

200/0537

厚生科学研究研究費補助金

21世紀型医療開拓推進 研究事業

再発高危険度群の大腸がんに対する術後補助療法の研究
(H13-21世紀(がん)-15)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森谷 宣皓

平成14(2002)年4月10日

目次

I. 総括研究報告書

- 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究..... 1
森谷 宣皓
(資料) 臨床試験実施計画書の概要

II. 分担研究報告書

1. 腹膜および遠隔転移を伴う他臓器浸潤大腸癌に関する研究..... 4
近藤 征文
2. 大腸癌根治度 C 例、再発例に対する補助化学療法に関する研究..... 5
池田 栄一
3. 進行再発大腸癌に対する在宅化学療法の確立に関する研究..... 6
固武 健二郎
4. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究..... 7
澤田 俊夫
5. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の検討..... 8
武藤 徹一郎
6. Stage III の治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての 5-FU+I-LV 静注併用療法と UFT+LV 錠経口併用療法とのランダム化第 III 相比較臨床試験..... 10
加藤 知行
7. 進行再発大腸癌に対する標準化学療法の確立に関する研究..... 11
西庄 勇
8. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究..... 12
亀山 雅男
9. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究..... 13
岡村 健
10. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究..... 14
斉藤 典男
11. 5-FU/I-LV 静注併用療法の術直後患者における安全性の検討..... 16
島田 安博

総括研究報告書

再発高危険度群の大腸がんに対する術後補助療法の研究(H13-21世紀（がん）-15)

主任研究者 森谷 宣皓 国立がんセンター中央病院 総合病棟部15B病棟医長

研究要旨 再発高危険度群の大腸癌を対象として、術後補助化学療法の有用性を検証するため、国際的標準治療法である静注療法と試験群である経口療法の無作為化比較試験の実施計画書を作成した。

A. 研究目的

再発高危険度群の大腸癌に対する標準的術後補助化学療法を確立する。具体的には、Stage III治癒切除大腸がんを対象として、術後補助化学療法の国際標準治療である5-FU+1-LV静注併用療法を対照群、経口併用療法であるUFT+LV錠を試験群として、無再発生存期間を主評価項目、非劣性デザインで無作為化比較試験を行う。

B. 研究方法

全国33大腸癌治療専門施設による多施設共同試験として実施する。また、本試験はJCOGとの共同研究として臨床試験の計画、実施、管理、解析を実施することにより、臨床試験の質を維持することを目指している。治療法は、対照群が5FU:500mg/m², 1-LV: 250mg/m²を毎週1回、6週連続、2週休薬のスケジュールで実施し、これを3コース、18回投与とする。一方、試験群は、UFT:300mg/m²/日、LV錠: 75mg/日を28日間内服、7日間休薬を1コースとして5コース実施する。

（倫理面への配慮）

本試験の臨床試験実施計画書はJCOG臨床試験審査委員会により審査され、その後、各参加施設の倫理委員会により、実施の可否について再度審査され、被験者の配慮を行う。

C. 研究結果

本年度は、臨床試験実施計画書の作成に当たった。現在その最終段階にある。すでに、JCOG運営委員会でのコンセプト承認、プロトコル検討小委員会での2回の議論を終了している。さらに、各参加施設にアンケート調査を実施し、対象症例数、術後補助療法の現状、施設初期調査を行い、本試験の実施は可能で

あると判断している。

D. 考察

本年度は、術後補助化学療法の標準的治療を評価できる臨床試験グループの立ち上げと、その臨床試験実施計画書の大方針の決定、細部の討議を行ってきた。これにより、各施設の術後補助療法に対する考え方、臨床現場での静注療法実施の問題点、などの問題点が浮き彫りにされた。

E. 結論

再発高危険度群の大腸癌に対する術後補助化学療法を標準化し確立することは、現在増え続ける大腸癌患者の予後を改善することになり、極めて重要な研究である。臨床試験実施計画書が確定し、施設倫理委員会の承認が得られ次第、可及的速やかに症例集積を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

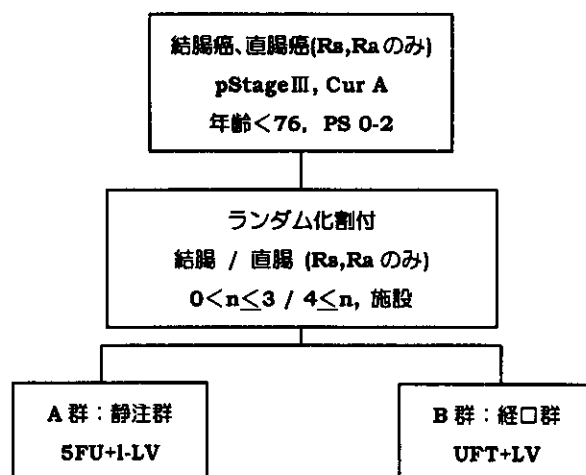
1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

0. 概要

0. 1. シェーマ



0. 2. 目的

Stage IIIの結腸癌、直腸癌(Rs, Raのみ)治癒切除患者を対象として、国内開発経口併用療法 UFT+LV 療法の術後補助療法としての臨床的有用性を、国際的標準治療である 5-FU+I-LV 療法を対照として比較評価(非劣性)する。

Primary endpoint : 無再発生存期間 Disease free survival (DFS)

