

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化学療法に関する研究

分担研究者 小西文雄 自治医科大学大宮医療センター外科教授

研究要旨：cDNA アレーを用いて、肝転移例と非肝転移例（5年以上無再発）の原発巣の遺伝子発現の比較を行った。階層クラスタリング解析で、両群を効率よく判別でき、Leave-one-out error 法で効率よく異時性肝転移を予測

A. 研究目的

近年、医学の様々な分野において cDNA array は従来の病理組織学的診断を補助するものとして盛んに行われている。特に大腸癌は分子生物学的研究が盛んな疾患であり、大腸癌の発生・発育・転移などよく研究されている。当科では DNA macro-array を用いて、大腸癌の肝転移に対する網羅的な遺伝子発現のプロファイリング解析に取り組んでいます。今回、我々は同時性および異時性肝転移の遺伝子発現プロファイルを行い、異時性の肝転移予測が可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

対象は、当科で行なった大腸癌手術症例のうち同時性肝転移 14 例(Stage IV)および異時性肝転移 11 例(Stage III)と 5 年以上無再発を確認している非肝転移群 10 例(Stage III)の原発部および正常粘膜部のペアサンプルの 35 検体である。検体は摘出後、直ちに 4M guanidine isothiocyanate にてよくホモジネートし、 -80°C にて凍結保存したものを用いた。ペアサンプルを用い臨床検体間で生じる遺伝子発現における検体間の変動を最小限に抑えた。Total RNA を抽出した後、逆転写酵素にて cDNA へ変換し、PCR 反応にて biotin 標識した Probe cDNA を作製した。Target cDNA は癌関連遺伝子 550 種類の癌関連遺伝子を搭載した Membrane filter を用いた。Hybridization は 68°C で一晩行なった。正規化は各遺伝子の発現強度をその累積分布にて補正する方法を用いた。Unsupervised

learning である階層クラスタリングを行い遺伝子発現プロファイリングを検討した。次に、各検体間で遺伝子発現強度が有意に異なる遺伝子を抽出し、Supervised learning を用いた k-nearest neighbor を識別関数とする Leave-one-out error 法にて、異時性症例の肝転移の予測について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究に使用した臨床材料は、自治医科大学倫理委員会の承認をえて使用した。

C. 研究結果

階層クラスタリング分析では、異時性肝転移群と非肝転移群では、両群の判別が可能であった (PPV: Positive predict value = 80%, NPV: Negative predict value = 72.7%)。また、同時性肝転移群と非肝転移群においても、両群の判別が可能であった (PPV=76.9%, NPV=63.6%)。また、肝転移群（同時性および異時性）と非肝転移群で有意に発現強度が異なっていた遺伝子を Sequential forward selection 法にて第一次特徴選択を行い、その後 Leave-one-out error 法を行って大腸癌肝転移の予測診断に有用な遺伝子を抽出し、肝転移を予測することができた。

D. 考察

大腸癌手術後の肝転移を予測することができれば、術後補助化学療法を肝転移の高危険群にのみ投与することがかとうとなるであろう。本研究のデータは、cDNA array の分析によって異時性肝転移を効率よく予

測することができ、今後の臨床応用に発展できると考えられる。

E. 結論

cDNA membrane array を用いた遺伝子発現プロファイルから同時性・異時性肝転移の判別が可能であった。また、Supervised learning の手法を用いた Leave-one-out error 法にて肝転移予測に有用な遺伝子を抽出し、異時性肝転移を予測することが可能であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

河村裕, 小西文雄: 大腸癌: 初期臨床研修医の経験すべき消化器診療: 2004.4.1: 163-167: 2004

Konishi F: Colorectal Cancer in Japan: Textbook of Tropical Surgery: 494-496: 2004

河村裕, 小西文雄: 腹腔鏡下左結腸切除術 (S 状結腸を含む): 消化器外科 5・鏡視下手術のすべて・臨時増刊号: VOL27 NO6: 2004.5.20: 855-860: 2004

小西文雄, 佐々木真, 河村裕: 直腸低位前方切除術: 手術 - はじめての消化器外科手術 - 臨時増刊: VOL58 NO6: 2004.5.31: 913-918: 2004

小西文雄: 直腸癌手術における視野の取り方: 消化器外科診療 二頁の秘訣: 2004.7.5: 290-291: 2004

相原弘之, 河村裕, 小西文雄: 結腸切除術に役立つ臨床局所解剖の知識: 手術: VOL58 NO10: 1640-1646: 2004

小西文雄, 河村裕: 遺伝性非ポリポーシス性大腸癌の診断と治療: 日本大腸肛門病学会雑誌: VOL57 NO10: 877-883: 2004

小西文雄: 腹腔鏡下大腸癌手術の遠隔成績 - 大腸癌研究会プロジェクト研究: 大腸疾患 NOW 2005: 2005.1.7: 86-92: 2005

小西文雄, 河村裕, 相原弘之: 低侵襲性手術としての腹腔鏡下大腸癌手術: Mebio Oncology: VOL2 NO1: 2005.2.10: 28-31: 2005

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: Clinical Gastroenterology and Hepatology: 2: 147-156: 2004

Takemoto N, Konishi F, Yamashita K, Kojima M, Furukawa T, Miyakura Y, Shitoh K, Nagai H: The Correlation of Microsatellite Instability and Tumor-infiltrating Lymphocytes in HNPCC and Sporadic Colorectal Cancers: Jpn J Clin Oncol: VOL34 NO2: 90-98: 2004

Kojima M, Konishi F, Okada M, Nagai H: Laparoscopic Colectomy Versus Open Colectomy for Colorectal Carcinoma: Surgery Today: VOL34 NO12: 1020-1024: 2004

2. 学会発表

高田理, 河村裕, 佐々木純一, 甲斐敏弘, 宮倉安幸, 永井秀雄, 塚本俊彦, 小西文雄: cDNA アレイを用いた大腸癌肝転移予測に関する検討: 第 104 回日本外科学会定期学術集会 (日本外科学会誌臨時創刊号): 2004.4.7: 大阪: 105: 200: 2004

