

Fig. 4. Survival after re-resection in patients who underwent non-curative re-resection in each group of the location of local re

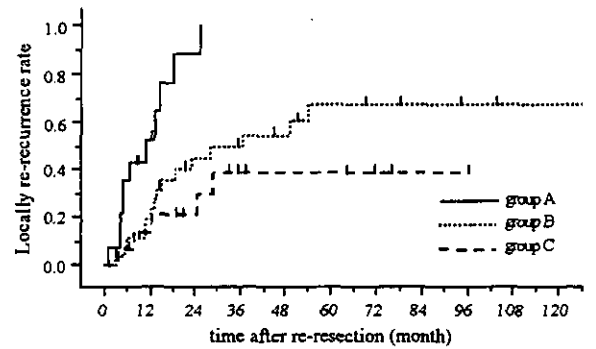


Fig. 5. Local re-recurrence after re-resection according to the preoperative location of local recurrence. The patients who underwent gross residual re-resection are excluded. Group A (n=14), group B (n=25), group C (n=15).  $p<0.0001$  (log rank test)

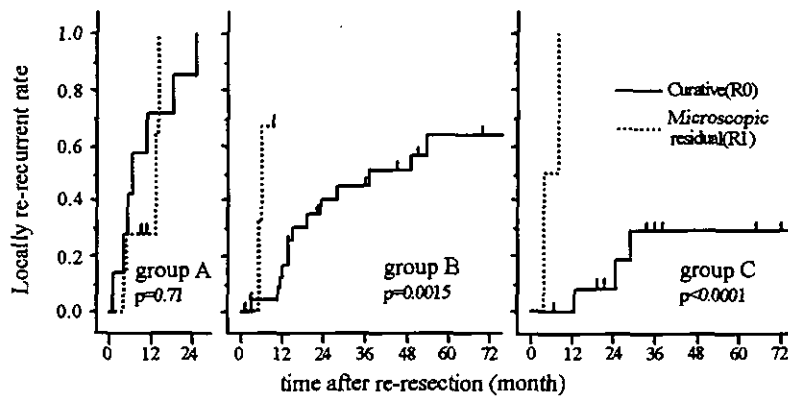


Fig. 6. Locally re-recurrence after re-resection in patients who underwent curative or microscopic residual re-resection in each groups of the location of local recurrence.

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(Fig. 4), A群においては、R0群とR1+R2群の間に生存率の差はなく、いずれも予後不良であった( $P=0.91$ )。B群ではR0群が有意に予後良好であった( $P<0.0001$ )。C群ではR1+R2群が3例と少数で、有意差は認められなかったが、R0群で予後良好な傾向にあった。

## 2. 局所再発切除術後の局所再々発について

局所再々発については、肉眼的治癒切除例のみ(R0

群及びR1群)を対象として検討した。Fig. 5に腫瘍進展部位ごとの局所再々発曲線を示す。A群、B群、C群の順に有意に早期に高率に局所再々発を来していた( $P<0.0001$ )。各群でR0群とR1群を比較すると(Fig. 6), B,C群では、R0群の局所再々発率が有意に低かった。しかし、A群ではR0群とR1群の間に有意な差を認めずいずれも2年以内にほぼ全例が局所再々発を来していた。

## 3. 局所再発切除術後の遠隔転移について

Fig. 7 に腫瘍進展部位別の遠隔転移曲線を示すが、B,C 群で最終的に遠隔転移を認めたものは半数以下であった。一方 A 群では、有意に高率に遠隔転移を認めた ( $P<0.0001$ )。中央値では 5.2 カ月、最終的に 8 割以上の患者に遠隔転移を認めた。

#### 4. 非手術群の成績

非手術群 19 例の内訳は、男性 11 例、女性 8 人、再発時平均年齢 59.8 歳 (43-74) であった。再発病変に対する非外科的治療法の内訳を、切除例の中で最も成績の悪かった A 群と比較すると、両群とも全員が何らかの非外科的治療を受けているが手術以外の治療法に関して両群間に差は認めなかった。

非手術群と A 群の局所再発後の 5 年生存率および 50% 生存期間は、A 群：5.9%、18.9 ヶ月、非手術群：12.6%、23.4 カ月であった。非手術群で長期生存の傾向にあったが有意差は認めなかった ( $P=0.35$ )。しかし、局所再発から遠隔転移までの期間を比較すると、中央値で A 群 6.8 カ月、非手術群 15.2 カ月と、有意に A 群で短かった ( $P=0.034$ )。

