

20030429

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森谷 亘皓

平成16 (2004) 年 4月

目 次

I. 総括研究報告

- 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の研究 ----- 1
森谷 亘皓

II. 分担研究報告

1. 大腸癌肝転移切除後の予後的肝動注の有用性に関する研究 ----- 4
近藤 征文
2. 大腸癌手術例に対する経口UFT+LV錠の使用に関する研究 ----- 5
池田 栄一
3. 再発大腸癌に対する外科療法の効果と限界 ----- 7
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療法に関する研究 ----- 9
澤田 俊夫
5. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法に関する研究 ----- 10
齋藤 典男
6. 大腸癌術後肺転移再発に関する研究 ----- 13
武藤 徹一郎
7. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の研究 ----- 15
加藤 知行
8. NKT細胞を介したマウス肝細胞癌肺転移モデルの免疫治療に関する研究 ----- 23
村田 幸平
9. 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 ----- 24
三嶋 秀行
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 ----- 26
岡村 健
11. JCOG0205MF臨床試験におけるUFT/LV併用療法での肝機能障害の検討 ----- 27
島田 安博

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 29

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 35

「JCOG-0205-MFプロトコール（2003年10月27日改訂第3版）」

「別刷」

総括報告書

「再発高危険群大腸がんに対する術後補助療法の研究」

主任研究者 森谷亘皓 国立がんセンター中央病院 手術部長

研究要旨 Stage III大腸がんに対する術後補助化学療法の臨床的有用性の検証を目的として、5FU+アイソボリン（静注群）対 UFT+ロイコボリン（経口群）の無作為化比較試験であるJCOG0205MFの症例登録を平成15年2月17日より開始した。平成16年3月22日時点で251例の適格症例が集積され、報告されるCRF内容も質が高い。引き続き可及的速やかな適格症例の登録により、国内における大腸がん術後補助療法の臨床的意義を明確にする試験成績を得ることを目標としている。

分担研究者の氏名・所属機関名及び職名：

近藤征文・札幌厚生病院 副院長、
池田栄一・山形県立中央病院 副院長、
固武健二郎・栃木県立がんセンター 手術部長、
澤田俊夫・群馬県立がんセンター 副院長、
武藤徹一郎・癌研究会付属病院 院長、
加藤知行・愛知県がんセンター 院長、
三嶋秀行・国立病院大阪医療センター 外科医長、
村田幸平・大阪府立成人病センター 外科医長、
岡村 健・国立病院九州がんセンター 診療部長、
斉藤典男・国立がんセンター東病院 手術部長、
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

A. 研究目的

Stage III大腸がんに対する標準的術後補助療法を確立するため、国際的標準治療5FU+アイソボリン静注併用群 対 試験治療UFT/ロイコボリン（LV）経口併用群の無作為化比較試験を実施し、臨床的有用性を検証する。静注療法の術後補助療法としての安全性、実施可能性を含めた臨床的妥当性を確認するとともに、経口抗がん剤による治療法が臨床的に同等の有用性を示すかを非劣性デザインにて検証する。本研究過程において国内における研究者主導の大腸がん臨床試験グループを組織化し、重要な臨床的仮説に回答するための臨床試験を継続的に実施できるよう環境整備を行う。

B. 研究方法

本研究班の研究計画書としてJCOG0205MFを作成した。Stage III大腸がん術後患者を対象とし、リンパ節転移数（3個以下/4個以上）、腫瘍占拠部位（結腸/直腸）、施設の3因子で前層別を行い、静注群または経口群の2治療法にランダム割付を行う。Disease-free survivalを主評価項目、Overall survivalと有害事象発生割合を副評価項目として、以下のいずれの抗がん剤治療群を約6ヶ月間実施する。5FU+アイソボリン：5FU 500mg/m²、アイソボリン 250mg/m²を週1回、6週連続、2週休薬を1コースとして、3コース繰り返す。UFT+ロイコボリン：UFT 300mg/m²/日、ロイコボリン 75mg/日 分3、28日間内服、7日間休薬を1コースとして、5コース繰り返す。6ヶ月間の治療期間の後、定期的な経過観察・検査を実施し、再発を画像診断にて確認する。また安全性については抗がん剤治療実施中、理学所見、自覚症状、CBC、生化学検査などを実施し、安全性について観察する。予定登録症例数は、1,100例である。最近5年間の手術症例数や治療成績を参考にして参加施設34施設を選定した。

本年度は、プロトコールの施設IRBでの審査依頼、承認、症例登録開始を行なった。また、無償提供薬剤であったロイコボリン25mg錠の承認に対応してプロトコール改訂を実施した。

(倫理面への配慮)

説明同意文書を作成し、JCOG臨床試験審査委員会と各研究参加施設の倫理審査委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。

C. 研究結果

昨年度完成したJCOG0205MFの研究計画書は、平成15年1月10日にJCOG臨床試験審査委員会より承認され、2月17日より症例登録を開始することができた。完成した研究計画書は本文90頁、説明同意文書14頁、症例登録・調査票12頁、資料47頁、計163頁からなる。さらに、本研究で無償提供薬剤であったロイコボリン錠が保険承認されたことを受けて、平成15年10月27日にプロトコール改訂が承認された。(別添)

参加施設数は当初34施設であったが、平成15年9月6日のJCOG運営委員会にて新規参加施設13施設が承認され、最大47施設の参加が見込まれている。現時点では13施設の内、8施設でIRB承認が得られ症例登録が可能となった。

症例登録進捗状況は、極めて順調であり、平成16年3月22日現在251例(予定症例数の23%)の症例登録を実現している。施設別では、国立がんセンター中央病院75例、国立がんセンター東病院23例、愛知県がんセンター16例、千葉県がんセンター10例、大阪府立成人病センター9例、国立病院四国がんセンター9例と多数症例の登録を行なっている。症例登録の行なわれていない施設は、研究班から除くとともに、症例登録施設には各施設月1例の症例登録を継続的行なうよう、定期的な症例登録状況を電子メールで配信している。