高田理, 河村裕, 佐々木純一, 甲斐敏弘, 宮倉安幸, 永井秀雄, 塚本俊彦, 小西文雄: cDNA macro-array による遺伝子発現プロファイルを用いた大腸癌肝転移の予測能の検討: 第 90 回日本消化器病学会総会 (日本消化器病学会誌) 2004.4.23: 仙台: 101: A242: 2004

高田理, 河村裕, 佐々木純一, 甲斐敏弘, 宮倉安幸, 永井秀雄, 塚本俊彦, 小西文雄: cDNA array を用いた網羅的遺伝子解析による大腸癌肝転移予測能と化学療法への取り組み: 第 29 回日本外科系連合学会学術集会 (日本外科系連合学会誌): 2004.7.2: 東京: 453: 2004

Takata O, Kawamura Y, Sasaki J, Kai T, Miyakura Y, Nagai H, Tsukamoto T, Konishi F: Could CDNA Macro-array

become a new Prognostic Stool for
Hepatic Metastasis in Colon
Carcinoma? : XXth Biennial Congress of
the International Society of University
Colon and Rectal Surgeons : 2004.6.6 :
Budapest : 43 : 2004

高田理, 河村裕, 佐々木純一, 甲斐敏弘,
宮倉安幸, 永井秀雄, 塚本俊彦, 小西文雄 :
cDNA array を用いた網羅的遺伝子解析に
よる大腸癌微小転移の検討 : 第 61 回大腸癌
研究会 (大腸癌研究会誌) : 2004.7.9 : 新
潟 : 30 : 2004

高田理, 河村裕, 佐々木純一, 甲斐敏
弘, 宮倉安幸, 永井秀雄, 塚本俊彦, 小西
文雄 : cDNA membrane array を用いた大
腸癌肝転移における網羅的遺伝子発現プロ
ファイルの解析 : 第 59 回日本消化器外科学
会総会 (日本消化器外科学会誌) :
VOL37NO7 : 2004.7.21 : 鹿児島 :
508(1234) : 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
なし
3. その他
なし

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 齋藤典男 国立がんセンター東病院手術部長

研究要旨：以前より、大腸がんの予後を反映する新たな staging を作製し、その検証を行ってきた。症例蓄積により従来の結果に変化があるかを検討すると共に、再発後の延命に寄与する因子を解析した。その結果、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 に組織型が低分化型腺癌であることが加わった。さらにこれらの因子を用いたスコア化は、再発リスクを極めて反映した。また、再発後に有意に延命に寄与する因子は、再発切除例、肝肺再発例、再発リスク低値例（原発巣の情報因子）となり、この結果は再発後補助療法の選別に有用な情報となりうる可能性がある。

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を求める上でより再発リスクを反映した staging を用いることが重要である。われわれは再発リスクの低い Dukes C 症例が約 10% 存在し、この staging は、簡便でどの施設でも共有しうることを示してきた。今回我々は、症例を蓄積しこの staging の妥当性を再評価した。また再発後の延命に寄与する因子についても検討した。

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 年以上経過した大腸癌症例 1020 例。

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解析し、大腸がんに対する再発予測をスコア化した。また再発後の延命に寄与する因子を多変量解析した。

（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られる。

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

Dukes A/B/C 毎の対象症例数はそれぞれ 317 例/333 例/370 例で 3 年無再発生存率はそれぞれ 99%/90%/67% であった。

多変量解析により大腸癌術後再発危険因子は、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、組織型が低分化型腺癌であった。特にリンパ節転移 n2 以上は再発に関するリスク比が 4.4 と他の因子の約 2 倍のリスクを示した。このリスク比に基づきリンパ節転移 n2 以上を 2 点、それ以外の再発危険因子を 1 点としてスコア化し全症例に算出した。その結果、特に Dukes C の再発リスクは均一でないことが判明し、リスクスコアが 2 点以内の Dukes C 症例は 151 例で全 Dukes C 症例の 41% に及び、その 3 年無再発生存率は 85% と良好であった。

次に再発後の延命に寄与する因子を多変量解析した結果、1.再発切除例（vs 非切除

例)、2.肝肺再発例 (vs 非肝肺再発)、3.再発リスクスコア 1 点以下 (vs 2 点以上) の順で有意に再発後の生存が延長された。

D. 考察

以上の結果から本 staging は特に Dukes C においてその再発危険群を抽出するのに役立つことが示された。Dukes C の中でも Dukes A や B と同等の生存率を示す対象群が少なからず含まれていることより、術後補助療法の対象を再考する余地があると推測される。また、再発症例に対して、補助療法をすべきか否かを検討する上で、再発後の延命に寄与する因子を解析することは重要である。今回の結果、再発後の延命に原発巣の情報としてのリスクスコアが有意に関連していることが示され、再発後にも初回手術に関与する再発スコアを用いて補助療法をする対象を選別しうる可能性が示唆された。

E. 結論

Dukes C のうちで再発リスクの高い対象群を選別して補助療法を行うことのできる可能性が示された。また、再発後の予後に原発巣の予後因子が関連しており、これをもとに再発後の補助療法の選別を規定しうる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

小島 誉也、佐野 寧、松田尚久、齋藤典男、内視鏡的粘膜切除術の適応拡大 ②内視鏡的粘膜切除術の適応拡大、大腸、Graphic Medical Magazine Mebio 21(4):84-90, 2004

Koda K, Saito N, Oda K, Takiguchi N, Sarashina H, Miyazaki M: Evaluation of lateral lymph node dissection with preoperative chemo-radiotherapy for the

treatment of advanced middle to lower rectal cancers. Int J Colorectal Dis 19:188-194, 2004

Miyamoto S, Endoh Y, Hasebe T, Ishii G, Kodama K, Goya M, Ono M, Saito N, Chiba T, Ochiai A: Nuclear β -catenin accumulation as a prognostic factor in Dukes'D Human colorectal cancers. ONCOLOGY REPOETS 12:245-251, 2004

