禮 俊充).....	P2-19(83)	K	
Irie, Tomoko (入江 朋子).....	P1-11(51), P2-16(81)	Kagami, Satoru (鏡 哲).....	P2-30(88)
Ishibashi, Keiichiro (石橋 敬一郎).....	O2-18(43), P2-06(76)	Kagawa, Hiroyasu (賀川 弘康).....	O1-09*(30), P2-47(97)
Ishibashi, Nobuya (石橋 生哉).....	O1-11(31)	Kagawa, Yoshinori (賀川 義規).....	P1-30(60)
Ishibashi, Yoshiaki (石橋 慶章).....	P1-26(58), P2-11(79)	Kaibori, Masaki (海堀 昌樹).....	O1-10(30)
Ishibe, Atsushi (石部 敦士).....	P2-50*(98)	Kaida, Daisuke (甲斐田 大資).....	P2-37(92)
Ishida, Fumio (石田 文生).....	O1-02(26)	Kaido, Toshimi (海道 利実).....	O1-12(31)
Ishida, Hideyuki (石田 秀行).....	O2-18(43), P2-06(76)	Kaji, Sanae (加治 早苗).....	O2-07(38)
Ishida, Takashi (石田 隆).....	P1-36(63)	Kajiwara, Taiki (梶原 大輝).....	P2-41(94)
Ishida, Yasuo (石田 康男).....	P2-10(78)	Takechi, Yoshihiro (掛地 吉弘).....	P1-55(73)
Ishida, Yuichi (石田 祐一).....	P1-44(67)	Kakihara, Naoki (柿原 直樹).....	P1-18(54)
Ishiduka, Mitsuru (石塚 満).....	P2-03(75)	Kamachi, Hirofumi (蒲池 浩文).....	P2-39(93)
Ishiguro, Hideyuki (石黒 秀行).....	P2-21(84)	Kamata, Shigeyuki (釜田 茂幸).....	P1-54(72)
Ishiguro, Megumi (石黒 めぐみ).....	O1-03(27), O2-04(36)	Kamei, Hideki (亀井 英樹).....	O1-11(31)
Ishihara, Soichiro (石原 聡一郎).....	P1-32(61), P1-49(70), P2-20(83)	Kameoka, Shingo (亀岡 信悟).....	O2-07(38), P1-38(64)
Ishii, Tomotaka (石井 智貴).....	P1-51*(71)	Kameyama, Masao (亀山 雅男).....	P1-21(56)
Ishii, Toshimasa (石井 利昌).....	P1-03(47)	Kamiike, Wataru (上池 渉).....	P2-19(83)
Ishii, Yoshiyuki (石井 良幸).....	P1-36(63)	Kamiyama, Kouki (神山 公希).....	P2-43(95)
Ishikawa, Fumihiko (石川 文彦).....	P1-54(72)	Kamiyama, Toshiya (神山 俊哉).....	P2-39(93)
Ishikawa, Toshiaki (石川 敏昭).....	O1-03(27), O2-04*(36)	Kan, Hayato (菅 隼人).....	P1-52(71)
Ishiko, Takatoshi (石河 隆敏).....	P2-09(78)	Kanaji, Shingo (金治 慎吾).....	P1-55(73)
Ishimoto, Takatsugu (石本 崇胤).....	P2-09(78), P2-52(99)	Kanazawa, Amane (金澤 周).....	P2-50(98)
Ishimoto, Tatsuuro (石本 達郎).....	P2-26(86)	Kanazawa, Takamitsu (金沢 孝満).....	P1-32(61)
Ishiyama, Shun (石山 隼).....	P2-27(87)	Kanazawa, Takashi (金澤 卓).....	P1-35(63)
Ishizaki, Hidenobu (石崎 秀信).....	O2-09*(39)	Kanegae, Kakuko (鐘ヶ江 香久子).....	P1-42(66)
Ishizaki, Morihiko (石崎 守彦).....	O1-10*(30)	Kaneko, Hironori (金子 弘真).....	P1-01(46), P2-08(77), P2-30(88)
Ishizaki, Tetsuo (石崎 哲央).....	P2-18(82)	Kaneko, Tomoaki (金子 奉暁).....	P2-30(88)
Isoda, Kenta (磯田 健太).....	P1-40(65)	Kaneko, Yuka (金子 由香).....	P1-05(48)
Isohata, Noriyuki (五十畑 則之).....	P2-55(101)	Kanemitsu, Kiyonori (金光 聖哲).....	P1-55*(73)
Itabashi, Hidenori (板橋 英教).....	O1-18(34)	Kanemitsu, Yukihide (金光 幸秀).....	O1-17(34), O2-16*(42)
Itabashi, Michio (板橋 道朗).....	O2-07(38), P1-38(64)	Kanenobu, Masaaki (兼信 正明).....	P1-17(54)
Itagaki, Hiroko (板垣 裕子).....	P2-53(100)	Kanetaka, Kengo (金高 賢悟).....	P2-57(102)

