

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究

(H16-がん臨床-031)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森谷 亘皓

平成17 (2005) 年 4月

I . 総括研究報告

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化学療法に関する研究

森谷 亘皓 --- 1

II. 分担研究報告

1. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究

近藤 征文 --- 5

2. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究

藤谷 恒明 --- 7

3. 非治癒切除、再発大腸癌手術症例に対するCPT-11使用に関する研究

池田 栄一 --- 8

4. 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+l-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

試験に関する研

吉見 富洋 --- 10

5. 大腸癌のリンパ節検索個数が予後に及ぼす影響に関する検討

固武 健二郎 --- 11

6. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究

澤田 俊夫 --- 13

7. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究

小西 文雄 --- 14

8. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究

齋藤 典男 --- 16

9. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究

滝口 伸浩 --- 20

10. 直腸癌低位前方切除例後の排便異常における“Large contraction”の意義

正木 忠彦 --- 23

11. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究
齋藤 幸夫 --- 25
12. StageⅢ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
およびperoxisomeproliferator-activated receptor γ (PPAR γ)とretinoid
acid receptor (RAR)をtargetとした大腸癌肝転移抑制の基礎的検討
長谷川 博俊 --- 26
13. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究
杉原 健一 --- 29
14. 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相比較臨床試験
炭山 嘉伸 --- 30
15. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究
武宮 省治 --- 32
16. StageⅢ大腸癌の術後補助化学療法に関する検討
工藤 進英 --- 34
17. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究
池 秀之 --- 37
18. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究
瀧井 康公 --- 39
19. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究
山田 哲司 --- 41
20. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究
加藤 知行 --- 43
21. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究
前田 耕太郎 --- 45

22. 進行・再発大腸がんに対するCPT-11と5'-DFUR併用化学療法に関する多施設共同研究	大植 雅之 ---	47
23. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	三嶋 秀行 ---	48
24. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	東野 正幸 ---	49
25. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	富田 尚裕 ---	52
26. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	木村 秀幸 ---	56
27. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	高倉 範尚 ---	57
28. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	棚田 稔 ---	58
29. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	岡村 健 ---	59
30. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	白水 和雄 ---	60
31. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	磯本 浩晴 ---	62
32. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	北野 正剛 ---	64
33. 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究	島田 安博 ---	67

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	70
IV. 研究成果の刊行物・別刷	89
V. 健康危険情報	235

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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に関する研究

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 17 年 3 月 28 日時点で 588 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，
藤谷恒明・宮城県立がんセンター 診療部長，
池田栄一・山形県立中央病院 副院長，
吉見富洋・茨城県立中央病院 医務局次長，
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 院長，
小西文雄・自治医科大学附属大宮医療センター 外科教授，
斎藤典男・国立がんセンター東病院 手術部長，
滝口伸浩・千葉県がんセンター 消化器外科主任医長，
正木忠彦・杏林大学病院 講師，
斎藤幸夫・国立国際医療センター 第 1 外科医長，
長谷川博俊・慶應義塾大学医学部 助手，
杉原健一・東京医科歯科大学 教授，
炭山嘉伸・東邦大学医学部附属大橋病院 院長，
武宮省治・神奈川県立がんセンター 病院長，
工藤進英・昭和大学横浜市北部病院 消化器センター長，
池 秀之・横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター消化器病センター 助教授，
瀧井康公・新潟県立がんセンター新潟病院 外科部長，

山田哲司・石川県立中央病院 副院長，
加藤知行・愛知県がんセンター 病院長，
前田耕太郎・藤田保健衛生大学 教授，
大植雅之・大阪府立成人病センター 消化器外科医長，
三嶋秀行・大阪医療センター 外科医長，
東野正幸・大阪市立総合医療センター 副院長，
冨田尚裕・関西労災病院 外科第 2 部長，
木村秀幸・岡山済生会総合病院 診療部長，
高倉範尚・広島市立広島市民病院 副院長，
棚田 稔・四国がんセンター 下部消化器科医長，
岡村 健・九州がんセンター 総括診療部長，
白水和雄・久留米大学医学部 外科教授，
磯本浩晴・久留米大学医療センター 教授，
北野正剛・大分大学医学部 第 1 外科教授，
島田安博・国立がんセンター中央病院 第一領域外来部胃科医長
以上、33名。

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。なお、本研究班は平成13年度厚生労働科学研究費補助金による「21世紀型医療開拓推進事業」および平成14年度、15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」の継続研究であり、且つ症例登録、データ管理については厚生労働省がん研究助成金指定研究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」との共同研究である。

