

2.2.2. 直腸癌に対する、欧米と日本の標準的補助療法

欧米での標準的補助療法

欧米では、TME以外の通常の直腸切除術に対する補助療法としての放射線治療について多数のランダム化比較試験が行われており、「通常の切除+術後化学放射線療法」が「切除単独」に比べ無再発生存率を有意に改善したとのGITSG 7175²⁵の結果を受け、米国のNational Institute of Health (NIH)はp-stage IIおよびIIIの直腸癌の標準治療として、「通常の切除+術後化学放射線療法」を推奨している²⁶。

しかし、最近発表されたNSABP R02⁵⁴(表6)において、化学放射線療法群は化学療法単独群に比べ5年局所再発率を有意に低下させたが(13% vs 8%, $p=0.02$)、無再発生存率($p=0.38$)、生存期間延長($p=0.89$)には寄与しておらず、grade 3以上の有害事象の発生割合も高いとの結果であった。その後発表された直腸癌術後補助放射線療法に関するmeta-analysis⁶²でも同様に、術後放射線療法により局所再発率を有意に低下させたが、無再発生存および全生存期間延長には寄与が認められなかった。このため、最近では術後化学放射線療法の有用性を疑問視される様になってきている。

一方、腫瘍の縮小効果、術後照射に比べ毒性が少ないこと、および肛門温存率の上昇の利点から術前放射線照射についても多くの比較試験により検討されてきた。Retrospectiveな検討では、術前放射線療法単独と比較して、術前化学放射線療法の方が、病理学的なdown-stagingに優れており、また、術前化学放射線療法と術後化学放射線療法の比較では、術前化学放射線療法の方が急性期の毒性は軽度であった。

現在、術前化学放射線療法と術前放射線療法単独との比較試験(EORTC trial 22921)が進行中である。また、最近行われた、12個の術前放射線治療単独と手術単独との比較試験では、ほとんどの試験で、術前放射線治療により局所再発率が低下することが検証され、うち5つの試験で有意差を認めた。いくつかの試験ではsubset analysisにて生存期間の有意な延長が示唆されたが、術前放射線治療群でのsurvival advantageが証明されているのはSwedish Rectal Cancer Trial²¹のみである。また、術前放射線治療に関するふたつのmeta-analysisでは、両者とも術前放射線治療により局所再発率の有意な低下がみられ、生存期間の延長に関してはCammaら⁶⁵の報告では術前放射線治療の有用性が示されたが、Colorectal Cancer Collaborative Groupの報告⁶²では有用性は認められなかった。

術前化学放射線療法と術後化学放射線療法との比較試験が3つ行われているが、残念ながら米国の2つの試験では十分な症例集積ができず早期中止となっている。残りの1つであるドイツの試験は間もなく計画された800例以上の症例が集積され、有効性、毒性、肛門温存などの解析が行われる予定である。

これまでの通常の直腸切除術に対する補助療法に比べて、Total Mesorectal Excision (TME)後の補助療法に関しては賛否両論がある。TMEにより局所再発は5%程度に減少したことからTME後の補助療法は不要との主張もあるが、これまでのTMEの試験では、① より局所浸潤が進行した症例が補助療法の臨床試験と比べ除外されていること、② TMEのstudyにおいて補助療法を受けた症例が15-60%程度混在していること、③ いくつかの試験では術死を除外した解析がなされていること、④ 多くのTMEの試験ではT1からT3までの症例が含まれており、T3症例の局所再発率を比較することは困難である、事などより補助療法の有用性の評価には慎重を要する。いずれにせよ、TMEにより手術手技の重要性が欧米でも再認識されている。

日本での標準的補助療法

本邦では1970年代より結腸癌と直腸癌を対象とし、手術単独を対照群とする術後補助化学療法の比較試験が行われてきたが、結腸癌では術後補助化学療法の有用性を示した試験は皆無であり、結腸癌に対しては手術単独を標準的治療とする考え方が主流であった。一方、直腸癌のなかでもp-stage IIIに対しては複数の試験で術後補助化学療法群の有用性が示されている。

梶谷班³¹および大腸癌手術の補助化学療法研究会(腸化研)³³において手術単独群と比較して化学療法群が手術単独群よりも5年生存割合において優れていた。がん集学的治療研究財団の特定研究7(集学・特7)の研究³⁶においても、直腸癌の補助療法群が無増悪生存期間(RFS)において良好であり、特にp-stage IIIで顕著であった。また、東海大腸癌補助化学療法研究会(TAC-CR)³⁷ではUFT単独投与群と手術単独群が比較され5年生存割合においてUFT単独投与群が優っていた。

上記の比較試験の結果からは、直腸癌、特にp-stage IIIに対しては、術後補助化学療法が有用であるとの結果が示されている。しかし、これまでの国内臨床試験では、試験デザイン・管理運営が不十分であること、転移/再発例では有効性が認められていない少量投与法が採用されていたこと、多施設少数症例登録であり施設間差が大きいことなどから、術後補助化学療法が手術単独群と比較して明確に有用であるという結果は得られていないと判断することが妥当と考えられる。

術後補助化学療法の有用性に関して決着をつける目的で1996年より開始されたNSAS CC-01³⁸では、p-stage IIIの大腸癌を対象として手術単独群と経口UFT単独群との比較試験が行われている。現在、症例集積が終了し経

過観察中である。

一方、直腸癌に対する術後放射線療法もしくは化学放射線療法は、手術成績が欧米に比べ良好であり、十分な側方郭清により局所再発率が低いことを理由に十分に検討されていない。

「ME+術前照射 50Gy+経口抗癌剤」と「自律神経温存 D3+術前照射 50Gy+経口抗癌剤」のランダム化比較を行った Nagawa ら²²の報告では、両者の生存率に差は認められなかった。この研究からは、術前照射+経口抗癌剤を行った場合には、ME とで自律神経温存 D3 郭清術にて生存率に差のないことが示唆される。また、術前照射+経口抗癌剤の是非については検討されていない。実際 JCOG 大腸がん外科グループで行ったアンケートの結果でも、進行下部直腸癌 TNM clinical stage II・III の補助放射線治療についての質問に対し、補助放射線治療を行っているのはそれぞれ 4%および 9%にすぎなかった。以上より、我国においては補助放射線療法に関する評価はまだ確立していない。

本邦における補助療法については、補助化学療法および補助放射線療法の双方において、まだ evidence が足りず、標準治療は確立していない

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 手術療法

2.2.1.で述べたように、本邦における、c-stage II・III の下部直腸癌に対する標準手術は自律神経温存 D3 である。しかし、自律神経温存 D3 郭清が ME よりよいとするには、まだ evidence が足りず、有害事象発生率および術後機能としては ME の方がよい可能性がある。一方、欧米における、c-stage II・III の下部直腸癌に対する標準手術は ME である。しかし、側方骨盤リンパ節転移に対しては ME のみでは対処できない。よって、国際的に認められる標準手術は存在せず、両者を比較するのが妥当である。

自律神経温存 D3 郭清のリンパ節郭清範囲として、両側の 262 番(中直腸根リンパ節)、272 番(内腸骨リンパ節)、273 番(総腸骨リンパ節)、282 番(閉鎖リンパ節)の郭清を行うこととした。リンパ節郭清範囲には明快な根拠を示せるデータが存在せず、本邦の大腸癌外科専門医の共通認識を基に設定した。JCOG 大腸がん外科グループアンケート調査で、本試験の対象群に対する側方郭清の範囲に関する質問を行った結果、「両側の 262、272、282、273 番リンパ節を郭清する」との回答が 48%と最多であった。

