

- 杉本圭司、田村茂行、大里浩樹、高塚雄一 第9回日本緩和医療学会、示説、6月17日～18日、札幌
4. 「遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)患者の管理・サーベイランスにおける問題点」 富田尚裕、岡村 修、中田 健、大里浩樹、田村茂行、杉本圭司、相原智彦、三木宏文、古妻康之、橋高信義、金 致完、瀧内大輔、高塚雄一 第10回家族性腫瘍研究会、ワークショップ6月25日～26日、東京
 5. 「下部直腸癌に対する超低位直腸切除・経肛門吻合術の現況 - 第20回大腸疾患外科療法研究会アンケート調査結果」 富田尚裕、亀山雅男、高尾良彦、洲之内廣紀、緒方 裕、白戸博志、橋爪 正、加藤孝一郎、赤須孝之、池内健二、高橋慶一、久保隆一、山口茂樹、金光幸秀、幸田圭史、西口幸雄、長谷川博俊、小川匡市 第61回大腸癌研究会、口演、7月9日(金)、新潟
 6. 「大腸癌術前生検の DNA microarray 解析による抗癌剤感受性予測の検討」 富田尚裕、岡村 修、大里浩樹、田村茂行、相原智彦、高塚雄一、福永 睦、森一茂、藤井昌江、松浦成昭 第59回日本消化器外科学会、パネルディスカッション、7月20日(火)～22日(木)、鹿児島
 7. 「大腸癌化学療法の実状と問題点 - 臨床試験の位置付けから」 富田尚裕、岡村 修、中田 健、大里浩樹、田村茂行、杉本圭司、相原智彦、三木宏文、古妻康之、橋高信義、金 致完、瀧内大輔、高塚雄一 第66回日本臨床外科学会、パネルディスカッション 10月13日(水)～15日(金)、盛岡
 8. 「同時性大腸5多発癌にて手術を行った8多重癌の1症例」 富田尚裕、橋高信義、岡村 修、中田健、大里浩樹、田村茂行、杉本圭司、相原智彦、三木宏文、古妻康之、相原智彦、三木宏文、古妻康之、金 致完、瀧内大輔、高塚雄一 第66回日本臨床外科学会、口演 10月13日(水)～15日(金)、盛岡
 9. 「兵庫県における大腸癌術後補助化学療法の実状 - アンケート調査より -」 梅木雅彦、千堂宏義、池川隆一郎、山口俊昌、中村 毅、富田尚裕、多淵芳樹 示説、第42回日本癌治療学会、10月27日(水)～29日(金)、京都
 10. 「遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)のマネジメントにおける問題点」 富田尚裕、岡村 修、中田 健、大里浩樹、田村茂行、杉本圭司、相原智彦、三木宏文、古妻康之、橋高信義、金 致完、瀧内大輔、高塚雄一 シンポジウム、第42回日本癌治療学会、10月27日(水)～29日(金)、京都
 11. 「進行・再発大腸癌に対するCPT-11+UFT-E 併用療法の第II相試験(OGSG-0102)」 富田尚裕、岡村 修、榎原啓之、上堂文也、石原 立、滝内比呂也、石田秀之、福永 睦、古河 洋 ワークショップ、第42回日本癌治療学会、10月27日(水)～29日(金)、京都
 12. 「根治度C大腸癌術後症例に対するCPT-11療法第I/II相試験 - 遺伝子解析からの副作用・感受性予測の検討」 富田尚裕、岡村 修、村田幸平、榎原啓之、福永 睦、石田秀之、田村孝雄、柴田敏之、谷本圭司、西山正彦 ワークショップ、第42回日本癌治療学会、10月27日(水)～29日(金)、京都
 13. 「HNPCCスクリーニングのためのMSI解析に関する多施設共同研究 - 第2報」 富田尚裕、岡村 修、福永 睦、柳生俊夫、池原照幸、島野高志、門田卓士、石田秀之、阿部 孝、稲次直樹、松浦成昭、