Secondary endpoints : 生存期間 Overall survival (OS), 有害事象発生割合

0. 3. 対象症例

- 1) Stage IIIの盲腸・結腸癌、直腸癌(Rs, Raのみ)症例
- 2) 組織学的治癒切除(根治度 A)がなされた症例
- 3) 化学療法および放射線治療未施行例
- 4) 年齢:20歳以上、76歳未満
- 5) PS(ECOG):0,1,2
- 6) 主要臓器(骨髄、心、肝、腎)の機能が保持されている症例
- 7) 患者本人から文書による同意が得られた症例

0. 4. 治療法

A群:5-FU+I-LV 静注群

I-LV 250mg/m²を2時間点滴静脈内投与し、I-LV 点滴開始1時間後に5-FU 500mg/m²を静脈内投与する。週1回で、6回(1日目、8日目、15日目、22日目、29日目、36日目)投与した後、休薬期間を設ける。前コースで6回目の投与日から21日後に投与を再開する(1コース=8週間)。計3コースの投与を行う。化学療法は無作為化割付から1週間以内に開始する。

B群:UFT+LV 経口群

1日 UFT 300mg/m²及びLV錠 75mgを28日間経口投与した後、7日間の休薬期間を設ける。1日量のUFTとLVを3回に分けて8時間毎に投与する(1コース=5週間)。計5コースの投与を行う。化学療法は無作為化割付から1週間以内に開始する。

0.5. 予定症例数と研究期間

予定症例数:約1,000例。

登録期間:3年。追跡期間:登録終了後5年。総研究期間:8年。

腹膜および遠隔転移を伴う他臓器浸潤大腸癌に関する研究

研究者 近藤 征文 札幌厚生病院副院長

研究要旨

過去10年間の腹膜転移や遠隔転移を伴った他臓器浸潤大腸癌37例について病理組織学的に検討した。組織学的正診率は80.4%であった。根治度Bは8例、根治度Cは29例で、全例の3年生存率は20.8%、根治度B43.8%、根治度C15.8%であった。他臓器浸潤大腸癌では、切除不能な遠隔転移や腹膜転移を伴っていても積極的な外科治療がQOLの向上や延命につながる。

分担研究者 益子 博幸 札幌厚生病院 外科医長

A. 研究目的

隣接する臓器浸潤した大腸癌に対し当科では予後の向上、またはQOLの改善のため積極的に合併切除を行ってきた。なかでも遠隔転移を伴う他臓器浸潤大腸癌に対しては、遠隔転移巣の切除が可能な症例のみならず癌からの出血や疼痛除去のために可能な限り原発巣の切除を行っている。このような高度進行大腸癌に対する遠隔成績を調べた。

B. 研究方法

1990年から1999年までの10年間に当科で経験した深達度Siまたはaiの大腸癌切除症例は101例で、このうち腹膜転移や遠隔転移を伴った他臓器浸潤大腸癌症例37例を対象として病理組織学的に検討を行った。

C. 研究結果

同期間の術中肉眼的にSiまたはAiと判定した症例は46例で組織学的正診率は80.4%である。

- 1) 占居部位: 盲腸5例、上行結腸12例、横行結腸4例、下行結腸2例、S状結腸5例、直腸9例であった。
- 2) 合併切除臓器: 重複例あわせて合計45カ所の浸潤臓器を合併切除した。腹膜が14例と最も多く、以下膀胱8例、大網4例、十二指腸・結腸各3例、小腸・肝臓・腔・腎筋膜各2例、胃・膵臓・直腸・尿管・卵巣各1例であった。
- 3) 腹膜・遠隔転移: 腹膜転移20例、肝転移9例、肝臓・腹膜転移8例である。肺転移は7例でいずれも肝または腹膜にも転移を認めた。
- 4) 術式: 37例全例原発巣を切除、このうち腹会陰式直腸切断術2例、骨盤内臓全摘術を3例に行った。胃全摘・膵体尾脾・小腸合併切除を行った横行結腸癌もあった。
- 5) 根治度: 腹膜や遠隔転移巣も合併切除して根治度Bとなった症例は8例で、うちわけはH1: 2例、P1: 4例、P2: 2例であった。根治度Cは29例であった。
- 6) 予後: 手術により全例退院可能となった。現在生存中を含め1年以上生存9例、2年以上生存3例、3年以上生存4例で、最長は91ヶ月生存中である。根治度Cでも3例が2年以上生存し外来通院中である。全例の3年生存率20.8%で、根治度B43.8%、根治度C15.8%であった。

D. 考察

大腸癌は手術的切除により最も治療効果のあがる腫瘍である。遠隔転移を伴う他臓器浸潤大腸癌に対し、原発巣切除をあきらめストーマ造設術のみ行った場合、癌からの出血や疼痛に悩まされ、退院すら不可能なことがある。こうした症例に対し積極的に原発巣を切除することでQOLの向上が期待でき、また術後の化学療法の際、ターゲットをしぼることが可能となる。さらに遠隔転移を合併切除することで予後の改善につながった。