Kanno, Shoji (菅野 将史).....	O1-18(34)	Kinoshita, Osamu (木ノ下 修).....	O2-20*(44)
Kasahara, Kenta (笠原 健大).....	P2-18(82)	Kinoshita, Takashi (木下 敬史).....	O1-07(29), P2-46(96)
Kasai, Yosuke (笠井 洋祐).....	O1-12(31)	Kinoshita, Yoshihiro (木ノ下 義宏).....	P1-42(66)
Kashihara, Hideya (柏原 秀也).....	O1-13(32)	Kinugasa, Tetsushi (衣笠 哲史).....	P1-26(58), P2-11(79)
Kasugai, Hisashi (春日井 尚).....	O1-02(26)	Kinugasa, Yusuke (絹笠 祐介).....	O1-09(30), P2-47(97)
Katagiri, Hirokatsu (片桐 弘勝).....	O1-18(34)	Kishihara, Teruhito (岸原 輝仁).....	O2-19(44)
Katagiri, Satoshi (片桐 聡).....	P1-05(48)	Kishiki, Tomokazu (吉敷 智和).....	P2-01*(74), P2-38(92)
Katayama, Kanji (片山 寛次).....	O2-15(42), P2-40(93)	Kishimoto, Mitsuo (岸本 光夫).....	O2-20(44)
Katayama, Masafumi (片山 真史).....	P1-29(60)	Kishine, Kenji (岸根 健二).....	P2-36*(91)
Katayama, Yusuke (片山 雄介).....	P1-27(59)	Kitada, Kouji (北田 浩二).....	P1-40(65)
Katayanagi, Norio (片柳 憲雄).....	P1-07(49)	Kitagawa, Yuko (北川 雄光).....	P1-36(63)
Katayose, Yuu (片寄 友).....	P2-41(94)	Kitahama, Seiichi (北濱 誠一).....	P1-33(62)
Kato, Hiroyuki (加藤 広行).....	P1-14(52), P2-07(77)	Kitajima, Masayuki (北島 政幸).....	P2-36(91)
Kato, Hiroyuki (加藤 博之).....	P1-22(56), P2-53(100)	Kitajima, Toshihiro (北嶋 俊寛).....	P1-19(55)
Kato, Takeshi (加藤 健志).....	O2-01(35)	Kitamura, Shinji (北村 晋治).....	P2-56(101)
Katou, Shoichi (加藤 奨一).....	P1-17(54)	Kitamura, Youhei (北村 陽平).....	P1-20(55)
Katou, Syuji (加藤 修志).....	P1-17(54)	Kitano, Seigo (北野 正剛).....	P2-42(94)
Katou, Takeshi (加藤 健志).....	P1-30(60)	Kitayama, Joji (北山 丈二).....	O2-17(43), P1-32(61)
Katsumata, Daisuke (勝又 大輔).....	P1-14(52), P2-07(77)	Kiyomatsu, Tomomichi (清松 知充).....	P1-32(61)
Katsumata, Kenji (勝又 健次).....	P2-18(82)	Kobayashi, Akihiro (小林 昭広).....	P1-53(72)
Katsuno, Hidetoshi (勝野 秀穂).....	P2-25(86)	Kobayashi, Hiroto (小林 宏寿).....	O1-03(27)
Katsura, Yoshiteru (桂 宜輝).....	P1-30(60)	Kobayashi, Kazuaki (小林 和明).....	P1-07(49)
Kawada, Kenji (河田 健二).....	P2-54*(100)	Kobayashi, Kenji (小林 建司).....	P1-48(69)
Kawaguchi, Kouji (川口 孝二).....	O2-08(38), P1-47(69)	Kobayashi, Masayoshi (小林 政義).....	O1-08(29)
Kawai, Akimasa (河合 昭昌).....	P2-31(89)	Kobayashi, Minoru (小林 実).....	P2-41(94)
Kawai, Kazushige (川合 一茂).....	P1-32(61)	Kobayashi, Takaaki (小林 敬明).....	P2-01(74), P2-38*(92)
Kawai, Masaya (河合 雅也).....	O2-10*(39), P2-27(87)	Kobayashi, Tsuyoshi (小林 剛).....	P1-47(69)
Kawakami, Kazuhiko (川上 和彦).....	P1-24(57), P2-49(98)	Koda, Keiji (幸田 圭史).....	P2-48(97)
Kawakami, Kazuyuki (川上 和之).....	P2-15(81)	Koda, Takamaru (甲田 貴丸).....	P1-01(46), P2-08*(77)
Kawamata, Futoshi (川俣 太).....	P2-39*(93)	Kohashi, Toshihiro (小橋 俊彦).....	P2-26(86)
Kawamoto, Aya (川本文).....	O2-11(40)	Kohyama, Atsushi (神山 篤史).....	P2-41(94)
Kawamoto, Hironobu (河本 洋伸).....	P1-09(50)	Koide, Yoshikazu (小出 欣和).....	P2-25(86)
Kawamura, Junichiro (川村 純一郎).....	P1-23*(57)	Koike, Junichi (小池 淳一).....	P1-01(46), P2-08(77), P2-30(88)
Kawamura, Mikio (川村 幹雄).....	O2-11(40)	Koinuma, Koji (鯉沼 広治).....	P1-43*(67), P2-14(80)
Kawano, Shingo (河野 眞吾).....	P1-53(72)	Koizumi, Michihiro (小泉 岐博).....	P1-52*(71)
Kawasaki, Keijirou (川崎 敬次郎).....	O1-01(26), P2-22(84)	Kojima, Koichirou (小嶋 幸一郎).....	P2-01(74), P2-38(92)
Kawasaki, Masayasu (川崎 誠康).....	P1-21*(56)	Kojima, Takao (小島 啓夫).....	P1-29(60)
Kawasaki, Takuya (川崎 卓弥).....	P2-47(97)	Kojima, Yutaka (小島 豊).....	O2-10(39), P2-27(87)
Kawashima, Hiroshi (革島 洋志).....	P1-30(60)	Koketsu, Shin-ichiro (纈纈 真一郎).....	P1-10(50)
Kawashima, Hiroyuki (川島 吉之).....	P2-35(91)	Kokuba, Yukihiro (國場 幸均).....	P1-29(60)
Kawazoe, Junya (川添 准矢).....	P1-23(57)	Kokudo, Norihiro (國土 典宏).....	O1-14(32)
Kazama, Shinsuke (風間 伸介).....	O2-17*(43), P1-32(61)	Komatsu, Syuhei (小松 周平).....	P1-25(58)
Kibe, Shiro (岐部 史郎).....	P1-26(58), P2-11(79)	Komeda, Koji (米田 浩二).....	O1-16*(33)
Kida, Hiroyuki (木田 裕之).....	O1-02(26)	Komiyama, Hiromitsu (小見山 博光).....	O2-10(39), P2-27(87)
Kida, Yuya (木田 裕也).....	P1-23(57)	Komorori, Koji (小森 康司).....	O1-07(29), P2-46*(96)
Kigawa, Gaku (木川 岳).....	P1-20*(55)	Komura, Toshihiro (小村 俊博).....	P2-41(94)
Kijima, Kazuhiro (喜島 一博).....	P1-20(55)	Kon, Masanori (権 雅憲).....	O1-10(30)
Kikkawa, Tomohiro (吉川 智宏).....	P1-42(66)	Kondo, Akihiro (近藤 彰宏).....	P1-45*(68)
Kikuchi, Hiroto (菊池 弘人).....	P1-36(63)	Kondo, Hiroka (近藤 宏佳).....	P1-03*(47)
Kimura, Fumihiko (木村 文彦).....	P1-33(62)	Kondo, Kazuhiro (近藤 千博).....	O2-09(39)
Kimura, Kenya (木村 賢哉).....	O1-07(29), P2-46(96)	Kondo, Yoshitaka (近藤 喜太).....	O2-03(36), P2-12(79)
Kimura, Kohzou (木村 浩三).....	P1-24(57), P2-49(98)	Kondou, Yasushi (近藤 康史).....	P1-31(61)
Kimura, Masahiro (木村 昌弘).....	P2-21(84)	Koneri, Kenji (小練 研司).....	O2-15(42), P2-40(93)
Kimura, Shoko (木村 鐘康).....	P1-41(66)	Konishi, Eiichi (小西 英一).....	O2-20(44)
Kimura, Toshimoto (木村 聡元).....	O1-18(34)	Konishi, Hirotaka (小西 博貴).....	P1-25(58)
Kimura, Yasutoshi (木村 康利).....	P1-50(70)	Konishi, Tsuyoshi (小西 毅).....	O1-04(27), O2-19*(44)
Kinami, Shintei (木南 伸一).....	P2-37(92)	Kono, Shiho (河野 史穂).....	P1-34(62)