岩永 剛、第 59 回日本大腸肛門病
学会、ポスター、11 月 5 日（金）
～6 日（土）、久留米

14. The induction of apoptosis in colorectal cancers by preoperative administration of 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) and its prediction from gene expression profile analysis using DNA microarray. Naohiro Tomita, Mutsumi Fukunaga, Shu Okamura, Hiroki Ohzato, Yuichi Takatsuka, Masatoshi Shirane, Hideyuki Yasuno, Kazushige Mori, Masae Fujii, Nariaki Matsuura. The 40th Annual Meeting of The American Society of Clinical Oncology, June 5-10, New Orleans, USA.
15. The induction of apoptosis in colorectal cancers by preoperative administration of 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) and its prediction from gene expression profile analysis using DNA microarray. Naohiro Tomita, Shu Okamura, Ken Nakata, Hiroki Ohzato, Shigeyuki Tamura, Keishi Sugimoto, Tomohiko Aihara, Hirofumi Miki, Yuichi Takatsuka, Mutsumi Fukunaga, Masatoshi Shirane, Hideyuki Yasuno, Kazushige Mori, Masae Fujii, Nariaki Matsuura. The 9th China-Japan-Korea Colorectal Cancer Symposium, September 19-20, Shanghai, China

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特になし。

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 木村 秀幸 岡山済生会総合病院診療部長

研究要旨：StageⅢの大腸がん治癒切除患者に対して術後補助療法として、5FU+LV療法を基準として経口剤の併用療法UFT+LV療法の臨床的有用性（非劣性）を検証するために、多施設共同研究に協力して症例の登録をすすめたが、まだ結論を導くまでの症例の登録には至らなかった。

A. 研究目的

StageⅢの大腸がん治癒切除患者に対して術後補助療法として、国際的標準治療である5FU+LV療法を基準として経口剤の併用療法UFT+LV療法の臨床的有用性（非劣性）を検証する。

多く、症状が出現してから外来受診して発見される大腸がんは、遠隔転移を伴うことが多かったことによる。また、StageⅢでも、住居地が遠方で、週1回の通院による注射が困難であったり、年齢が75才以上であったりした症例も多かった。

B. 研究方法

多施設共同研究に協力して、症例の登録をすすめた。

（倫理面への配慮）

IRBで妥当性の審査を受け、実施した。

E. 結論

まだ、症例登録の途中で、結論を導き出すに至っていない。

C. 研究結果

現在はまでに7例の症例登録を行った。

G. 研究発表

なし

D. 考察

症例の登録が当初単純に予想していたよりもすすまなかった。適応に入る症例（StageⅢ）が少なかった。それは、近年、便潜血反応による検診がかなり普及して、検診で発見されるのは比較的早期の症例が

H. 知的財産権の出現・登録状況（予定含）

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 高倉 範尚 広島市立広島市民病院副院長

研究要旨：JCOG0205 試験に参加し、再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に適した薬剤と投与方法について研究中である。

A. 研究目的

StageⅢ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療法である 5FU+1-LV 療法を対象として比較評価する。

B. 研究方法

手術後対象症例を JCOG 大腸癌外科グループに登録し、臨床試験を施行する。グループで3年間に各群 550 例（総数 1100 例）実施予定である。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に従って本試験は実施されており、登録に先立って当院の IRB 承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、内容を説明後、翌日以降に同意を確認し試験を施行している。

C. 研究結果

平成 16 年度は 4 例の症例を登録し、比較試験を施行した。3 例が投与完遂終了し、1 例で投与継続中である。全例に重篤な有害事象は認めておらず安全に施行できている。

D. 考察

当院において本試験は安全に施行されており、試験実施において患者に不利益を及ぼすこともなく、今後の術後補助療法を考えるにあたり多施設における本共同試験は有意義であると考えられる。

E. 結論

本試験は有意義であり、現在そのまま継続するべきである。

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 棚田 稔 四国がんセンター下部消化管外科医長

研究要旨：治癒切除後に血行性再発を認めたリンパ節転移陰性大腸癌症例の臨床病理学的特徴が明らかになった。

A. 研究目的

治癒切除後に血行性再発を認めたリンパ節転移陰性大腸癌症例の臨床病理学的特徴を明らかにすること。

B. 研究方法

1978年～2000年に当院で根治術ができ組織学的にリンパ節転移を認めなかった進行大腸癌は473例であった。70例(14.8%)に再発を認めた。初再発様式は肝29例、肺17例、局所22例、リンパ節2例、腹膜2例（重複あり）であった。そのうち血行性再発を来した46例を対象とし、再発を認めなかった403例と臨床病理学的所見を比較検討した。

（倫理面への配慮）

症例の解析にあたっては、個人情報の保護に十分に配慮し、個人を特定できるような情報は含まれていない。

C. 研究結果

年齢、性別、手術日、占居部位、肉眼型、組織型では、差を認めなかったが、再発例では、術前CEA高値、1/2周を越える周径、深達度se/a2以深、ly2以上、v2以上の症例が、無再発例に比べて有意に多かった(χ^2 検定、 $p < 0.05$)。logistic回帰分析で多変量解析を行うと、術前CEA値、壁深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲が血行性再発と関連する因子に選択された($p < 0.01$)。