E. 結論

手術以外に有効な治療法がない大腸癌では、切除不能な遠隔転移や腹膜転移を伴っていても積極的な外科治療がQOLの向上や延命につながる。

F. 研究発表

2. 学会発表
第101回日本外科学会総会
2001.4.11-4.13 仙台

厚生科学研究費補助金（MF大腸がん術後補助療法研究）
分担研究報告書

大腸癌根治度 C 例、再発例に対する補助化学療法に関する研究

分担研究者 池田 栄一、佐藤 敏彦

大腸癌根治度 C 症例、再発症例 5 例に対して 5FU+I-LV を使用したところ、2 例で CR が得られ有効性が示唆された。副作用としては 5 例中 4 例で Grade2 以上の悪心が出現しており、減量あるいは投与間隔の変更が必要であった。Stage III 治癒切除例での術後補助化学療法として 5FU+I-LV 療法は有効性が期待できると考えられたが、投与する際には副作用、特に悪心に注意が必要であり、規定のプロトコールに従えるか否か、主治医の判断が難しく、重要であると考えられた。

A. 研究目的

大腸癌根治度 C 症例、再発症例に対して 5FU+I-LV を使用し、効果と副作用について検討し、今後の Stage III 治癒切除例での術後 5FU+I-LV 療法について考察した。

B. 研究方法

当科で手術され、5FU+I-LV 療法を行った大腸癌根治度 C 例 2 例、再発例 3 例を対象とした。投与方法は I-LV 250mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与し、I-LV 点滴開始 1 時間後に 5FU 600mg/m² を静脈内投与した。通常、週 1 回で 6 回投与した後 3~4 週の休薬期間を設け、これを 1 コースとした。

効果判定は大腸癌取り扱い規約（第 6 版）に準じ、副作用は NCI-CTC に従った。

C. 研究結果

<根治度 C 例>

症例 1) 男性、開始時 77 才、S 状結腸癌(中分化型腺癌、a1,n4,lj3,v1)。傍大動脈リンパ節転移のため根治度 C となった。術後 3 週めから開始、1 コースめで Grade3 の悪心が出現し、5FU、I-LV とともに減量し 5 コース施行後の CT 検査で病巣消失、現在 5 ヶ月経過しているものの再発巣の出現無く CR と判定された。減量後も Grade1 の悪心は継続している。

症例 2) 男性、開始時 58 才、肛門癌(高分化型腺癌、ai,no,ew+)。ew 陽性で根治度 C となった。術後 4 週めから開始、1 コース中 4 回め頃より Grade2 の悪心と全身倦怠感出現し本人の希望により中止となった。効果は PD であった。

<再発例>

症例 1) 男性、開始時 57 才、下行結腸癌(低分化型腺癌)術後、総腸骨動脈部リンパ節再発。CT 検査で再発確認後開始した。開始直後より Grade3 の悪心と Grade2 の嘔吐出現したため、減量、さらに 2 週に 1 度の投与となった。開始後 6 ヶ月めの CT 検査で病巣消失、現在 3 ヶ月経過も再発巣の

出現無く CR と判定した。

症例 2) 男性、開始時 30 才、直腸癌(高分化型腺癌)術後、外腸骨動脈部リンパ節再発。CT 検査で再発確認後開始した。1 コース中 4 回め頃より Grade3 の悪心、Grade2 の嘔吐、Grade3 の下痢あり、一時中止。その後、減量、2 週に 1 度の投与として継続、開始後 6 ヶ月めの CT 検査では縮小率 40%で NC と判定した。

症例 3) 女性、開始時 77 才、直腸癌(中分化型腺癌)術後、傍大動脈リンパ節再発。CT 検査で再発確認後開始した。現在 7 コース終了しているが、特に副作用無く、開始後 7 ヶ月めの CT 検査では 60%の増大みられ、PD と判定した。

D. 考察

症例数が 5 例と少ないものの大腸癌根治度 C 症例、再発症例に対して 5FU+I-LV を使用したところ、5 例中 2 例で CR が得られており有効性が示唆された。

副作用としては 5 例中 4 例で Grade2 以上の悪心が出現しており、減量あるいは投与間隔の変更が必要であった。以上より、Stage III 治癒切除例での術後補助化学療法として 5FU+I-LV 療法は有効性が期待できると考えられた。しかし投与する際には副作用、特に悪心に注意が必要であり、規定のプロトコールに従えるか否か、主治医の判断が難しく、重要であると考えられた。また、従来の経口抗癌剤の投与に比較し、患者側の点滴の時間や副作用により生活上の制限が増す可能性があり、インフォームドコンセントの際には配慮が必要であると考えられた。

E. 結論

5FU+I-LV 療法は、大腸癌根治度 C 症例、再発症例において有効性が示唆されたが、副作用として悪心が多く、投与量、投与間隔に工夫が必要と考えられた。

「再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究」

分担研究報告書

進行再発大腸癌に対する在宅化学療法の確立に関する研究

分担研究者 固武健二郎 栃木県立がんセンター 手術部長

研究要旨 進行・再発大腸癌に対する5-FU長期間持続静注法についてretrospectiveに検討し、FU/LV療法と同等の高い奏効率と在宅療法としても施行可能な安全性が確認された。

A. 研究目的

大腸癌の再発高危険群に対する補助療法のregimenを追究することを目的として、進行・再発大腸癌に対する5-FU長期間持続静注法(civ)の有効性と在宅療法としての安全性をretrospectiveに検討した。

B. 研究方法

進行・再発大腸癌24例を対象として、5-FU 500mgの4週連続投与(civ)を8週ごとに繰り返した。在宅治療を原則とし、投薬には携帯型持続輸液ポンプを用いた。

(倫理面への配慮)