Saito N, Ono M, Sugito M, Ito M, Morihira M, Kosugi C, Sato K, Kotaka M, Nomura S, Arai M, Kobatake T: Early results of intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer an active approach to avoid a permanent colostomy. Dis Colon & Rectum 47:459-466, 2004

齋藤典男、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、鈴木孝憲、小林昭広：超低位直腸進行癌における肛門温存機能の試み、大腸癌・炎症性腸疾患－専門医から学ぶ最新治療－東京（株）メディカルビュー）:94-107, 2004

齋藤典男、鈴木孝憲、杉藤正典：骨盤外科の発展に向けて、京都府立医科大学雑誌 113(10):683-691, 2004

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、齋藤典男：肛門近傍の超低位直腸癌に対する括約筋部分温存術－内肛門括約筋切除術（ISR）における手術手技－、手術 58(11):1827-1834, 2004

Nakamura M, Miyamoto S, Maeda H, Zhang SC, Sangai T, Ishii G, Hasebe T, Endoh Y, Saito N, Asaka M, Ochiai A: Low levels of insulin-like growth factor type 1 reseptor expression at cancer cell membrane predict liver metastasis in Dukes'C human colorectal cancers. Clinical Cancer Research 10:8434-8441, 2004

2. 学会発表

伊藤雅昭、杉藤正典、小野正人、齋藤典男、大腸癌における腹腔鏡下手術の

適応とその成績、第 60 回大腸癌研究会：46 (2004)。

西澤雄介、齋藤典男、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、小杉千弘、大腸癌再発症例に対する PET の有用性 第 60 回大腸癌研究会：80 (2004)。

小杉千弘、齋藤典男、幸田圭史、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、佐藤和典、西澤雄介、小田健司、清家和裕、清水公雄、外岡亨、西村真樹、宮崎勝、大腸癌遠隔転移に対する PET の有用性、第 60 回大腸癌研究会：37 (2004)。

齋藤典男、鈴木孝憲、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、佐藤和典、西澤雄介、小高雅人、野村 悟、小島誉也、荒井学、角田祥之、原発直腸癌における骨盤内臓全摘術の検討と回避の可能性について、第 104 回日本外科学会定期学術集会：125 (2004)。

佐藤和典、角田祥之、荒井 学、小島誉也、野村 悟、小高雅人、西澤雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、小野正人、齋藤典男、下部直腸 mp 癌に対する局所切除術の検討、第 104 回日本外科学会定期学術集会：641 (2004)。

小杉千弘、齋藤典男、幸田圭史、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、小田健司、清家和裕、森廣雅人、横山航也、清水公雄、外岡亨、西村真樹、崔 玉仙、塩入誠信、高野重紹、守屋智之、宮崎勝、PET による大腸癌術前リンパ節転移検出能に関する検討、第 104 回日本外科学会定期学術集会：516 (2004)。

Saito N, Suzuki T, Ono M, Sugito M, Ito M: Nover bladder sparing surgery for patients with rectal carcinomas involving the prostate and seminal vesicle. The 20th ISUCRS: 1072(2004).

Ito M, Ono M, Sugito M, Saito N, Detection of the different risk for the recurrence after curative resection of colorectal carcinoma. The 20th ISUCRS: 1016, 2004

Kobatyashi A, Saito N, Ono M, Sugito M, Ito M: Indication for salvage surgery in locally recurrent rectosigmoid cancer. The 20th ISUCRS: 1029(2004).

Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Suzuki T, Tanaka T: An active approach to avoid abdominoperineal resection in very low rectal cancer patients. 第 50 回国際外科学科:36, 2004

小高雅人、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、野村 悟、下部直腸癌に対する括約筋部分温存直腸切除術の治療成績、第 61 回大腸癌研究会：34, 2004

西澤雄介、齋藤典男、小野正人、杉藤正典、伊藤雅昭、佐藤和典、小高雅人、野村 悟、下部進行直腸癌に対する肛門括約筋温存手術とその評価、第 59 回日本消化器外科学会：361(1087), 2004
小高雅人、杉藤正典、小野正人、伊藤雅昭、齋藤典男、大腸がん癌における術中腹腔内洗浄細胞診の検討、第 59 回日本消化器外科学会：517(1243), 2004

中村路夫、宮本心一、齋藤典男、浅香正博、落合淳志、Duks' C 大腸癌において、膜表面の IGF-1R の発現は肝転移と逆相関する、第 63 回日本癌学会総会 2004

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、佐藤和典、西澤雄介、唐木洋一、小高雅人、齋藤典男、肛門

近傍の下部直腸癌に対する腹腔鏡補助
下内肛門括約筋切除術、第42回日本癌
治療学会総会：492 (2004)。

西澤雄介、齋藤典男、鈴木孝憲、杉藤
正典、伊藤雅昭、田中俊之、佐藤和典、
小高雅人、野村 悟、小畠 誉也、荒井
学、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、
他臓器浸潤を伴う原発直腸癌における
機能温存手術、第42回日本癌治療学会
総会：494 (2004)。

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林
昭広、腹肛門式直腸切除術における内
肛門括約筋温存度による分類とその排
便機能からみた妥当性、第59回日本大
腸肛門病学会：518 (2004)。

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、齋藤
典男、下部直腸癌に対する腹腔鏡補助
下低位前方切除、第17回日本内視鏡外
科学会総会：380 (2004)。

Kosugi C, Saito N, Koda K, Ono M,
Sugito M, Ito M, Oda K, Seike K,
Shimizu K, Nishimura M, Miyazaki
M: Preoperative staging colorectal
carcinoma in lymph node metastasis
with positron emission tomography.
19th WC-ISDS: 160(2004).

Kotaka M, Saito N, Sugito M, Ito M,
Kobayashi A, Satou K: Preoperative
radiochemotherapy and
intersphincteric resection for the
very low rectal carcinoma.
19th WC-ISDS: 223(2004).