D. 考察

大腸癌においてリンパ節転移陰性症例は5年生存率も80%以上と良好であり、一般に術後補助療法の対象とはなっていない。しかし、中には血行性再発例も散見され、最近、血中の遊離がん細胞や血管新生因子などが注目されている。このため、血行性再発高危険群の絞込みと、その対策が必要と考える。

E. 結論

リンパ節転移陰性大腸癌において、術前CEA高値、se/a2以深、ly2以上、v2以上の症例では、血行性再発の高危険群と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

リンパ節転移陰性大腸癌における再発例の特徴（第61回大腸がん研究会）

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 岡村 健 国立病院機構九州がんセンター 統括診療部長

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) 治療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

平成 15 年から本格的な試験の実施に入った。平成 16 年 12 月 31 日までに 8 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されれば、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shirao K, Ohtsu A, Takada H, Mitachi Y, Hirakawa K, Horikoshi N, Okamura T, Hirata K, Saitoh S, Isomoto H, Satoh A: phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. Cancer 100:2355-2361, 2004

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 白水 和雄 久留米大学医学部外科教授

研究要旨：リンパ節転移を伴う大腸癌治療術後の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多施設共同ランダム化比較試験を実施する。大腸癌術後の標準補助化学療法である5-FU+LV 療法に対してUFT+LV 錠経口併用療法の非劣性を証明することを目的とする。試験の評価は、無病生存期間、全生存期間、有害事象発生頻度とした。試験全体では1100例の症例集積を目標としており、当施設ではこれまでに8例を登録した。経済的理由により2例、有害事象により1例が脱落した。他の1例は不適格例であり、治療完遂は4例であった。これまでのところ、脱落、不適格例を含め再発を認めていない。

A. 研究目的

Stage III の結腸癌，直腸癌治療切除例を対象として，経口抗癌剤併用 UFT+LV 療法（B 群）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（A 群）と対照として比較評価（非劣性）する。評価は，無病生存期間，全生存期間，有害事象発生頻度とする。

B. 研究方法

組織学的に大腸癌 Stage III 根治度 A 症例を登録し，中央割付け法で 2 群にランダム化する。

A 群：I-LV 250mg/m² を 2 時間点滴静注し，I-LV 点滴開始 1 時間後に 5-FU 500mg/m² を静脈内投与する。週 1 回で，6 回投与した後，14 日間の休薬期間を設ける。前コースで 6 回目の投与日から 21 日後に投与を再開する（1 コース=8 週間）。計 3 コースの投与を行う。

B 群：1 日 UFT カプセル 300 mg/m² 及び LV 錠 75 mg/day を 28 日間投与した後，7 日間の休薬期間を設ける。1 日量の UFT と LV を 3 回に分けて（約 8 時間ごとに）内服

する（1 コース=5 週間），計 5 コースの投与を行う。

（倫理面への配慮）

すべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

十分な説明と同意を得る（インフォームドコンセント）。登録患者の氏名は試験データセンターへ知らせることはなく，登録者の同定や照会は，登録時に発行される症例登録番号，患者イニシャル，生年月日，カルテ番号を用いて行われ，患者名など第三者が直接患者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。

本試験に参加する研究者は，患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。本治療は保険診療で認められているものであり，有害事象の発生に対しては保険診療の範囲で適切かつ迅速な対応をとる。

C. 研究結果

登録 8 例中，経済的理由により 2 例，有害事象により 1 例が試験脱落となった。他

の1例は腫瘍占拠部位により不適格例であった。適格例で治療が完遂できた症例は4例であった。しかし、脱落となった1例を含め認められた有害事象はGrade 2以下と軽微であった。

完遂4例は、A群1例、B群3例で、現在まで（観察期間12ヶ月から18ヶ月）再発を認めていない。

D. 考察

登録8例中、経済的理由により試験中止となった症例が2例認められた。治療のための費用について説明文書に薬剤費が記載されているものの、諸検査費用を含めた月々の患者負担費用についての詳細な説明も必要と考えられた。有害事象に関しては、両治療法とも頻度も程度も十分に許容できるもので安全な治療法であると思われる。

E. 結論

今後の症例集積が重要で、試験全体の目標である1100例に到達すべく積極的な症例の登録が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ogata Y, Torigoe S, Matono K, Sasatomi T, Ishibashi N, Shida S, Ohkita A, Fukumitsu T, Mizobe T, Ikeda S, Ogo S, Ozasa H, and Shirouzu K: Oral fluoropyrimidines might not reduce the risk of post-operative recurrence in colorectal cancer associated with mesenteric lymph node metastasis. Int Surgery (in press)