本療法に関する十分な説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

5-FU総投与日数147日、総投与量中央値73.5g。抗腫瘍効果はCR 1、PR 7、NC 7、PD 9 (奏効率: 33.3%、95% CI: 14.5~52.2%)で、奏効期間201.5日。7例は5~43ヵ月生存中、MSTは17.5ヵ月、累積生存率は1年80.2%、2年42.8%、3年16.0%であった。全経過中の在宅期間は平均89.5%であった。有害事象は92%に発生し、dose-limiting-factorは口内炎とHFSが各2例あったが、休薬や減量により治療継続が可能であった。

D. 考察

5-FU civは薬理機序からも合理的な投与方法であ

る。現在、本法にLVによるmodulationを加えたregimen、さらにCPT-11併用療法の有効性が示唆されている。今後、これらの新しいコンビネーションの優越性を延命効果のみならずQOLの観点からも検証してゆく必要がある。

E. 結論

本法は投薬コンプライアンスが良好で、奏効率が高く、奏効例に対する延命効果が示唆された。在宅療法としても安全に実施可能であり、進行・再発大腸癌の選択肢の一つとして考慮されるべき療法であるとともに、多剤併用療法regimenの中核的役割を担うものであると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

固武健二郎：高度進行大腸癌に対する化学療法 消化器外科 24:1385-1393, 2001
固武健二郎：大腸癌化学療法 最近の動向 日本大腸肛門病会誌 54:367-372, 2001
固武健二郎：直腸癌局所再発の治療 大腸癌治療マニュアル 南江堂 2001

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）
分担研究報告書

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究
分担研究者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター副院長

研究要旨 再発高危険群の大腸癌を分子病理学的パラメーターを用いて抽出し、これらに対して主にアポトーシス誘導をマーカーとした抗癌剤感受性試験を行って術後補助化学療法剤選択の科学的根拠を検証した。現在、結果を順次解析中である。

A. 研究目的

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法を確立することを目的とする。また、再発高危険群の大腸癌を分子病理学的パラメーターを用いて抽出し、これらに対して主にアポトーシス誘導をマーカーとした抗癌剤感受性試験を行い、よって術後補助化学療法剤選択の科学的根拠を検証する。

B. 研究方法

Stage IIIの治癒切除大腸癌を対象とする。術後補助化学療法のアームは①5-FU+LV錠経口投与群を試験群とし、対照としては国際的標準治療である②5-FU+1-LV静注投与群とする。また、再発高危険群の分子病理学的パラメーターとしてはp53、k-RAS、TS、DPDを測定し、抗癌剤感受性はアポトーシス誘導で測定する。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントを取得し、研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行った。また、遺伝子解析についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

現在、結果を順次解析中である。

D. 考察

術後補助化学療法の有効性を証明す

ることを目的として、Stage IIIの治癒切除大腸癌を対象した研究が計画されている。しかし、①再発高危険群の抽出と②抗癌剤選択の科学的根拠は当該研究成果の蓋然性を証明するために不可欠な要素である。したがって、分担研究として再発高危険群の大腸癌を分子病理学的パラメーターを用いて抽出し、これらに対して主にアポトーシス誘導をマーカーとした抗癌剤感受性試験を行って、術後補助化学療法剤選択の科学的根拠を検証した。

E. 結論

現在、結果を順次解析中であるので、後日公表する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

澤田俊夫：直腸癌の手術－拡大か縮小か。臨床成人病 2000;30(11):1548-1553.

Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, et al: Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. Dis Colon Rectum 2001;44(8): 1274-1280.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

研究要旨

大腸癌の手術成績を高めるには、再発高危険群を設定し、これらに対して術後補助療法を計画する必要がある。過去 15 年間の根治切除例の術後経過を分析した結果、結腸癌よりも直腸癌のほうが同一 stage での再発率は高率であった。stage III では、結腸癌・直腸癌ともに、20%以上の再発を認め、術後補助療法の適応があることが示唆された。また、直腸癌では、stage II でも、術前の血清 CEA 値が高値 (正常の cut off 値の 2 倍以上) の症例では、20%以上の再発を認め、術後補助療法の対象となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

再発高度危険群に対する術後化学療法を検討する上で、その適応決定は不可欠である。大腸癌は、占居部位により、結腸癌と直腸癌に分類されるが、占居部位により、再発頻度、再発部位などが、異なるとされている。また、術前の CEA 異常高値は、再発の重要な危険因子であるとする報告がある。そこで、術後補助化学療法の適応を決定する基礎データとして、占居部位・進行程度・術前 CEA 値などが、術後再発に与える影響について検討した。

B. 研究方法

当院で手術した過去 15 年間の大腸癌手術症例で 5 年以上経過観察をした症例を対象として、各症例のデータ(手術時のデータ、術後経過中のデータ、再発時のデータ)を登録し、手術時の臨床データと再発との関係について、統計解析を行った。有意差検定は、X² 乗検定を用い、生存期間は Kaplan-Meier 法により算出し、Generalized Wilcoxon 検定にて検定した。

なお、本研究は、過去の手術症例全体の治療成績に関する retrospective な検討で、倫理的に問題はない。

C. 研究結果

根治度 A 大腸癌 1666 例(結腸癌 916 例、直腸癌 750 例)を登録した。結腸癌の再発率は、stage I 2.0%、stage II 7.3%、stage III 20.7%であり、直腸癌では、stage I 3.1%、stage II 13.5%、stage III 39.0%であり、両部位の間に有意差を認めた ($p < 0.01$)。