Sato K, Saito N, Sugito M, Ito M,
Kobayashi A, Suzuki T, Tanaka T,
Nishizawa Y, Kotaka M, Karaki Y:
Curability and functional results
after intersphincteric resection in
very low rectal cancer. 19th WC-ISDS:
169(2004).

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（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化学療法に関する研究

分担研究者 滝口 伸浩 千葉県がんセンター消化器外科主任医長

研究要旨：

- ① StageⅢの治癒切除大腸癌に対する経口抗癌剤 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 5FU+I-LV 静注療法と比較評価（非劣性）する。当院では3月1日現在19例の症例登録を行なっている。現在、症例登録、術後経過観察中である。
- ② 進行下部直腸癌の補助療法として術前化学照射療法 Tegaful 坐薬+UFT+42.6Gy を行ない、括約筋温存手術の適応拡大への寄与の可能性について評価した。腫瘍縮小効果が37.1%で、腸管内洗浄細胞診は陰性であり、下部直腸癌の肛門温存適応拡大に寄与することが示唆された。

A. 研究目的

①StageⅢの治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての5FU+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。

②厚生労働省の癌臨床研究の一部として、下部直腸癌括約筋温存手術の適応拡大の補助療法としての術前化学照射療法（Tegaful 坐薬+UFT+42.6Gy）の治療効果を評価した。

B. 研究方法

①JCOG-0205 による多施設第Ⅲ相試験。

（倫理面への配慮）

本試験はヘルシンキ宣言に従って実施し、当院の倫理審査委員会の審査で承認され、プロトコールに遵守して実施している。

②Tegaful 坐薬 750mg と UFT300-400mg を手術前日まで併用し、術前照射は全骨盤腔及び小骨盤腔に総量 42.6Gy(TDF:70)を約4週間で施行し、照射終了後2週目に根治手術を施行。評価は注腸X線による腫瘍縮小率、腸管内洗浄細胞診陽性率、組織学的所見で行った。

（倫理面への配慮）

②倫理面を配慮した十分なインフォームドコンセントの上、治療を行なっている。

C. 研究結果

①当施設における登録状況は19例の症例登録を行い、静注群10例、経口群9例である。現在までの登録症例では、患者さんの試験参加状況もよく、おおむね良好な経過であり、大きな有害事象も見られていない。

②対象症例は6例で組織学的効果は5例がGr2、1例がGr1aであった。腫瘍縮小率は全体で37.1±19.9%、Gr2 症例40.9±19.6%、Gr1a 症例18.0%であった。腸管内洗浄細胞診陽性例はなかった。1例にGr3の下痢および低蛋白血漿の有害事象がみられた。本療法により全例でRb 直腸癌での肛門温存手術が施行できた。

D. 考察

①両群とも試験遂行が順調であり、今後の経過観察に無再発生存期間の観察が引き続き必要である。

②Tegaful 坐薬+UFT 併用術前化学照射療法は腸管軸方向の腫瘍縮小効果が37.1%で、腸管内洗浄細胞診は全例で陰性であることより、下部直腸癌の肛門温存適応拡大に寄与することが示唆された。

E. 結論

①当院も JCOG-0205 の試験に参加し、本試験の成功を目指します。今後も症例登録に全力を挙げ、本試験の成功に寄与します。

②Tegaful 坐薬+UFT 併用術前化学照射療法は下部直腸癌の肛門温存適応拡大に寄与する。

G. 研究発表

① 1. 論文発表

本臨床試験は現在症例集積中であり論文発表はない。

2. 学会発表

本臨床試験は現在症例集積中であり論文発表はない。

② 1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

2004 年大腸肛門病学会総会で口演発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

①、②

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究者 正木忠彦 杏林大学 外科

研究要旨：直腸癌肛門温存手術においてJ型結腸嚢を造設したにも関わらず術後の排便障害を生じる症例が報告されている。今回、直腸癌低位前方切除後に直腸肛門内圧検査を施行し、術後排便異常とくに不完全排便の要因を機能的側面から検索することを目的とした。直腸癌低位前方切除術を施行した37例を対象とし、術前と術後（平均12ヶ月）において臨床症状（排便回数、不完全排便の有無、失禁の有無など）について患者質問票を用い、機能的評価には直腸肛門内圧検査を施行した。不完全排便出現例は、J型結腸嚢再建群ではストレート再建群と比較して有意に出現頻度が多く（46% vs. 25%）、また術後の直腸肛門内圧検査では、不完全排便出現例において新しく作成された直腸内で内圧40mmHg以上の収縮波（large contraction：LC）が高頻度に認められた。更に不完全排便出現例では不完全排便非出現例と比し、最大耐用量の低下と吻合部狭窄の既往を持つ症例において有意差をもって高率に認められた。多変量解析の結果では、術後不完全排便出現について最大耐用量の低下と吻合部狭窄、特にlarge contractionの出現が最も強く関連していた（ $p=0.004$ ）。Large contractionは直腸低位前方切除後における不完全排便の出現に関与しているものと考えられる。

A. 研究目的

直腸癌肛門温存手術において術後の排便障害は、低位吻合や直腸容量の減少がその主な要因とされ、1980年代後半からJ型結腸嚢を用いた再建法が導入されてきた。しかしながら、J型結腸嚢を造設したにも関わらず術後の排便障害を生じる症例が報告されている。本研究では、直腸癌低位前方切除後に直腸肛門内圧検査を施行し、術後排便異常とくに不完全排便（Incomplete evacuation：以下IE）の要因を機能的側面から検索することを目的とした。

B. 研究方法

直腸癌低位前方切除術を施行した37例を対象とした。術前と術後（平均12ヶ月）において臨床症状について患者質問票を用い、機能的評価には直腸肛門内圧検査を施

行した。IEの出現例と非出現例を分け各背景因子、手術因子、機能的因子の比較を行った。

（倫理面への配慮）

患者へのインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

IE出現に関してJ型結腸嚢再建群では、ストレート再建群と比較して有意に出現頻度が多かった（46% vs. 25%）。術後の内圧検査ではIE出現例で新直腸内圧30mmHg以上の収縮波（Large contraction：以下LC）が高頻度に認められ、更にIE出現例では最大耐用量の低下と吻合部狭窄の既往がIE非出現例と比し、有意に認められた。多変量解析にて術後IE出現に関してLCが最も強く影響していた（ $p=0.004$ ）。