#### D. 考察

局所再発に対する放射線治療や化学療法の治療成績は不良であり、1981 年に Wanebo ら<sup>4)</sup> が仙骨合併切除による再発巣切除を報告して以来我が国においても外科的拡大手術の報告が見られるようになってきた<sup>5)</sup>。当施設においては 1981 年から治癒切除を目的とした局所再発腫瘍切除を行っておりその成績は治癒切除率 61.9%、5 年生存率 31.0% であった。治癒切除例の成績については、森谷ら<sup>9)</sup> は 5 年生存率 48%、Hahnloser ら<sup>10)</sup> は 37% と報告している。症例の内容が異なるため単純に比較はできないが、自験例の 41% は比較的良好な成績であると考えている。一方、非治癒切除例の成績は、5 年生存率 13.2%、50% 生存期間は約 17 ヶ月と極めて不良であった。局所再発に対する外科的治療は過大な侵襲を伴い、術後合併症も極めて高率<sup>1-3, 11)</sup>で、少なくとも術前に根治が期待できるような症例でなければ手術は行うべきではないと考えてい

る<sup>12, 13)</sup>。

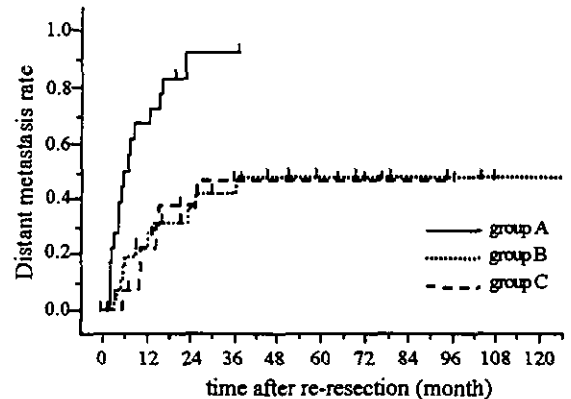


Fig. 7. Distant metastasis after re-resection according to the preoperative location of local recurrence. Group A (n=19), group B (n=28), group C (n=14).  $p<0.0001$  (log rank test)

ている<sup>12, 13)</sup>。

しかし実際には、術前の画像診断で治癒切除可能と判断されて手術を行ったにも拘らず、約 40% の症例で肉眼的、顕微鏡的に非治癒切除となった。諸家の報告でも非治癒切除率は 35%<sup>14)</sup>あるいは 55%<sup>10)</sup>と高頻度である。高い非治癒切除率は、現状では術前の客観的な進展度の評価方法が確立しておらず治癒切除可能かどうかの術前評価が不正確であることを意味している。

再発腫瘍が存在する部位や、再発様式別で遠隔成績を評価した報告は散見される。赤須ら<sup>15)</sup>は局所再発形式で分類し、吻合部再発で最も生存率が良く、骨盤壁再発が最も悪かったと報告している。また、Hahnloser ら<sup>10)</sup>は、術前、術中の所見から腫瘍の骨盤壁への固定箇所が多いほど予後が不良であると報告し、Yamada ら<sup>16)</sup>は、骨盤の側壁や高位仙骨に浸潤のあるものは予後が悪いと報告している。これらの報告から、骨盤壁に浸潤があるような場合は、手術成績が悪いことが予想される。しかし、いずれの報告も術中所見や術後病理所見を基準にした分類である。そのため、術前に手術適応を決定する際には利用できない。そこで今回、術前画像診断の所見から、腫瘍進展部位を 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群に大別して術後成績を検討した。

A群の治癒切除率はB,C群比べて有意に低かった。術前は完全切除可能と診断したにもかかわらず、実際は約70%の症例で、腫瘍を肉眼的または顕微鏡的に取り残しており、術前診断が過小評価の傾向にあった。また、A群では治癒切除、非治癒切除に関わらず、ほぼ全例で術後2年以内に局所再々発を来し、術後3年以内に死亡していた。術後の局所再々発は、手術時の腫瘍細胞の取り残しを示しており、A群、B群、C群の順で腫瘍細胞を取り残しやすいと思われる。これらのことから、術前画像診断で再発腫瘍が骨盤壁に接する場合、実際に浸潤がなくても治癒切除は極めて困難であり、仮に完全切除できたと思われても、実際にはほぼ全例で腫瘍細胞が残存しているといえる。