B. 研究方法

本研究班の研究計画書としてJCOG0205MF「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」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（I-LV）静注併用療法：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（LV）錠経口併用療法：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。また抗がん剤治療実施中は、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43施設を選定した。

本年度は、平成16年（2004年）ASCOにおいて同様の海外臨床試験であるNSABP C-06試験成績が報告されたが、対象に予後良好なStage IIが約半数含まれること、国内手術成績と比較して、必ずしも良好な5年生存率でないことなどから、研究者間での協議の結果、試験続行を決定し、JCOG 効果安全性評価委員会へ審査依頼を行った。平成16年8月2日付けで試験続行につき承認を受け、試験を継続している。

（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

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。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。参加施設数は試験開始当初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、9 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 17 年 3 月 28 日現在 588 例 (予定症例数の 54%)、平成 16 年度 323 例の症例登録を達成している。施設別累積 (平成 16 年度登録分のみ) では、国立がんセンター中央病院 137 例 (59 例)、国立がんセンター東病院 49 例 (26 例)、愛知県がんセンター 31 例 (15 例)、千葉県がんセンター 21 例 (11 例)、大阪府立成人病センター 20 例 (9 例)、石川県立中央病院 15 例 (8 例)、大阪医療センター 15 例 (8 例)、四国がんセンター 15 例 (6 例) と多数症例の登録を行なっている。IRB 承認 43 施設の全施設から症例登録が実施されたことは、本試験の重要性が研究者に十分に認識されているものと考えられる。また、新規参加施設でも、静岡がんセンター 13 例 (13 例)、箕面市立病院 12 例 (12 例)、大阪市立総合医療センター 10 例 (7 例)、東邦大大橋病院 10 例 (5 例) と大きく貢献している。症例登録推進のために、各施設月 1 例の症例登録を継続的に行なうよう依頼し、定期的な症例登録進捗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 16 年度は月平均 27 例となり毎月 20 例以上を維持し、9 月には月間 39 例を記録した。

研究事務局は毎月定期的に集められた 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、速やかな解決がはかられている。

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見え、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 2 年を経過したが 600 例近くの症例登録を実現できたことは特記すべきであり、本研究参加者の熱意を実感できるものである。今後は 1,100 例という最終目標に向け、さらに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 試験成績が 2004 年 ASCO で発表され非劣性の検証が報告された。しかし、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。同じく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

本試験において昨年度報告した肝機能障害以外では、下痢による入院など予期される有害事象であった。また、投与開始後にAMLの発症を見た例が報告されたが、因果関係は否定されている。

なし
3. その他
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S: Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. Dis Colon Rectum 47(12):2047-2053, discussion 2053-2054, 2004

2) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y: A comparison of the complication rates between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection. Surg Endosc 18:1447-1451, 2004

Kubota K, Akasu T, Fujita S, Sugihara K, Moriya Y, Yamamoto S: Clinical and pathological prognostic indicators with colorectal mucinous carcinomas. Hepato-gastroenterology 51(55):142-146, 2004

3) Miyakura Y, Sugano K, Akasu T, Yoshida T, Maekawa M, Saitoh S, Sasaki H, Nomizu T, Konishi F, Fujita S, Moriya Y, Nagai H: Extensive but hemiallelic methylation of the hMLH1 promoter region in early-onset sporadic colon cancers with microsatellite instability. Clin Gastroenterol Hepatol 2(2): 147-156, 2004

4) 森谷 亘皓, 上原 圭介, 山本 聖一郎, 赤須 孝之, 藤田 伸: Fixed Recurrent Tumor に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術. 臨床外科 59(13): 1571-1576, 2004

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

II. 分担研究報告

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究

分担研究者 近藤 正文 札幌厚生病院副院長

研究要旨：

①Stage III 大腸癌治癒切除症例に対する経口抗癌剤併用療法 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。（JCOG 0205）

②大腸癌 n0 症例の再発率は 5.3% で、再発例は 1 例を除き脈管侵襲陽性であった。とくに結腸癌ではリンパ管侵襲陽性例、直腸癌では静脈侵襲陽性例が多かった。

A. 研究目的

①Stage III 大腸癌治癒切除患者を対象として、経口抗癌剤併用療法 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。

②大腸癌 n0 症例の再発例と脈管侵襲について検討した。

B. 研究方法

①Stage 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、UFT+LV または 5-FU+I-LV 療法をランダムに割り付けられて治療を行う。