2. 学会発表

緒方 裕, 笹富輝男, 的野敬子, 鳥越昇二郎, 志田誠一郎, 大北 亮, 石橋生哉, 福光賞真, 溝部智亮, 池田 悟, 小河秀次郎, 小篠洋之, 白水和雄: 大腸癌術後補助療法

における血管新生抑制剤の併用導入 第42回癌治療学会総会 (2004,10.27-29,京都)

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 磯本 浩晴 久留米大学医療センター教授

研究要旨：①大腸進行癌に対する術後補助化学療法として、経口投与群と静注投与群との比較検討を行っている。しかし集積数、追跡期間が不十分であるものの、脱落症例がないことから方法論としては妥当な方法の検討と考えられる。②大腸癌切除標本の病理組織学的診断をする際に、触知できない微小癌病巣を原発病変や検索リンパ節の周囲に発見することがある。これらの存在する症例は必ずしもリンパ節転移があるものばかりでなく、再発率が効率であり、予後にも反映してくるものと考えられる。

A. 研究目的

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：大腸癌 stage III の治癒切除症例を対象に、術後経口補助化学療法（UFT+LV）の有用性を、国際的標準治療である 5FU+I-LV 療法を対照として比較評価する。

②病理組織学的検索による大腸癌原発巣近傍における微小癌病巣に関する研究：大腸癌摘出標本の病理診断において、原発巣から離れた結合織内やリンパ節に付着する脂肪織内に微小な癌病巣が認められることがある。この微小癌病巣が存在した症例についてその臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

①結腸、直腸癌治癒切除症例で、リンパ節転移陽性であった stage III 症例の術後補助化学療法として、ランダム割付にて点滴静注群（A 群：5FU+I-LV）と経口投与群（B 群：UFT+LV）に振り分る。A 群は I-LV を 250mg/m² 点滴静注し、1 時間後に 5FU 500mg/m² を静注する。週 1 回投与を 6 回行った後 21 日の休薬することを 1 コースとし 3 コース繰り返す。B 群は UFT が 300mg/m² と LV 錠 75mg/day を 3 回に分けて 28 日間投与し 7 日間休薬することを 1 コースとして 5 コース繰り返す。各症例の追跡期間は 5 年とし無病生存期間、生存期間、有害事象発生割合を 2 群で比較評価する。

②当科において手術を施行し、病理組織検索、2 年以上のフォローがなされた原発大腸癌症例 160 例を対象とした。

原発巣、所属リンパ節から離れた結合織内に微小癌病巣が認められた症例は 18 例（11.3%）であった。これらの症例の病理組織学的因子、再発、転帰について検索した。

C. 研究結果

①現在までに A 群 5 例、B 群 6 例を登録した。現在までに副作用やその他の事情で途中脱落した症例はなかった。有害事象は A 群ではグレード 1 の消化器症状が 2 例認められた。B 群では肝機能障害が 2 例、消化器症状が 3 例、白血球減少が 1 例に認められた。再発は A 群で治療終了後肺転移を 1 例認めた。しかし、全例が生存中である。B 群では治療終了直後肝転移を認め、肝切除術を行ったが、残肝再発し 4 ヶ月後に死亡した症例が 1 例あり、その他の症例は無再発生存中である。

②対象症例の原発巣の部位は直腸 5 例、S 状結腸 4 例、下行結腸 3 例、横行結腸 2 例、盲腸／上行結腸 4 例であった。

入院時検査、手術所見ですでに多臓器転移や腹膜播種を来した非治癒切除となった症例が 9 例、治癒切除症例が 9 例であった。非治癒切除症例は複数の他臓器転移例が 4 例、1 臓器（リンパ節のみも含む）は 4 例であった。壁深達度は ai が 2 例（直腸癌）、ss/a1 が 2 例で、14 例は se/a2 であった。

リンパ節転移は12例(67%)に認められたが、非治癒切除の因子となったのはn4(+)¹の1例であった。組織型は低分化2例、中分化3例、高分化13例であった。脈管侵襲はly, vともに中等度以上だったのが14例(78%)であった。非治癒切除例は全例がともに中等度以上であった。治癒切除例でly, vがともに中等度以上の症例は5例(56%)で、そのうち2例に再発が認められた。治癒切除例の再発はその2例(22%)で、転移形式は肺、腹膜播種1例ずつであった。転帰は、治癒切除例は再発症例も全例生存中で、非治癒切除例でも肝、または肝・肺転移例は4例が24ヶ月以上生存中である。