再切除術後の遠隔転移の出現は、B群とC群ではほぼ等しく、A群で有意に多かった。術前に遠隔転移がないと診断されていても、A群では半数以上の症例で半年以内に遠隔転移が見つかった。また、A群と非切除群を比較すると、生存率で有意差こそ認めなかったが、遠隔転移はA群で有意に早期に発生していた。これらの結果から、A群では、再切除術時にすでに遠隔転移が存在している可能性が高いと思われる。さらに、より進行していると考えられる非切除群より早期に遠隔転移が発生することから、遠隔臓器に潜在的に存在する微小転移病巣が手術侵襲による免疫力の低下等の理由でより早期に出現した可能性や、局所にとどまっていた腫瘍細胞が手術操作により体循環に流入して遠隔転移をおこしたことが考えられる。いずれにせよ、再発腫瘍が骨盤壁に接する場合、腫瘍は局所に限局している可能性は低く、すでにsystemic diseaseになっていると見なすべきである。

直腸癌局所再発に対する手術適応について、諸家の意見を見てみると、仙骨切除レベルなど若干の違いは

認めるものの、制御不能な遠隔転移を有さず、局所切除により根治できると思われるものという点については全く一致している<sup>9, 11, 13</sup>。今回の検討の結果をふまえて手術適応を再検討すると、吻合部再発と、再発腫瘍が第3以下の仙骨や骨盤内臓に接するものは、外科的治療の成績が良く、切除術の良い適応となるだろう。しかし、術前画像診断で再発腫瘍が第2以上の仙骨や梨状筋、内閉鎖筋などの筋性骨盤壁に浸潤または接する場合は、手術非適応であると考えられる。仮にB,C群のみに適応を限った場合、治癒切除率は約80%、5年生存率は約42%となる。

#### E. 結論

術前画像診断を用いた再発腫瘍進展部位による分類は、外科的治療効果の術前予測に有用な分類であると考えられる。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、治癒切除できても早期に遠隔転移、局所再々発を来し、予後も不良である。そのような症例は手術適応や術式の再検討が必要であり、さらに新たな治療法の確立が不可欠である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

(研究協力者：三澤一成，金光幸秀，平井 孝)

#### 文献

- 1) Maetani S, Nishikawa T, Iijima Y et al: Extensive en bloc resection of regionally recurrent carcinoma of the rectum. *Cancer* 69; 2876-83, 1992
- 2) Wiggers T, de Vries MR, Veeze-Kuypers B: Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 39; 323-8, 1996
- 3) 加藤知行, 平井 孝: 局所進展直腸癌に対する骨盤

内臓器全摘術、医学のあゆみ 172 ; 693-696, 1995

4) Wanebo HJ, Marcove RC: Abdominal sacral resection of locally recurrent rectal cancer. Ann Surg 194; 458-71, 1981

5) 高木 弘, 森本剛史, 川澄正一: 直腸癌術後局所再発に対する仙骨合併残存骨盤内臓器全摘出術、手術 37 ; 601-5, 1983

6) 森谷宜皓, 小山靖夫, 北条慶一: 進行直腸癌, および局所再発直腸癌に対する仙骨合併骨盤内臓器全摘術適応, 手術手技と 6 症例の報告、日本大腸肛門病会誌 38 ; 7-15, 1985

7) 加藤知行, 坂本純一, 安井健三ほか: 直腸癌手術後の局所再発の診断と治療、日消外会誌 20: 2584-2592, 1987

8) 前谷俊三, 高木 弘: 直腸癌に対する骨盤内臓全摘術の適応と成績: 日臨外医会誌 55 ; 1345-9, 1994

9) 森谷宜皓, 山口高史, 赤須孝之ほか: 【大腸癌の術後再発をめぐって】 骨盤内局所再発癌に対する積極的外科治療、臨外 56: 759-765, 2001

10) Hahnloser D, Nelson H, Gunderson L L et al: Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. Ann Surg 237: 502-8, 2003

11) 斎藤典男, 更科広実, 布村正夫: 直腸癌における骨盤内臓器全摘術(TPE)の適応と予後、日本大腸肛門病会誌 48: 381-388, 1995

12) 加藤知行, 平井 孝: 結腸・直腸、日本臨床腫瘍研究会編、臨床腫瘍学 第2版 癌と化学療法社、東京、1999, p1092-1133

13) 加藤知行, 平井 孝, 荒井保明: 直腸癌治療の進歩 直腸癌局所再発の治療、消外 17: 317-324, 1994

14) 山口高史, 森谷宜皓, 赤須孝之ほか: 【高度進行大腸癌治療の最前線】 外科切除例 T4 直腸癌, 局所再発直腸癌に対する外科治療、消外 24; 1369-1377, 2001

15) 赤須孝之, 森谷宜皓, 杉原健一: 再発大腸癌の治療 再発大腸癌の治療方針と治療成績、臨外 50;