②1994 年から 2001 年までに当科で経験した根治度 A の n0 大腸癌 474 例を対象に脈管侵襲と術後再発の関係を検討した。

（倫理面への配慮）

①本研究は当施設の倫理委員会の承認が得られている。

②retrospective 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

①平成 17 年 2 月 28 日までに当施設で 6 例有害事象は上記 ALT の上昇 1 例、帯状疱疹 1 例に認めた。

②再発例は結腸癌 306 例中 11 例、直腸癌

168 例中 14 例で、再発率は 5.3% であった。再発例の ly 陽性例は 14 例(56.0%)、v 陽性例は 21 例(84.0%)で、再発例は有意に脈管侵襲陽性例が多かった(p=0.0002)。その他の因子では組織型では有意差なく、深達度では ss/a1 以深で有意に再発例が多かった。また結腸癌では再発例は ly 陽性例が 7 例で有意に多く(p=0.0479)、直腸癌では v 陽性例が 13 例で有意に多かった(p=0.0101)。再発臓器別では血行性再発で有意に v 陽性例が多かった(p=0.0321)。

D. 考察

①本試験の結果、UFT+LV 療法の有用性が検証された場合、これまでランダム化比較試験に基づくエビデンスがないままに広く行われてきた経口抗癌剤による術後補助化学療法の科学的妥当性を示すことができ、標準治療として確立することができる。

②大腸癌のリンパ節転移は予後を規定する重要な因子で、リンパ節転移陽性例は予後不良である。しかしリンパ節転移のない症例のなかにも少数ではあるが術後再発をきたす症例がありリンパ節の微小転移の存在が疑われる。近年 RT-PCR を用いて微小転移の検出が可能であるが、日常診療で一般的に用いることは困難である。そこで通常の病理組織学的所見、特に脈管侵襲から再発予知が可能かどうか検討した。この結果

n0症例の再発例のうち96.0%に脈管侵襲を認め、脈管侵襲は術後の再発危険因子の一つと考えられた。

G. 研究発表

②2. 学会発表

第61回大腸癌研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

①、②

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（がん臨床研究事業）

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に関する研究

分担研究者 藤谷 恒明 宮城県立がんセンター 医療部長

研究要旨：この多施設共同研究における当院での登録症例は UFT + LV 療法群 4 例 / 5-FU + 1-LV 療法群 5 例の計 9 例であり、現在投薬中または追跡中である。有害事象が 1 例あったがほぼ全例安全に治療を行えている。

A. 研究目的

Stage III の大腸癌治癒切除患者を対象として、経口抗癌剤併用療法 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 + 1-LV 療法を対照として比較評価（非劣性）する。

B. 研究方法

Stage III の大腸癌治癒切除患者を対象として、適格基準を満たし、患者より同意を得られた症例をランダムに経口抗癌剤併用療法 UFT + LV 療法と静注併用療法 5-FU + 1-LV 療法を割り振り、Primary endpoint を無病生存期間、Secondary endpoint を生存期間、有害事象発生割合とし、比較評価する。尚、投与期間はどちらも 6 ヶ月とした。

（倫理面への配慮）

UFT + LV 療法も 5-FU + 1-LV 療法も保険適応が得られており、特別、診察上、経済上の不利益はない。また、投与治療変更基準や併用療法・支持療法（副作用に対して）をもうけ、有害事象のリスクや不利益を最小化した。

インフォームドコンセントは説明文書（倫理委員会承認のもの）を患者本人に渡し、口頭で説明し、同意を得た。

C. 研究結果

この研究は他施設共同研究であり、当院での登録症例は 9 例であった。

UFT + LV 療法群 4 例

5-FU + 1-LV 療法群 5 例

当院での有害事象発生 1 例

当院での投与治療変更 0 例

尚、登録期間 3 年、追跡期間 5 年、予定登録数 1100 例で成績を解析予定である。

D. 考察

本試験の結果、UFT + LV 療法の有用性が検証された場合、これまでランダム化比較試験に基づく evidence がないままに広く行われてきた経口抗癌剤による術後補助化学療法の科学的妥当性を示すことができる。

UFT + LV 療法の有用性が示されなかった場合でも「副作用が軽度で簡便」であるとの理由でこれまで日本で多用されてきた経口抗癌剤による治療よりも、国際標準である静注療法が優るという結論が得られる。

E. 結論

本試験は positive result が得られた場合でも negative result に終わった場合でも臨床的意義がきわめて高い研究と期待される。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