月別症例登録数は、平成15年2月以降、IRB承認施設の増加に伴い、症例数が着実に増加し、平成15年10月には月31例の症例登録を達成した。それ以外の月についてもコンスタントに20例以上を維持できており、各

施設の本試験に対する理解と協力体制が伺われる。

研究事務局は毎月定期的集められたCRFをJCOGデータセンターと共同で詳細に検討し、試験の科学的で、質を維持した運営に努力している。これらの検討により指摘された問題点は、班会議や個々の施設への連絡により、可級的に速やかな解決がはかられている。

なお、国立がんセンター中央病院においてUFT/LV併用群においてGrade3のALT上昇が約20%の症例に認められたことが報告された。原因については検討中である。UFT/LVの市販直後調査では判明しなかった事象が、本臨床試験のような医師主導臨床試験で判明したことは重要な意義を持つ。今後は早期承認後に臨床現場に応じた医師主導臨床試験での評価が極めて重要であることを示唆すると考える。

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見しており、再発高危険群であるリンパ節転移陽性症例の再発抑制に確実な治療法を確立することは極めて重要な臨床課題である。従来国内では、経口抗がん剤が経験的に使用され、不適切な低用量投与や、2年間という長期間内服が根拠無く実施されていた。少なくともエビデンスレベル1といえる無作為化比較試験で検証された科学的事実ない。このため、国際的に確立された術後補助療法の標準的治療法を適切に実施できるようにするとともに、経口抗がん剤による治療法も静注療法と臨床的に劣ることがない事実(Disease-free survivalで劣らない)を確認する必要がある。本研究班では、この臨床課題に対する回答を得るためにJCOG0205MFにて検討することとした。

現在、症例登録開始約1年であるが250例を越える症例登録を実現できたことは極めて重要であり、大腸がん研究者の熱意を実感できるものである。JCOG参加グループで

も最大症例登録数を達成していることから本臨床試験における症例登録数の多さは示されている。今後は1,100例という最終目標に向け、参加施設数も増え、研究者意識も高揚させて、短期間で症例登録を完了したい。海外NSABPC-06での試験成績は2004年ASCOに発表される可能性があるが、優れた手術成績を持つ我が国での術後補助化学療法の評価は極めて重要である。中間解析結果が報告されたNSASCCでの直腸癌におけるUFT単独療法が手術単独群と比較して有意にDFSやOSで優れたという結果は、本研究の推進を大いに後押しする成績と考える。

E. 結論

国内における大腸がん術後補助療法の標準治療確立を目指して多施設共同臨床試験JCOG0205MFを開始し、順調に症例登録数を集積している。

F. 健康危険情報

本試験において国立がんセンター中央病院における肝機能障害 (Grade 3のALT上昇) 発生例8例を発生頻度の上昇が疑われたため厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告した。

G. 研究発表

1. 論文発表 別紙参照。

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。

大腸癌肝転移切除後の予防的肝動注の有効性に関する研究

分担研究者 近藤 征文 札幌厚生病院副院長

研究要旨 大腸癌肝転移切除後の残肝再発防止に対し、weekly high dose 5-FU 療法を施行した。この結果、残肝再発の減少を認めたが、予後の改善は不十分で今後は全身化学療法の併用が望まれた。

A. 研究目的

大腸癌肝転移切除後の予防的肝動注の有効性について検討した。

B. 研究方法

1990年から2003年3月までに当科で経験した大腸癌肝転移切除例は80例で、このうち肝転移切除に予防的肝動注を行った22例を対象に検討した。

（倫理面への配慮）

retrospectiveな研究で対象者に対する不利益や危険性は全くない。また個人同定可能な情報は一切公表されない。

C. 研究結果

肝動注は週1回5-FU1000mg/bodyをリザーバーより5時間持続注入で行った。5-FUの総投与量は平均10.5g(1.5-23.0)で、Grade3以上の重篤な副作用は認めなかった。肝動注施行群の5年生存率は58.1%で未施行群の33.8%と比較して予後良好であったが有意差は認めなかった(p=0.0558)。肝切除後再発は14例(63.6%)に認め、うちわけは肺6例、肝4例、リンパ節2例、骨・腹膜各1例であった。残肝再発率は動注群18.2%、未施行群36.0%で、動注による残肝再発率の減少を認めた。

D. 考察

大腸癌肝転移切除後の再発は残肝再発が最も多く、これをいかにして制御すること

かが肝切除後の予後の改善につながる。今回研究では予防的肝動注による残肝再発の減少を認めた。しかし肝以外の再発を制御することが不十分で、予後の改善のために今後は動注療法に加えて全身化学療法の併用が必要と思われた。

E. 結論

大腸癌肝転移切除後の予防的肝動注により残肝再発の減少は認められたが、予後の改善は不十分で、今後は動注療法に加えて全身化学療法の併用が必要と思われた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

2. 学会発表

第58回日本大腸肛門病学会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究）
分担研究報告書

「大腸癌手術例に対する経口 UFT+LV 錠の使用に関する研究」

分担研究者 山形県立中央病院外科
池田 栄一、佐藤 敏彦、須藤 剛

研究要旨 経口 UFT+LV 錠療法を行った 21 例での副作用の発現について検討したところ、10 例（47.6%）に副作用の発現を認めた。内容としては、下痢 6 例と最も多く、GOT 上昇 5 例、GPT 上昇 4 例、アルカリホスファターゼ上昇 2 例、血小板減少 2 例であった。使用期間、観察期間ともに短く、今後も注意深い観察が必要であるが、現時点では副作用として、すべて Grade 1 にとどまっており、経口 UFT+LV 錠の使用に関して問題ないと考えられた。