再発形式では、結腸癌は肝転移 59.1%・肺転移 18.2%・腹膜転移 12.9%の順であったが。直腸癌では、肺転移 32.6%・肝転移 28.8%・骨盤内局所再発 27.4%の順であった。直腸癌の骨盤内局所再発の 72.9%、肺転移再発の 58.6%は、下部直腸原発であった。再発の時期は、79%の再発が 3 年以内、96%が 5 年以内であり、再発部位別では、肺転移の 76%、肝転移の 80%、骨盤内局所再発の 86%が 3 年以内に再発を確認した。また、肝転移の 72%、肺転移の 77%、局所再発の 67%は、定期的な画像検査にて発見した。直腸癌について、術前 CEA 値と再発の関係を進捗程度別に比較すると、通常の cut off 値で 2 群にわけた場合、CEA 正常域/高値の術後 5 年生存率は、stage II では、91.0%/83.6%で、有意差を認めなかったのに対して、cut off 値を 2 倍とすると、91.2%/76.4%となり、有意差 ($P < 0.05$) を認めた。

cut off 値を4倍以上とした場合でも同様の傾向であったが、4倍以上の5年生存率は77.8%であり、2倍以上の場合と有意差はなかった。

B. 考察

大腸癌の再発は、占居部位により異なり、各 stage において、直腸癌の方が結腸癌より高率である傾向を示した。再発形式では、結腸癌では、肝転移が過半数を占めたのに対して、直腸癌では、肺転移・骨盤内局所再発が高頻度であった。特に、下部直腸において、肺転移・局所再発の頻度が高く、直腸癌全体の傾向に影響したものと考えられた。再発の79%は3年以内に発見され、発見契機の約70%は、定期的な画像検査によるものであった。

術後補助療法の点から考えると、結腸癌の stage I, II では、再発率が2%、7%と極めて低く、補助療法の適応とはなり難いが、stage III では、20%の再発率であり、補助療法の適応と考えられた。直腸癌では、stage I の再発率は3%であり、補助療法の適応はなく、stage III では再発率39%であり、あきらかに適応がある。ところが、stage II では、再発率13%であり、全例に術後補助化学療法を行うべきであるか問題である。

この問題を解決するひとつの方法として、stage II を層別化して、stage III と同等な再発率を示す群を選別し、この群を対象として、補助療法を計画することが考えられる。stage II を層別化する因子は、脈管侵襲などの病理組織学的診断に基づくものなど多数の報告があるが、施設間の判定方法・判定基準などが不均一であることなどにより、標準的に認められたものはない。一方、血清 CEA の測定は、全国の施設で標準的に行われており、簡便で、人為的な判定による不均一は考慮する必要がない検査であり、すでに再発の危険因子としても、認められている。

ただし、癌のスクリーニングを目的とした通常の cut off 値をもって、すでに担癌状態である術前 CEA 値を再発の指標として評価するのは困難である。従って、今回の検討でも、通常の cut off 値では、有意差は認めなかった。このため、再発高危険群を設定するための術前 CEA の基準値を引き上げた。その結果、通常の cut off 値の2倍とした場合、最も分離がよく、かつ、生存率でも有意差を認めた。この結果より、直腸癌の stage II に対しては、術前 CEA 異常高値例に対する術後補助化学療法の適応を検討すべきであることが示唆された。

D. 結論

過去15年間の根治切除例の術後経過を分析した結果、stage III では、結腸癌・直腸癌ともに、20%以上の再発を認め、術後補助療法の適応があることが示唆された。また、直腸癌では、stage II でも、術前の血清 CEA 値が高値（正常の cut off 値の2倍以上）の症例では、20%以上の再発を認め、術後補助化学療法の対象となる可能性が示唆された。

E. 研究発表

1 論文発表：

上野雅資、武藤徹一郎ほか：直腸癌局所再発に対する治療法の変遷。外科治療 85:613-617,2001

2 学会発表：

上野雅資、武藤徹一郎ほか：大腸癌術後フォローアップシステムの検討。第56回日本消化器外科学会シンポジウム。日本消化器外科学会雑誌 34:837, 2001

F. 知的所有権の取得状況

特になし。

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進事業 Medical Frontier：
再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究）
分担研究報告書

Stage IIIの治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての5-FU+I-LV 静注併用療法と
UFT+LV 錠経口併用療法とのランダム化第III相比較臨床試験

分担研究者 加藤 知行 愛知県がんセンター病院 副院長

研究要旨 大腸癌治癒切除例 Stage IIIを対象として、治療成績を向上させるための術後補助化学療法のプロトコルを作成した。本試験では国内開発経口抗癌剤 UFT+LV（ロイコポリン）の術後補助化学療法としての有用性を国際的標準治療である5-FU+I-LVを対象として比較評価（非劣性）する。

A. 研究目的

大腸癌の治療法の主流は外科手術であるが、治癒手術が行われてもリンパ節転移陽性例（Stage III）の予後は不良である。Stage III症例の治療成績向上を目的とした術後補助化学療法は、本邦では主に経口抗癌剤が用いられるが基本治療である静注療法との比較検討がなされておらず、臨床的有用性が検証されているとはいえない。本試験では国内開発経口抗癌剤の術後補助化学療法としての有用性を国際的標準治療である5-FU+I-LVを対象として比較評価（非劣性）する。