非治癒切除、再発大腸癌手術症例に対する CPT-11 使用に関する研究

分担研究者 池田栄一 山形県立中央病院 副院長

研究要旨：CPT-11 静注療法を行った 32 例での有害事象と腫瘍縮小効果について検討したところ、有害事象は血液毒性は 9 / 32 (28.2%)例、非血液毒性は 18 / 32 (56.3%)例であった。前治療の有無別では、grade3 は前治療有り例に多かったが grade4 症例は認めなかった。腫瘍縮小効果は、奏効率は 2 / 32 (6.3%)例であったが、SD まで含めると 31.3%と増大の抑制効果も考えられた。症例の殆どが高度の進行例であり、縮小効果は高度ではないものの投与後 500 日以上生存例を 10 例認め、grade4 症例も認めないことから、今後も注意深い観察が必要であるが、現時点では、外来治療においても大きな問題はないと考えられた。

A. 研究目的

非治癒切除、再発大腸癌症例に対して CPT-11 を使用し、化学療法の有害事象と、腫瘍縮小効果について検討、今後の大腸癌切除例での術後の CPT-11 療法の問題点について考察した。

B. 研究方法

1999 年 1 月から 2004 年 5 月までに当科で手術され、術後、主に外来にて CPT-11 療法を行った大腸癌症例 32 例を、CPT-11 投与前治療の有り例 21 例（非治癒切除例 10 例、再発例 11 例）、無し例 11 例（非治癒切除例 8 例、再発例 3 例）に分け、対象とした。用法・用量は、25 例に CPT-11 80 mg/m²・5FU 500 mg/m²・LV 250 mg/m² を点滴静注として、2 週間毎に投与した。その他 3 例に CPT-11 40~80 mg/m²・5FU 肝動注を、2 例に CPT-11 40~80 mg/m²・フルツロン内服を、1 例に CPT-11 40~80 mg/m²・MMC 肝動注、CPT-11 80 mg/m²・UFT 内服とした。前治療有り例の内訳は、10 例が LV / 5FU 静注、5 例が UFT 内服、4 例が 5FU 肝動注、4 例が 5FU・MMC 肝動注、3 例が CDDP・5FU 静注、Radiation

が 1 例であった。

臨床病理学的事項は大腸癌取り扱い規約（第 6 版）に準じ、対象症例の CT 検査成績より化学療法の腫瘍縮小効果は RECIST ガイドライン、有害事象は NCI-CTC に従った。

C. 研究結果

＜有害事象＞

重複を含むものの血液毒性として、前治療有り例は、6 / 21 (28.5%)例であり、その内訳は、Leukopenia (grade2 : 5 例、grade3 : 1 例)、Neutropenia (grade3 : 1 例)であった。無し例は、3 / 11 (27.3%)例であり、内訳は、Leukopenia (grade1 : 2 例)、Neutropenia (grade1 : 1 例、grade2 : 1 例)、anemia (grade2 : 1 例)、血小板減少 (grade3 : 1 例)で血小板輸血を要した。非血液毒性として前治療有り例は 13 / 21 (61.9%)例で、内訳は、Anorexia (grade2 : 3 例、grade3 : 4 例)、Nausea (grade1 : 3 例、grade2 : 3 例、grade3 : 2 例)、Vomiting (grade2 : 1 例、grade3 : 1 例)、Diarrhea (grade3 : 1 例)、Fatigue (grade2 : 1 例)であった。無し例は 5 / 11 (44.4%)例で、内訳は

Anorexia (grade1: 3 例、grade2: 2 例)、Vomiting (grade2: 1 例)、Diarrea (grade1: 2 例、grade2: 1 例、grade3: 1 例)であった。血液毒性、非血液性ともに grade4 症例は認めていなかった。

<腫瘍縮小効果>

腫瘍縮小効果は全体として奏効率は 32 例中 2 例で 6.3%であった。前治療有り例は 21 例中 1 例 4.7%、無し例は 11 例中 1 例で 9.1%と低値であった。その内訳は、前治療有り例 21 例(CR 0 例、PR 1 例、SD 4 例、PD 16 例)であった。前治療無し例 11 例(CR 0 例、PR 1 例、SD 4 例、PD 6 例)であった。しかし、SD までを含む症例で検討すると全体では 32 例中 10 例 31.3%であり、腫瘍の増大を抑制する可能性が考えられた。