2.3.2. 神経温存 D3 郭清群での stage migration について。

本試験では、術後病理診断で stage III の場合のみ術後補助化学療法が行われる。その為、神経温存 D3 郭清群では、側方骨盤リンパ節郭清を加えることにより多くのリンパ節転移が発見されるため術後病理で stage III と判定され、神経温存 D3 郭清群でより多く補助化学療法が行われる可能性がある。しかし、1) 国立がんセンター中央病院の 1984~94 年の進行下部直腸癌 446 例にて、側方骨盤リンパ節のみにリンパ節転移が見つかったのは約 2%であること、2) また、神経温存 D3 郭清群により、より正確な staging が行われ、本来補助化学療法が行われるべき患者に正しく補助化学療法が行われることも神経温存 D3 郭清手術のメリットであると考えられることから、たとえ少数例で stage migration が起こったとしても本試験の結果に重大な影響を与えないであろうと考えられる。

2.3.3. 薬剤とレジメン

薬剤および投与方法選択の根拠

欧米では、これまで行われてきた大規模比較試験において、p-stage III に対する「5-FU+LEV (levamisole)」あるいは「5-FU+LV」による術後補助化学療法の有用性が示されている。

NSABP C-04^{50,52}では p-stage II 及び p-stage III の結腸癌患者を対象として「5-FU+LV」、「5-FU+LEV」と「5-FU+LV+LEV 併用」との3群直接比較が行われた。3群間で無再発生存期間(RFS)および生存率を同時比較すると統計的有意差は認められなかったが、「5-FU+LV」と「5-FU+LEV」との2群比較では5年無再発生存期間において「5-FU+LV」が優越性を示し、「5-FU+LV」と「5-FU+LV+LEV」との2群比較では無再発生存期間および生存率の差は認められなかった。また、ドイツで行われた p-stage III の結腸癌を対象として行われた 5FU+LV と 5FU+LEV の比較試験⁶⁶では、5FU+LV が無病生存期間(DFS)および全生存期間(OS)において優越性を示し、また毒性は両者とも同等であった。以上より、「5-FU+LV」は「5-FU+LEV」と同等か、もしくはそれ以上の有効性があることが示唆された。

NCCTG と NCIC は、ハイリスク結腸癌の術後補助療法として投与期間を評価する共同臨床試験を報告した(NCCTG 89-46-51)⁴³。2×2 要因デザインで「5-FU+LEV」もしくは「5-FU+LV+LEV」× 6ヶ月間投与もしくは12ヶ月間投与を比較した結果、「5-FU+LV+LEV」の6ヶ月投与で5年生存割合が最も高かったが、無再発生存期間及び全生存期間にて「5-FU+LEV」・「5-FU+LV+LEV」の12ヶ月投与に比べ有意に優れているという事はなかった。

また、INT-0089⁴²では「5FU+LEV (12ヶ月投与)」と、「monthly 5FU+LV (5日間連続投与/4-5週× 合計6コース)」

「weekly 5FU+LV (〔週1回投与・6週間+2週休薬〕×4コース)」および「5FU+LV+LEV」の4群の比較が行われ、monthly投与とweekly投与では5年無再発生存率および5年生存率で差は認められなかった。加えて、英国で行われている術後補助療法と比較試験であるQuick and Simple and Reliable trial (QUASAR)では、randomizeされていないがweekly群とmonthly群での比較検討が行われ、有効性は同等であったが毒性はmonthly群で強かった。(骨髄抑制、下痢、口内炎、皮膚障害の出現頻度が高かった) これらの結果を受けて、現在行われているNSABP C-06でもweekly法が採用されている。

以上から、「5-FU+LV」は「5FU+LEV」より有効性で同等かそれ以上であること、「5-FU+LV」の6ヶ月投与は、「5-FU+LEV」や「5-FU+LV」の12ヶ月投与に有効性で劣っていないこと、weekly投与(週1回投与・6週間+2週休薬)はmonthly投与(5日間連続投与/4-5週)と同等の有効性を示し毒性が低いことが示唆される。そのため本試験において、「5-FU+LV」のweekly・6ヶ月投与(〔週1回投与・6週間+2週休薬〕×4コース)を採用した。

また、本試験では5-FUを500mg/m²としている。その理由は、5-FU600mg/m²では毒性により1クールを完遂できない症例が少なからず経験されており、そういった場合でも5-FUを500mg/m²に減量することによりfeasibilityが改善している為である。また、NSABP-C06でも同様に5-FU500mg/m²が採用されている。

表6: Intergroup study・NSABP の試験結果。

	accrual	N	Rx	5yOS		5yDFS		
INT-0089 (42)		3759	5-FU+LEV (1year)	63%	p=0.007	56%	NS	
			5-FU+LV (6M)	66%		59%		
			5-FU+LV+LEV(6M)	67%		60%		
			weekly 5-FU+LV (6M)	65%		60%		
Protocol 89-46-51 (43)		220	5-FU+LEV (1year)	68%	p<0.01	63%	NS	
			5-FU+LEV (6M)	60%		58%		
			5-FU+LV+LEV (1year)	63%		57%		
			5-FU+LV+LEV (6M)	70%		63%		
NSABP C-04	1989	1990	719	5-FU+LV(6M)	74%	p=0.07	65%	p=0.04
Dukes' B&C			715	5-FU+LEV(1Y)	70%		60%	
(50,52)			717	5-FU+LV+LEV	73%		64%	
R-02	1987	1992	348	CT(MOF for 5-FU/LV)				
Dukes' B&C			346	CT+RT		p=0.89		p=0.90
(54)			(694)	*locoregional relapse				
				13% vs 8% p=0.02				
				*5-FU/LV vs MOF		p=0.17		p=0.009

2.3.4. 放射線治療

本試験では補助放射線治療を行わない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

直腸癌の主たる再発様式は局所再発、肝再発、肺再発である。再発は生命を奪うのみならず、疼痛などのつらい症状を患者に与える。したがって、全生存期間で差がなくても、無再発生存期間で差があれば、臨床的には意味のある差である。また、局所再発巣、肝再発巣、肺再発巣の根治的切除で得られる5年生存率は、それぞれ31%⁸、38%⁹、41%⁰である。このため、本試験では、再発後には再発巣の根治的切除が試みられる。したがって、無再発生存期間に差があっても、全生存期間に差のないことがありうる。以上のことから、primary endpoint を死亡・再発をイベントとする無再発生存期間とする。

secondary endpoints は、全生存期間、局所無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手

術時間、出血量、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合とする。全生存期間に差があれば、臨床的意味は大きい。局所無再発生存期間は、無再発生存期間と同様の根拠による。有害事象発生割合、術時間、出血量は臨床的に重要なので、無再発生存期間、全生存期間、局所無再発生存期間のいずれにも差がない場合に、治療法選択の根拠になりうる。

全体の有害事象発生割合については NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版—第 2 版⁷¹ および術中・術後合併症規準 JCOG 版にて評価する(付表参照)。