889-897, 1995

16) Yamada K, Ishizawa T, Niwa K et al: Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. Br J Surg 88; 988-93, 2001

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 2. 学会発表

#### 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

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

分担研究者 村田 幸平 大阪府立成人病センター 消化器外科医長

研究要旨  $\alpha$ -GalCerにより刺激されたNKT細胞を介したマウス肝細胞癌の肺転移に対する治療効果を確認した。 $\alpha$ -GalCerは今後ヒトへの応用が予定されており、新たな免疫治療法となる可能性がある。

A. 研究目的

NKT細胞は、そのリガンドであるalpha-Galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer, KRN7000としてキリンビール株式会社より供与)により活性化され、癌の転移を抑制することが示されてきている。大腸癌ではマウス肝転移モデルに対する抗腫瘍効果がすでに報告されている。我々は、当センターで開発された肝細胞癌の肺転移モデルに対する $\alpha$ -GalCerの転移抑制効果を検討した。

B. 研究方法

1) 高転移性マウス肝細胞癌細胞株 G5 を同種マウスの皮下に移植し、 $\alpha$ -GalCer を経静脈投与した。2) G5 を *in vitro* で $\alpha$ -GalCer にて前処理し、皮下移植した。いずれも 5 週後に移植部（原発巣）及び肺転移巣に対する効果を検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験であり、問題はない。

C. 研究結果

1)  $\alpha$ -GalCer 投与群では有意に肺転移巣の大きさ及び個数が減少した。原発巣においては効果を認めなかった。2)  $\alpha$ -GalCer 前処理によって *in vitro* では G5 の増殖能は変化しなかったが、マウスの原発巣及び肺転移巣ではともに経静脈投与と同等の抗腫瘍効果がみられた。以上から、 $\alpha$ -GalCer が抗腫瘍効果を発揮するためには薬物が癌細胞と接触し、癌細胞表面の CD1d と結合することが十分条件である可能性が示唆された。

D. 考察

$\alpha$ -GalCer はすでにヒトに対する治験が開始されており、臨床応用される日が近づいている。今後は当センターにて大腸癌の切除不能肝転移症例に臨床応用するための基盤づくりを進めていきたい。また、肝動注などの局所投与を含めた投与方法の検討及び、本治療で効果が期待できる症例とできない症例の選別方を開発し、オーダーメイド免疫治療の確立を目指したい。

E. 結論

肝細胞癌の肺転移モデルに対する免疫治療の基礎成果を確認した。

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

現在準備中

2. 学会発表

本年度はなし。(第60回日本癌学会総会 2001年9月26日にて発表済み)

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）  
「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 三嶋秀行 国立病院大阪医療センター 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（CPT-11 100mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 500mg/m<sup>2</sup>, 1-LV 250mg/m<sup>2</sup>）の多施設第II相臨床試験を大阪消化管がん化学療法研究グループ（OGSG）で行った。11施設から45例が登録され、奏効率は26.7%（CR1例、PR11例）であった。

A. 研究目的

欧米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こと

B. 研究方法

臨床第I相試験で得られた推奨投与量（CPT-11 100mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 500mg/m<sup>2</sup>, 1-LV 250mg/m<sup>2</sup>）に基づき、2002年5月より大阪消化管がん化学療法研究グループ（OGSG）プロトコール0201として進行再発大腸癌に対するCPT-11/5-FU/LV療法の第II相臨床試験を施行した。

（倫理面への配慮）

各施設の院内IRBの承認を得た。

C. 研究結果

11施設から45例登録された。奏効率は26.7%（CR1例、PR11例）であった。5FUとirinotecanの相対用量強度の中央値は83.3%であった。投与コースの中央値は4コース、Grade3以上の副作用は、好中球減少31.1%、下痢6.7%であった。

D. 考察

第II相臨床試験の結果から、本レジメンは一般病院でも施行可能であると考えられた。

CPT-11の実投与量はSaltzレジメンと比較して差がなく、CPT-11の耐容量に関しては、人種差がないこと、奏効率は26.7%と低いが、N9741のIFLの奏効率29%と大差ないことが示された。

E. 結論

進行再発大腸癌に対するCPT-11/5-FU/LV療法（CPT-11 100mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 500mg/m<sup>2</sup>, 1-LV 250mg/m<sup>2</sup>）の第II相臨床試験を施行した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

三嶋秀行他：進行再発大腸癌に対する標準化学療法，消化器科 36(4):397-402, 2003

2. 学会発表

H.Mishima : Optimal dosing, schedule of irinotecan plus fluorouracil and high dose l-leucovorin : Phase I study for metastatic colorectal cancer. #1356, ASCO 2003