A. 研究目的

大腸癌症例に対して経口 UFT+LV 錠を使用し、副作用について検討、今後の大腸癌切除例での術後 UFT+LV 錠療法の問題点について考察した。

B. 研究方法

当科で手術され、経口 UFT+LV 錠療法を行った大腸癌症例根治度 A 例 9 例、C 例 5 例、再発例 7 例を対象とした。用法・用量は、1 日量として、UFT 300mg/m² および LV 75mg を 1 日 3 回に分けて（約 8 時間ごとに）、食事の前後 1 時間を避けて経口投与する。これを 28 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 クールとした。

臨床病理学的事項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 A 例>

原発巣は盲腸 3 例、上行結腸 4 例、S 状結腸 1 例、直腸 1 例で、組織型は高分化型腺癌 5 例、中分化型 3 例、粘液癌 1 例、組織学的病期は Stage IIIa 7 例、IIIb 2 例であった。術後補助化学療法として

術後 4-7 週めに開始されており、観察期間は短い。現在 1 クール終了 6 例、2 クール終了 1 例、3 クール終了 1 例、4 クール終了 1 例で、副作用としては、6 例では副作用なく、Grade 1 の下痢 2 例（いずれも 1 クール途中で出現）、うち 1 例で一時休薬し再開、特に問題なく経過。

Grade 1 のアルカリホスファターゼの上昇 2 例、血小板減少 1 例認めたが、投与の中止、減量は行わなかった。また、1 例で内服を 2 回行ったところで両上肢のしびれを訴え 2 週間休薬を行ったが、その後、内服を再開しても明らかな異常なく、副作用とは考えにくい例があった。

<根治度 C 例>

原発巣は上行結腸 1 例、横行結腸 2 例、下行結腸 1 例、直腸 1 例で、優勢組織型はいずれも高分化型腺癌であった。非治癒因子としては、EW 1 例、肝転移 1 例、リンパ節転移+肺転移 1 例、肝転移+腹膜播種 2 例であった。現在 1 クール終了 3 例、2 クール終了 1 例、3 クール終了 1 例で、副作用としては、なしが 2 例、Grade 1 の下痢 1 例、Grade 1 の GOT・GPT の上昇 2 例を認めた。いずれも副作用に

対する減量、休薬は行われていなかったが、明らかな症状の増悪は認めなかった。また、経口 UFT+LV 錠療法の前治療として 1 例で 5FU+1-LV 療法が、1 例で CPT-11+5FU+1-LV 療法が行われていたが、副作用との関連はないと考えられた。

<再発例>

原発巣は横行結腸 2 例、直腸 5 例で、原発巣の組織型は高分化型腺癌 4 例、中分化型 2 例、印環細胞癌 1 例であった。再発部位としては、局所 2 例、肺 1 例、腹膜 1 例、リンパ節 1 例、局所+肺 1 例、肝+肺+リンパ節 1 例であった。現在 1 クール終了 2 例、2 クール終了 2 例、3 クール終了 3 例であるが、副作用としては、なしが 3 例、Grade1 の下痢 3 例、Grade1 の GOT・GPT の上昇 2 例、Grade1 の血小板減少 1 例、Grade1 の GOT・アルカリホスファターゼの上昇 1 例であった。いずれも副作用に対する減量・休薬は行われていなかったが、明らかな症状の増悪は認めなかった。また、経口 UFT+LV 錠療法の前治療として 1 例で局所に対する放射線照射+5FU の持続静注療法が行われていた。

D. 考察

大腸癌症例で経口 UFT+LV 錠療法を行った 21 例のうち、副作用を呈したのは 10 例(47.6%)であった。副作用の内容としては下痢 6 例と最も多く、GOT 上昇 5 例、GPT 上昇 4 例、アルカリホスファターゼ上昇 2 例、血小板減少 2 例でいずれ

も Grade 1 の軽度のもので、1 例は休薬したが、他は、減量・休薬は行わず、明らかな症状の増悪は認めなかった。

本療法の日本での承認申請時国内臨床試験では副作用発現率は 95.5%、内容としては赤血球減少、総ビリルビン上昇、ヘマトクリット減少、下痢、GPT 上昇、口内炎の順と報告されている。当科での症例はこれと比較すると、使用期間および観察期間が短いためか、発現率も低く、骨髄抑制は少なかった。下痢はやはり多いものの軽微であり、食欲不振、口内炎症状はほとんど認めなかった。心配された肝機能異常や黄疸は軽度のものであった。

使用期間が長くなれば、副作用の出現は、今後、増加すると考えられ、さらに嚴重な観察が必要であるが、現時点では、重度の副作用は認められておらず、比較的安全に治療が行われていると考えられた。

E. 結論

当科での経口 UFT+LV 錠療法を行っている例での副作用について検討したが、使用期間が 1~4 クールという短い期間での副作用発現率は、47.6%と比較的少なく、軽微なものであり現時点では問題はないと考えられた。

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)
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療法の研究

再発大腸癌に対する外科療法の効果と限界

分担研究者 固武健二郎 栃木県立がんセンター 手術部長

再発癌に対する外科療法の貢献度を検討した。再発癌の外科療法は大腸癌の治癒率を3~4%ほど改善すると試算された。初発癌治癒切除例において、再発の高危険群を選別し、補助化学療法を軸とする有効な再発防止策を確立することが急務である。

A. 研究目的

大腸癌治療体系における補助化学療法の意義を検討するに先立ち、「再発癌に対する外科療法」の貢献度を知ることが目的として検討した。

B. 研究方法

1986年から1997年までに当院で治療を行った大腸初発癌(浸潤癌)697例および他施設で初回治療を受けた後の再発癌で当院で治療した再発癌58例を対象とした。

(倫理面への配慮)