性機能障害、排尿機能障害は患者を一生悩ませる点で、他の一時的な障害に比べ重大である。したがって、これらについては、性機能障害は validation のなされている国際勃起機能スコア⁷²(付表)、排尿機能障害は、自己導尿が必要かどうかの指標となる術後初回退院時の残尿量を用いて別個に評価する。ただし、性機能は男性患者のみで評価を行う。

2.4.2. 患者集積見込み

最近症例登録の終了した NSAS CC-01³⁸ では、42 ヶ月で 610 例が登録された。また、過去に行われた補助療法の臨床試験(表 7)では 2~3 年で約 500~1,300 例の集積が得られており、その当時よりも大腸癌の発生頻度は増加している。

JCOG 大腸がん外科グループで行ったアンケート調査結果、回答のあった 23 施設の合計で年間 211~225 例の症例登録が可能であるとの回答があった。しかし、実際に登録される症例はそれよりも少なくなることが予想されるため、年間約 150 例の集積速度を想定している。

表 7. 直腸癌の国内試験における症例集積速度

報告者	症例数	試験開始	集積期間
梶谷班一次	723	1975 年~	3 年
腸手化一次	563	1982 年~	1 年 10 ヶ月
腸化研	906	1984 年~	1 年 11 ヶ月
腸手化二次	1343	1984 年~	2 年

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

ME は自律神経温存 D3 郭清に比べて、有害事象発生率が低く、手術が容易であるという臨床的有用性の存在する可能性がある。したがって、本試験の主たる研究仮説は「試験治療(ME 単独群)の無再発生存期間が標準治療(神経温存 D3 郭清)群に対して同等(非劣性)であった場合、ME をより有用な治療法と判断する」とする。すなわち、本試験では無再発生存期間をプライマリ・エンドポイントとして ME 群の神経温存 D3 郭清群に対する非劣性を検証する。

予想される結論は以下の 3 つである。

- 1) ME 単独群が自律神経温存 D3 郭清に対し無再発生存期間が劣っていないことが証明され、さらにその優越性が証明されるかその他のエンドポイントで優越性が証明出来た場合には ME をより有用な治療法と判断する。
- 2) ME 単独群が自律神経温存 D3 郭清に対して無再発生存期間において劣っている事が証明され、自律神経温存 D3 郭清が有用な治療法であると判断する。
- 3) ME 単独群が神経温存 D3 郭清群に対して無再発生存期間が劣っていないことが証明されたが、その他のエンドポイントで優越性が証明されず、神経温存 D3 郭清群が有用な治療法であると判断する。

その他のエンドポイントとは有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術時間、出血量、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合である。

自律神経温存 D3 郭清の治療成績は、p-stage II・p-stage III に直腸癌に対して 5 年生存割合でそれぞれ、78%、71%である(7)。p-stage II と III の患者数の比は、2002 年版の大腸癌全国登録⁴では、264:270=1:1.02 であり、この比を 1:1 と近似して当てはめると、p-stage II・III の 5 年生存割合は 74.5%である。

本試験での primary endpoint は死亡・再発をイベントに含む無再発生存期間であり、全生存期間より下回ることが予想されるために、神経温存 D3 郭清の 5 年無再発生存割合を 70%と推定する。本邦における神経温存 D3 郭清の 5 年無再発生存割合の報告は、直腸癌以外の死亡を除外した無再発生存期間が用いられている事より、本試験では症例数算定の用いることができない。よって、より信頼性の高い生存割合から無再発生存割合を推定した。

平成 13 年度第 2 回 JCOG 大腸がん外科グループ班会議にて、「無再発生存率で何%以下の差なら ME をとるか?」との質問を行い、5%:(9 名)、7.5%:(18 名)、10%:(0 名)との回答を得た。従って、本試験では 5 年無再発生存割合として ME 単独群が神経温存 D3 郭清群に対して 8%以上劣っていないことを期待することとし、両群の 5 年無

再発生存の真の差が5年生無再発生存割合で8%に相当する差より小さければ、ME 単独群が神経温存 D3 郭清群に対して非劣性であると判断する。

以上のパラメータを用いて後述(「13-3 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、また IRB 承認に時間がかかることも考慮し、登録期間5年、追跡期間5年として、両群計600例を登録予定登録数とした。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録症例の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) NO/N1~2(TNM):

p-stage(大腸癌取り扱い規約:第6版)は最も強い予後因子であり、2002年版の大腸癌全国登録によると、p-stage II, III の治癒切除(根治度 A)例の術後5年生存率は、それぞれ79.8%、64.7%であった。p-stage は登録時には不明であるため、TNM 分類による c-stage を代理として用いる。本試験の対象(T2-3)では NO が c-stage I、N1~2 が c-stage III に相当する。

3) 性

生存に関する予後因子ではないが、合併症頻度に関しては、男女差が大きく、また、性機能に関する評価は男性のみでしかできない。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

我国での、明らかな側方骨盤リンパ節転移を有しない c-stage II・III 下部直腸癌患者に対する標準治療法は、神経温存 D3 郭清手術であり、術後に p-stage III であった場合は補助化学療法が行われる。

したがって、ME 単独に割り当てられた患者では、側方骨盤リンパ節の郭清が行われない為に再発が増加し、無再発生存割合が低下する可能性がある。これに対しては、定期的な経過観察により再発を発見次第治療することで再発による不利益を最小限にするよう努力する。一方、自律神経温存 D3 郭清では、ME 単独に比べ有害事象の発生が高くなる可能性がある。

また、p-stage III 患者に対し、国際標準とされる静注化学療法が行われるが、これは我国で多く行われている経口化学療法に比べ有害事象を多く発生させる可能性がある。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5.患者選択規準」、「7.治療計画と治療変更規準」、「7.5.併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

排尿機能障害・性機能障害の点では、ME のほうが本邦で開発された自律神経温存 D3 郭清手術より優れている可能性がある。しかし ME は局所制御および生存率の改善効果の点で自律神経温存 D3 郭清手術に劣る可能性がある。

いずれの術式が c-stage II・III の下部直腸癌の optimal surgery なのかについて、ランダム化比較試験で評価することは今後の直腸癌治療成績の向上のためには避けて通ることはできない。また、Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery²⁴に於いても、臨床的に側方骨盤リンパ節転移が疑われない場合に側方郭清を recommend する証拠は不十分であるとされているが、その効果について臨床試験で評価がなされるべきであるとの認識が示されている。

自律神経温存 D3 郭清手術は国外では行われてはおらず、本研究は本邦でのみ実施可能であるため、本試験は海

外からも注目されている。

補助療法については、直腸癌の更なる治療成績の向上のために、本邦においても欧米同様に研究が押し進められなければならないが、補助療法の是非については、標準手術を確立した上でさらに検討すべき課題である。

本研究による期待される成果としてはつぎのことがあげられる。

- 1) 進行下部直腸癌の標準外科治療が確立し、evidence-based medicine の実践が可能になり、下部直腸癌患者の利益につながる。
- 2) 上記二つの術式の遠隔治療成績および機能障害の実態が明らかになり、患者が術式を選択する際の重要な基礎データとなる。

2.7. 手術手技の品質管理

本試験では、術野・切除標本の写真による「16.1.手術の妥当性に関する中央判定」と、さらに手術ビデオを用いた「16.3 ビデオによる手術術式の検討」にて、手術手技の品質管理を行う。