Kono, Yoshihiko (巷野 佳彦).....	P1-43(67)	Maruyama, Masanobu (丸山 昌伸).....	P1-09*(50)
Kosaka, Takeo (小坂 健夫).....	P2-37(92)	Maruyama, Reo (丸山 玲緒).....	O2-12(40)
Kosugi, Chihiro (小杉 千弘).....	P2-48(97)	Maruyama, Satoshi (丸山 聡).....	O1-06(28)
Kotake, Kenjiro (固武 健二郎).....	O2-13(41)	Masaki, Tadahiko (正木 忠彦).....	P2-01(74), P2-38(92)
Kotake, Masanori (小竹 優範).....	P2-15*(81)	Mashima, Hiroaki (真島 宏聡).....	P2-26(86)
Kotera, Yoshihito (小寺 由人).....	P1-04(47), P1-05*(48)	Masuda, Tsutomu (増田 勉).....	P1-13(52)
Kou, Shigetomo (康 祐大).....	P1-03(47)	Masumori, Koji (升森 宏次).....	P2-25(86)
Koushi, Kenichi (合志 健一).....	P1-53(72)	Matoba, Shyuuchirou (的場 周一郎).....	P1-19(55)
Koyama, Fumikazu (小山 文一).....	O1-01(26), P2-22(84)	Matono, Keiko (的野 敬子).....	P2-32(89), P2-33(90)
Koyama, Motoi (小山 基).....	O2-02*(35), P1-12(51)	Matsubara, Hisahiro (松原 久裕).....	P1-28(59), P2-02(74), P2-48(97)
Kubo, Toru (久保 徹).....	O2-14(41)	Matsubara, Nagahide (松原 長秀).....	O1-08(29)
Kubota, Keiichi (窪田 敬一).....	P2-03(75)	Matsubara, Taketo (松原 猛人).....	P1-20(55)
Kubota, Nobuhito (久保田 暢人).....	O2-03(36), P2-12(79)	Matsuda, Keiji (松田 圭二).....	P1-49(70), P2-20(83)
Kubota, Takeshi (窪田 健).....	P1-25(58)	Matsuda, Kenji (松田 健司).....	O2-21(45), P1-46*(68)
Kubota, Yasuko (窪田 寿子).....	P2-31(89)	Matsuda, Satoshi (松田 聡).....	P2-30(88)
Kubota, Yawara (久保田 和).....	P1-10(50)	Matsuda, Yasuhide (松田 保秀).....	P1-24(57), P2-49(98)
Kubota, Yoshihisa (久保田 喜久).....	P1-01*(46), P2-08(77)	Matsudo, Takaaki (松土 尊映).....	P2-18*(82)
Kudo, Shin-ei (工藤 進英).....	O1-02(26)	Matsugu, Yasuhiro (眞次 康弘).....	P2-26(86)
Kudou, Katsuyoshi (工藤 克昌).....	P2-41(94)	Matsui, Koshi (松井 恒志).....	P2-43(95)
Kuge, Hiroyuki (久下 博之).....	P1-13(52)	Matsui, Kosuke (松井 康輔).....	O1-10(30)
Kumagai, Jiro (熊谷 二朗).....	P2-23(85)	Matsui, Shigeyuki (松井 茂之).....	O2-04(36)
Kumamoto, Kensuke (隈元 謙介).....	O2-18(43), P2-06(76)	Matsui, Shimpei (松井 信平).....	P1-36*(63)
Kumashiro, Yuuji (神代 祐至).....	P1-17(54)	Matsukawa, Hiroyoshi (松川 啓義).....	P1-35(63)
Kunisaki, Chikara (國崎 主税).....	P2-50(98)	Matsumoto, Atsuo (松本 敦夫).....	P1-22(56), P2-53(100)
Kurayoshi, Manabu (倉吉 学).....	P2-45*(96)	Matsumoto, Hideo (松本 英男).....	P2-31(89)
Kure, Kazuma (呉 一真).....	O2-10(39)	Matsumoto, Hijiri (松本 聖).....	O2-03(36)
Kurebayashi, Hidetaka (呉林 秀崇).....	O2-15(42), P2-40*(93)	Matsumoto, Hiroshi (松本 寛).....	P2-13(80)
Kurihara, Akiharu (栗原 聡元).....	P2-08(77), P2-30(88)	Matsumoto, Noriko (松本 規子).....	O1-13(32)
Kurita, Nobuhiro (栗田 信浩).....	O1-13(32)	Matsumoto, Tadashi (松本 匡史).....	P2-10(78)
Kuriu, Yoshiaki (栗生 宜明).....	O2-20(44), P1-25(58)	Matsumura, Hiroumi (松村 博臣).....	P1-18(54)
Kuroda, Masatoshi (黒田 雅利).....	P1-39(65)	Matsumura, Naoki (松村 直樹).....	P2-10(78)
Kuroki, Tamotsu (黒木 保).....	P2-57(102)	Matsunami, Hidetoshi (松波 英寿).....	P1-48(69)
Kuroyanagi, Hiroya (黒柳 洋弥).....	P1-19(55)	Matsuoka, Hiroshi (松岡 宏).....	P2-25(86)
Kurumi, Yoshimasa (来見 良誠).....	P2-44(95)	Matsuoka, Hiroyoshi (松岡 弘芳).....	P2-01(74), P2-38(92)
Kusachi, Shinya (草地 信也).....	P1-51(71)	Matsuoka, Shinji (松岡 伸司).....	P2-25(86)
Kusama, Hiroki (日馬 弘貴).....	P1-30(60)	Matsusaka, Satoshi (松阪 諭).....	O2-19(44)
Kusano, Toru (草野 徹).....	P2-42(94)	Matsushita, Katsunori (松下 克則).....	P1-30(60)
Kusumi, Takaya (久須美 貴哉).....	O2-12(40), P1-42*(66), P2-05(76)	Matsuzawa, Takeaki (松澤 岳晃).....	P2-06*(76)
Kusunoki, Masato (楠 正人).....	O2-11(40)	Mekata, Eiji (目片 英治).....	P2-44*(95)
Kuwabara, Kouki (桑原 公龜).....	O2-18(43)	Miguchi, Masashi (三口 真司).....	O2-08(38), P1-47(69)
Kuwabara, Shirou (桑原 史郎).....	P1-07(49)	Minami, Shigeki (南 恵樹).....	P2-57(102)
Kuwano, Hiroyuki (桑野 博行).....	P2-17(82)	Minamoto, Toshinari (源 利成).....	P2-15(81), P2-37(92)
M			
Maeda, Chiyo (前田 知世).....	O1-02(26)	Misawa, Takeyuki (三澤 健之).....	P1-44(67)
Maeda, Hiroyuki (前田 浩幸).....	O2-15(42)	Mishima, Hideyuki (三嶋 秀行).....	P2-12(79)
Maeda, Kiyoshi (前田 清).....	O2-06(37)	Mitani, Yasuyuki (三谷 泰之).....	O2-21(45), P1-46(68)
Maeda, Koutarou (前田 耕太郎).....	P2-25(86)	Mitsuhashi, Kei (三橋 慧).....	O2-12(40)
Maeda, Tetsuo (前田 哲生).....	P2-47(97)	Mitsuhashi, Yosuke (三橋 洋介).....	P1-42(66)
Maehara, Naoki (前原 直樹).....	O2-09(39)	Mitsuyama, Yoshinobu (満山 善宣).....	P1-44(67)
Maeyama, Ryo (前山 良).....	P1-56(73)	Miura, Hirohisa (三浦 啓寿).....	P1-15(53)
Magata, Hisato (真方 寿人).....	O2-09(39)	Miura, Koh (三浦 康).....	P2-41(94)
Makino, Nana (牧野 奈々).....	P1-10(50)	Miura, Takuya (三浦 卓也).....	P1-12(51)
Makizumi, Ryoji (牧角 良二).....	P1-29*(60)	Miura, Yasuaki (三浦 康誠).....	P2-10(78)
Manabe, Shouichi (眞部 祥一).....	P1-07(49)	Miyachi, Hideyuki (宮地 英行).....	O1-02(26)
Manabe, Tatsuya (眞鍋 達也).....	P1-56*(73)	Miyajima, Nobuyoshi (宮島 伸宜).....	P1-29(60)
		Miyake, Yasuhiro (三宅 泰裕).....	O2-01(35)
		Miyakura, Yasuyuki (宮倉 安幸).....	P1-43(67), P2-14*(80)
		Miyamoto, Kazuaki (宮本 和明).....	P2-45(96)

Miyamoto, Yoshiharu (宮本 好晴)	O1-16(33)
Miyamoto, Yuji (宮本 裕士)	P2-09(78), P2-52*(99)
Miyaso, Hideaki (宮宗 秀明)	P1-40*(65)
Miyauchi, Hideaki (宮内 英聡)	P1-28(59), P2-02(74), P2-48(97)
Miyoshi, Norikatsu (三吉 範克)	P1-02(46)
Mizobe, Tomoaki (溝部 智亮)	P1-26(58), P2-11(79)
Mizota, Shinori (溝田 志乃里)	P2-45(96)
Mizuguchi, Toru (水口 徹)	P1-50(70)
Mizukami, Hiroki (水上 博喜)	P1-20(55)
Mizukoshi, Kosuke (水越 幸輔)	P2-27(87)
Mizumoto, Yuki (水本 有紀)	O2-21(45), P1-46(68)
Mizuno, Masahiro (水野 真広)	P2-25(86)
Mizuno, Takashi (水野 隆史)	O1-09(30)
Mizunuma, Nobuyuki (水沼 信之)	O2-19(44)
Mizutani, Tooru (水谷 融)	P1-18(54)
Mohri, Yasuhiko (毛利 靖彦)	O2-11(40)
Monden, Takushi (門田 卓士)	P1-37(64)
Moon, Jeong Ho (文 正浩)	P2-19(83)
Mori, Akira (森 章)	O1-12(31)
Mori, Masaki (森 正樹)	O2-01(35), P2-19(83)
Mori, Toshiyuki (森 俊幸)	P2-38(92)
Mori, Yoshiko (母里 淑子)	O2-03*(36), P2-12(79)
Mori, Yoshiyuki (森 義之)	P1-08*(49), P2-24(85), P2-28(87)
Morikawa, Mitsuhiro (森川 充洋)	O2-15(42), P2-40(93)
Morikawa, Tatsuya (森川 達也)	O2-03(36), P2-12(79)
Morimoto, Yoshihiro (森本 祥悠)	P1-30(60)
Morimura, Ryo (森村 玲)	P1-25(58)
Morioka, Emi (森岡 絵美)	P2-37(92)
Morita, Hiroki (森田 廣樹)	P2-17(82)
Morita, Takayuki (森田 隆幸)	O2-02(35)
Morita, Yasuhiro (森田 泰弘)	P1-16(53)
Morita, Youhei (森田 洋平)	P1-03(47)
Moritani, Konosuke (森谷 弘乃介)	O2-13(41)
Moriya, Yoshihiro (森谷 宜皓)	O2-16(42)
Moriyama, Jin (森山 仁)	P1-19(55)
Moriyama, Makoto (森山 亮仁)	P2-43(95)
Morohashi, Hajime (諸橋 一)	O2-02(35), P1-12*(51)
Motoi, Fuyuhiko (元井 冬彦)	P2-41(94)
Muguruma, Naoki (六車 直樹)	P2-56(101)
Mukai, Shouichiroh (向井 正一郎)	O2-08(38), P1-47(69)
Mukai, Shun-pei (向井 俊平)	O1-02(26)
Mukai, Yosuke (向井 洋介)	P1-30(60)
Munemoto, Yoshinori (宗本 義則)	P1-34(62), P2-51(99)
Murakami, Haruaki (村上 陽昭)	P2-31(89)
Murakami, Hidetsugu (村上 英嗣)	O1-11*(31)
Murakami, Makoto (村上 真)	O2-15(42), P2-40(93)
Murata, Akihiko (村田 暁彦)	O2-02(35), P1-12(51)
Murata, Kohei (村田 幸平)	O2-01*(35)
Murata, Ryuji (村田 隆二)	P1-11(51), P2-16(81)
Murata, Satoshi (村田 聡)	P2-44(95)
Murayama, Yasutoshi (村山 康利)	O2-20(44), P1-25(58)
Murono, Koji (室野 浩司)	O2-17(43)
Musha, Hiroaki (武者 宏昭)	P2-41(94)
Muto, Makoto (武藤 亮)	P2-55(101)
Muto, Tetsuichiro (武藤 徹一郎)	O1-04(27), O2-19(44)