三嶋秀行他：進行再発大腸癌に対するCPT-11+5FU/LV併用療法の第II相試験（OGSG0201）、日癌治 38(2), 382(abstr OS43-3), 2003

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 Dukes C (Stage III) 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 5FU+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) 治癒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。

(倫理面への配慮)

本研究は当施設の倫理委員会の承認が得られている。

C. 研究結果

本年は本格的な試験の実施に入った。平成 15 年 12 月 31 日までに 3 例の登録を行った。

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できれば、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. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

岡村 健、澄井俊彦：各臓器における癌と化学療法—適応と効果— 脾胃癌消化器の臨床 2003;6(3): 276-284.

2. 学会発表

第 103 回日本外科学会 家族性からみた胃癌、大腸癌重複症例の検討 山本学、他

3. その他



分担研究報告書

「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」

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 Stage III大腸がんに対する術後補助化学療法の有効性検証を目的として、JCOG0205MFを実施している。国立がんセンター中央病院の登録症例75例のうちUFT/LV併用群に割り付けられた38例中8例（21%）にGrade3のALT上昇を確認した。本有害事象の発生頻度の上昇は、転移性大腸癌や海外試験などでは報告されておらず、現在各症例の経過観察と発生原因につき検討中である。いずれも一時的で軽快している。

A. 研究目的

Stage III 治癒切除大腸がんに対する5FU+アイソボリン対UFT/ロイコボリン（LV）の術後補助療法の有用性検証のための臨床試験JCOG0205MFを現在34施設で実施中である。本試験はDisease-free survivalを主評価項目、Over-all survivalと有害事象発生割合を副評価項目として、いずれの抗がん剤治療も約6ヶ月間実施するものである。平成15年2月から症例登録開始となり、国立がんセンター中央病院では75例の症例登録を行った。治療法に伴う有害事象は術後補助療法では重要な評価項目であるが、経口群であるUFT/LV併用療法において肝機能障害の頻度が上昇する事実が判明したので報告する。

B. 研究方法

Stage III 治癒切除大腸がん患者を対象とし、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、上記2治療法にランダム割付を行う非劣性試験である。6ヶ月間の治療期間の後、定期的な経過観察を実施し、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、自他覚症状、CBC、生化学検査などを実施し、安全性について観察する。試験中に発生した有害事象は適宜施設内でモニターし、規

定に沿ってJCOG効果安全性評価委員会に報告し、施設内及び厚生労働省に報告することになっている。

（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国立がんセンター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

平成15年2月17日の登録開始以降、当センターでUFT/LV群に割り付けられた症例は試験登録75例中の38例であった（全登録症例数は251例、3月22日現在）。このうち、8例（21%）にGrade3のALT上昇を観察した。8例の内訳は以下の通りである。

年齢:49歳（40-63）、男/女:4/4、原発部位S/Ra:7/1、UFT投与量 600/500mg/day:1/7、投与開始日から有害事象発生までの期間:35日（31-92）、最悪値発現日から回復（ALT 100以下）日までの期間:23日（15-51）、総ビリルビン上昇:1例（3.2mg/dl）、好酸球増加:6例で6%以上の上昇。肝炎B、C型ウイルス全例陰性、サプリメント使用なし。併用薬は下剤が主体である。自他覚症状として、発熱、食欲低下、倦怠感は軽度であり、肝機能検査により初めて異常が発見されている。現時点において肝機能上昇を説明で

きる要因は不明である。

#### D. 考察

UFT/LV併用療法における肝機能異常に関するデータは海外第Ⅲ相試験2本、承認申請用として実施された架橋試験、海外NSABP-C06、及び国内市販直後調査が利用可能である。しかしながらGrade 3異常の肝機能異常の頻度は3-4%程度であり、今回当センターで観察され20%を越える発生頻度は極めて高い頻度である。また、臨床症状に乏しいこと、一過性であること、UFT単独で認められた総ビリルビン上昇とは異なるALT上昇であること、好酸球増多を認めることなどからUFTで認められた従来の肝機能異常とは異なる印象である。LV錠の併用による有害事象の変化なども考慮する必要がある。JCOG0205MF参加施設からの情報では、当該事象は発生していないとのことであり、当センターのみに発生している事象か、症例数が多いために早期にこのような事象が把握されたかは現時点では不明である。

平成16年3月9日院内に報告するとともに、同日厚生労働省医薬局安全対策課に症例報告を行なった。また、当該製薬企業にも報告を行なっている。JCOG効果安全性評価委員会には症例の追加情報を合わせて報告する。