対象は治療終了後の患者である。集計・解析にあたっては個人のプライバシーは厳重に守られている。

C. 研究結果

初発癌の切除率は94%、治癒切除率は85%であった。overall survivalは5年65%、10年54%。154例に再発が確認され、64例(42%)に治癒的切除を行った。単独部位再発17例の切除率は52%であったが、複数部位再発37例は8%に過ぎなかった。切除率は、肝(67%)、肺(56%)、局所(56%)で高く、リンパ節、腹膜、他の臓器は低かった。再発切除例overallの5生率は44%、再発部位は肝(48%)と肺(58%)の予後が良好であった。再発非切除例のMSTは11ヵ月で、5生例はなかった。他施設で初回治療を受けた58例を含

む212例の再発癌の治癒的切除率は39%、うち15例にrepeat resection(2~5回)を行い、初回再発切除後63+ヵ月、最終再発切除後49+ヵ月のMSTを得た。

D. 考察

「再発癌の外科療法」は選択された症例に対しては有効な治療手段であるが、自験例からは「再発癌の外科療法」が大腸癌全体の治癒率の改善に及ぼす効果は3~4%程度と試算された。大腸癌治療成績のさらなる向上には、再発の高危険群を選別し、再発を防止するための補助化学療法を軸とした戦略を確立することが不可欠である。

E. 結論

「再発癌の外科療法」には限界がある。有効な補助化学療法の確立が焦眉の課題である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

固武健二郎：骨盤内再発の治療 手術療法
杉原健一(編), 再発大腸癌治療ガイドブック, 南江堂, 東京, 2003, p133-142
固武健二郎, 他：大腸癌研究会における大腸癌全国登録の現況. 武藤徹一郎(監修)渡

辺英伸, 杉原健一, 多田正大(編), 大腸疾患
NOW 2004, 日本メディカルセンター,
東京, 2004, p15-23
松井孝至, 固武健二郎, 他: 大腸癌術後再発
の治療. 日本臨床, 61(7):589-591, 2003
浅井浩司, 固武健二郎, 他: 大腸sm癌のリン
パ節転移高危険因子の検討. 日本消化器外
科学会雑誌, 36(10):1365-1369, 2003
Kotake K, et al.: Changes in colorectal
cancer over a 20-year period: an exte
nded report from the Multi-institutiona
l Registry of the Large Bowel Cancer,
Japan. Dis Colon Rectum, 46(10): S32-
S43, 2003

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
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療法に関する研究

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 Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法を確立すべく、「5-FU+ILV 療法」と「UFT+LV 療法」を比較評価（非劣性）するランダム化試験のプロトコールを作成した（JCOG0205-MF）。

A. 研究目的

経口抗癌剤の併用療法（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+ILV 療法を対照として比較評価（非劣性）する。

B. 研究方法

JCOG 大腸癌外科研究グループの 1 施設として、Stage III 結腸癌および直腸癌（RS、Ra のみ）治癒切除症例を対象として上記ランダム化比較試験に参加する。

（倫理面への配慮）

当センター倫理委員会あるいは IRB（治験審査委員会）の審査・承認を経て、登録を開始する。

C. 研究結果

大腸癌外科研究グループ合同班会議で作成決定されたプロトコールに基づいて症例登録を開始した。症例集積中である。

D. 考察

プロトコールに沿って、大腸癌 Stage III 治癒切除例の登録を開始した。3 年間で参加施設からの登録数 1、100 例を予定している。症例登録が終了後 5 年間の追跡調査を行い、経口抗癌剤の併用療法（UFT+LV 療法）の術後補助療法としての臨床的有用性を証明する予定である。当院でも 3 例登録した。

E. 結論

経口抗癌剤の併用療法（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+ILV 療法を対照として比較評価（非劣性）して証明する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

鮫島伸一、澤田俊夫：器械吻合を用いた結腸癌手術、手術 57(6), 667-671, 2003

鮫島伸一、澤田俊夫：安全で苦痛の少ない大腸内視鏡挿入法—腸管癒着例への対応と中止のタイミング、消化器内視鏡 15(11), 1620-1625 2003

2. 学会発表

鮫島伸一、姜 建宇、高橋 稔、古郡大樹、澤田俊夫、：大腸癌肝動注施行症例における TS、DPD、TP、OPRT 活性について。大腸癌肝動注施行症例における TS、DPD、TP、OPRT 活性について、2003.11.8、名古屋。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
（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 昨年、大腸がんの予後を反映する新たな staging を作製し、その検証を行った。その結果、大腸がんの再発危険因子はリンパ節転移 n2 以上、リンパ節転移個数 4 個以上、静脈侵襲 v1 以上、深達度 se, si であり、これらの因子を用いてスコア化したところ、再発リスクを極めて反映した。今回は、この staging が普遍化し得るものかを検討するために同時期の他院での根治的切除例を対象とした。その結果、この staging は再現性を持って予後を極めて反映する結果となった。この staging を用いれば Dukes C574 例のうち、104 例（Dukes C の 18%）で再発率が 10%以下である群を抽出する事が可能である。

A. 研究目的

大腸癌術後の補助療法、及びフォローアップの標準化の必要性が言及されている。現在、いくつかの study の結果、大腸がん術後の補助療法の必要な対象は Dukes C に限定されてきた。しかし、Dukes C においてもその再発リスクが均一でない事が報告されており、昨年の我々の検討においても再発リスクの非常に低い Dukes C 症例が約 10%存在することを示した。この新たな staging は、簡便でどの施設でも共有しうる因子のみを用いていることが特徴である。