D. 考察

今回の検討では、直腸癌低位前方切除後の不完全排便の独立した危険因子として、最大耐用量の低下、吻合部狭窄、LCの出現が明らかとなった。最大耐容量の低下は術後の計測にて約60mlの容量となっていた。これにより一回排便の貯留内容が少ないために、繰り返しの排便になるものと考えられる。吻合部狭窄は、排出障害を生ずるために不完全排便になるものと考えられ、さらにLCの出現は、J型結腸嚢群に有意に多く認められており、J型結腸嚢の遠位脚の逆蠕動が影響していることが考えられた。

E. 結論

最大耐容量の低下、吻合部狭窄、LCの出現が不完全排便の危険因子であり、特に再建直腸内のLCは直腸低位前方切除後におけるIEの出現に寄与しているものと思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuoka H, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y. Large contractions in the colonic J-pouch as a possible cause of incomplete evacuation. Langenbecks Arch Surg 2004;389:391-395.

2. 学会発表

直腸癌低位前方切除術後の排便異常における“large contraction”の意義。第103回 日本外科学会定期学術集会 2003年6月4日・6日、札幌、日本外科学会雑誌104巻臨増 P.477

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特記事項なし。

2. 実用新案登録

特記事項なし。

3. その他

特記事項なし。

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に関する研究

分担研究者 齋藤 幸夫 国立国際医療センター第一外科医長

研究要旨：リンパ節転移陽性大腸癌症例の中で、根治度 A の手術がなされた症例を対象に、通常の HE 染色を用いた病理学的検索で新たな再発予測因子を特定する目的で、リンパ節内の腫瘍発育形態に着目した。その結果、リンパ節における被膜外進展は有意に再発の予測因子であった。

A. 研究目的

大腸癌における再発予測因子の特定

B. 研究方法

・ 治癒切除（根治度 A）：406 例

（1995.4.-2000.12.）

・ Dukes C：155 例（38.2%）

・ 転移陽性リンパ節を通常の HE 染色にて再検、リンパ節内の以下の項目について検討した。

1. 腫瘍の大きさ
2. 腫瘍の発育様式（浸潤性：膨張性）
3. 被膜外進展の有無

（倫理面への配慮）

通常の病理学的検査の範囲内の研究。

C. 研究結果

多変量解析の結果、リンパ節被膜外進展は hazard ratio 5.04 で有意に再発の予測因子であった ($p < 0.001$)。

D. 考察

Dukes C 症例は A, B 症例に比し、再発が多いことは明らかであるが、本研究では、その中でもより再発高危険群の選別が可能であることが示された。

E. 結論

リンパ節被膜外進展は有意に再発の予測因子である。

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

Saito Y: Outcomes of lateral node dissection for lower rectal carcinoma with positive lateral node. The 20th ISUCRS,

Budapest, 2004.

矢野秀朗、桐原勇次郎、高島純哉、近藤純由、三宅 大、小川 信、須田竜一郎、齋藤幸夫：リンパ節転移様式の大腸癌術後転帰に与える影響について—リンパ節内腫瘍形態に着目して。日本消化器外科学会雑誌 37(7):388, 2004.

矢野秀朗、齋藤幸夫、高島純哉、三宅 大、清水紀香、出口倫明、桐原勇次郎：下部直腸癌症例における術前リンパ節診断とそれに基づく側方郭清の意義。日本大腸肛門病学会雑誌 57(9):503, 2004.

矢野秀朗、齋藤幸夫、為我井芳郎、平賀裕子、斉藤澄：癌先進部組織形態の大腸癌術後再発に与える影響について—リンパ節転移陽性例 (Dukes C 症例) の解析。第 62 回大腸癌研究会抄録集 P51, 2004.

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（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

Stage III 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 peroxisome proliferator-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

分担研究者 長谷川 博俊 慶應義塾大学外科

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としての5-FU+I-LV 静注併用療法と UFT+LV 錠経口併用療法は、ともに重篤な有害事象を認めず、安全に施行可能である。

PPAR γ リガンド pioglitazone (PGZ) は大腸癌細胞株に対して増殖抑制、肝転移抑制効果を示し、これは cox-2 を介している可能性が示唆された。RAR リガンド all-trans retinoic acid (ATRA) も同様に抗腫瘍効果を示したが、両者の併用効果は認められなかった。

A. 研究目的

1. Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法として、標準治療である5-FU+I-LV 静注併用療法と、経口剤であるUFT+LV 錠をランダム化第 III 相比較臨床試験により、比較検討する。

2. 近年、核内ホルモンレセプタースーパーファミリーの一員である PPAR γ に対するリガンドの腫瘍増殖抑制効果が報告され、癌化学予防や治療への応用が考えられている。また、同じく核内ホルモンレセプターのひとつである RAR のリガンドと PPAR γ リガンドの併用による抗腫瘍効果の増強が報告されている。今回、われわれは PPAR γ リガンドおよび RAR リガンドによる大腸癌肝転移抑制効果を明らかにすることを目的とし、in vitro および in vivo での基礎的検討を行った。

適格基準をみたし文書による同意が得られた症例を登録し、JCOG データセンターにて、静注群と経口群に割り付ける。

2. 1) 大腸癌細胞株 HT-29, SW480 に対する PPAR γ リガンド pioglitazone (PGZ) による増殖抑制を cell proliferation assay により検討した。2) SCID マウスを用い HT-29, SW480 の皮下腫瘍および脾注肝転移モデルを作成、PGZ 経口投与による腫瘍増殖抑制と肝転移抑制効果を検討した。3) HT-29, SW480 における PGZ による cyclooxygenase (cox-2) 発現の変化を western blotting により検討した。4) HT-29 に対する PGZ と RAR リガンド all-trans retinoic acid (ATRA) 併用による in vitro における増殖抑制効果と SCID マウス脾注肝転移モデルにおける肝転移抑制効果を検討した。