#### E. 結論

JCOG0205MFに当センターから75例の症例登録を実施した。そのうち経口UFT/LV群に割り付けられた38例中8例にGrade3のALT上昇を観察した。現在その機序について検討している。

#### F. 健康危険情報

本試験において発生した8例の肝機能障害（Grade 3以上のALT上昇）について発生頻度の上昇が疑われたので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。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	15-23
加藤知行、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 郎編	大腸疾 患 NOW 2004	日本メデ ィカルセン ター	東京	2004	89-104
固武健二郎	骨盤内再発の 治療 手術療 法	杉原健一	再発大 腸癌治 療ガイ ドブッ ク	南江堂	東京	2003	133-142
平井 孝、加 藤知行、他	肺転移の治療	杉原健一 編	再発大 腸癌治 療ガイ ドブッ ク	南江堂	東京	2003	124-132

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
金光幸秀、加藤知行、 他	大腸癌肺転移に対する治療 の現況：第55回大腸癌研究 会アンケート結果.	日本大腸 肛門病会 誌	57	121-131	2004
Li M, Lin YM, Hasegawa S, Shimokawa T, Murata K, Kameyama M, Ishikawa O, Katagiri T, Tsunoda T, Nakamura Y,	Genes associated with liver metastasis of colon cancer, identified by genome-wide cDNA microarray	Int J Oncol	24(2)	305-312	2004

Furukawa Y					
Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, <u>Moriya Y</u>	Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma.	Jpn J Clin Oncol	33(1)	33-37	2003
Sumitsuji I, Sugano K, Matsui T, Fukayama N, Yamaguchi K, Akasu T, Fujita S, <u>Moriya Y</u> , Yokoyama R, Nomura S, Yoshida T, Kodama T, Ogawa M	Frequent genomic disorganization of MLH1 in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) screened by RT-PCR on puromycin treated samples.	J Med Genet	40	e30	2003
Aoki S, Shimamura T, Shibata T, Nakanishi Y, <u>Moriya Y</u> , Sato Y, Kitajima M, Sakamoto M, Hirohashi S	Prognostic significance of dysadherin expression in advanced colorectal carcinoma.	Br J Cancer	88	726-732	2003
Hosokawa A, Yamada Y, <u>Shimada Y</u> , Muro K, Matsumura Y, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u> , Shirao K	Weekly hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and subsequent systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer.	Jpn J Clin Oncol	33(3)	132-135	2003
<u>Moriya Y</u> , Akasu T, Fujita S, Yamamoto S	Aggressive surgical treatment for patients with T4 rectal cancer.	Colorectal Dis	5	427-431	2003
Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection.	J Surg Oncol	84	127-131	2003
Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer.	Br J Surg	90	1580-1585	2003

森谷亘皓、赤須孝之、藤田 伸、山本聖一郎、山口高史	直腸癌局所再発に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術	手術	57 : 臨増	761-767	2003
森谷亘皓、木村賢哉、出月康夫	結腸左半切除術	最新外科手術手技 Visual Lectures in General Surgery	11	2-19	2003
藤田 伸、森谷亘皓、赤須孝之、山本聖一郎	進行直腸癌に対する TME vs. D3 の功罪	外科治療	89	392-400	2003
浅井浩司、 <u>固武健二郎</u> 、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
Miyakura Y, <u>Kotake K</u> , et al.	Methylation profile of the MLH1 promoter region and their relationship to colorectal carcinogenesis.	Genes Chromosomes Cancer	36(1)	17-25	2003
<u>Kotake K</u> , et al.	Changes in colorectal cancer during a 20-year period: an extended report from the Multi-institutional Registry of the Large Bowel Cancer, Japan	Dis Colon Rectum Suppl	46(10)	S32-S43	2003
Takahashi M, <u>Sawada T</u> , Fukuda T, Furugori T, Kuwano H	Complete appendiceal intussusception induced by primary appendiceal adenocarcinoma in tubular adenoma: a case report.	Jpn J Clin Oncol	33(8)	413-5	2003
鮫島伸一、 <u>澤田俊夫</u>	器械吻合を用いた結腸癌手術	手術	57(6)	667-671	2003
Koda K, Mitasaki M, Sarashina H, Suwa T, <u>Saito N</u> , Suzuki M, Ogawa K, Watanabe S, Kodaira S, Nakazato H	A randomized controlled trial of postoperative adjuvant immunochemotherapy for colorectal cancer with oral medicines.	Int J Oncol	23	165-172	2003
Koda K, <u>Saito N</u> , Oda K., Seike K, Kondo E, Ishizuka I, Takiguchi	Natural killer cell activity and distant metastasis in rectal	J Am Coll Surg	197(2)	254-260	2003