そこで、今回我々は、この staging が、他施設の切除症例の予後を同様に反映するかどうかを検討した。

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 年以上経過した当院（以下、東病院）641 例及び国立がんセンター中央病院（以下、中央病院）872 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異解析し、再発に寄与する重みを両施設に置いて同様に解析し、大腸がんに対する新たな staging が普遍

性を持ちうるものかを評価した。

（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

両施設の対象は、同時期の切除例であり臨床病理学的背景に偏りはなかった。

解析の対象となった両施設において、再発危険因子は全く同じ結果となり、リンパ節転移後 n2 以上、リンパ節転移個数 4 個以上、静脈侵襲は v1 以上、深達度は se, si であった。さらに、リンパ節転移の程度で詳細に検討したところ、n1 で転移個数 3 個以内の再発率は東病院/中央病院で 24%/23%、n1 で転移個数 4 個以上が 40%/39%、n2 で転移個数 3 個以内が 40%/40%、n2 で転移個数 4 個以上が 79%/61%であり、極めて類似した結果が得られた。

次に昨年の解析と同様に、深達度 se 以上:1 点、静脈侵襲陽性:1 点、n1 で 3 個以内:1 点、n1 で 4 個以上または n2 で 3 個以内:2 点、

n2 で 4 個以上:3 点として対象全てをスコア化した。その結果総スコア 0 あるいは 1 点の low risk 群が、東病院で 372 例(59%)に及びこの群の再発率は 4.8%、中央病院で 560 例(64%)、8.9%であった。さらにこのスコア 0 または 1 点の Dukes C 症例が東病院で 21 例 (DukesC の 10%)、中央病院で 83 例(Dukes C の 24%) が含まれていた。すなわち、この staging を用いると 2 施設全体での Dukes C 症例 574 例のうち、104 例(18%)は Dukes A とほぼ同等の再発リスクであり、術後補助療法の対象でないと同時に、極めて緩やかなフォローアップを施行しうる可能性が示された。

D. 考察

以上の結果から本 staging は Dukes staging を凌ぎ、再発リスクをより反映する。この結果により他施設においても再現性を持って、DukesC の中で補助療法を必要とする対象の新たな絞り込みが可能であると思われた。

E. 結論

新たな staging は Dukes 分類よりも再発リスクを反映し、他施設でも再現性を持ちうることを示された。

F. 健康機器情報

特記すべき事項は無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Keiji Koda, Masaru Mitasaki, Hiromi Sarashina, Toshikazu Suwa, Norio Saito, Nasaru syzyki, Kiyoshi Ogawa, Satoshi Watanabe, Susumu Kodaira, Hiroaki Nakazato. A randomized controlled trial of postoperative adjuvant immunochemotherapy for colorectal cancer with oral medicines.

International Journal of Oncology 23:165-172(2003).

Keiji Koda, Norio Saito, Kenji Oda, Kazuhiro Seike, Eisuke Kondo, Mitsuru Ishizuka, Nobuhiro Takiguchi, Masaru Miyazaki. Natural killer cell activity and distant metastasis in rectal cancers treated surgically with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. J Am Coll Surg vol.197 No. 2:254-260(2003).

2. 学会発表

齋藤典男、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、幸田圭史、小杉千弘、佐藤和典、小高雅人、野村 悟、荒井 学、小島 誉也：下部直腸進行癌治療における Neoadjuvant therapy について 日本外科学会雑誌 第 104 巻 臨時増刊号:135(2003).

小島誉也、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、小杉千弘、佐藤和典、小高雅人、野村 悟、荒井 学、齋藤典男：肛門括約筋温存術及び腹会陰式直腸切断術の遠隔転移様式と局所再発率の比較検討、第 58 回日本消化器外科学会総会:401(919)2003.

小杉千弘、齋藤典男、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、小杉千弘、佐藤和典、小高雅人、野村 悟、荒井 学、小島誉也、幸田圭史、宮崎 勝：PET による直腸癌術前側方リンパ節転移の検出能の検査、第 41 回日本癌治療学会 38 巻第 2 号:624(2003).

小高雅人、齋藤典男、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、小杉千弘、佐藤和典、野村 悟：超低位直腸癌に対する術前放射線化学療法の有効性、第 41 回日本癌治療学会 38 巻第 2 号:483(2003).

H. 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。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

大腸癌術後肺転移再発に関する研究

分担研究者 武藤徹一郎 癌研究会附属病院長

研究要旨 大腸癌の肺転移再発に関して、過去の手術症例を対象に検討した。肺転移は全再発の 33.8%に認め、直腸癌・stageⅢでの頻度が高かった。肺転移切除率は 37.5%で、原発巣の進行程度は stageⅡ、術後 1000 日以降の再発例での切除率が高い傾向であった。

A. 研究目的

大腸癌の再発部位の第 1 位は肝転移、第 2 位は肺転移である。これらの転移は、いずれも、末期に至るまで、あきらかな臨床症状を示さない。大腸癌の肝・肺転移の治療上の特徴は、他の癌種と比較して、転移巣の切除率および切除後 5 年生存率とも極めて良好な点である。従って、大腸癌術後の肝・肺再発を切除可能な時期に発見することにより、大腸癌の治療成績を向上させることが可能である。

肝転移に関しては、従来より、多くの検討がなされているが、肺転移に関する検討は少ない。そこで、当院における肺転移の実態について、肺転移の発見時期、発見方法、治療法について調査し、肺転移の実態に関する検討を行った。

B. 研究方法

1991 年から 1996 年の期間に当院で手術した大腸癌患者のうち、根治的に切除しえた（根治度 A）687 例（結腸癌 425 例、直腸癌 262 例）を対象として、術後に肺再発を来した症例の解析をおこなった。