N

Nagahara, Hisashi (永原 央)	O2-06(37)
Nagao, Jiro (長尾 二郎)	P1-51(71)
Nagao, Sayaka (長尾 さやか)	P1-51(71)
Nagaoka, Yasushi (永岡 康志)	P1-51(71)
Nagasaka, Takeshi (永坂 岳司)	O2-03(36), P2-12(79)
Nagasaki, Takaya (長崎 高也)	P2-21(84)
Nagashima, Yasuo (長嶋 康雄)	P1-24(57), P2-49(98)
Nagata, Hitoshi (永田 仁)	P2-03*(75)
Nagata, Takuya (長田 拓哉)	P2-43(95)
Nagatsu, Akihisa (長津 明久)	P2-39(93)
Nagayama, Satoshi (長山 聡)	O1-04(27), O2-19(44)
Naito, Masanori (内藤 正規)	P1-15(53)
Naito, Shigetoshi (内藤 滋俊)	P2-36(91)
Naito, Takafumi (内藤 崇史)	O2-12(40)
Naito, Yoshihisa (内藤 善久)	O2-14(41)
Naitou, Takeshi (内藤 剛)	P2-41(94)
Naka, Shigeyuki (仲 成幸)	P2-44(95)
Nakagawa, Jun (中川 淳)	P1-23(57)
Nakagawa, Ryosuke (中川 了輔)	P1-04*(47)
Nakagawa, Tadashi (中川 正)	O1-01(26), P2-22(84)
Nakahara, Hideki (中原 英樹)	P2-26(86)
Nakahara, Kenta (中原 健太)	O1-02(26)
Nakahira, Shin (中平 伸)	P1-30(60)
Nakai, Katsuhiko (中井 勝彦)	P1-24(57), P2-49(98)
Nakai, Nozomu (仲井 希)	P2-47(97)
Nakai, Takuya (中居 卓也)	O1-05*(28)
Nakajima, Kentaro (中嶋 健太郎)	P2-42(94)
Nakajima, Masanobu (中島 政信)	P2-07(77)
Nakajima, Yoshiyuki (中島 祥介)	O1-01(26), P2-22(84)
Nakamoto, Takayuki (中本 貴透)	O1-01(26), P2-22(84)
Nakamoto, Yuji (中本 裕士)	P2-54(100)
Nakamura, Keisuke (中村 圭介)	P1-49(70), P2-20(83)
Nakamura, Kojiro (中村 公治郎)	O1-12(31)
Nakamura, Masafumi (中村 雅史)	P2-31(89)
Nakamura, Shinji (中村 信治)	O1-01(26), P2-22(84)
Nakamura, Takatoshi (中村 隆俊)	P1-15(53)
Nakamura, Tetsu (中村 哲)	P1-55(73)
Nakamura, Yasushi (中村 寧)	P1-11(51), P2-16(81)
Nakamura, Yoshitaka (中村 吉隆)	P1-18(54)
Nakamura, Youichi (中村 陽一)	P1-51(71)
Nakanishi, Masayoshi (中西 正芳)	O2-20(44), P1-25(58)
Nakano, Daisuke (中野 大輔)	P2-13(80)
Nakano, Shirou (中野 詩朗)	P1-41(66)
Nakano, Yasuharu (中野 泰治)	P2-37(92)
Nakashima, Hiroshi (中島 洋)	P2-31(89)
Nakashima, Shinya (中島 真也)	O2-09(39)
Nakatani, Akinori (中谷 晃典)	P2-36(91)
Nakatani, Tamaki (中谷 玉樹)	P2-45(96)
Nakayama, Mao (中山 真緒)	P1-22(56), P2-53(100)
Nakayama, Yujiro (中山 祐次郎)	P2-13*(80)
Nakazawa, Toshiyuki (中澤 俊之)	O2-15*(42)
Nanba, Mitsuo (難波 美津雄)	O2-05*(37)
Naritaka, Yoshihiko (成高 義彦)	P1-22(56), P2-53(100)
Narushima, Kazuo (成島 一夫)	P1-28(59), P2-02(74)
Nasu, Yuya (那須 裕也)	P1-42(66), P2-05(76)
Nemoto, Daiki (根本 大樹)	P2-55*(101)