N, Miyazaki M	cancers treated surgically with and without neoadjuvant chemoradiotherapy.				
Ueno M, <u>Muto T</u> , Oya M, Ota H, Azekura K, Yamaguchi T.	Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer.	Int J Clin Oncol	8(3)	162-167	2003
<u>加藤知行</u> 、他	癌外科治療に向けての展望;大腸癌.	日本外科学会雑誌	104	422-426	2003
<u>加藤知行</u> 、他	原発性直腸癌における隣接臓器合併切除.	消化器外科	26	335-342	2003
平井 孝、 <u>加藤知行</u> 、金光幸秀	炎症性腸疾患と大腸癌: 第55回大腸癌研究会アンケート結果	胃と腸	37	887-893	2003
河原正樹、 <u>加藤知行</u> 、 <u>亀山雅男</u> 、他	本邦における大腸癌同時性肝転移に対する治療の現況(第2報): 全国アンケート追跡調査結果.	日本大腸肛門病学会雑誌	56	55-61	2003
<u>Kato T</u> , et al	Therapeutic results for hepatic metaastses of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions.	Dis Colon Rectum Suppl	46	S22-S31,	2003
<u>Kotake K</u> , <u>Kato T</u> , et al	Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum.	Dis Colon Rectum	46	160-167	2003
Yamada Y, <u>Kato T</u> , et al	Association of a polymorphism of the phospholipase D2 gene with the prevalence of colorectal cancer.	J Mol Med	81	126-131	2003
井内武和、 <u>加藤知行</u> 、他	直腸膀胱窩再発に対し治療切除をしたS状結腸癌の1例	日消外会誌	36	1630-1635	2003

安井健三、加藤知行、他	大腸癌肝転移の画像診断と治療;治療;肝切除;系統的肝切除	早期大腸癌	7	241-245	2003
平井 孝、加藤知行、他	内腸骨動脈合併切除を伴う側方郭清.	手術	57	709-713	2003
亀山雅男、村田幸平、佐々木洋、石川治、今岡真義	大腸癌肝転移の画像診断と治療-肝・肺同時切除-	早期大腸癌	7(3)	255-258	2003
村田幸平、井上正宏	大腸癌の診断と治療-最新の研究動向- □.大腸癌の転移・浸潤 転移関連遺伝子	日本臨床	61(7)	102-106	2003
三嶋秀行	進行再発大腸癌に対する標準化学療法	消化器科	36 (4)	397-402	2003
Ohtsu A, Boku N, Yoshioka T, Hyodo I, Shirao K, Shimada Y, Saitoh S, Nakamura A, Yamamichi N, Yamamoto S, Yoshida S; Japan Clinical Oncology Group	A Phase II study of irinotecan in combination with 120-h infusion of 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9703).	Jpn J Clin Oncol	33(1)	28-32	2003
Inoue A, Yamada Y, Matsumura Y, Shimada Y, Muro K, Gotoh M, Hamaguchi T, Mizuno T, Shirao K	Randomized study of dexamethasone treatment for delayed emesis, anorexia and fatigue induced by irinotecan.	Support Care Cancer	11(8)	528-532	2003
Yamada Y, Hamaguchi T, Goto M, Muro K, Matsumura Y, Shimada Y, Shirao K, Nagayama S	Plasma concentrations of 5-fluorouracil and F-beta-alanine following oral administration of S-1, a dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine, as compared with protracted venous infusion of 5-fluorouracil.	Br J Cancer	89(5)	816-20	2003
島田安博	全身化学療法	早期大腸癌	7(3)	263-268	2003

島田安博	結腸・直腸がん	化学療法 の領域	19(S-1)	161・164	2003
------	---------	-------------	---------	---------	------



### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

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

# JCOG

Japan Clinical Oncology Group

厚生科学研究費補助金「21世紀型医療開拓推進事業」(平成13年度)

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」(平成14年度、15年度)

「再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の研究」

厚生労働省がん助成金指定研究4(11指-4、14指-4)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP

大腸がん外科研究グループ(Colorectal Cancer Study Group)

## JCOG-0205-MF

StageⅢ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相比较臨床試験

実施計画書

CRC Adj-UFT/LV

### 研究代表者

森谷 宜皓

国立がんセンター中央病院 外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(内線:2262)

FAX:03-3542-3815

E-mail: ymoriya@ncc.go.jp

### 研究事務局

島田 安博、濱口 哲弥

国立がんセンター中央病院 内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(内線:2286、2426、PHS:7056、7375)