<CPT-11 投与後の経過>

無増悪期間(time to progression)において、全体における中央値は 126 日(76~1709 日)、MST は 305 日(76~1779 日)、累積 1 年生存率は 40.6%であった。前治療有り例は、TTP 122 日(77~364 日)、MST 301 日(77~645 日)、累積 1 年生存率は 38.1%であった。無し例は、TTP 261 日(76~1709 日)、MST 319 日(76~1779 日)、累積 1 年生存率は 45.5%であった。TTP は無し症例が良い傾向にあったが、MST はほぼ 300 日と差はなかった。累積 1 年生存率は 40.6%と CPT-11 投与により予後の改善に寄与している可能性が考えられた。

また、CPT-11 投与後、500 日以上生存例は、全治療有り例は 6 例、無し例は 4 例存在した。

D. 考察

当院にて非治癒切除、再発大腸癌症例に CPT-11 を使用した 32 例は、同時に併用された薬剤に多少の違いを認めていた。CPT-11 の有害事象として骨髄抑制、

nausea、diarrea は特に注意すべき副作用と考えられている。欧米では進行、再発大腸癌に対して、1st line として 5FU、LV とともに投薬した時の grade 3/4 の有害事象は leukopenia 12~46%、nausea 12~57%、diarrea 12~44%と報告されている。本邦においても leukopenia 47%、nausea 14%、diarrea 12%の報告例もあるが、当院での症例は前治療の有り症例も含まれているものの、grade3/4 を示す有害事象は各々低値であった。又、grade3 症例は前治療有り例で多かったが、前治療においても 5FU など同系統の薬剤を使用している症例が多く、CPT-11 と相互の有害事象とも考えられた。使用期間が長くなれば、有害事象の出現は、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、重度の有害事象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。

腫瘍縮小効果において、当院の奏効率は 2/32 (6.3%)例と低値であった。その理由として当院での症例は当初より高度な遠隔転移や、再発を認めた症例が多かった。さらに、治療開始後、当初の転移病巣に効果が認められていても、新たな再発病巣を認めた症例が多かったためと考えられた。しかし、SD 症例も含めると 10/32 (31.3%)例であり、投与後 500 日以上生存例も 10 例認め、腫瘍の増大を抑制する可能性も考えられた。今後は更に患者背景など考慮して検討すべきと思われた。

E. 結論

当科での CPT-11 使用例は 32 例と少なく、投薬方法の違いを認めていたものの、有害事象は比較的少なく、軽微なものであり、500 日以上生存例も 10 例認めることから、現時点では CPT-11 療法は外来通院治療においても大きな問題はないと考えられた。

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+l-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 相比較臨床試験に関する研究

吉見富洋 茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター医務局次長

研究要旨：Stage III 結腸癌、直腸癌治癒切除後患者を対象として、UFT+LV 療法の術後補助療法の有用性を 5-Fu+l-LV 療法を対照として比較評価する。

A. 研究目的

Stage III の結腸癌、直腸癌治癒切除患者を対象として、経口抗癌剤併用療法 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+l-LV 療法を対照として比較評価（非劣性）する。

B. 研究方法

Stage III 結腸癌、直腸癌(Rs,Ra のみ) 治癒切除患者(年齢 20 歳以上 75 歳以下、PS0-1)で臨床試験参加に同意を得られた者を対象とし、A 群：5-Fu+l-LV 点滴静注群と B 群：UFT+LV 経口群にランダム割付を行い、術後補助療法を実施する。詳細は JCOG-0205-MF 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+l-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 相比較臨床試験実施計画書による。

(倫理面への配慮)

本試験ではヘルシンキ宣言に従って実施する。また、登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。1) 病名と病状、2) 本試験が臨床試験であること、3) 本試験の根拠、意義、必要性、目的、4) プロトコール治療の内容、5) 試験のデザイン、6) 予期される毒性（有害事象）、8) 代替治療法（現在の一般的治療法（緩和医療含む）や標準治療法の内容、効果、毒性等、代替治療を選択した場合の利益と不利益、9) 利益と不利

益（試験に参加した場合に享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。10) 同意拒否と同意撤回は自由であること、11) 氏名や個人情報守秘されること、12) 質問の自由

C. 研究結果

登録数：9症例（A群：5例、B群：4例）

A群B群各1例、本人希望で治療中の中止例あり。

有害事象：

A群 皮膚色素異常 2例（grade1,2）

手足皮膚反応 1例（grade2）

B群 食欲不振 2例（grade1）

下痢 2例（grade2,3）

手足皮膚反応 1例（grade1）

味覚異常 1例（grade1）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・第58回大腸癌研究会（2003.1.24）