B. 研究方法

1. 治癒切除後 stage III の大腸癌のうち、

C. 研究結果

1. 2005年2月までに適格患者14名に対し

本臨床試験について説明し、7名より同意を得られた (IC 取得率 50%)。うち1名は同意が得られたのが術後9週間を経過していたため、本臨床試験に参加することができなかつた。6名が参加し、静注 (A) 群4名、経口 (B) 群2名に割り振られた。静注群の1例は、Grade 1 のめまい、倦怠感、悪心以外の重篤な副作用を認めなかつたにもかかわらず、患者の申し出により、試験への参加を途中で中止した。また経口群の1例に Grade 3 の倦怠感を認め、また GPT 値が2週間の休薬期間を過ぎても、投与適格基準値に回復せず、2コース目で試験を中止した。これ以外の症例には重篤な副作用は認められなかつた。

2.1) PGZ による大腸癌細胞株の増殖抑制が濃度、時間依存性に認められた。2) PGZ 経口投与により SCID マウス皮下腫瘍および肝転移モデルにおいて腫瘍増殖、肝転移が有意に抑制された。3) HT-29, SW480 において PGZ により cox-2 の発現抑制が認められた。4) *in vitro* および *in vivo* において PGZ、ATRA はそれぞれ単独では大腸癌細胞の増殖、肝転移を有意に抑制したが、両者の併用効果は認めなかつた。

D. 考察

1. IC 取得については、今後 50% を超えるように当施設内の他の分担医師とともに熱意を持って患者に説明するよう努力したい。参加する患者にも何らかのメリットが明確であれば、なお IC 取得が容易になると思われた。また参加拒否患者の多くは、簡便な経口剤を選ぶ傾向が多かつたが、なかには標準治療である静注を選択するものも認められた。副作用については、両群とも同等であると思われた。

E. 結論

1. 経口群の1例を除き、静注群、経口群ともに重篤な有害事象を認めず、両療法とも安全に施行可能であると思われた。

2. PGZ は大腸癌細胞株に対して増殖抑制、肝転移抑制効果を示し、これは cox-2 を介している可能性が示唆された。また、ATRA も同様に抗腫瘍効果を示したが、両者の併用効果は認められなかつた。核内レセプターを target とした大腸癌肝転移制御への応用の可能性が考えられたが、今後さらなる検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 岩間毅夫, 田村和朗, 森田隆幸, 小泉浩一, 杉原健一, 長谷川博俊, 山村武平, 平井孝, 白水雄: 家族性大腸腺腫症 (大腸ポリポーシス) 登録の概況. 大腸疾患 NOW, 25-32, 2004, 日本メディカルセンター, 東京.

2. 長谷川博俊, 西堀英樹, 石井良幸, 北島政樹: 大腸癌に対する腹腔鏡下手術の現況. 癌と化学療法 31(5): 685-689, 2004.

3. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinore K, Shiraishi J, Kitajima M: The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. Hepato-gastroenterology 51(58): 998-1000, 2004.

4. 山内健義, 長谷川博俊, 西堀英樹, 石井良幸, 落合大樹, 北島政樹: 内視鏡治療のみで経過観察可能な大腸 sm 癌の条件 臨床経過からの検証. 胃と腸 39(13): 1745-1750, 2004.

5. Iwama T, Tamura K, Morita T, Takashi Hirai, Hasegawa H, Koizumi K, Shirouzu K, Sugihara K, Yamamura T, Muto T, Utsunomiya J: A clinical overview of

familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. The Japan Society of Clinical Oncology 9(4):308-316, 2004.

6. Matsuda J, Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Dan K, Kubota T, Watanabe M, Ozawa S, Otani Y, Hasegawa H, Shimizu Y, Kumai K, Kubo A, Kitajima M : Significance of metastasis detected by molecular techniques in sentinel nodes of patients with gastrointestinal cancer. Annals of Surgical Oncology 11(3) : 250S-254S, 2004.

2. 学会発表

1. 石井良幸, 渡邊昌彦, 長谷川博俊, 西堀英樹, 青木成史, 矢部信成, 柳在勲, 岡林剛史, 落合大樹, 高野正太, 浅原史卓, 鶴田雅士, 北島政樹 : 大腸癌に対する腹腔鏡下手術の治療成績と適応. 第60回大腸癌研究会, 2004, 大阪.

2. 久保田哲朗, 才川義朗, 大谷吉秀, 吉田昌, 長谷川博俊, 西堀英樹, 古川俊治, 熊井浩一郎, 北島政樹 : 胃・大腸癌補助化学療法における細胞・分子生物学的抗癌剤感受性試験. 第59回日本消化器外科学会総会, 2004, 鹿児島.

3. 岡林剛史, 久保田哲朗, 長谷川博俊, 西堀英樹, 石井良幸, 落合大樹, 高野正太, 渡邊昌彦, 北島政樹 : 大腸癌患者におけるTSとDPDのmRNAの発現からみた5-FU感受性と術後生存転帰の予測. 第59回日本消化器外科学会総会, 2004, 鹿児島.

4. 矢部信成, 長谷川博俊, 西堀英樹, 石井良幸, 青木成史, 柳在勲, 岡林剛史, 落合大樹, 高野正太, 北島政樹 : 進行・再発大腸癌に対するCPT-11/5-FU/I-LV failure後のCPT-11/MMC療法の治療成績. 第59回日本消化器外科学会総会, 2004, 鹿児島.

5. 石井良幸, 長谷川博俊, 西堀英樹, 山内健義, 落合大樹, 北島政樹 : T3/T4直腸癌に対する術前化学療法 (irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin) の有用性と安全性に関する検討. 第42回日本癌治療学会総会, 2004.10, 京都.