FAX:03-3542-3815

E-mail: yshimada@ncc.go.jp, thamaguc@ncc.go.jp

2001年10月13日 JCOG 運営委員会プロトコール  
コンセプト承認

2001年11月15日 計画書案第1版作成

2002年2月12日 計画書案改訂第1版作成

2002年5月8日 計画書案改訂第2版作成/第一  
回審査提出

2002年10月8日 計画書案改訂第3版作成/第二  
回審査提出

2002年12月27日 計画書案改訂第4版作成/第三  
回審査提出

2003年1月10日 JCOG 臨床試験審査委員会承認

2003年5月22日 計画書改訂第2版承認

2003年10月27日 計画書改訂第3版承認

目次	
0. 概要	4
0.1. シェーマ	4
0.2. 目的	4
0.3. 対象症例	4
0.4. 治療法	5
0.5. 予定症例数と研究期間	5
1. 目的	6
2. 本研究の背景	7
2.1. 対象疾患の背景	7
2.2. 対象疾患に対する標準治療	7
2.3. 対象集団選択の根拠	17
2.4. プロトコル治療の設定根拠	19
2.5. 試験デザイン	23
2.6. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	24
2.7. 本試験の意義	25
3. 薬剤情報	26
3.1. 5FU	26
3.2. アイソボリンレボホリナート	27
3.3. UFT	30
3.4. LV錠(25MG錠)	31
3.5. LV錠(5MG錠)	33
4. 本試験で用いる規準・定義	35
4.1. 解剖学的事項	35
4.2. 病期分類	36
4.3. 根治度分類	38
4.4. 病期分類の比較	39
4.5. 重複癌、多発癌、多重癌(日本癌治療学会・癌規約総論)	39
5. 症例選択規準	40
5.1. 適格規準	40
5.2. 除外規準	40
6. 登録・割付	42
6.1. 登録の手順	42
7. 治療計画と治療変更規準	43
7.1. 5FU+L-LV療法(A群:点滴静注群)	43
7.2. UFT+LV療法(B群:経口群)	47
8. 予期される有害反応	52
8.1. 有害事象/有害反応の評価	52
8.2. 予期される有害反応	52
9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	54
9.1. 登録前評価項目	54
9.2. 治療期間中の検査と評価	54
9.3. 治療終了後の検査と評価項目	55
9.4. 試験治療中および治療終了後の有効性評価	55
9.5. スタディカレンダー	56
10. データ収集	58
10.1. 記録用紙の種類と提出期限	58
10.2. 記録用紙の送付方法	58
11. 有害事象の報告	59
11.1. 報告義務のある有害事象	59
11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	60
11.3. 研究代表者/研究事務局の責務	60
11.4. 効果・安全性評価委員会での検討	61

12. 再発の判定とエンドポイントの定義.....	62
12.1. 再発および再発日の定義.....	62
12.2. 再発以外のがん病変(重複がん・多発がん)のおよびその確認日の定義.....	62
12.3. 対象集団の定義.....	62
12.4. エンドポイントの定義.....	63
13. 統計的事項.....	66
13.1. 主たる解析と判断規準.....	66
13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間.....	66
13.3. 中間解析と試験の早期中止.....	67
13.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	68
13.5. 最終解析.....	69
14. 倫理的事項.....	70
14.1. 患者の保護.....	70
14.2. インフォームドコンセント.....	70
14.3. プライバシーの保護と患者識別.....	71
14.4. プロトコルの遵守.....	71
14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認.....	71
14.6. プロトコルの内容変更について.....	71
15. モニタリングと監査.....	73
15.1. 定期モニタリング.....	73
15.2. 施設訪問監査.....	74
16. 特記事項.....	75
16.1. 再発の中央判定.....	75
16.2. 附随研究.....	75
16.3. ロイコボリン 5MG 錠の無償提供について.....	75
17. 研究組織.....	78
17.1. JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	78
17.2. 指定研究以外の研究班.....	78
17.3. JCOG 代表者.....	78
17.4. 研究グループとグループ代表者.....	78
17.5. 研究代表者.....	79
17.6. 研究事務局・プロトコル作成者.....	79
17.7. 参加施設.....	80
17.8. JCOG 臨床試験審査委員会.....	81
17.9. JCOG 効果・安全性評価委員会.....	81
17.10. データセンター.....	82
18. 研究結果の発表.....	83
19. 附表.....	87
説明文書・同意書	
ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)	
Performance status scale	
体表面積表	
毒性規準(NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版)	
ケースレポートフォーム一式	