Nemoto, Hiroshi (根本 洋).....	P1-20(55)	Ogawa, Ryo (小川 了).....	P2-21(84)
Nezu, Riichiro (根津 理一郎).....	O2-01(35)	Ogawa, Ryotaro (尾川 諒太郎).....	P1-23(57)
Niitsu, Hiroaki (新津 宏明).....	O2-08(38), P1-47(69)	Ogawa, Shimpei (小川 真平).....	O2-07(38), P1-38(64)
Ninomiya, Motoki (二宮 基樹).....	P1-35(63)	Ogawa, Tatsuya (小川 達哉).....	O2-05(37)
Nishi, Masaaki (西 正暁).....	O1-13(32)	Ogura, Naoto (小倉 直人).....	P1-15(53)
Nishi, Yatsushi (西 八嗣).....	P1-31(61)	Ohara, Eiko (大原 永子).....	P1-48(69)
Nishida, Yasunori (西田 靖仙).....	P1-42(66)	Ohara, Masahiro (大原 正裕).....	P2-26(86)
Nishidate, Toshihiko (西館 敏彦).....	P1-50*(70)	Ohchi, Takafumi (大地 貴史).....	P1-26(58), P2-11*(79)
Nishie, Manabu (西江 学).....	P1-40(65)	Ohdan, Hideki (大段 秀樹).....	O2-08(38), P1-47(69)
Nishigaki, Taishi (西垣 大志).....	O1-06(28)	Ohgashi, Seiji (大東 誠司).....	P2-04(75)
Nishigori, Naoto (錦織 直人).....	O1-01(26), P2-22*(84)	Ohira, Gaku (大平 学).....	P1-28*(59), P2-02(74)
Nishihara, Hiroshi (西原 広史).....	P2-39(93)	Ohkuma, Masahisa (大熊 誠尚).....	P1-44(67)
Nishikage, Tetsuro (西蔭 徹郎).....	P1-17(54)	Ohmura, Tetsuya (大村 哲也).....	P2-43(95)
Nishimori, Takanori (西森 孝典).....	P1-28(59), P2-02(74)	Ohnishi, Tadashi (大西 直).....	O2-01(35)
Nishimura, Ayako (西村 綾子).....	O2-20(44)	Ohno, Satoshi (大野 聡).....	P1-35(63)
Nishimura, Kazuhiko (西村 和彦).....	P2-36(91)	Ohnuma, Shinobu (大沼 忍).....	P2-41(94)
Nishimura, Yoji (西村 洋治).....	P2-34*(90), P2-35(91)	Ohonishi, Toshio (大西 敏雄).....	P2-37(92)
Nishio, Takahiro (西尾 太宏).....	O1-12(31)	Ohono, Yukako (大野 由夏子).....	P2-37(92)
Nishiura, Bunpei (西浦 文平).....	P1-45(68)	Ohtani, Hiroshi (大谷 博).....	O2-06(37)
Nishizaka, Takashi (西坂 隆).....	O2-08(38)	Ohtani, Taisuke (大谷 泰介).....	P2-55(101)
Nishizawa, Yuji (西澤 祐史).....	P1-45(68)	Ohuchi, Tomoyuki (大内 知之).....	P1-42(66)
Nishizawa, Yusuke (西澤 雄介).....	P1-53(72)	Ohue, Masayuki (大植 雅之).....	O2-01(35), P1-02(46)
Nitta, Atsushi (仁田 淳).....	P1-16*(53)	Oishi, Koichi (大石 幸一).....	P2-26(86)
Nitta, Hidetoshi (新田 英利).....	P2-09(78)	Oishi, Susumu (大石 晋).....	O2-02(35)
Nitta, Hiroshi (新田 宙).....	P1-54(72)	Oishi, Takuma (大石 琢磨).....	P2-47(97)
Nitta, Hiroyuki (新田 浩幸).....	O1-18(34)	Ojima, Yasutomo (小島 康知).....	P1-35*(63)
Nitta, Yasuki (新田 泰樹).....	P1-09(50)	Oka, Yasuo (岡 保夫).....	P2-31(89)
Noake, Toshihiro (野明 俊裕).....	P2-32(89), P2-33(90)	Oka, Yosuke (岡 洋右).....	P1-26(58), P2-11(79)
Nobuoka, Takayuki (信岡 隆幸).....	P1-50(70)	Oka, Yurika (岡 ゆりか).....	P2-47(97)
Noda, Eiji (野田 英児).....	O2-06(37)	Okabayashi, Takeshi (岡林 剛史).....	P1-36(63)
Noda, Masafumi (野田 雅史).....	O1-08*(29)	Okada, Kazutake (岡田 和丈).....	O1-15(33)
Noguchi, Keita (野口 慶太).....	P1-53(72)	Okada, Naoki (岡田 尚樹).....	P1-41(66)
Noguchi, Tadaaki (野口 忠昭).....	P1-11(51), P2-16(81)	Okada, Norimichi (岡田 典倫).....	O2-18(43)
Noguchi, Tsuyoshi (野口 剛).....	P2-42(94)	Okajima, Masazumi (岡島 正純).....	P1-35(63)
Noguthi, Miki (野口 美樹).....	P2-37(92)	Okamoto, Kazuma (岡本 和真).....	P1-25(58)
Nojima, Masanori (野島 正寛).....	O2-12(40)	Okamoto, Koichi (岡本 耕一).....	O2-14(41), P2-56(101)
Noma, Midori (野間 翠).....	P2-26(86)	Okamura, Shu (岡村 修).....	O2-01(35)
Nonaka, Masahiko (野中 雅彦).....	P1-24(57), P2-49(98)	Okano, Keiichi (岡野 圭一).....	P1-45(68)
Nonoshita, Takashi (野々下 崇).....	P1-40(65)	Okayama, Sachiyo (岡山 幸代).....	P1-22(56), P2-53(100)
Nosho, Katsuhiko (能正 勝彦).....	O2-12*(40)	Okazaki, Satoshi (岡崎 聡).....	O1-03*(27)
Noura, Shingo (能浦 真吾).....	O2-01(35), P1-02(46)	Okazawa, Yu (岡澤 裕).....	P2-27(87)
Nozaki, Eriko (野崎 江里子).....	P2-38(92)	Okigami, Masato (沖上 正人).....	O2-11(40)
Nozaki, Ryoichi (野崎 良一).....	P2-16(81)	Okita, Kenji (沖田 憲司).....	O2-12(40), P1-50(70)
Nozawa, Hiroaki (野澤 宏彰).....	P1-32*(61)	Oku, Yoshimasa (奥 喜全).....	O2-21(45)
Nozawa, Keijiro (野澤 慶次郎).....	P1-49(70), P2-20(83)	Okubo, Satoshi (大久保 悟志).....	P2-36(91)
Numata, Kouji (沼田 幸司).....	P1-27(59)	Okuda, Hiroyuki (奥田 博介).....	O2-12(40), P1-42(66), P2-05*(76)
		Okugawa, Yoshinaga (奥川 喜永).....	O2-11(40)
		Okumura, Hideo (奥村 英雄).....	P2-31*(89)
		Okumura, Tomoyuki (奥村 知之).....	P2-43(95)
		Okuno, Kiyotaka (奥野 清隆).....	O1-05(28)
		Okuno, Masayuki (奥野 将之).....	O1-12*(31)
		Okuyama, Takashi (奥山 隆).....	P1-10(50)
		Okuzawa, Atsushi (奥澤 淳司).....	O2-10(39)
		Omoto, Hideyuki (尾本 秀之).....	P1-54(72)
		Omoto, Tomokatsu (大本 智勝).....	O1-02(26)
		Omoto, Yawara (尾本 和).....	P1-17(54)
		Omura, Nobuo (小村 伸朗).....	P1-44(67)
O			
Oba, Masaru (大場 大).....	O1-14(32)		
Obara, Shinsaku (尾原 伸作).....	O1-01*(26), P2-22(84)		
Ochiai, Takmi (落合 匠).....	P2-36(91)		
Oda, Noritaka (尾田 典隆).....	P1-24(57), P2-49*(98)		
Ogata, Hideo (尾形 英生).....	P1-14*(52), P2-07(77)		
Ogata, Shunji (緒方 俊二).....	P1-11(51), P2-16*(81)		
Ogata, Yutaka (緒方 裕).....	O1-11(31)		
Ogawa, Masaichi (小川 匡市).....	P1-44(67)		