解析の対象とした事項は、臨床病理学的所見、再発発見契機、再発発見時期、治療方法である。検定は χ^2 乗検定を用いた。

（倫理面への配慮）

既に外科治療を終了し、経過観察中の患者を対象とした調査研究であり、倫理的問題はない。

C. 研究結果

平均観察期間 5 年間で、再発確認例は 77 例（11.2%）であった。そのうち、肺再発例は 26 例（33.8%）に認めた。

癌の部位別および進行程度別に肺再発率を検討した。結腸癌では、stage I 0%、stage II 5.8%（8/183）、stage III 5.6%（7/124）であったのに対して、直腸癌では、stage I 0%、stage II 3.2%（3/93）、stage III 13.6%（12/88）であり、直腸癌の stage III では、10%を超える肺再発を認めた。

再発時期と進行程度について検討した。術後 1000 日以降の肺再発が、stage II では肺再発全体の 75%を占めるのに対して、stage III では 30%であった。（ $p < 0.05$ ）

肺転移の切除率について検討した。切除率は肺転移全体では 37.5%であったが、stage II では 50%であるのに対して、stage III では 35%であった。

肺転移の治療法別の生存期間について、検討した。再発発見後 1000 日以上生存は、肺切除例では 50%であったのに対し、化学療法などの保存的治療例では 23%であった。（ $p < 0.05$ ）

D. 考察

大腸癌術後の肺転移による再発は、全再発の約 3 分の 1 を占め、大腸癌術後の治療成績を向上させる上で重要な標的臓器であることが判明した。

肺再発は大腸癌の原発巣の占拠部位および進行程度と相関していた。直腸癌の stage

Ⅲにおいて、10%を超える高頻度に認められた。また、結腸癌の stageⅡ、Ⅲおよび、直腸癌の stageⅡ では、5%前後の再発率であり、stageⅠ ではいずれの部位でも、再発を認めなかった。

以上より、直腸癌 stageⅢを高危険群、結腸癌 stageⅢ・結腸直腸癌 stageⅡを低危険群として、2群に分類してフォローアップを計画することが合理的であると考えられた。また、stageⅠ では肺再発の危険性はきわめて低く、肺再発を標的病変としたフォローアップの対象から除外できる可能性も示唆された。

手術から肺再発までの期間は、進行程度が高度なほど短い傾向であった。このことから、stageⅢでは術後 1000 日までのフォローアップが重要であるのに対して、stageⅡではむしろ術後 1000 日以降のフォローアップが重要である可能性が示唆された。

肺転移の切除率に関しては、全再発の 37.5%が切除されており、肺転移が遠隔転移であることを考慮すると受容できる切除率とも考えられる。肺転移の切除率と原発巣の進行程度との関係では、原発巣の進行程度が stageⅢよりも stageⅡの方が、肺転移の切除率は高い傾向であった。肺転移切除の適応に最も影響する因子は、転移個数であるので、原発巣の進行度が転移個数を規定する因子である可能性が示唆された。

生存率からみた、肺転移の治療方法別の生存率では、当然ながら、化学療法などの保存的治療よりも外科的切除の方が良好であった。したがって、肺転移発見時の個数が多くその時点で切除の適応外となる例には、術前治療として化学療法と行うことが切除率および術後成績の向上につながる可能性があり、今後検討すべきと考えられた。

以上より、肺転移のフォローアップでは、肺転移治療の効果が最も期待できる、外科的切除の対象となる肺転移を発見することが重要であり、このためには、stageⅡの症例のなかで、1000 日以降に発見し得る肺転移巣を確実に診断することが重要であるこ

とが推察される。一方、stageⅢの肺再発は 1000 日以内に発見され、その時点では切除の適応がない場合が多いが、QOL を保ちながらの生存期間の延長、もしくは切除可能性の上昇を目標とした化学療法などの保存的治療が重要であり、このために、高危険群に対しては、術後 1000 日までの期間の厳重なフォローアップが重要であることが推察された。

E. 結論

大腸癌の肺転移再発に対しては、原発巣の占拠部位や進行程度により危険性を層別化し、グループ別に重点的なフォローアップ計画を施行することにより、肺転移切除率の向上、化学療法の早期開始などによって、治療成績を向上させる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. Int J Clin Oncol : 8, 162-167, 2003.

2. 学会発表

肺再発例の検討。第 3 回大腸癌術後フォローアップ研究会。2003 年 6 月 14 日。

再発時期と再発形式・治療成績。第 4 回大腸癌術後フォローアップ研究会。2003 年 11 月 21 日。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
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療法の研究

分担研究者 加藤知行 愛知県がんセンター病院院長

1981年から2002年までに直腸癌局所再発に対し外科的治療が行われた84例および非切除19例の外科的治療成績を検討した。また、局所再発病変の局在を術前の画像診断からA群：再発腫瘍が内閉鎖筋、梨状筋、第2以上の仙骨に浸潤または接しているもの、B群：第3以下の仙骨や、子宮、前立腺、精囊、膀胱等の骨盤内臓に浸潤または接しているもの、C群：腫瘍が吻合部周囲に限局しているものの3群に大別し予後を検討した。手術症例84例の5年生存率は31.0%であった。治癒切除例(R0群)は52例(61.9%)、非治癒切除例は31例(36.9%)である。非治癒切除例のうち、肉眼的には切除できたが術後の病理学的検索で断端陽性であった症例(R1群)は17例(20.2%)、肉眼的に腫瘍が遺残した症例(R2群)は14例(16.7%)であった。R0群、R1群、R2群の5年生存率は、それぞれ41.0%、9.5%、15.7%であり、R0群の予後は良好だった($P=0.001$)。術前画像診断より再発腫瘍の局在の評価が十分に行えた症例における5年生存率は、A群(22例)5.9%、B群(31例)32.7%、C群(16例)67.0%で、A群、B群、C群の順に予後不良であり($P=0.001$)、A群の予後は非切除例と変わらなかった。進展部位ごとに、治癒切除例(R0群)と非治癒切除例(R1+R2群)の生存率を比較すると、A群においては、R0群とR1+R2群の間に生存率の差はなく共に予後不良であった($P=0.91$)。一方、B群ではR0群が有意に予後良好であった($P<0.0001$)。A群では術後の局所再々発率および遠隔転移率ともにB、C群と比べて高率だった。術前画像診断による再発腫瘍進展部位分類から、術前画像診断で吻合部再発や骨盤内臓に接する再発は外科的治療の成績が良好であり、切除術の良い適応であると考えられる。一方、局所再発腫瘍が骨盤壁に接するような場合、治癒切除可能な症例は少なく、予後も不良である。