6. 西堀英樹, 長谷川博俊, 石井良幸, 山内健義, 矢部信成, 北島政樹 : 進行再発大腸癌に対する first line としての weekly CPT-11/5-FU/I-LV(IFL)療法と IFL failure後の biweekly CPT-11/MMC(IM)療法の有用性. 第42回日本癌治療学会総会, 2004.10, 京都.

7. 高野正太, 西堀英樹, 長谷川博俊, 石井良幸, 山内健義, 岡林剛史, 落合大樹, 似鳥修弘, 浅原史卓, 鶴田雅士, 今井俊, 迫田哲平, 北島政樹 : peroxisome proliferator-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. 第59回日本大腸肛門病学会総会, 2004.11, 久留米.

8. Takano S, Nishibori H, Hasegawa H, Ishii Y, Yamauchi T, Okabayashi K, Ochiai H, Nitori N, Asahara F, Turuta M, Kubota T, Kitajima M : Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) act as inhibitors of colon cancer liver metastasis. 19th World Congress of International Society for Digestive Surgery, 2004.12, Yokohama.

9. 高野正太, 西堀英樹, 長谷川博俊, 石井良幸, 青木成史, 矢部信成, 柳在勲, 落合大樹, 岡林剛史, 浅原史卓, 鶴田雅士, 久保田哲朗, 北島政樹 : PPAR γ リガンドはヒト大腸癌肝転移モデルにおいて転移抑制効果を有する. 第13回日本がん転移学会総会, 2004.06, 東京.

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化学療法に関する研究

分担研究者 杉原健一 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学分野教授

研究要旨：再発高危険群（stage III）の大腸癌に対する治癒切除術後の抗癌剤投与は再発予防に寄与する。投与される各種抗癌剤レジメン（経口あるいは内服）を、効果と有害事象の両面より検討している。

A. 研究目的

再発高危険群（stage III）の治癒切除術後の抗癌剤投与（5FU+LV 静注）は再発予防に寄与することが示されている。経口フッ化ピリミジン+経口ロイコボリンが5FU+LV 静注と同等の効果を示すか、および有害事象の両面から検討する。

B. 研究方法

インフォームドコンセントの得られた大腸癌 stage III 治癒切除後の症例を対象とし、術後に5-FU+ILT 点滴またはUFT+LV 内服投与をランダム化割付を行い（両群とも6ヶ月間）、再発予防効果と副作用について検討する。

（倫理面への配慮）

JCOG データセンターによる中央登録方式で、東京医科歯科大学の患者情報は当院の症例番号により暗号化されている。

C. 研究結果

平成17年3月2日までに12例が登録された。化学療法完遂後に再発した症例はない。投与前治療中止が2例、副作用はなかったが患者の希望で中止した症例が1例あった。Grade3以上の副作用はなかった。全員が外来通院治療の続行が可能であった。

D. 考察

進行再発症例では、両レジメンの治療効果が同等とされている。今回の研究では、補助化学療法としても腫瘍学的治療効果や副作用が同等であれば、利便性から経口投与が勧められる。今後のさらなる比較検討

が必要であり、5年ほどの時間を要する。

E. 結論

現段階では、再発高度危険群に対する治癒切除後の補助化学療法において、前記の両レジメンは治療の継続性においてほぼ同等であり、副作用も軽微である。

G. 研究発表

1. 論文発表

植竹宏之, 樋口哲郎, 榎本雅之, 杉原健一
大腸癌に対する化学療法 癌と化学療法
30 (12) 1889-1894, 2004

2. 学会発表

Uetake H, Higuchi T, Enomoto M, Sugihara K: A phase I/II study of tegafur-uracil (UFT) plus oral leucovorin (LV) and biweekly CPT-11 therapy for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC). Annual meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得、2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

分担研究報告書

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

分担研究者 炭山嘉伸 東邦大学大橋病院長

研究要旨：進行結腸癌に対する補助化学療法として経口抗癌剤 UFT+LV 療法と点滴治療 5FU+I-LV 療法の臨床有用性の比較試験を研究中である。

A. 研究目的

StageⅢの結腸癌(C, A, T, D, S)、直腸癌(Rs, Raのみ)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。

B. 研究方法

JCOG0205 に従い、登録、データを得た上でデータセンターへ送っている。

(倫理面への配慮)

当院、院内倫理委員会にかけ承認を得ている。

C. 研究結果

現在まで、10名に RCT の参加承諾を得ることができた。

10名の内訳は、1.49歳女性S状結腸癌 点滴群、2.54歳男性下行結腸癌 点滴群、3.63歳女性上行結腸癌 経口群、4.71歳男性横行結腸癌 点滴群、5.3.68歳女性上行結腸癌 経口群、6.65歳男性Rs癌 経口群、7.7.0歳女性上行結腸癌 点滴群、8.53歳男性S状結腸癌 点滴群、9.63歳男性盲腸癌 経口群、10.46歳男性下行結腸癌 経口群であった。症例2は経済的理由により点滴治療が途中で中止となり適格基準を満たさずプロトコル中止に、症例7は点滴による嘔気にてその後の治療を希望せずプロトコル中止に、症例10は術後のイレウスにて化学療法開始が大幅に遅れプロトコル中止になった。症例9は現在化学療法施行

中であり、以上以外の6例はとくに有害事象もなくプロトコルを完遂した。

D. 考察

現在までの所、嘔気で本人が点滴を希望しなくなった以外は重篤な有害事象はなくどちらも比較的安全な補助化学療法である。

E. 結論

現在までの所、再発例や死亡例はなく、結論をだすには、今後の症例の蓄積が待たれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1.中村 寧、齊田芳久、炭山嘉伸：腹腔鏡下大腸手術手技の標準化：当科における具体的手術手技、東邦医学会誌 51(2):124-126,2004.3