D. 考察

①外来での治療、フォローアップという点では経口群のほうが簡便で、患者の負担は少ないと思われる。

有害事象の発生頻度からみると、治療のコンプライアンスでは静注群のほうが経口群より良好ではないかと思われる。しかし経口群の症状は経口摂取時間の徹底で軽減された症例もあり、投与に関する十分な説明が必要と思われる。

②分子生物学の進歩により、少量の試料から短時間に、形態として捉えられない微小、潜在転移が指摘されるようになっていく。一方今回のように、通常の病理組織検査において認められるような微小転移が存在することは以前より知られていた。これらの微小病巣の解釈と取り扱いが施設によって異なっていると思われる。今回の検討からは、大腸癌摘出組織の原発巣、リンパ節の近傍の微小癌病巣の存在は脈管侵襲との関連が示唆され、術後の再発も多いことから重要な予後因子と考えられる。このため治癒切除になった症例でも中等度以上の脈管侵襲がある症例は再発高リスク例として厳重なフォローが必要である。

E. 結論

①まだ、症例の集積、追跡が不十分であり結論を導くには至っていない。

②大腸癌摘出組織の原発巣、リンパ節の

近傍の微小癌病巣は、施設間で統一した取り扱いを行う必要があると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

執筆中

2. 学会発表

病理組織学的検索による微小癌病巣の臨床的意義

(第61回大腸癌研究会, 2004)

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 北野正剛 大分大学医学部第一外科教授

研究要旨：StageIII の大腸癌治癒切除患者を対象とした経口抗癌剤 UFT+ILV と点滴静注療法 5Fu+ILV とのランダム化比較試験（JCOG0205）は、術後補助療法における標準治療確立に向けて重要な臨床試験であり、現在進行中である。StageII 大腸癌患者の予後因子には、微小リンパ節転移の量的診断が重要であり、4 個以上あるいは N2 以上のリンパ節に微小転移を認めた場合は、補助化学療法を考慮すべきである。

A. 研究目的

再発高危険群としてリンパ節転移陽性大腸がんに対する術後補助化学療法において経口抗がん剤の点滴静注抗がん剤に対する臨床的有用性を評価する。またリンパ節転移陰性大腸がんにおける術後補助化学療法の適応となる再発高危険因子を明らかにする。

B. 研究方法

(1) StageIII の大腸癌治癒切除患者を対象として経口抗癌剤 UFT+ILV の臨床的有用性を国際的標準治療である点滴静注療法 5Fu+ILV を対照としてランダム化比較試験にて評価する（JCOG0205）。主評価項目は無病生存期間、副評価項目は生存期間、有害事象発生割合である。

(2) 当施設における 5 年以上追跡可能な StageII 大腸癌 46 例（総リンパ節 1041 個）を対象に、臨床病理学的因子および微小リンパ節転移の存在（なし/あり）、個数（3 個以下/4 個以上）、レベル（N1 以下/N2 以上）、パターン（single cells/clusters）、間質反応（なし/あり）をサイトケラチン抗

体（CAM5.2）を用いた免疫組織化学法（6- μm 切片を 5 枚ずつ）にて調べ、再発・生存率への影響を調べた。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い遵守する。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

(1) 登録症例は今年度 3 例であり、点滴静注療法 5Fu+ILV が 2 例、経口抗癌剤 UFT+ILV 投与が 1 例であった。リンパ節転移はいずれも 3 個以下であった。3 例とも Grade2 以上の有害事象は認めておらず、無病生存期間および生存期間は現在追跡中である。

(2) 再発は 46 例中 13 例（29%）であり、年齢、性、腫瘍の大きさ、組織型、リンパ管侵襲、静脈侵襲、深達度とは有意な関

連は認めず、微小リンパ節転移の有無や転移パターン、間質反応との関連も認めなかった。微小リンパ節転移の個数（4個以上、 $P<0.05$ ）とレベル（N2以上、 $P<0.01$ ）が有意な再発との関連を示し、いずれも5年生存率に関連していた（それぞれ $P<0.01$ 、 $P<0.05$ ）。