A. 研究目的

直腸癌局所再発に対する治療法として放射線治療や化学療法などの非外科的治療の効果には限界があり、根治のためには外科的に完全切除するしかなく、当院では1981年以来直腸癌局所再発に対して治癒切除が期待できる症例に積極的に外科的治療を行ってきた。しかし、外科的治療の術後合併症率は極めて高く¹⁾³⁾、治癒切除目的で手術しても非治癒切除となるものや、切除術後早期に遠隔転移

や局所再々発するものもあり¹⁾、手術の侵襲に見合った治療効果の得られない症例も少なくない。

今回、当院での直腸癌局所再発に対する外科的治療の成績をretrospectiveに検討した。さらに術前の画像診断を用いて、再発腫瘍進展部位の分類を試み、その解析からどのような症例にどの程度の外科的治療効果が期待できるかを検討した。

B. 研究方法

1981年から2002年までに、愛知県がんセンター消化器外科にて直腸癌局所再発に対し、治癒切除を目的として外科的治療が行われた84例(以下、手術群)、および同時期に局所再発に対し、局所病変の進展が高度であることを理由に手術非適応となった19例(以下、非手術群)を対象とする。観察期間中央値は、手術群23.4カ月(0.2-209.0カ月)、非手術群23.4カ月(5.4-62.8カ月)である。手術群の84例中、45例(53.6%)は初回手術が当院で、残り39例(46.4%)が他施設で行われた。また、非手術群については、再発後の治療を当院で行った症例に限定するため、初回手術を他施設で行った症例は除外した。

当院の手術適応は、制御不能な遠隔転移がなく、局所の切除により腫瘍が根治的切除可能であり、術後良好なQOLが期待できるものとしている。

局所再発病変の局在を術前CT、MRI等の画像診断からA群：再発腫瘍が内閉鎖筋、梨状筋、第2以上の仙骨に浸潤または接しているもの、B群：第3以下の仙骨や、子宮、前立腺、精囊、膀胱等の骨盤内臓に浸潤または接しているもの、C群：腫瘍が吻合部周囲に限局しているものの3群に大別した。分類の際、腫瘍浸潤の有無は、診断医の主観が入りやすく、また判断が難しいため、接しているものはすべて浸潤しているものと同様に扱った。

生存期間に関して、手術症例については、局所再発切除時を開始、死亡又は最終生存確認日を終了とした。非手術群の症例、及びそれらと比較検討する場合については、局所再発確認日を開始とした。手術治療関連死と癌死を死亡、その他はすべて打ち切りとした。

再切除後の局所再々発や遠隔転移について

は、術後観察期間にCT、MRI等の画像診断で確認された時点を終了とした。CEAなどの腫瘍マーカーの上昇だけでは、再々発として扱わなかった。死亡時までに局所再々発や遠隔転移が確認されなかった場合は、死亡時点での打ち切りとして扱った。

統計学的有意差はKruskal-Wallis test、Chi-square testを用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。また生存率はKaplan-Meier法にて計算、生存曲線の比較はlog-rank testにて行った。

統計学的分析はStat View J 5.5、S-PLUS 2000にて行った。

(倫理面への配慮)

retrospective調査であり、解析にあたっては個人が同定できないように匿名化して解析した。

C. 研究結果

1. 切除例の成績

手術症例84例の内訳は、男性48例、女性36例、手術時平均年齢56.5歳(36-78)であった。原発巣の腫瘍占拠部位、初回術式、原発巣の病理所見をTable 1に示す。

局所再発切除の術式の内訳をTable 2に示す。単開腹の1例は、骨盤内臓全摘術予定で手術を開始したが、術中出血のコントロールができず、全身状態が悪化したため、手術を途中で中止した症例である。

術死(術後30日以内死亡)は前述の1名(1.2%)である。手術後合併症は68例(81.0%)に認められ、合併症が原因で入院中に死亡した例が4例(4.8%)あった。(Table 3)

手術症例84例の1年、3年、5年生存率、50%生存期間はそれぞれ86.7%、44.3%、31.0%、32.3カ月であった。(Fig. 1)

Table 1. Description of the operated patients (n=84)

	No. of patients(%)
Primary site	
Rs	18(21.4)
Ra	22(23.8)
Rb	38(46.4)
unknown	7(8.3)
Surgical procedure for primary lesion	
Anterior resection	50(59.5)
Abdominoperineal resection	27(32.1)
Hartmann's operation	3(3.6)
Trans-sacral/anal resection	4(4.8)
Lateral lymph node dissection	
yes	25(29.8)
no	47(56.0)
unknown	12(14.3)
Histology of primary lesion	
Well differentiated	19(22.6)
Moderate differentiated	53(61.9)
Mucinous or poorly differentiated	3(3.6)
unknown	10(11.9)
Tumor stage	
Tis	2(2.4)
T1	3(3.6)
T2	18(21.4)
T3	42(50.0)
T4	15(17.9)
unknown	4(4.8)
Number of metastatic lymph nodes	
0	34(40.5)
1-3	19(22.6)
4<	17(20.2)
unknown	14(16.7)