2.8. 附随研究

付随研究は現時点では計画されていない。

3. 薬剤情報

以下に本試験で使用する薬剤の概略を記載した。詳細は本試験計画書に添付した薬剤添付文書を参照のこと。最新版は「医薬品情報ホームページ(<http://www.pharmasys.gr.jp>)で参照できる。

3.1. Fluorouracil (5-FU): フルオロウラシル

商品名: 5-FU(協和)、剤形・用量: 注 5mL 中 250mg(pH8.5)

特徴・作用機序:

5-FU の抗腫瘍効果は主として DNA の合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた 5-FU がウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じる F-deoxy UMP がチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMP と拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNA の合成が阻害されると考えられている。

他方、5-FU はウラシルと同じく RNA にも組み込まれて F-RNA を生成することや、リボゾーム RNA の形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

適応

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

主な薬物動態

代謝(参考:米国での試験成績)

癌患者に 5-FU- $2-^{14}C$ 15mg/kg を静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後 45 分以内では未変化体の比率が 91.5%と高かったが、経時的に α -fluoro- β -ureidopropionic acid 及び尿素の比率が増加した。

排泄(参考:米国での試験成績)

癌患者に 5-FU- $2-^{14}C$ 15mg/kg を静脈内投与後 24 時間以内に放射能は呼気中に CO_2 として 57%、尿中に 18%排泄された。

主な薬物有害反応

食欲不振 295 件(15.2%)、下痢・軟便 239 件(12.3%)、全身けん怠感 172 件(8.9%)、悪心・嘔吐 159 件(8.2%)、白血球減少 153 件(7.9%)、口内炎 129 件(6.7%)、色素沈着 92 件(4.8%)、脱毛 74 件(3.8%)等であった。

その他の薬物有害反応

消化器:5%以上:食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、0.1~5%未満:味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血、0.1%未満:便秘、頻度不明:口角炎、舌炎、胸やけ

肝臓:0.1%未満:肝障害、

腎臓:0.1~5%未満:蛋白尿、頻度不明:BUN 上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
精神神経系:5%以上:けん怠感、頻度不明:めまい、末梢神経障害(しびれ、知覚異常等)

皮膚:0.1~5%未満:色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、そう痒感、紅潮、頻度不明:爪の異常、光線過敏症

過敏症:0.1~5%未満:発疹

循環器:頻度不明:心電図異常(ST 上昇、T 逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶

眼:頻度不明:流涙、結膜炎

動脈内投与時:頻度不明:カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成

その他:0.1~5%未満:発熱、頭痛、頻度不明:糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

1. 激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
2. 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3. 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髓機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
4. ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5. 白質脳症(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語

障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

6. うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
7. 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトレキサート等)との併用時には特に注意すること。
8. 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
9. 消化管潰瘍、重症な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10. 肝動脈内投与において、肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。なお、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11. 手足症候群(手掌・足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
12. 嗅覚障害(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
13. 類薬(テガフル製剤)で劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、急性肺炎、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

禁忌

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者

主な相互作用

併用禁忌:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)

併用注意:

フェニトイン

構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。

ワルファリンカリウム

ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。

他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射

骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。

3.2. Levofolinate Calcium (I-LV):レボホリナートカルシウム

商品名:アインボリン(日本ワイズレダリー、塩野義)、剤形・用量:注 25mg

特徴・作用機序:

レボホリナートは、Biochemical Modulation によりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン酸(FdUMP)が、チミジル酸合成酵素(thymidylate synthase: TS)と結合し、TS 活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制し DNA 合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10 メチレンテトラヒドロ葉酸(5,10-CH₂-THF)となる。この5,10-CH₂-THF は FdUMP、TS と強固な三元複合体(ternary complex)を形成し、TS の解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

適応

胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

主な薬物動態

・ 代謝

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物として S-methyl tetrahydrofolate (S-5-CH₃-THF) が検出されている。S-5-CH₃-THF の Cmax 及び AUC は、2 時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

・ 排泄

健康成人にレボホリナート 125mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいは S-5-CH₃-THF として尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与 24 時間後で投与量の 46.4%、31.8%である。

主な薬物有害反応

本療法の副作用集計対象となった 336 例中、297 例 (88.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 160 例 (47.6%)、食欲不振 160 例 (47.6%)、悪心・嘔吐 155 例 (46.1%)、口内炎 69 例 (20.5%)、発熱 64 例 (19.0%) であった。このうちグレード 3^{注2)}以上の副作用は、下痢 47 例 (14.0%)、食欲不振 45 例 (13.4%)、悪心・嘔吐 27 例 (8.0%)、発熱 5 例 (1.5%)、口内炎 3 例 (0.9%) であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少 204 例 / 336 例 (60.7%)、色素減少 136 例 / 336 例 (40.5%)、総蛋白低下 48 例 / 332 例 (14.5%)、血小板減少 46 例 / 336 例 (13.7%) であった。このうちグレード 3^{注2)}以上の臨床検査値異常例は、白血球減少 59 例 (17.6%)、色素減少 30 例 (8.9%)、血小板減少 8 例 (2.4%) であった。

その他の薬物有害反応

消化器: 5%以上: 食欲不振、悪心・嘔吐、0.1～5%未満: 味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、頻度不明: 下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感

肝臓: 5%以上: AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、0.1～5%未満: ALP 上昇、LDH 上昇

腎臓: 0.1～5%未満: BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、頻度不明: クレアチニンクリアランス低下、血尿

精神神経系: 0.1～5%未満: しびれ、頻度不明: めまい、末梢神経障害

皮膚: 5%以上: 色素沈着、脱毛、0.1～5%未満: 落屑、紅斑、表皮剥離、角化、頻度不明: 糜爛、水疱、浮腫、紅潮、そう痒感、爪の異常、光線過敏症

過敏症: 0.1～5%未満: 発疹

循環器: 頻度不明: 心電図異常 (ST 上昇、T 逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶

眼: 0.1～5%未満: 流涙、眼充血、眼脂、頻度不明: 結膜炎

その他: 5%以上: 発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症、0.1～5%未満: けん怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、頻度不明: 頭痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、耐糖能異常、白血球増多、CRP 上昇、嗅覚障害

重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

1. 激しい下痢: 5%以上

激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

2. 重篤な腸炎: 頻度不明

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 骨髄抑制: 頻度不明

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

4. *ショック、アナフィラキシー様症状 : いずれも頻度不明

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. *白質脳症、精神・神経障害 : いずれも頻度不明

白質脳症 (初期症状: 歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があ

らわれた場合には投与を中止すること。

6. **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症** :いずれも頻度不明
うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
7. ***肝機能障害、黄疸** :いずれも頻度不明
AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
8. **急性腎不全** :頻度不明
急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9. **間質性肺炎** :頻度不明
間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
10. **消化管潰瘍、重篤な口内炎**
消化管潰瘍(頻度不明)、重篤な口内炎(0.1~5%未満)
消化管潰瘍、重篤な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11. **手足症候群** :頻度不明
手足症候群(手掌、足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12. **播種性血管内凝固症候群(DIC)** :頻度不明
播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13. ***劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性膵炎、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、溶血性貧血** :いずれも頻度不明
フルオロウラシルの類似化合物(テガフル等)で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性膵炎、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

禁忌

1. **重篤な骨髄抑制のある患者**
[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
2. **下痢のある患者**
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。]
3. **重篤な感染症を合併している患者**
[骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]
4. **多量の腹水、胸水のある患者**
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
5. **重篤な心疾患又はその既往歴のある患者**
[症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。]
6. **全身状態が悪化している患者**
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
7. **テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者**
[「相互作用」の項参照]主な相互作用