D. 考察

現在、リンパ節転移陽性大腸がんに対する術後補助化学療法の国際的標準治療法は、5Fu+ILV 点滴静注療法である。しかし、JCOG0205の臨床試験の結果、UFT+ILV 経口抗がん剤の有用性が検証された場合、これまでわが国におけるエビデンスがないままに広く普及してきた経口抗がん剤による術後補助療法の妥当性を示すことができ、さらに来院頻度が少なくすむ、静脈確保による苦痛がない、点滴時間の拘束が不要などという経口剤のメリットを有する標準治療を確立することができる。一方、リンパ節転移陰性大腸がんにおいても約20%の患者が再発をきたしており、再発高危険群を同定し術後補助化学療法行えば治療成績の向上が期待しうる。今回は stage II 大腸がん患者の微小リンパ節転移の個数（4個以上）とレベル（N2以上）が再発高危険因子として明らかになった。今後、これらの再発高危険群を対象とした補助化学療法の有無によって再発率や生存率に影響を与えるか検討が必要である。

E. 結論

Stage III の大腸癌治癒切除患者を対象とした経口抗癌剤 UFT+ILV と点滴静注療法

5Fu+ILV とのランダム化比較試験（JCOG0205）は、術後補助療法における標準治療確立に向けて重要な臨床試験である。Stage II 大腸癌患者の予後因子には、微小リンパ節転移の量的診断が重要であり、4個以上あるいは N2 以上のリンパ節に微小転移を認めた場合は、補助化学療法を考慮すべきだと考えている。

G. 研究発表

衛藤 剛, 北野正剛: 第6章-4 胃癌骨髄癌症の化学療法. 再発胃癌治療ガイドブック, 190-194, 南江堂, 東京, 2004(分担執筆)
Matsui Y, Inomata M, Izumi K, Sonoda K, Shiraishi N, Kitano S: Hyaluronic acid stimulates tumor cell proliferation at wound site.

Gastrointest Endosc 60(4): 539-544, 2004
Hirabayashi Y, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S: Port-site metastasis after CO2 pneumoperitoneum: role of adhesion molecules and prevention with anti-adhesion molecule. Surg Endosc 18(7): 1113-1117, 2004

Takeuchi H, Inomata M, Fujii K, Ishibashi S, Shiraishi N, Kitano S: Increased peritoneal dissemination after laparotomy vs pneumoperitoneum in a mouse cecal cancer model. Surg Endosc 18(11): 1795-1799, 2004

Ishikawa K, Arita T, Shimoda K, Hagino Y, Shiraishi N, Kitano S: Usefulness of transanal endoscopic surgery (TES) for carcinoid tumor in the upper and middle rectum. Surg Endosc (in press), 2005

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（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 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：StageⅢ大腸がんに対する術後補助化学療法の有用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137例において認められた重篤な有害事象（入院治療を必要とする）について検討した。いずれも一過性であり、治療継続可能である。消化器毒性、血液毒性、肝機能障害なども、十分な観察を行うことで、術後補助療法として安全に実施可能である。

A. 研究目的

StageⅢ治療切除大腸がんに対する5FU+アインボリン対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43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137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、昨年度報告した経口群であるUFT/LV併用療法において肝機能障害の頻度が上昇の他、既知の下痢、血液毒性などの発生が認められたので報告する。

B. 研究方法

StageⅢ治療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137例の登録が行われた。今回6件の入院を要する有害事象が報告された。

1) 372 60F A群5FU+1-LV 下痢・食欲不振G3による入院。

1コースの5回目投与9月3日のあとG3の下痢・食欲不振。止痢剤でも改善せず、緊急入院となる。輸液、止痢剤にて改善。一時WBC 2400まで低下するも9月21日回復し、減量して投与再開。関連性：definite

2) 230 37M A群胃癌G4の発生。2004/2/25-8/10まで実施。WBC回復せず、3コースの4回目投与で終了。経過観察中に検診にて残胃癌を発見される。手術予定である。二次癌として報告。関連性：unlikely

3) 330 74M B群UFT/LVイレウスG3発症による緊急入院。11月18日から5コース目を開始、12月5日嘔吐、腹痛、6日イレウス診断で入院。輸液、イレウス管挿入で軽快。術後合併症と判断。関連性：not related

4) 423 53M B群 胃潰瘍 G3 発症。10月19日より1コース開始。2005年1月8日吐血、9日緊急入院し、内視鏡下に止血。胃潰瘍の既往あり。関連性：possible

5) 488 46M A群 下痢 G3 発症。1コース目5回投与後に発症。緊急入院にて輸液で軽快し退院した。関連性：definite

6) 500 30F A群 イレウス G3 発症。2005年1月18日から開始、2回目の投与後に腹痛、30日にイレウスの診断で緊急入院。保存的に対応し軽快。

関連性：possible

胃癌発症以外は、薬剤関連あるいは術後合併症と判断される。いずれも対症療法にて軽快した。A群静注法で、既知の頻度内ではあるが下痢、イレウス症状が認められ、4ないし5回目投与後に急性発症している。これは転移性大腸がんでの治療時に観察される発症形態と同じであり、注意が必要である。