B. 研究方法

本邦の大腸癌治療成績を検討して術後補助化学療法の適応を設定し、内外の今までの補助化学療法の成績を検討してプロトコルを作成した。

（倫理面への配慮）

登録に先立って、患者本人に IRB 承認が得られた説明文書を用いて試験内容を説明し、文書で同意を得る。患者名など第3者が直接患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

C. 研究結果

本邦における大腸癌治癒切除例 Stage IIIの治療成績は不良であり、Stage III症例を本試験の対象とするのが適当と思われた。転移性大腸癌でUFT+経口LVは静注療法と非劣性が証明されており、また治癒切除例に対する補助療法としては本邦で東海大腸癌補助化学療法研究会のUFTの有用性を示した報告がある。よって5-FU+LVを対照群とし、UFT+経口LVを試験群とする比較対照試験を立案した。

D. 考察

本試験は現在進行中であるNSAS-CC（UFT群対手術単独群）およびNSABP（UFT+LV）の成績との比較も考慮した試験であり、有効性が期待できる。

E. 結論

本試験ではStage III症例を対象として、経口抗癌剤による術後補助療法UFT+経口LVと欧米の標準的補助療法である静注5-FU+静注LVとの比較対照試験を行う。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金「21世紀型医療開拓推進事業 Medical Frontier」
「再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究」
分担研究報告書

進行再発大腸癌に対する標準化学療法の確立に関する研究

分担研究者 西庄 勇 国立大阪病院 外科医長

研究要旨 進行再発大腸癌に対するCPT-11/5-FU/LV療法の日本における至適投与スケジュールを決定する目的で第I相臨床試験を行い、CPT-11 100mg/m², 5-FU 500mg/m², l-LV 250mg/m²を第II相臨床試験の推奨投与量とした。

A. 研究目的

欧米での進行再発大腸癌に対する標準化学療法であるCPT-11/5-FU/LV療法の日本における至適投与スケジュールを決定する。

B. 研究方法

転移性大腸癌患者に対するCPT-11/5-FU/LV療法において、5-FU/LVの投与量を固定し、CPT-11のdose escalationを行い、CPT-11の最大耐容量(MTD)および推奨投与量(RD)を推定する臨床第I相試験を行った。DLTはgrade4の血液毒性、嘔気嘔吐を除くgrade3の非血液毒性とした。各レベル3例登録し、DLTがあれば3例を追加登録した。

(倫理面への配慮)

院内IRBの承認を得た。

C. 研究結果

5-FU 500mg/m², l-LV250mg/m²と固定し、CPT-11をレベル1 (50mg/m²) からレベル6 (100mg/m²)までdose escalationを行った。レベル1で1例DLTがあり、3例追加登録した。レベル6まで合計21例終了し、MTDに達しなかった。副作用は許容範囲であり、CPT-11 100mg/m², 5-FU 500mg/m², l-LV 250mg/m²を第II相の推奨投与量とした。平均相対用量強度は90%, MSTは16.6ヶ月, 1年生存率は86%であった。

D. 考察

CPT-11/5-FU/LV併用療法は、進行再発大腸癌に対する欧米での標準化学療法であるが、日本における至適投与スケジュールは決定されていない。Saltzレジメンの相対用量強度が約70%であること

を考慮すると、今回の実際の投与量はSaltzレジメンと比較して大差ない。本療法のMSTが16.6ヶ月とJCOG9703と同等であること、リザーバーが不要であり、1週間に1回の外来通院で可能なことから、日本における進行再発大腸癌の標準化学療法の一つとなりうると考えられた。今後多施設で第II相試験を予定している。

E. 結論

CPT-11 100mg/m², 5-FU 500mg/m², l-LV 250mg/m²を進行再発大腸癌に対するCPT-11/5-FU/LV療法の第II相臨床試験の推奨投与量とした。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

2. 学会発表

三嶋秀行、西庄勇：転移性大腸癌に対するCPT-11+5FU/LV併用療法の第1/2相臨床試験、日癌治 36(2), 524(abstr OP-1005), 2001

三嶋秀行、西庄勇：大腸癌再発例の治療体系のガイドラインと化学療法。消化器外科学会(パネル) 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生科学研究費補助金 (21世紀型医療開拓推進事業 Medical Frontier)
分担研究報告書

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究
分担研究者 亀山雅男 大阪府立成人病センター第1外科医長

A. 研究目的

1. Stage IIIの結腸癌、直腸癌(Rs, Raのみ)治癒切除患者を対象として、国内開発経口併用療法 UFT+LV 療法の術後補助療法としての臨床的有用性を、国際的標準治療である 5-FU+I-LV 療法を対照として比較評価 (非劣性) する。Primary endpoint を無再発生存期間 Secondary endpoints を生存期間および有害事象発生割合とする。
2. 大腸癌治癒切除例を対象として、Dipyridamole (DP)が Biochemical modulator として HCFU の効果を増強するか否かを検討する。

B. 研究方法

1. 研究目的1. に関しては、今後本班会議にて検討、実施予定である。
2. 研究目的2. に関しては、HCFU+DP を術前5日間と術後2週目から2年間投与する群 (HCFU+DP 群)と同様に HCFU のみを投与する群 (HCFU) 群との比較対照臨床試験を近畿地区 47 施設において 1991.年 10 月から 2 年間実施し、653 例 (HCFU 群 326 例、HCFU+DP 群 327 例)が集積された。