Onishi, Tadashi (大西 直).....	P1-37*(64)	Sakaki, Momoko (坂本 桃子).....	P1-18(54)
Ono, Hidetaka (小野 秀高).....	P2-23(85)	Sakakura, Chohei (阪倉 長平).....	O2-20(44), P1-25(58)
Ono, Tomojiro (小野 朋二郎).....	P1-33*(62)	Sakamoto, Hirohiko (坂本 裕彦).....	P2-35(91)
Onoda, Keiichirou (小野田 恵一郎).....	P1-29(60)	Sakamoto, Kazuhiro (坂本 一博).....	O2-10(39), P2-27(87)
Onodera, Hisashi (小野寺 久).....	P2-04(75)	Sakamoto, Ryohei (坂本 良平).....	O1-17(34), O2-16(42)
Onodera, Yuya (小野寺 祐也).....	P1-42(66)	Sakamoto, Yasuo (坂本 快郎).....	P2-09*(78), P2-52(99)
Onozato, Wataru (小野里 航).....	P1-31*(61)	Sakamoto, Yoshiyuki (坂本 義之).....	O2-02(35), P1-12(51)
Oohara, Toshinori (大原 利憲).....	P1-09(50)	Sakashita, Keita (坂下 啓太).....	P1-42(66)
Ooki, Takeshi (大木 岳志).....	P1-04(47)	Sakata, Makiko (坂田 真希子).....	P1-20(55)
Ookubo, Hruna (大久保 はるな).....	O2-10(39)	Sakimura, Chika (崎村 千香).....	P2-57(102)
Oota, Hiroyuki (太田 裕之).....	P2-44(95)	Sakisaka, Hideki (向坂 英樹).....	P1-30*(60)
Ootsuji, Ayako (大辻 絢子).....	P1-51(71)	Sakuraba, Kazuma (桜庭 一馬).....	P1-20(55)
Ootsuka, Takao (大塚 隆生).....	P1-56(73)	Sakurai, Shintaro (柵瀬 信太郎).....	P2-04(75)
Ootsuka, Yuichiro (大塚 由一郎).....	P1-01(46)	Sakuyama, Naoki (柵山 尚紀).....	P1-53(72)
Osada, Shunichi (長田 俊一).....	P2-23*(85)	Sameshima, Shin-ichi (鮫島 伸一).....	P1-10(50)
Osaka, Itaru (小坂 至).....	P1-16(53)	Sano, Syusei (佐野 周生).....	P1-34(62)
Osawa, Gakuji (大澤 岳史).....	P2-53(100)	Sano, Tsuyoshi (佐野 力).....	O1-07(29)
Osawa, Takaaki (大澤 高陽).....	O1-07*(29)	Sasaki, Akira (佐々木 章).....	O1-18(34)
Oshima, Minoru (大島 稔).....	P1-45(68)	Sasaki, Kinro (佐々木 欣郎).....	P2-07(77)
Oshiro, Taihei (大城 泰平).....	O1-17*(34), O2-16(42)	Sasatomi, Teruo (笹岡 輝男).....	P1-26(58), P2-11(79)
Ota, Mitsuyoshi (大田 貢由).....	P2-50(98)	Sato, Harunobu (佐藤 美信).....	P2-25*(86)
Otani, Kazuhiro (大谷 和広).....	O2-09(39)	Sato, Hirohiko (佐藤 宏彦).....	O1-13(32)
Otani, Tetsuya (大谷 哲也).....	P1-07(49)	Sato, Mikinori (佐藤 幹則).....	P2-21(84)
Otsubo, Takehito (大坪 毅人).....	P1-29(60)	Sato, Reo (佐藤 怜央).....	P1-48(69)
Otsuji, Eigo (大辻 英吾).....	O2-20(44), P1-25(58)	Sato, Rikiya (佐藤 力弥).....	P2-47*(97)
Otsuka, Hideo (大塚 英男).....	P1-16(53)	Sato, Sumito (佐藤 純人).....	O1-09(30), P2-47(97)
Otsuka, Koki (大塚 幸喜).....	O1-18(34)	Sato, Taichi (佐藤 太一).....	P1-11(51), P2-16(81)
Otsuka, Shinya (大塚 眞哉).....	P1-40(65)	Sato, Takeo (佐藤 武郎).....	P1-15(53)
Oya, Masatoshi (大矢 雅敏).....	P1-10(50)	Sato, Tsuyoshi (佐藤 剛).....	P2-36(91)
Ozasa, Hiroyuki (小篠 洋之).....	P2-32*(89), P2-33(90)	Sato, Yasufumi (佐藤 泰史).....	P1-30(60)
Ozawa, Heita (小澤 平太).....	O2-13*(41)	Sato, Yoshinobu (佐藤 好信).....	O1-02(26)
		Sato, Yu (佐藤 雄).....	P1-53(72)
		Satoh, Daisuke (佐藤 太祐).....	P1-35(63)
		Satoh, Kyoko (佐藤 郷子).....	P2-32(89), P2-33(90)
		Sawada, Hiroyuki (澤田 紘幸).....	O2-08(38), P1-47(69)
		Sawada, Shigeaki (澤田 成朗).....	P2-43(95)
		Sawai, Katsuji (澤井 利次).....	O2-15(42), P2-40(93)
		Sawazaki, Sho (澤崎 翔).....	P1-27(59)
		Seishima, Ryo (清島 亮).....	P1-36(63)
		Sekimoto, Mitsugu (関本 貢嗣).....	O2-01(35)
		Sekine, Ryuuiti (関根 隆一).....	P2-10(78)
		Sekizawa, Akinori (関沢 明徳).....	O2-14(41)
		Senda, Yoshiki (千田 嘉毅).....	O1-07(29)
		Seo, Satoru (瀬尾 智).....	O1-12(31)
		Shiba, Hiroaki (柴 浩明).....	P1-44(67)
		Shiba, Shuugo (柴 修吾).....	P1-08(49), P2-24(85)
		Shibaki, Tai-ichirou (芝木 泰一郎).....	P1-41(66)
		Shibata, Chikashi (柴田 近).....	P2-41(94)
		Shibata, Satoshi (柴田 諭).....	P2-45(96)
		Shibata, Tadashi (柴田 直史).....	P1-48*(69)
		Shibata, Tomotaka (柴田 智隆).....	P2-42(94)
		Shibutani, Masatsune (渋谷 雅常).....	O2-06*(37)
		Shibuya, Kazuto (渋谷 和人).....	P2-43(95)
		Shida, Akiko (信太 昭子).....	P1-31(61)
		Shida, Dai (志田 大).....	O1-17(34), O2-16(42)
		Shida, Yosuke (志田 陽介).....	P2-07(77)
		Shigekawa, Yoshinobu (重河 嘉靖).....	P1-46(68)

R

Ro, Hisashi (盧 尚志).....O2-10(39), P2-27(87)

S

Sadahiro, Sotaro (貞廣 荘太郎).....	O1-15(33)
Sadamori, Yu (貞森 祐).....	P2-12(79)
Sadaoto, Seiji (貞本 誠治).....	P2-45(96)
Sagawa, Masano (佐川 まさの).....	P2-53(100)
Saida, Yoshihisa (斉田 芳久).....	P1-51(71)
Saigusa, Susumu (三枝 晋).....	O2-11(40)
Saiki, Yasumitsu (佐伯 泰慎).....	P1-11*(51), P2-16(81)
Saito, Gota (齋藤 剛太).....	O1-15(33)
Saito, Kazuyuki (齋藤 一幸).....	P1-10(50)
Saito, Kenichiro (齋藤 健一郎).....	P1-34*(62), P2-51(99)
Saito, Norio (齋藤 典男).....	P1-53(72)
Saito, Takuro (齋藤 拓朗).....	P2-55(101)
Saitoh, Yasufumi (齋藤 保文).....	O2-08(38)
Saitou, Makoto (齋藤 真).....	O2-05(37)
Saitou, Mitsuo (齋藤 充生).....	P1-20(55)
Saitou, Yasufumi (齋藤 保文).....	P1-47(69)
Saiura, Akio (齋浦 明夫).....	O1-04(27)
Sakaguchi, Tatsuma (坂口 達馬).....	O1-10(30)
Sakai, Yoshiharu (坂井 義治).....	O1-12(31), P2-54(100)