下部直腸癌における肛門側切除距離の検討

丸森健司、吉見富洋、岡本光順、朝戸裕二、板橋正幸

・第62回大腸癌研究会（2005.1.21）

Isp様の形態を示した直腸カルチノイド2症例

小室安宏、吉見富洋、朝戸裕二、井村穰二

大腸癌のリンパ節検索個数が予後に及ぼす影響に関する検討

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：大腸癌のリンパ節転移個数は予後と相関することが知られているが、本研究から、組織学的に検索されたリンパ節個数も予後因子となる可能性が示された。術後補助療法の適応基準や治療成績を検討する際に考慮すべき因子のひとつと考えられた。

A. 研究目的

①Stage III 大腸癌に対する補助化学療法の有効性と安全性を検討する目的で、臨床研究 JCOG0205 に参加して 6 例を登録した(16 年度 4 例)。

②リンパ節転移陰性大腸癌のリンパ節検索個数(以下、検索個数)は予後に影響するという報告がある。リンパ節転移陽性例も含む大腸癌治癒切除例の予後因子としての検索個数の意義を検討した。

B. 研究方法

大腸癌全国登録データベースから、以下の条件を満たす根治切除後の大腸癌 29,851 例を抽出し解析した。1)手術日が 1984 年から 1994 年、2)sm 以深に浸潤する腺癌、3)治癒切除例、3)予後判明例、5)虫垂癌を除外。記載は取扱い規約第 4 版によった。

(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情報情報は除外され、個人のプライバシーは厳重に守られている。

C. 研究結果

全例の平均検索個数は 19.8 個で、検索個数は壁深達度が深いほど(sm=11.0;mp=17.7;ss,al =20.2;se,a2=23.2;si,ai=25.2)、郭清度が高いほど多かった(R1=10.1; R2=15.2; R3=25.4)。右結腸(21.4)と直腸(21.3)に比し、左結腸(15.7)は少なかった。リンパ節転移個数は検索個数と正に相関した。結腸、直腸とも、

リンパ節転移の有無に拘わらず、検索個数が多い例の生存率が有意に良好で、深達度、郭清度、転移度で補正しても検索個数は予後に有意に作用した。

D. 考察

検索個数は郭清度との相関が強いと推察されるが、検索しうる個数には個体差があることも経験される場所である。検索個数が少ない例の予後が不良である理由として、郭清不足、不十分な検索による転移の見落とし、検索困難なリンパ節であることの宿主側の特性(たとえば免疫応答性)などが考えられる。

E. 結論

検索個数は予後に影響する因子であることが示された。術後補助療法の適応基準や治療成績を検討する際に考慮すべき因子と考えられた。

検索個数が死亡リスクに及ぼす影響—Cox 比例ハザードモデル: 深達度、郭清度、リンパ節転移度で補正—

検索個数	結腸		直腸	
	HR	95%CI	HR	95%CI
25+	Ref.	-	Ref.	-
15~25	1.18	1.06-1.30	1.28	1.26-1.36
8~14	1.24	1.11-1.38	1.38	1.25-1.53
0~7	1.40	1.25-1.57	1.70	1.53-1.89

HR=hazard ratio; CI=confidence interval; Ref.=reference

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①固武健二郎：大腸癌の時代的変遷、杉原健一編、大腸・肛門外科の要点と盲点、文光堂、東京、2004、p15, p199
- ②固武健二郎、他：右半結腸切除術、手術 58(6): 883-888、2004 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

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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・院長

研究要旨：StageⅢ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・多施設共同研究に参加・実施した（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、StageⅢ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（治療審査委員会）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、症例集積中である。

D. 考察

当院で7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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kyo K, Sameshima S, Tanaka Y, Murayama K, Shimano S, Kojima M, Sugihara S, Sawada T: Case report: Rectal cancer associated with chronic lymphocytic leukemia. J Gastroenterol 39: 479-483, 2004.

澤田俊夫：第3章 大腸・小腸、1大腸ポリプ・ポリポーシス、腫瘍内視鏡学、長廻紘、大井至、坂本長逸、星原芳雄編、医学書院、東京、2004.10.15、pp126-134

2. 学会発表

Sameshima S, Souma D, Sawada T: Therapeutic efficacy of hepatic arterial infusion for liver metastasis of colorectal carcinoma and mRNA expressions of TS, DPD, TP and OPRT. The 39th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), 2004/5/15, Athens(Greece)

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