C. 研究結果

1. 両群の 5 年目までの追跡調査結果を比較すると、適格例において生存率は HCFU 群 78.1%、HCFU+DP 群 72.4% ($p=0.11$) で 2 群間に有意な差は認められなかった。適格完全例においても、生存率は HCFU 群 79.9%、HCFU+DP 群 77.1% ($p=0.50$) で 2 群間に有意な差は認められなかった。
2. 術後投与で発現した副作用は、HCFU 群 42 例 (13%)、HCFU+DP 群 58 例 (18%) に認められた。2 群間の副作用の発現に有意な差は認められな

かった ($p=0.14$)。主な副作用としては、食欲不振 (HCFU 群 2%、HCFU+DP 群 2%)、悪心嘔吐 (HCFU 群 2%、HCFU+DP 群 3%)、下痢 (HCFU 群 1%、HCFU+DP 群 3%) などの消化器症状および熱感 (HCFU 群 2%、HCFU+DP 群 1%) であった。また重篤な副作用は認められなかった。

3. 適格完全例のうち組織学的治癒切除と判定された n2, 3(+) 症例の生存率は、HCFU 群 44.6%、HCFU+DP 群 59.6% であり、HCFU+DP 群で良好な成績が得られた。これら n2, 3(+) の症例の TS 阻害率は HCFU 群 0.21 ± 0.15 で HCFU+DP 群 0.31 ± 0.24 と有意に HCFU+DP 群の TS 阻害率が高かった。

D. 考察

今までに DP 単剤での抗腫瘍効果の報告はない。HCFU 単剤に比し DP を付加投与したことで、近接効果としての TS 阻害率向上がみられたことから、modulator として抗腫瘍効果増強が得られ、結果的に生存率の改善につながった可能性がある。

E. 結論

進行した n2, 3(+) 大腸癌症例で HCFU 療法に対する DP 併用による効果増強が認められ、進行した大腸癌に対する HCFU+DP 併用療法の有用性が示唆された。今後さらに、stage IIb 症例を対象を絞り、プロスペクティブな検討を行っていく必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. Kameyama M, et al: Adjuvant chemotherapy with dipyridamole (DP) and 1-Hexylcarbamoyl-5-Fluorouracil (HCFU) in colorectal cancer patients (Multi-institutional trial). ASCO Proceeding 19:312, 2000.

厚生科学研究補助金（21世紀型医療開拓推進事業 Medical Frontier）

分担研究報告書

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究

分担研究者 岡村 健 国立病院九州がんセンター診療部長

研究要旨

リンパ節転移を有する大腸がんは根治手術をしても、約50～60%が再発する。この病期の場合、欧米では、手術単独と術後補助療法との比較が行われ、術後補助療法が標準的治療と位置付けられた。現在、同病期の術後補助化学療法の国際的標準治療は5-FU+I-LV（点滴、静注法）であるが、本邦では経口抗がん剤が使用されることが多い。しかしながら、経口抗がん剤の有用性に関する証拠は得られていない。今回の比較臨床試験はこの経口抗がん剤を用いた術後補助療法の有用性についての比較試験であり、全国の多施設による共同、分担研究であるので、多数の症例集積が可能であり、その結果、質の高い研究成果が挙げられるものと期待される。

A. 研究目的

Stage III の結腸癌、直腸癌（Rs,Ra のみ）治療切除患者を対象として、経口抗がん剤 UFT+経口 LV 療法の術後補助療法としての臨床的有用性を、国際的標準治療である 5-FU+I-LV 療法を対照として比較評価する。

B. 研究方法

上記対象患者の適格条件を確認し、文書による同意を得た後、データセンターに連絡、登録する。データセンターでランダムに割りつけられた治療法に則って治療を行う。その他詳細はプロトコールに記載。

C. 研究結果

本年は実施計画書の審議、検討を行って、プロトコールの承認を得る。各施設の倫理委員会の審査、承認後、本格的な試験の実施に移る。

D. 考察

本邦で使用されている経口抗がん剤の術後補助療法としての有用性が確認されれば、世界的に初めての成果であるので、本研究の意義は大きい。

E. 研究発表

1. 論文発表

Kohnoe S, et al.: Protracted hepatic arterial infusion with low-dose cisplatin plus 5-fluorouracil for unresectable liver metastases from colorectal cancer. Surgery 2002;131:S128-34.

2. 学会発表

第39回日本癌治療学会総会
CPT-11+MMC 併用療法による進行・再発胃癌および大腸癌に対する Second Line Chemotherapy. 鴻江俊治 ほか

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）
（総括・分担）研究報告書

再発高危険度群の大腸がんに対する術後補助療法の研究
（分担研究者） 齋藤 典男 国立がんセンター東病院手術部長

研究要旨

大腸がんの再発高危険度群の抽出とその検証を行った。対象は、病理組織学的根治度 A で術後 3 年以上経過した大腸癌 561 例を用いた。方法は log-rank 検定により再発に有意に関連した臨床病理学的因子を他変量解析し、再発に関係する重み付けを行った。大腸がんの再発危険因子および Risk ratio はリンパ節転移 n2 以上：4.43、n1：2.76、静脈侵襲 v2 以上：2.44、深達度 se, si：2.36、リンパ節転移個数 4 個以上：2.20、などである。