Shigeyasu, Kunitoshi (重安 邦俊).....	O2-03(36)	Suizu, Yu (水津 優).....	P2-30(88)
Shikina, Atsushi (識名 敦).....	O2-14(41)	Sumi, Yasuo (角 泰雄).....	P1-55(73)
Shimada, Gen (嶋田 元).....	P2-04(75)	Sumikawa, Sosuke (澄川 宗祐).....	P1-42(66), P2-05(76)
Shimada, Hideaki (島田 英昭).....	P2-08(77), P2-30(88)	Sumita, Kimiaki (住田 公亮).....	P1-23(57)
Shimada, Mitsuo (島田 光生).....	O1-13(32)	Sunami, Eiji (須並 英二).....	O2-17(43), P1-32(61)
Shimada, Ryu (島田 竜).....	P2-34(90)	Suto, Toshinaga (須藤 利永).....	P2-17*(82)
Shimada, Shoji (島田 翔士).....	O1-02(26)	Suwa, Hirokazu (諏訪 宏和).....	P2-23(85)
Shimada, Taku (島田 拓).....	P1-12(51)	Suwa, Yusuke (諏訪 雄亮).....	P2-50(98)
Shimaizu, Yukio (清水 幸雄).....	P1-48(69)	Suzuki, Akihiro (鈴木 研裕).....	P2-04(75)
Shimamura, Tsukasa (四万村 司).....	P1-29(60)	Suzuki, Asami (鈴木 麻未).....	P1-03(47)
Shimizu, Tetsuichiro (清水 徹一郎).....	P1-43(67)	Suzuki, Hiromu (鈴木 拓).....	O2-12(40)
Shimizu, Tetsunosuke (清水 徹之介).....	O1-16(33)	Suzuki, Kazufumi (鈴木 一史).....	P1-28(59), P2-02*(74)
Shimizu, Tomoharu (清水 智治).....	P2-44(95)	Suzuki, Masato (鈴木 正人).....	P2-48(97)
Shimizu, Yasuhiro (清水 泰博).....	O1-07(29)	Suzuki, Okihide (鈴木 興秀).....	O2-18*(43)
Shimizu, Yoseke (清水 洋祐).....	P2-19(83)	Suzuki, Satoshi (鈴木 知志).....	P1-55(73)
Shimobayashi, Takayoshi (下林 孝好).....	P1-13*(52)	Suzuki, Shinsuke (鈴木 紳祐).....	P2-50(98)
Shimodaira, Yuusuke (下平 悠介).....	P2-04(75)	Suzuki, Takayuki (鈴木 孝之).....	P2-30*(88)
Shimomura, Manabu (下村 学).....	O2-08*(38), P1-47(69)	Suzuki, Tetsutarou (鈴木 哲太郎).....	P2-10(78)
Shingai, Tatsushi (真貝 竜史).....	P1-02*(46)	Suzuki, Toshiyuki (鈴木 俊之).....	O1-15(33)
Shinji, Seiichi (進士 誠一).....	P1-52(71)	Suzuki, Yasuyuki (鈴木 康之).....	P1-45(68)
Shinmura, Kazuki (新村 一樹).....	P1-20(55)		
Shinomura, Yasuhisa (篠村 恭久).....	O2-12(40)	T	
Shinozaki, Eiji (篠崎 英司).....	O2-19(44)	Tagaya, Nobumi (多賀谷 信美).....	P1-10(50)
Shinto, Eiji (神藤 英二).....	O2-14(41)	Tajima, Yusuke (田島 雄介).....	O2-18(43), P1-24(57), P2-49(98)
Shiokawa, Hiroyuki (塩川 洋之).....	P2-08(77), P2-30(88)	Takabayashi, Kazuhiro (高林 一浩).....	P1-51(71)
Shiomi, Akio (塩見 明生).....	O1-09(30), P2-47(97)	Takagi, Kazutoshi (高木 和俊).....	P2-03(75)
Shiomi, Naohiro (塩見 尚礼).....	P2-44(95)	Takahara, Takeshi (高原 武志).....	O1-18(34)
Shiota, Miho (塩田 規帆).....	P2-25(86)	Takahashi, Asako (高橋 亜紗子).....	P1-51(71)
Shiozaki, Atsushi (塩崎 敦).....	P1-25(58)	Takahashi, Hidena (高橋 秀奈).....	P1-36(63)
Shiozaki, Hironori (塩崎 弘憲).....	P2-04(75)	Takahashi, Hidenori (高橋 英徳).....	O1-03(27)
Shiozaki, Shigehiro (塩崎 滋弘).....	P1-35(63)	Takahashi, Hiroaki (高橋 宏明).....	O2-12(40)
Shiozawa, Manabu (塩澤 学).....	P1-27*(59)	Takahashi, Hiroki (高橋 広城).....	P2-21(84)
Shirahata, Atsushi (白畑 敦).....	P2-10*(78)	Takahashi, Keiichi (高橋 慶一).....	P2-13(80)
Shiraishi, Norio (白石 憲男).....	P2-42(94)	Takahashi, Makoto (高橋 玄).....	P2-27(87)
Shirakami, Risa (白神 梨沙).....	P2-48(97)	Takahashi, Norihiko (高橋 典彦).....	P2-39(93)
Shiroshita, Hidefumi (白下 英史).....	P2-42(94)	Takahashi, Rina (高橋 里奈).....	O2-10(39), P2-27*(87)
Shirouzu, Kazuo (白水 和雄).....	O1-11(31), P1-26(58), P2-11(79), P2-32(89)	Takahashi, Ryou (高橋 遼).....	P1-07(49)
Shishida, Masayuki (志々田 将幸).....	P2-45(96)	Takahashi, Shinichiro (高橋 進一郎).....	P1-53(72)
Shomura, Hiroki (正村 裕紀).....	P1-41*(66)	Takahashi, Tadateru (高橋 忠照).....	P2-45(96)
Shonaka, Tatsuya (庄中 達也).....	P1-41(66)	Takahashi, Yoshihito (高橋 禎人).....	P1-31(61)
Shuto, Kiyohiko (首藤 潔彦).....	P2-48(97)	Takahashi, Yu (高橋 祐).....	O1-04(27)
Soeda, Nobutoshi (添田 暢敏).....	P2-55(101)	Takahashi, Yutaka (高橋 豊).....	P1-04(47)
Sonoda, Hiromichi (園田 寛道).....	P2-44(95)	Takahata, Shunichi (高畑 俊一).....	P1-56(73)
Sudo, Makoto (須藤 誠).....	P1-08(49), P2-24*(85), P2-28(87)	Takakura, Yuji (高倉 有二).....	P2-26*(86)
Suenaga, Mitsukuni (末永 光邦).....	O2-19(44)	Takanishi, Kijuro (高西 喜重郎).....	P1-16(53)
Sugamata, Yoshitake (菅又 嘉剛).....	P1-10(50)	Takano, Masahiro (高野 正博).....	P1-11(51), P2-16(81), P2-32(89), P2-33(90)
Sugano, Kenji (菅野 兼史).....	O2-06(37)	Takaoka, Tohshi (高岡 遠).....	P2-56*(101)
Sugano, Kokichi (菅野 康吉).....	O2-13(41), P2-14(80)	Takasaka, Yoshihiro (高坂 佳宏).....	P2-10(78)
Sugihara, Kenichi (杉原 健一).....	O1-03(27), O1-14(32), O2-04(36)	Takashima, Yoshihiro (高嶋 吉浩).....	P1-34(62), P2-51*(99)
Sugimoto, Kiichi (杉本 起一).....	O2-10(39), P2-27(87)	Takatsuki, Mitsuhisa (高槻 光寿).....	P2-57(102)
Sugino, Takashi (杉野 隆).....	P2-47(97)	Takayama, Akira (高山 陽).....	O2-05(37)
Sugita, Mitsutaka (杉田 光隆).....	P2-23(85)	Takayama, Tetsuji (高山 哲治).....	P2-56(101)
Sugita, Satoshi (杉田 諭).....	P2-42(94)	Takayanagi, Daisuke (高柳 大輔).....	O1-02(26)
Sugito, Masanori (杉藤 正典).....	P1-53(72)	Takayasu, Kohei (高安 甲平).....	P2-01(74), P2-38(92)
Sugiura, Shitetsu (杉浦 史哲).....	O1-05(28)	Takeda, Yutaka (武田 裕).....	P1-30(60)
Sugiyama, Masanori (杉山 政則).....	P2-01(74), P2-38(92)		

Urakami, Naoyuki (浦上 尚之).....	O2-19(44)
Urushihara, Takashi (漆原 貴).....	P2-26(86)
Ushigome, Mitsunori (牛込 充則) P1-01(46), P2-08(77), P2-30(88)	
Usuki, Hisashi (臼杵 尚志).....	P1-45(68)
Utano, Kenichi (歌野 健一).....	P2-55(101)

W

Wada, Osamu (和田 治).....	O2-13(41)
Wada, Yoko (和田 陽子).....	O1-02*(26)
Wada, Yukiko (和田 侑希子).....	P1-45(68)
Wakabayashi, Go (若林 剛).....	O1-18(34)
Wakabayashi, Tetsuji (若林 哲司).....	P1-20(55)
Wakamura, Kunihiko (若村 邦彦).....	O1-02(26)
Wakiyama, Shigeki (脇山 茂樹).....	P1-44(67)
Waseda, Masahiro (早稲田 正博).....	P2-10(78)
Watanabe, Akira (渡部 顕).....	P2-50(98)
Watanabe, Gou (渡邊 剛).....	P2-15(81)
Watanabe, Jun (渡邊 純).....	P2-50(98)
Watanabe, Kazuteru (渡辺 一輝).....	P2-50(98)
Watanabe, Manabu (渡邊 学).....	P1-51(71)
Watanabe, Masahiko (渡邊 昌彦).....	P1-15(53)
Watanabe, Masayuki (渡邊 雅之).....	P2-09(78), P2-52(99)
Watanabe, Ryouhei (渡邊 良平).....	P1-51(71)
Watanabe, Takashi (渡邊 高士).....	O2-21(45), P1-46(68)
Watanabe, Tomoki (渡辺 智紀).....	O2-14(41)
Watanabe, Tomoo (渡部 智雄).....	P2-36(91)
Watanabe, Toshiaki (渡邊 聡明) O2-17(43), P1-32(61), P2-20(83)	
Watanabe, Yasunori (渡辺 康則).....	O2-01(35)