D. 考察

術後補助療法は再発抑制を目的とした治療であり、補助療法無しでも一定の生存期間が得られる症例を治療対象としている。したがって、治療に伴う有害事象はできる限り少なく、特に治療関連死、入院、重篤化などは避ける必要がある。しかしながら抗がん剤治療の効果を強化することにより、それに伴う有害事象も避けがたい。転移性大腸がん得られた有害事象の特徴を考慮し、術後補助療法での安全性の確保を行うことは重要である。今回は、1年間で59例の症例登録が行われたがそのうち、6例において報告すべき有害事象（緊急入院、二次癌）が確認され、発生頻度は10%である。しかし、いずれも短期間で改善し、多くの症例で治療継続が可能であった。このようなデータは、術後補助療法においても十分な投与量で実施することにより、有害事象頻度は必ずしも少ないとは言えない。しかしながら、十分な観察により適格に対応することにより重症化は避けることができると考えられた。術後補助化学療法は外来治療として実施されており、詳細な症状

観察、自宅での自覚症状の報告などを元に、発生した症状への迅速な対応が重要と考えられる。

E. 結論

JCOG0205MFに当センターから137例の症例登録を実施した。本年度登録の59例中6例に報告すべき有害事象が発生し、下痢、イレウス、食欲不振、胃潰瘍、胃癌であった。胃癌以外は、短期間に適切な対応にて軽快した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 島田安博:大腸癌化学療法の現状. 監修:武藤徹一郎. 編集:渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大. 大腸疾患 NOW. (株)日本メディカルセンター, 東京, 2004. 117-127

2) Matsumura Y, Gotoh M, Muro K, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y, Okuwa M, Matsumoto S, Miyata Y, Ohkura H, Chin K, Baba S, Yamao T, Kannami A, Takamatsu Y, Ito K, Takahashi K: Phase I and pharmacokinetic study of MCC-465, a doxorubicin(DXR) encapsulated in PEG immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer. *Ann Oncol* 15(3): 517-525, 2004

3) Hamaguchi T, Matsumura Y, Nakanishi Y, Muro K, Yamada Y, Shimada Y, Shirao K, Niki H, Hosokawa S, Tagawa T, Kakizoe T: Antitumor effect of MCC-465, pegylated liposomal doxorubicin tagged with newly developed monoclonal antibody GAH, in colorectal cancer xenografts. *Cancer Sci* 95(7): 608-613, 2004

4) Goto A, Yamada Y, Hosokawa A, Ura T, Arai T, Hamaguchi T, Muro K, Shimada Y, Shirao K: Phase I/II study of irinotecan, 5-fluorouracil, and l-leucovorin

combination therapy (modified Saltz regimen) in patients with metastatic colorectal cancer. Int J Clin Oncol 9(5), 2004

5) Hosokawa A, Yamada Y, Shimada Y, Muro K, Hamaguchi T, Morita H, Araake M, Orita H, Shirao K: Prognostic significance of thymidylate synthase in patients with metastatic colorectal cancer who receive protracted venous infusions of 5-fluorouracil. Int J Clin Oncol 9(5): 388-392, 2004

6) Matsumura Y, Hamaguchi T, Ura T, Muro K, Yamada Y, Shimada Y, Shirao K, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Watanabe N: Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. Br J Cancer 91(10): 1775-1781, 2004