併用禁忌:

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)

早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフー

ル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。

ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

併用注意:

フェニトイン

構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。

機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。

ワルファリンカリウム

フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。

機序は不明である。

他の化学療法、放射線治療

血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。副作用が相互に増強される。

4. 本試験で用いる規準・定義

本プロトコールでの表記は、臨床病期分類は TNM 分類第 5 版(UICC, 1997 年版)⁷⁴、根治度分類、切除標本の扱い方、組織学的病期分類は大腸癌取り扱い規約第 6 版⁷⁵に従う。TNM 分類と大腸癌取り扱い規約の対応関係を 4.2.3. に示す。

4.1. 解剖学的事項

4.1.1. 直腸・肛門の区分

(1) 直腸(R)

解剖学的には腸間膜を失った第 2 仙椎下縁の高さ以下であるが、外科的には直腸 S 状部を含み岬角の高さより恥骨直腸筋附着部上縁までとする。

(i) 直腸 S 状部(Rs)

岬角の高さより第 2 仙椎上縁の高さまで

(ii) 上部直腸(Ra)

第 2 仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで

(iii) 下部直腸(Rb)

腹膜反転部より恥骨直腸筋附着部上縁まで

注: 腹膜反転部は、直腸内腔ではほぼ Kohlrusch 皺襞(middle Houston valve)の位置に相当する。

(2) 肛門管(P)

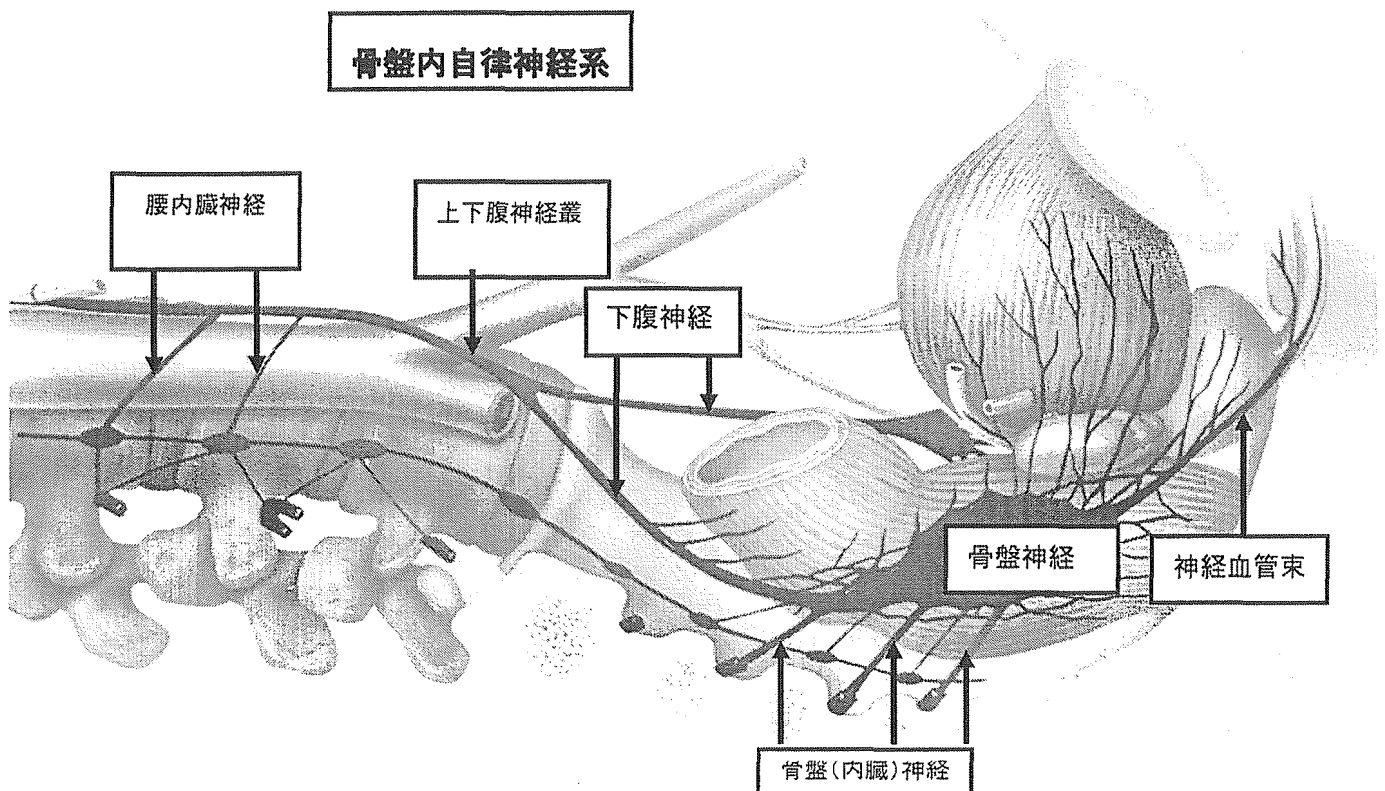
恥骨直腸筋附着部上縁より肛門縁までの管状部をいう。

4.1.2. mesorectum の定義

mesorectum の定義は Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery²⁴に従う。すなわち、mesorectum は直腸を全周性に取り囲むリンパ管、血管、脂肪組織、神経組織からなるもので、上直腸動脈が左右に分岐する岬角の高さから Waldeyer の筋膜の高さまでのものをいう。

4.1.3. 骨盤内自律神経系の解剖

図 1: 骨盤内自律神経系の解剖。(文献 7 より引用)



4.2. 病期分類

4.2.1. 臨床病期分類(TNM 分類)

T-原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌 (carcinoma in situ) : 上皮内腫瘍または粘膜固有層に浸潤

T1 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3 固有筋層を越え、漿膜下層または腹膜被膜のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤する腫瘍

T4 直接他臓器、または他組織に浸潤する腫瘍、および/または臓側腹膜を貫通する腫瘍

N-所属リンパ節

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節転移なし

N1 1~3 個の所属リンパ節

N2 4 個以上の所属リンパ節

M-遠隔転移

MX 遠隔転移の評価が不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

病期分類

病期	T-原発腫瘍	N-所属リンパ節	M-遠隔転移
0期	Tis	N0	M0
I期	T1 T2	N0	M0
II期	T3 T4	N0	M0
III期	Tに関係なく	N1 N2	M0
IV期	T, Nに関係なく		M1

pTNM 病理学的分類

pT, pN, pM 各分類は T, N, M、各分類に準じる。

pN0 と判定するには、通常の所属リンパ節郭清では、12 個以上のリンパ節を組織学的に検索する。

4.2.2. 組織学的病期分類

腫瘍の壁深達度:

1. 漿膜を有する部位:

m : 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない。

sm : 癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない。

mp : 癌が固有筋層にとどまり、それを越えていない。

ss : 癌が固有筋層を越えているが、漿膜表面にでていない。

se : 癌が漿膜表面に露出している。

si : 癌が直接他臓器に浸潤している。

2. 漿膜を有しない部位:

m, sm, mp は①と同じ。

a₁ : 癌が固有筋層を越えているが、さらに深くは浸潤していない。a₂ : 癌が筋層を越えてさらに深く浸潤しているが、他臓器に浸潤していない。

ai : 癌が直接他臓器に浸潤している。

リンパ節転移

- n(-):リンパ節転移を認めない。
- n₁(-):第1群リンパ節に転移を認めない。 n₁(+):第1群リンパ節に転移を認める。
- n₂(-):第2群リンパ節に転移を認めない。 n₂(+):第2群リンパ節に転移を認める。
- n₃(-):第3群リンパ節に転移を認めない。 n₃(+):第3群リンパ節に転移を認める。
- n₄(-):第4群リンパ節に転移を認めない。 n₄(+):第4群リンパ節に転移を認める。

腹膜播種性転移:

- P₀:播種性腹膜転移を認めない。
- P₁:近接腹膜にのみ播種性転移を認める(合併切除可能なもの)。
- P₂:遠隔腹膜に少数の転移を認める(卵巣にのみ転移が存在する場合にはP₂とする)。
- P₃:遠隔腹膜に多数の転移を認める。

肝転移

- H₀:肝転移を認めない。
- H₁:一葉にのみ転移を認める。
- H₂:両葉に少数散在性(4個以内)に転移を認める。
- H₃:両葉にわたり多数散在性(5個以上)に転移を認める。

肝以外の遠隔他臓器転移

- M(-):遠隔他臓器転移が認められないもの。
- M(+):遠隔他臓器転移が認められるもの。

stage	壁深達度	リンパ節転移	腹膜転移	肝転移	腹膜外遠隔転移 他臓器転移
0	m	n (-)	P ₀	H ₀	M (-)
I	sm,mp	n (-)	P ₀	H ₀	M (-)
II	ss,se,a1,a2	n (-)	P ₀	H ₀	M (-)
III	a	n ₁ (+)	P ₀	H ₀	M (-)
	b	壁深達に 関係なく	n ₂ (+), n ₃ (+)	P ₀	H ₀
IV		n ₄ (+)	P ₁ 以上	H ₁ 以上	M (+)

4.2.3. 手術の根治度の判定(肉眼的)

肝転移、肝以外の遠隔他臓器転移、腹膜播種性転移がなく、さらに切除断端および剥離面における癌浸潤もなく、n-numberより大または同等の場合を根治度A(cur A)とする。P₀であってもp(+)(細胞学的あるいは組織学的に腹膜播種性転移があることが確認された場合)根治度B(cur B)に入れる。

リンパ節郭清の程度による大腸切除の分類

大腸切除術をリンパ節郭清の程度(dissection=D)により次の4種に分類する。

- D0:第一群のリンパ切郭清を行わないか、またはその郭清の不完全な大腸切除術、あるいは単に主腫瘍のみを切除したもの
- D1:第1群リンパ節のみの郭清を伴う大腸切除を行ったもの
- D2:第1群および第2群リンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの
- D3:第1群、第2群および第3群のリンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの

切除断端における癌浸潤の有無の判定

- OW:近位(口側)断端
- AW:遠位(肛門側)断端
- EW:垂直(剥離)断端

表8:手術の肉眼的根治度判定。

根治度	手術内容					
	M	P	H	D,N(+)	EW	OW,AW
根治度 A	M(-)	P ₀	H ₀	D ≥ N	(-)	(-)
根治度 B	M(+) 切除遺残なし	P _{1,2} 切除遺残なし	H _{1,2} 切除遺残なし	D < N で遺残なし	(+) でも遺残なし	(+) でも遺残なし
根治度 C	M(+) 切除遺残あり	P ₃ (+)切除遺残あり	H ₃ (+)切除遺残あり	D < N で遺残あり	(+) でも遺残あり	(+) でも遺残あり

4.2.4. TNM 分類と大腸癌取り扱い規約第 6 版の対応関係

TNM 分類と大腸癌取り扱い規約第 6 版の対応関係を以下に示す。

pTis⇒m

pT1⇒m

pT2⇒mp

pT3⇒a1, a2, ss

pT4⇒ai, si, se

pN0⇒n(-)

pN1⇒n1(+) and/or n2(+) and/or n3(+)で転移個数が 1~3 個

pN2⇒n1(+) and/or n2(+) and/or n3(+)で転移個数が 4 個以上

M0⇒H0 and P0 and M(-)

M1⇒H1~3 or P(+) or M(+)

TNM JSCCR

stage 0⇒stage 0

stage I⇒stage I

stage II⇒stage II or stage IIIa(ai/siN0)

stage III⇒stage IIIa (N1) or stage IIIb (N2 or N3)

stage IV⇒stage IV

4.3. 直腸癌手術法の分類

本プロトコルで用いられる手術法を以下のように分類する。

mesorectal excision (ME)

直視下に鋭的に(主に電気メスを用いて)mesorectum を全周性に完全に切除する方法。正確に mesorectum 沿いの切除が行われるため、骨盤自律神経系の損傷はほとんどない。郭清範囲は図 2 の LD1 に相当する。

total mesorectal excision (TME)

上記 ME と同じ方法で mesorectum を全切除する術式。Rb 上部、Ra や Rs の癌に対して本術式を用いると、mesorectum のなくなった直腸筋層が長く残され、虚血に陥り、縫合不全が高率に発生する。Heald が最初に報告した方法であるが、縫合不全率が高いため、Heald 自身も行わなくなっている。ただし、Rb 下部の直腸癌に対し上記の ME を行おうとすると、TME になる。この場合は、残存直腸壁の虚血の問題はなく、縫合不全は起こらない。

骨盤自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清(自律神経温存 D3 郭清)

上記の ME の後に、自律神経を温存しつつ(テーピングするとよい)、273, 272, 282, 262 番リンパ節を完全に郭清(切除)する。骨盤内自律神経系は直腸枝以外完全に温存する。郭清範囲は図 2 の LD3 までに相当する。