Y

Yagi, Hiroshi (八木 寛).....	P1-07(49)
Yagi, Takahito (八木 孝仁).....	P2-12(79)
Yaginuma, Yukihiro (柳沼 行宏).....	O2-10(39), P2-27(87)
Yamada, Chizu (山田 千寿).....	P1-54*(72)
Yamada, Hideki (山田 英樹).....	P1-49(70), P2-20(83)
Yamada, Kazutaka (山田 一隆).....	P1-11(51), P2-16(81)
Yamada, Takeshi (山田 岳史).....	P1-52(71)
Yamada, Tetsuji (山田 哲司).....	P2-15(81)
Yamada, Toru (山田 暢).....	P1-36(63)
Yamadera, Masato (山寺 勝人).....	O2-14(41)
Yamagishi, Aya (山岸 杏彌).....	P1-52(71)
Yamagishi, Daisuke (山岸 大介).....	O1-08(29)
Yamaguchi, Akio (山口 明夫).....	O2-15(42), P2-40(93)
Yamaguchi, Satoru (山口 悟).....	P1-14(52), P2-07*(77)
Yamaguchi, Shigeki (山口 茂樹).....	P1-03(47)
Yamaguchi, Tatsuro (山口 達郎).....	P2-13(80)
Yamaguchi, Tetsuji (山口 哲司).....	P2-43(95)
Yamaguchi, Tomohiro (山口 智弘).....	O1-09(30), P2-47(97)
Yamaguchi, Toshiharu (山口 俊晴).....	O1-04(27), O2-19(44)
Yamakawa, Yushi (山川 雄士).....	O1-09(30), P2-47(97)
Yamamoto, Eiichiro (山本 英一郎).....	O2-12(40)
Yamamoto, Hidekazu (山本 秀和).....	P1-23(57)
Yamamoto, Hirofumi (山本 浩文).....	O2-01(35), P2-19(83)
Yamamoto, Hiroshi (山本 寛).....	P2-44(95)
Yamamoto, Hiroyuki (山本 博幸).....	O2-12(40)

Yamamoto, Junji (山本 順司).....	O2-14(41)
Yamamoto, Masakazu (山本 雅一).....	P1-04(47), P1-05(48)
Yamamoto, Masashi (山本 将士).....	P1-55(73)
Yamamoto, Michihiro (山本 道広).....	P1-23(57)
Yamamoto, Naoki (山本 尚樹).....	P1-45(68)
Yamamoto, Seiichiro (山本 聖一郎).....	O2-16(42)
Yamanaka, Wakaki (山中 若樹).....	P1-33(62)
Yamanashi, Takahiro (山梨 高広).....	P1-15(53)
Yamane, Hiroaki (山根 宏昭).....	P2-45(96)
Yamano, Tomoki (山野 智基).....	O1-08(29)
Yamano, Toshihisa (山野 寿久).....	P1-39*(65)
Yamaoka, Kentaro (山岡 健太郎).....	P1-13(52)
Yamashita, Kimihiro (山下 公大).....	P1-55(73)
Yamashita, Masahiro (山下 正博).....	P2-26(86)
Yamashita, Risako (山下 りさこ).....	P2-32(89), P2-33(90)
Yamashita, Shinya (山下 晋也).....	P2-19*(83)
Yamaue, Hiroki (山上 裕機).....	O2-21(45), P1-46(68)
Yamazaki, Masato (山崎 将人).....	P2-48(97)
Yamazaki, Nobuyoshi (山崎 信義).....	P1-53*(72)
Yamazaki, Toshiyuki (山崎 俊幸).....	P1-07*(49)
Yanaga, Katsuhiko (矢永 勝彦).....	P1-44(67)
Yanagi, Hidenori (柳 秀憲).....	P1-33(62)
Yanagida, Naoyuki (柳田 尚之).....	P1-41(66)
Yanagisawa, Akio (柳澤 昭夫).....	O2-20(44)
Yano, Yuki (矢野 有紀).....	P1-22*(56), P2-53(100)
Yasuda, Emi (安田 恵美).....	O1-14(32)
Yasuda, Seiei (安田 聖栄).....	O1-15(33)
Yasuda, Yoshikazu (安田 是和).....	P1-43(67), P2-14(80)
Yasukawa, Satoru (安川 覚).....	O2-20(44)
Yatsuoka, Toshimasa (八岡 利昌).....	P2-34(90), P2-35*(91)
Yazaki, Yuta (矢崎 悠太).....	P2-36(91)
Yazawa, Takefumi (矢澤 武史).....	P1-23(57)
Yazuma, Reina (矢島 玲奈).....	P2-17(82)
Yokobori, Takehiko (横堀 武彦).....	P2-17(82)
Yokomichi, Naosuke (横道 直佑).....	P2-12(79)
Yokomizo, Hajime (横溝 肇).....	P1-22(56), P2-53(100)
Yokomizo, Kazuaki (横溝 和晃).....	P1-20(55)
Yokoo, Takashi (横尾 貴史).....	P1-13(52)
Yokota, Mitsuo (横田 光央).....	P1-31(61)
Yokota, Mitsuru (横田 満).....	P1-53(72)
Yokotani, Tomoyo (横谷 倫世).....	P1-13(52)
Yokoyama, Naoyuki (横山 直行).....	P1-07(49)
Yokoyama, Shozo (横山 省三).....	O2-21(45), P1-46(68)
Yokoyama, Yasuyuki (横山 康行).....	P2-34(90), P2-35(91)
Yoneda, Akira (米田 晃).....	P2-57(102)
Yonemori, Atsuya (米森 敦也).....	P1-42(66)
Yonemura, Keisuke (米村 圭介).....	O2-14(41)
Yoneyama, Satomi (米山 さとみ).....	P1-32(61)
Yoshiba, Hidemaro (吉羽 秀麿).....	P1-10(50)
Yoshida, Kazuhiro (吉田 一博).....	P2-12(79)
Yoshida, Naohiro (吉田 直裕).....	P1-26*(58), P2-11(79)
Yoshida, Naoya (吉田 直矢).....	P2-09(78), P2-52(99)
Yoshida, Takefumi (吉田 武史).....	P1-26(58), P2-11(79)
Yoshida, Toru (吉田 徹).....	P2-43*(95)
Yoshie, Hidenori (吉江 秀範).....	P1-33(62)
Yoshii, Shinji (吉井 新二).....	O2-12(40)
Yoshikawa, Kozo (吉川 幸造).....	O1-13(32)

*は筆頭演者、(数字)はページです

Yoshikawa, Shusaku (吉川 周作).....	P1-13(52)
Yoshikawa, Yukinobu (吉川 幸伸).....	P2-19(83)
Yoshimatsu, Kazuhiko (吉松 和彦).....	P1-22(56), P2-53*(100)
Yoshino, Kohei (吉野 耕平).....	P2-36(91)
Yoshioka, Isaku (吉岡 伊作).....	P2-43(95)
Yube, Yukinori (夕部 由規謙).....	P1-29(60)
Yuge, Koutaro (弓削 浩太郎).....	P1-26(58), P2-11(79)
Yutano, Yuka (歌野 有香).....	P2-55(101)

Z

Zaima, Masazumi (財間 正純).....	P1-23(57)
------------------------------	-----------

アステラス製薬株式会社	第一三共株式会社
エーザイ株式会社	大鵬薬品工業株式会社
大塚製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
株式会社大塚製薬工場	中外製薬株式会社
小野薬品工業株式会社	株式会社ツムラ
オリンパスメディカルシステムズ株式会社	日本化薬株式会社
金原出版株式会社	バイエル薬品株式会社
杏林製薬株式会社	久光製薬株式会社
協和発酵キリン株式会社	ファイザー株式会社
株式会社クレハ	ブリストル・マイヤーズ株式会社
コヴィディエン ジャパン株式会社	ミヤリサン製薬株式会社
シスメックス株式会社	株式会社メディカルリーダーズ
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	株式会社メディコン
株式会社神陵文庫	メルクセローノ株式会社
ゼリア新薬工業株式会社	株式会社ヤクルト本社

(五十音順 平成25年5月22日現在)

第79回大腸癌研究会開催にあたり、上記の企業・団体をはじめとして皆様の多大なるご協力ならびにご厚情を賜りました。
この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

第79回大腸癌研究会 当番世話人 奥野清隆