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

Ⅲ. 研究成果の刊行物に関する一覧

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	大腸癌の時代的変遷：(I) 発生部位, stage, (II)：治療成績	杉原健一	大腸・肛門外科の要点と盲点(第2版)	文光堂	東京	2004	15, 199
松井孝至, 固武健二郎	絞扼性イレウスの手術適応	北島政樹	消化器外科診療二頁の秘訣	金原出版	東京	2004	256-7
澤田俊夫	第2章「薬物投与・前処置」概説	鈴木博昭 幕内博康 熊井浩一郎 澤田俊夫 峯 徹哉 藤盛孝博	消化器内視鏡のトラブル防止マニュアル	日本メディカルセンター	東京	2004	43-44
澤田俊夫	第13章「大腸内視鏡 挿入」概説	鈴木博昭 幕内博康 熊井浩一郎 澤田俊夫 峯 徹哉 藤盛孝博	消化器内視鏡のトラブル防止マニュアル	日本メディカルセンター	東京	2004	241-242
澤田俊夫	第14章「大腸内視鏡 診断・治療」概説	鈴木博昭 幕内博康 熊井浩一郎 澤田俊夫 峯 徹哉 藤盛孝博	消化器内視鏡のトラブル防止マニュアル	日本メディカルセンター	東京	2004	259-260
澤田俊夫	第3章「大腸・小腸、1 大腸ポリープ・ポリポシス」	長廻絃 大井至 阪本長逸 星原芳雄	腫瘍内視鏡学	医学書院	東京	2004	126-134
茂木健太, 澤田俊夫	内視鏡的粘膜切除・大腸	財団法人 日本消化器病学会	消化器病診療	消化器病診療編集委員会	東京	2004	294-296
鮫島伸一, 澤田俊夫	7. 肛門扁平上皮癌の現状、(1)第59回大腸癌研究会アンケート集計から	武藤徹一郎 監修, 渡辺英伸, 杉	大腸疾患 NOW 2005	日本メディカルセンター	東京	2004	129-134
小西文雄	腹腔鏡下大腸手術の現況と問題点	監修:武藤徹一郎 編集:渡辺英伸, 杉原健一,	大腸疾患 NOW	(株)日本メディカルセンター	東京	2004	71-79

		多田正大					
小西文雄	直腸癌手術における視野の取り方	北島政樹	消化器外科診療 二頁の秘訣	金原出版(株)	東京	2004	290-291
河村 裕, 小西文雄	大腸癌	井廻道夫, 原田容治	初期臨床研修医の経験すべき消化器診療	メジカルビュー社	東京	2004	163-167
河村 裕, 佐々木純一, 小西文雄	大腸ポリープ	監修:日本消化器学会	消化器病診療	医学書院	東京	2004	131-134
Konishi F	Colorectal Cancer in Japan	Refaat Kamel, John Lumley	Textbook of Tropical Surgery	Westminster Publishing Ltd	United Kingdom	2004	494-496
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	落合武徳	大腸癌・炎症性腸疾患—専門医から学ぶ最新治療—	(株)メディカルビュー	東京	2004	94-107
Takiguchi N, Sogawa N, Miyazaki M	Role of immunohistochemical expression of p21 in rectal carcinoma	Hayat MA	Handbook of immunohistochemistry and in situ hybridization of human carcinomas: Molecular pathology, colorectal carcinoma, and prostate carcinoma	Academic press	USA	2005	159-162
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, 白水和雄	家族性大腸腺腫症(大腸ポリポーシス)登録の概況	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	日本メディカルセンター	東京	2004	25-32

新井健広, 杉原健一	大腸外科とリスクマネジメント	松野正紀, 押田茂實, 根岸七雄	外科病棟・手術室のリスクマネジメント	中外医学社	東京	2004	129-138
杉原健一, 岡部 聡, 榎本雅之	大腸癌の手術	日本消化器病学会監修 消化器病診療編集委員会編集	消化器病診療	医学書院	東京	2004	345-347
杉原健一	大腸癌手術の基本	北島政樹編	消化器外科診療二頁の秘訣	金原出版	東京	2004	278-279
安野正道, 杉原健一	TME の現状		大腸疾患 NOW2005		東京	2005	69-76
樋口哲郎, 杉原健一	家族性大腸腺腫症に対する COX2 阻害剤の効果		大腸疾患 NOW2005		東京	2005	31-37
竹内 司, 工藤進英, 他	大腸内視鏡治療	寺野彰編	腹痛診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2005	196-197
Kashida H, Kudo S	Early colorectal cancer, and flat adenomas. colonoscopy: principles and practice	Magnifying Waye Rex Williams Ed	Colonoscopy	Blachwell		2004	478-486
山田哲司, 伴登宏行	大腸癌治療の正しい知識	山田哲司	大腸癌治療の正しい知識	橋本確文堂	金沢	2004	123-137
平井 孝, 加藤知行, 金光幸秀	大腸癌肝転移に関する研究-大腸癌の肝転移に対する外科治療	監修:武藤徹一郎 編集:渡辺英伸、杉原健一、多田正大	大腸疾患 NOW	日本メディカルセンター	東京	2004	89-104
Nishida T, Shirao K, Yamao K, Koseki M, Okamura T, Atsushi Ohtsu A, Sugiyama T	Preliminary results of the Phase II clinical trial of Imatinib mesylate for advanced gastrointestinal stromal tumors in Japan	Yukihiko Kitamura, Markku Miettinen, Seiichi Hirota, and Yuzuru Kanakura	Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): From Pathology to Molecular Target Therapy. Gann Monograph on Cancer	Japan Scientific Societies Press KARGER	Japan	2004	151-157