図 2: 直腸癌に対するリンパ節郭清範囲の分類。⁷

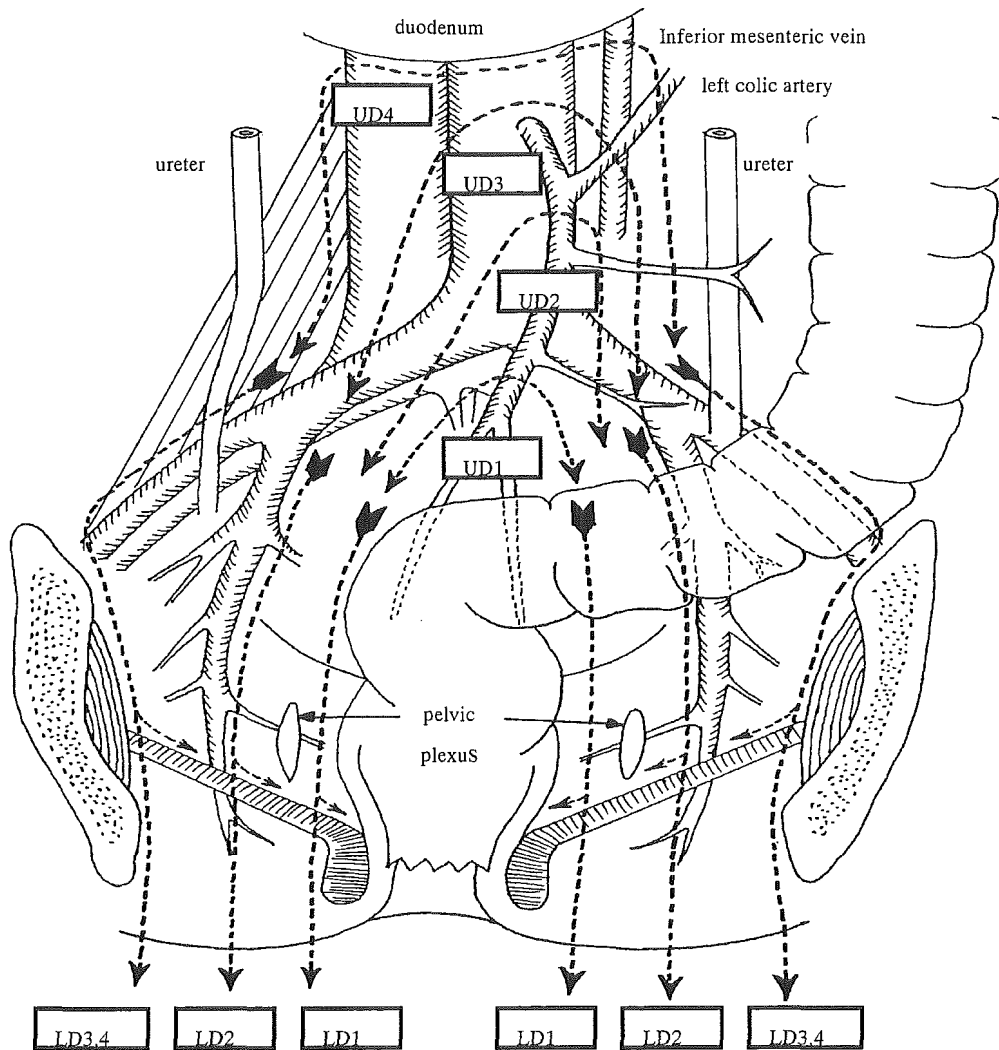
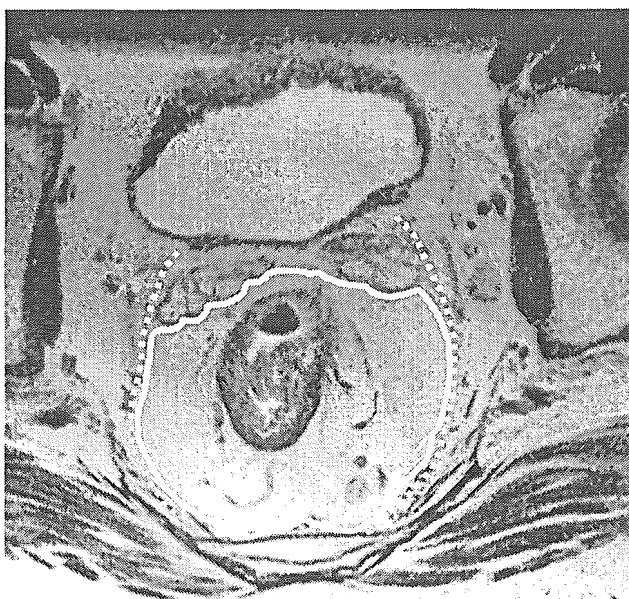
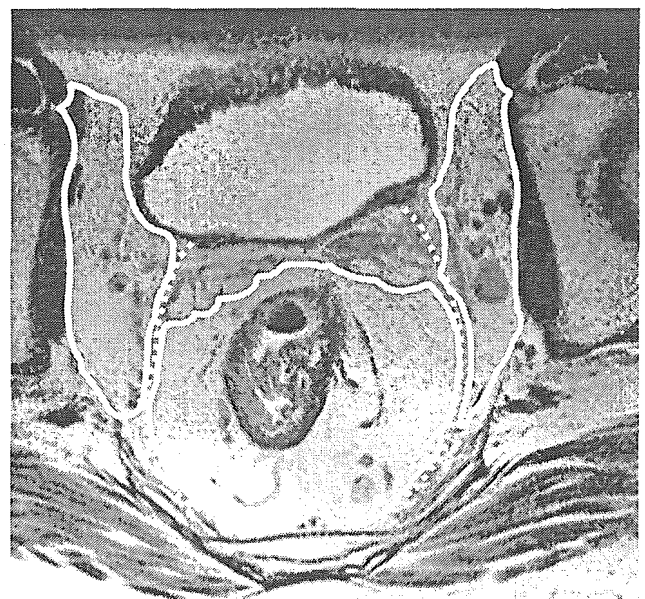


図 3. mesorectal excision (ME), 骨盤自律神経温存 D3(自律神経温存 D3 郭清), 骨盤自律神経非温存 D3 の比較. 男性の精嚢レベルの MRI 横断像. 実線が切除範囲. 破線は骨盤自律神経の位置.



ME



自律神経温存D3郭清

5. 患者選択規準

手術を開始し、mesorectal excision (ME) 終了後、電話による術中登録を行う。以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当していない患者を登録適格例とする。

臨床病期分類は TNM 分類第 5 版 (UICC 1997 年版)、根治度分類は大腸癌取扱い規約第 6 版に従う。

5.1. 適格規準(組み入れ規準)

術前の確認項目

- 1) 直腸原発腫瘍の生検にて、組織学的に直腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)が証明されている。
- 2) 術前所見で臨床病期がⅡ期またはⅢ期(anyT, N0-N2, M0)である。
注) 壁深達度は、経直腸超音波または MRI による結果と、直腸指診の結果から総合的に評価する。リンパ節転移については、slice 幅 5mm 以下の術前 CT または MRI の結果で評価する。CT は可能な限りヘリカル CT を行う。
- 3) 術前画像診断・触診所見で、以下のすべてを満たす。
 - i) 腫瘍の主占居部位が Rs, Ra, Rb, P のいずれかである。
 - ii) 腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。
 - iii) slice 幅 5mm 以下の術前 CT で mesorectum の外に転移の疑われる短径 10mm 以上の腫大結節がない。
 - iv) slice 幅 5mm 以下の術前 CT で mesorectum 外の臓器への直接浸潤がない。
- 4) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 5) PS (ECOG): 0, 1 のいずれかである。
- 6) 他のがん種に対する治療も含めて、化学療法、直腸切除術(ただし局所切除を除く)、骨盤リンパ節郭清、骨盤放射線照射のいずれの既往もない。
- 7) 下記の検査所見を総て満たす。(登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 2 週間前の同一曜日可)
 - i) 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ii) 血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dl}$
- 8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

術中の確認項目

- 9) mesorectal excision (ME) が終了している。
- 10) 術中視触診所見で、以下のすべてを満たす
 - i) 腫瘍の主占居部位が Rs, Ra, Rb, P のいずれかである。
 - ii) 腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。
- 11) ME 終了後の術中視触診所見より mesorectal excision (ME) のみにて肉眼的根治度 A (Cur A) の切除が可能であると推定される。すなわち以下のすべてを認めない。
 - i) 遠隔他臓器転移
 - ii) 腹膜播種性転移
 - iii) mesorectum の外にリンパ節転移を疑わせる硬く腫大した結節
 - iv) 直腸切断断端で、口側・肛門側・剥離面切除断端に肉眼的な癌浸潤

5.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複癌(同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない)。
- 2) 妊娠中・妊娠の可能性ある・授乳中の女性。
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 5) 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往もしくは不安定狭心症を有している。
- 6) 高度肺気腫、肺線維症を有している。
- 7) その他、担当医が本試験の登録が不相当と判断した症例である。