この結果より DukeB, C 群において、再発の高危険群および低危険群の設定が可能であり、再発 Risk は有意に 2 極化した。

A. 研究目的

大腸癌術後の生存成績の向上のため、補助療法の必要性が言及され、全世界的に様々なプロトコルで実施されている。主に欧米からの報告であるが、現状では 5-Fu、LV の有効性が報告されている。本邦でも種々のプロトコルによる研究結果が報告されるようになってきたが、いづれも対象例の母数が少ないため、真の結果は不明である。しかも再発の低危険群の症例も含まれていることも多い。

そこで今回、補助療法が必要とされる再発高危険群の抽出を試みた。

B. 研究方法

対象は、手術による切除標本で病理組織学的根治度 A の症例であり、且つ術後 3 年以上経過した 561 例の大腸がん症例である。Log-rank 検定により再発に有意に関連した臨床病理学的因子を多変量解析し、再発に寄与する重みを算出した。再発危険因子群の Risk ratio の総和を症例ごとに求めて Risk Score とし、これに基づき大腸がん再発高危険群の抽出を行った。

（倫理面への配慮）

対象症例は治療終了後の follow-up 中の患

者であり、再発の有無を調査することについて倫理上の問題は生じないと考える。また、患者個人のプライバシーに関することは公になることはないため、倫理上でとくに問題となることはないと考えられる。

C. 研究結果

解析の対象となった組織学的 CurA の大腸がんは 561 例（結腸がん：323 例、直腸がん：238 例）であった。CurA 大腸がんの 5 年無再発生存率は DukesA：97%、DukesB：87%、DukesC：63%であり、再発の 93%は術後 3 年以内に生じていた。再発危険因子およびその Risk ratio はリンパ節転移後 n2 以上：4.43、n1：2.76、でありリンパ節転移個数では 4 個以上：2.20 であった。静脈侵襲は v2 以上：2.44 であり、深達度は se, si：2.36 であった。腫瘍占拠部位は直腸：1.49、腫瘍マーカーでは CA19-9 高値：2.07 であった。これらの総和値より再発の高危険群および低危険群を設定したところ、DukesB 及び C 群での再発 Risk は有意に 2 極化することが判明した。

D. 考察

以上の結果から DukesB および C 群において再発の高危険群、低危険群に分類が可能

であり、この再発高危険群に対しては補助療法を併用することが必要と考えられた。これにより補助療法を必要とする症例群の抽出が可能と考えられる。

E. 結論

一般に大腸がんにおいて DukesB・C群、とくに C群では再発の危険が高いとされる。しかし、DukesC群でも再発の高危険群、低危険群に分類が可能であり、C群に補助療法を行うことにより補助療法効果の客観的な評価が可能と考えられる。

F. 研究発表

学会発表

- 1.伊藤雅昭、齋藤典男、小野正人、杉藤正典、川島清隆、：大腸癌における合理的 follow-up : 日本消化器外科学会 34,7189,2001

G. 知的所有の取得状況

- 1.特許取得 なし。
- 2.実用新案登録 なし。
- 3.その他 なし。

厚生科学研究費補助金「21世紀型医療開拓推進事業 Medical frontier」

「再発高危険度群大腸がんに対する術後補助化学療法の研究」

分担研究報告書

「5-FU+1-LV静注併用療法の術直後患者における安全性の検討」

分担研究者 島田安博 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部大腸科医長

研究要旨 StageⅢ大腸がんに対する術後補助化学療法の有用性検証を目的として、試験計画を作成中である。同様の再発高危険度群を対象に静注療法（5FU+アイソボリン）の安全性について検討した。術後4週以上経過例では、重篤な副作用なく投与可能であった。

A. 研究目的

StageⅢ大腸がんに対する5FU+アイソボリン対UF T/LVの術後補助療法の有用性検証試験を計画中である。静注5FU+アイソボリンについては転移性大腸がんでの経験は十分あるが、術後補助療法での安全性については明らかでない。今回試験で使用する用量用法での安全性、投与コンプライアンスを予め検討することを目的として、同様の対象患者で検討した。

B. 研究方法

StageⅢ大腸がん術後患者のうち、リンパ節転移数が4個以上の再発高危険群と考えられる症例を対象として、5FU：500mg/m²、アイソボリン：250mg/m²を毎週6週連続投与、2週休薬で、8週間を1サイクルとして、3サイクルを実施した。毎週、理学所見、自他覚症状、CBC、生化学検査などを実施し、安全性について詳細に検討した。

（倫理面への配慮）

投与前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得た。

C. 研究結果

投与開始時期は、原則として術後4週以降で行われた。予想される有害事象は、食欲低下、悪心、倦怠、下痢、白血球減少、皮膚症状などであるが、今回検討対象とした10例では、いずれも症状は軽度であり、投与中止、延長を必要とする有害事象の発生は観察されなかった。

D. 考察

今回採用した投与量は進行癌で5FUの投与量が100mg/m²減量されており、また、術後合併症がなければ、本治療は安全に、スケジュール通りに実施

可能と判断された。すでに実施されている転移性大腸癌での有害事象の発生頻度や重症度と比較しても、明らかに軽度であり、治療継続性は高いと考えられる。

E. 結論

今回対照群として採用した5FU+アイソボリンは術後患者を対象とした場合においても、安全性に大きな問題はなく、スケジュール通りに投与することが可能であった。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特になし。