治癒切除ができたもの(以下 R0 群)は 52 例 (61.9%)、非治癒切除となった症例は 31 例 (36.9%) (不明 1 名) であった。非治癒切除症例のうち、肉眼的には切除できたが術後の病

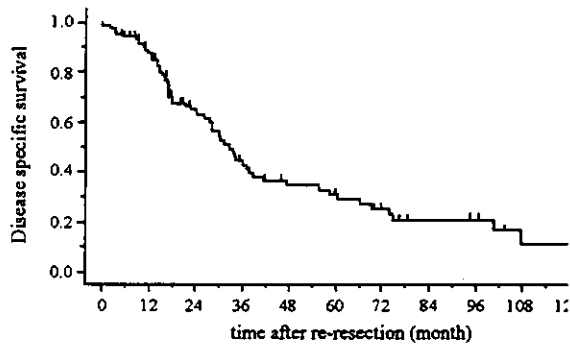


Fig. 1. Survival after re-resection in patients who underwent surgical treatment (n=84).

理学的検索で断端陽性であった症例(以下 R1 群)は 17 例(20.2%)、肉眼的に腫瘍が遺残した症例(以下 R2 群)は 14 例(16.7%)であった。R0 群、R1 群、R2 群の 5 年生存率は、それぞれ 41.0%、9.5%、15.7%であり、R0 群で有意に予後良好であった ($P=0.001$) (Table4, Fig. 2)

Table 2. Surgical procedure for re-resection

	No. of patients
Total PE with sacral resection	13(15.5)
APR/posterior PE with sacral resection	14(16.7)
Total PE	14(16.7)
APR/posterior PE	16(19.0)
LAR	10(11.9)
Hartmann	8(9.5)
Local excision	8(9.5)
Simple laparotomy (operative death)	1(1.2)

Values in parentheses are percentage. PE, pelvic excision; APR, abdominoperineal resection; LAR, low anterior resection

Table 3. Postoperative complications

	No. of patients
Operative death	1(1.2)
Hospital death related to complications	4(4.8)
Patients with postoperative complications	68(81.0)
Pelvic abscess	28(33.3)
Fistula	20(23.8)
Bowel obstruction	19(22.6)
Urinary disorder	18(21.4)
Anastomosis leakage	12(14.3)
Wound infection	6(7.1)
Psychological disorder	4(4.8)

Values in parentheses are percentage.

術前画像診断より再発腫瘍の局在の評価を十分に行えた症例は、84 例中 69 例で、A 群は 22 例(31.9%)、B 群は 31 例(44.9%)、C 群は 16 例(23.2%)であった。治癒切除率は、

Table 4 Curability of re-resection

	At risk (%)	MST(month)	3-yr	5-
Curative(R0)	52(61.9)	41.0	57.5%	41.1%
Non-curative	31(36.9)	16.8	22.0%	11.1%
Microscopic residual(R1)	17(20.2)	16.8	19.0%	
Gross residual(R2)	14(16.7)	16.6	23.6%	
Unknown	1(1.2)			

MST, median survival time

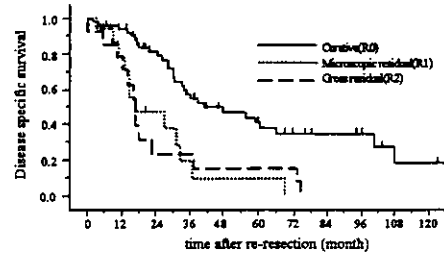


Fig. 2. Survival after re-resection in patients who underwent curative (n=52) or microscopic residual (n=17) or gross residual re-resection (n=14). p=0.001 (log rank test)2.

Table 5 Operative findings of groups according to the preoperative location of local recurrence

	Group A	Group B	Group C	p-value
No. of patients	22	31	16	
Curative resection(R0)	7(31.8%)	25(80.6%)	13(81.3%)	0.0004
Non-curative resection	15(68.2%)	6(19.4%)	3(18.8%)	
Microscopic residual(R1)	7(31.8%)	3(9.7%)	2(12.5%)	
Gross residual(R2)	8(36.4%)	3(9.7%)	1(6.3%)	
Bleeding(l)	3.2(0.2-17.4)	3.9(0.02-22.0)	0.9(0-6.7)	0.009
Operative time(minute)	580(115-860)	561(32-850)	349(40-675)	0.003

A 群で 31.8%と、B,C 群に比べ有意に低率であった($P=0.0004$)。また C 群は、他の群に比べ有意に手術時間が短く、出血量も少なかった(Table 5)。5 年生存率は、A 群 5.9%、B 群

32.7%、C 群 67.0%で、A 群、B 群、C 群の順に有意に予後不良であった($P=0.001$) (Fig. 3)

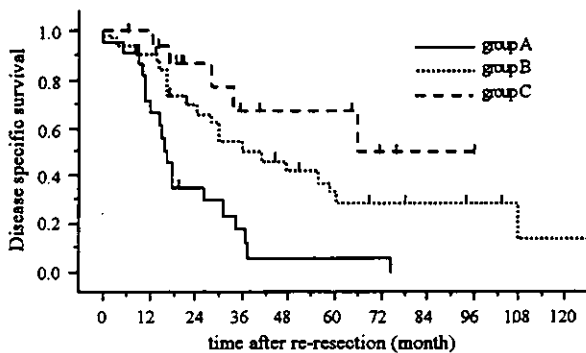


Fig. 3. Survival after re-resection according to the preoperative location of local recurrence. $P=0.001$ (log rank test)