6. 登録・割付

6.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が適格規準のうち術前確認項目をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し手術を開始する。mesorectal excision (ME) が終了した後に適格規準の術中確認項目をすべて満たすことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡する。データセンターで適格性が確認された後に登録番号が発行され、登録番号の通知をもって登録とする。登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。

6.2. 登録に際しての注意事項

- ・ 神経温存 D3 郭清開始後の登録は例外なく許容されない。
- ・ 登録を行った後、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに FAX 送付する。
- ・ 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ・ 一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ・ 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL:03-3542-3373

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

藤田 伸、赤須 孝之

国立がんセンター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(藤田[内線:2284、PHS:7089] 赤須[内線:2314、PHS:7003])

FAX:03-3542-3815

E-mail: 藤田: sfujita@ncc.go.jp 赤須: takasu@ncc.go.jp

6.3. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群は術中にデータセンターでランダムに割りつけられる。ランダム割り付けに際しては、①施設、②術中所見でのリンパ節転移の有無(N0/N1~2)、③性(男/女)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1. プロトコール治療

進行下部直腸癌の手術療法として、A 群:ME+自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清術(以下、**神経温存 D3 郭清群**)と B 群:mesorectal excision 単独(以下、**ME 単独群**)をランダム化比較する。

術後病理所見にて p-stageIII (大腸がん取り扱い規約:第 6 版)と判断された患者に対しては、術後補助化学療法として 5-FU+LV 療法を行う。

7.2. プロトコール治療中止・完了規準

手術療法完了の定義。

- ・ 「ME 単独群」では ME が完了し、術後に病理診断が判明した時点で手術療法完了とする。
- ・ 「神経温存 D3 郭清群」では ME 後に自律神経温存 D3 郭清が完了し、術後に病理診断が判明した時点で、手術療法完了とする。

7.2.1. プロトコール治療完了の定義

- ・ p-stageII の患者に於いては、手術療法完了の場合にプロトコール治療完了とする。
- ・ p-stageIII の患者に於いては手術療法完了後、3 コースの術後補助化学療法が終了した場合にプロトコール治療完了とする。
- ・ p-stageII の場合は術後病理診断判明日を、p-stageIII の場合は最終コースの day56 をプロトコール治療終了日とする。

7.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- ① 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断
 - i) 術後病理診断にて組織学的根治度 A (CurA)が達成されなかった場合。
 - ii) 術後補助化学療法中に再発が認められた場合。
- ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - i) 術後補助化学療法開始規準を満たさず、術後 9 週間以内に術後補助化学療法が開始できなかった場合。
 - ii) 投与可能条件を満たさず投与予定日より 15 日以内に投与できなかった場合
 - iii) 減量規準により-1 レベルに減量後、更に減量が必要となった場合。
 - iv) Grade4 の非血液毒性が認められた場合
(非血液毒性:NCI-CTC ver2.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - v) 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が、プロトコール治療中止が必要と判断した場合
- ③ 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。
- ④ 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
本人や家人の転居等、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- ⑤ プロトコール治療中の死亡
他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- ⑥ その他、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール中止日は⑤の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.3. 手術療法(「神経温存 D3 郭清」・「ME 単独」)

7.3.1. 共通部分(登録前)

mesorectal excision (ME)²⁴を行う。

- ・ 腫瘍下縁から肛門側 4 cm 以上の mesorectum を全周にわたり完全に切除する。
 - ・ 腫瘍下縁から肛門管上縁までの距離が 4 cm 未満の場合には、mesorectum に関しては total mesorectal excision (TME)とする。
 - ・ mesorectum の切除は直視下の鋭的切除とし、用手鈍的剥離を行ってはならない。
 - ・ 腹膜外で mesorectum を越えた切除を行ってはならない。
- ・ 腸管は腫瘍下縁から 2 cm 以上切除する。ただし、腫瘍下縁から肛門管上縁までの距離が 2 cm 未満の場合には、肛門側腸管の切除は 1 cm まででもよい。
- ・ 骨盤内自律神経系(両側腰内臓神経、上下腹神経叢、両側下腹神経、両側骨盤神経叢、両側神経血管束)は完全に温存する。
- ・ 上方リンパ節郭清は D3 まで行うすなわち、241-t、251、252、253 番のリンパ節郭清を行う。下腸間膜動脈は原則として根部近傍で結紮切離する。しかし、再建結腸に血流障害のおそれがある場合には、左結腸動脈を温存してもよい。

7.3.2. A 群:神経温存 D3 郭清群

「神経温存 D3 郭清群」に割り付けられた場合、自律神経温存 D3 郭清を追加する。

- ・ 骨盤内自律神経系を完全に温存しつつ、両側の D3 リンパ節郭清を行う。
 - ・ 神経を損傷しない範囲で 273、272、262、282 番リンパ節の郭清を完全に行う。
 - ・ リンパ節・リンパ管・脂肪組織の動静脈・神経・骨盤壁からの剥離は、電気メス・鉗等で鋭的に行う。
- ・ 神経温存 D3 郭清完了後に、切除範囲判定のための写真撮影を行う。撮影部位は「7.2.4 リンパ節郭清終了後の写真撮影」に従い、最低 7 枚撮影する。リンパ節郭清範囲および自律神経温存 D3 郭清後の術中写真を図 5 に示す。
- ・ 写真撮影終了後、術者が最適と判断する外科的再建術式を行い手術を終了する。

各リンパ節の郭清範囲を以下のように規定する。

①273 番リンパ節

総腸骨動静脈の腹側面および内側面を露出するように郭清する。背側面および外側面は露出しなくてよい。

②272 番リンパ節

内腸骨動静脈の腹側面、内側面、および外側面を露出するように郭清する。背側面は露出しなくてよい。内腸骨動静脈からの分枝は、閉鎖動静脈を除いて、原則として温存する。

③262 番リンパ節

内腸骨動静脈内側面および腹側面の剥離を尾側に進め、下膀胱動静脈の腹側面および内側面を露出するように郭清する。その過程で、中直腸動静脈根部が現れたら、これらを根部で結紮切離する。郭清の外側縁は下膀胱動静脈内側縁とする。同内側縁は骨盤神経叢外側縁とする。同腹側縁は下膀胱動静脈と骨盤神経叢の密接する部分とする。同尾側縁は下膀胱動静脈と骨盤神経叢の密接する部分とする。郭清にあたっては骨盤神経叢を損傷しないように注意する。

④282 番リンパ節

郭清の頭側縁は内外腸骨動静脈分岐部とし、同分岐部を露出するように郭清する。

郭清の外側縁は外腸骨動静脈の内側面および骨盤壁とする。郭清の腹側縁は膀胱および骨盤壁とする。郭清の背側縁は内腸骨動静脈およびその分枝、および仙骨神経叢、骨盤壁、の腹側面とする。郭清の内側縁は内腸骨動静脈およびその分枝の外側面とする。これらの内側面・腹側面・背側面・内側面を露出するように郭清する。閉鎖神経は露出し温存する。閉鎖動静脈は閉鎖リンパ節とともに切除する。

なお、自律神経温存 D3 郭清中に転移陽性と疑われるリンパ節を認めたときには、同側の内腸骨血管合併切除を行う。

7.3.3. B 群:ME 単独群