2.炭山嘉伸、齊田芳久、長尾二郎：腸管減圧のコツ—経肛門的減圧術、成人病と生活習慣病 34(8)(東京医学社):1132-1137, 2004.8

3.齊田芳久、炭山嘉伸、長尾二郎：大腸癌イレウスに対する経肛門的減圧術、日医雑誌 132(5):714-716,2004.9

4.Y.Saida,Y.Sumiyama,J.Nagao,Y.Nakamura,Y.Nakamura:Experiences of Self-expandable Metallic Stent for Colorectal Obstructions: 70cases, Digestive Endoscopy 16(Suppl.): S66-S69, 2004.11

5.Y.Saida,Y.Sumiyama,J.Nagao,Y.Nakamura,Y.Nakamura,M.Katagiri: DAI-KENC HU-TO,Aherbalmedicine,improves precol

onoscopy bowel preparation with polyethylene glycol electrolyte lavage: results of a prospective randomized controlled trial : Digestive Endoscopy 17:50-53, 2005.1

2. 学会発表

1. 齊田芳久、炭山嘉伸、長尾二郎、他：大腸腫瘍に対する腹腔鏡下手術へのクリニカルパスの導入、第60回大腸癌研究会、大阪、2004.1.23

2. 齊田芳久、炭山嘉伸、長尾二郎、他：閉塞性左側大腸癌に対する術前金属ステント挿入減圧術、第40回日本腹部救急医学会総会、東京、2004.3.18

3. 齊田芳久、炭山嘉伸、長尾二郎：大腸癌性狭窄に対する Expandable Metallic Stent 治療、第67回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2004.5.27

4. Y.Saida, Y.Sumiyama, J.Nagao, et.al: DAI-KENCHU-TO improves precolonoscopy bowel preparation with polyethylene glycol electrolyte lavage : results of a prospective randomized controlled trial,

20th Biennial Congress of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons, June 7, 2004, Budapest, Hungary

5. Y.Saida, Y.Sumiyama, J.Nagao, et.al: Long term prognosis of prospective "bridge to surgery" expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer-comparison with emergency operation, 20th Biennial Congress of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons, June 7, 2004, Budapest, Hungary

6. 齊田芳久、炭山嘉伸、長尾二郎、他：大腸癌性狭窄に対するステント療法の適応と意義、第59回日本消化器外科学会総会、鹿児島、2004.7.22

7. 齊田芳久、炭山嘉伸、長尾二郎、他：腹腔鏡下大腸手術の開腹移行症例の検討、第17回日本内視鏡外科学会総会、横浜、2004.11.25

8. Y.Saida, Y.Sumiyama, J.Nagao, et.al: The therapeutic fistuloscopy for the management of prolonged postoperative intra-abdominal abscess caused by small intestinal "pinhole" perforation, 19th World Congress of International Society for Digestive Surgery, December 9, 2004, Yokohama, Japan
9. 齊田芳久、炭山嘉伸、長尾二郎、他：大腸癌イレウスに対する Expandable Metallic Stent 治療、第41回日本腹部救急医学会総会、名古屋、2005.3.10

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化学療法に関する研究

分担研究者 武宮 省治 神奈川県立がんセンター病院長

研究要旨：stageⅢ大腸癌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た、5FU+アイソボリン（静注群）対 UFT+ロイコボリン（経口群）の無作為比較試験である JCOG0205MF を実施し、平成 16 年 3 月 1 日時点で 12 例登録している。今後も積極的に臨床試験を進め、大腸癌術後補助化学療法の臨床的意義が明確になることを目指している。

A. 研究目的

stageⅢの大腸癌治療切除例を対象として、国内における術後補助化学療法の標準治療確立のために、経口抗癌剤（UFT+LV）療法の臨床的有用性を、国際標準治療である 5FU+LV 療法を対照として比較評価（非劣性）する。

B. 研究方法

JCOG0205MF の実施計画に基づいてランダム割付された治療法を施行する。5FU/アイソボリン群は、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 コース施行。UFT/ロイコボリン群は、UFT 300mg/m²/日、ロイコボリン 75mg/日、28 日間内服、7 日間休薬を 1 コースとして 5 コース施行。治療期間および治療期間の後も定期的な経過観察、検査を実施し、再発の有無について検索する。安全性については、自覚症状や血液生化学検査により観察する。

（倫理面への配慮）

説明同意文書を作成し、当施設の倫理委員会にて承認を得た文書にて、登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書にて同意を得た後に登録を行う。

C. 研究結果

12 例に本試験を実施している。5FU/アイソボリン群 6 例、UFT/ロイコボリン群 6 例であり、前群では Grade2 の下

痢により 1 コース目で中止 1 例、全身倦怠を含む患者の希望による中止 2 例を認めしたが、他の 3 例では完遂可能であった。後群では 1 例が登録直後に自身による治療選択に翻意したため除外となったが、他の 5 例では有害事象の発生も認めず、4 例完遂、2 例継続中である。現在まで全例再発を認めていない。

D. 考察

大腸癌の術後補助化学療法は、従来 StageⅡ、Ⅲに対して施行されてきたが、再発高危険群である StageⅢに対して有効な標準治療の確立は重要である。国内で開発された経口抗癌剤については、その経験的使用が問題であり、根拠を示す成績が示されずに使用されてきた。従って、無作為比較試験によりその有用性を明らかにする必要がある。JCOG0205MF により、経口抗癌剤療法が国際標準治療である 5FU/アイソボリン静注療法に臨床的に劣らない事実を示すことが重要であると考えられる。現在までの症例の集積は順調であると言えるのでその結果が期待できる。

E. 結論

StageⅢ大腸癌における標準治療の確立を目的とした多施設共同臨床試験 JCOG0205MF の継続は重要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Yukawa N, Yosikawa T, Akaike M,
Sugimasa Y, Takemiya S: Prognostic
impact of tissue inhibitor of matrix
metalloproteinase-1 in plasma of
patients with colorectal cancer.
Anticancer Research
24:2101-2106,2004

2. 学会発表

下部直腸癌に対する Sentinel node
navigation surgery の可能性について
の検討：第 42 回癌治療学会，2004.
P53 遺伝子変異と大腸癌の悪性度診
断：第 42 回癌治療学会，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

なし

3. その他

なし