

200500502 A

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森谷 亘皓

平成18 (2006) 年 3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

佐藤 正幸 --- 7

3. 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

—当科での大腸癌に対する外来化学療法の現況—

池田 栄一 --- 9

4. 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

固武 健二郎 --- 11

5. 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

望月 英隆 --- 13

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

—CT Virtual colonoscopyによる狭窄性大腸癌近位側病変の摘出に関する研究—

小西 文雄 --- 15

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

齋藤 典男 --- 18

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

滝口 伸浩 --- 22

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

正木 忠彦 --- 23

10. 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

青木 達哉 --- 24

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

杉原 健一 --- 25

12. 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
炭山 嘉伸 --- 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
武宮 省治 --- 28
14. 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
—StageⅢ大腸癌の術後補助化学療法に関する検討—
工藤 進英 --- 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
藤井 正一 --- 33
16. 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 --- 35
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
山田 哲司 --- 36
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
—根治度A大腸癌の再発数, 死亡数, 再発形式を検討—
山口 茂樹 --- 38
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
加藤 知行 --- 40
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
大植 雅之 --- 42
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
—当院におけるオキサリプラチンの使用調査—
三嶋 秀行 --- 44
22. 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 --- 46
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
福永 睦 --- 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	吉川 宣輝 --- 50
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 --- 51
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 --- 52
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	岡島 正純 --- 53
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	高倉 範尚 --- 55
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	棚田 稔 --- 56
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	岡村 健 --- 57
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	赤木 由人 --- 58
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 --- 59
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 --- 62

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 64
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 74
-----------------	----------

I . 総括研究報告

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 18 年 3 月 30 日時点で 922 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、
佐藤正幸・宮城県立がんセンター 主任医
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、
望月英隆・防衛医科大学校 教授、
小西文雄・自治医科大学附属大宮医療セン
ター 教授、
斉藤典男・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、
青木達哉・東京医科大学 教授、
杉原健一・国立大学法人東京医科歯科大学
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 所長、
工藤進英・昭和大学横浜市北部病院 教授、
藤井正一・公立大学法人横浜市立大学附属
市民総合医療センター消化器病センター
講師、
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 院長、
山口茂樹・静岡県立静岡がんセンター 部
長、

加藤知行・愛知県がんセンター 病院長、
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・国立病院機構大阪医療センター
外科医長、
東野正幸・大阪市立総合医療センター 副
院長、
福永 睦・市立堺病院 外科副理事、
吉川宣輝・箕面市立病院 院長、
富田尚裕・独立行政法人労働者健康福祉機
構 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 副院長、
岡島正純・広島大学大学院医歯薬学総合研
究所 教授、
高倉範尚・広島市立広島市民病院 副院長、
棚田 稔・独立行政法人国立病院機構四国
がんセンター 下部消化器科医長、
岡村 健・独立行政法人国立病院機構九州
がんセンター 総括診療部長、
赤木由人・久留米大学医療センター 講師、
北野正剛・国立大学法人大分大学 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、17 指-5)「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である JCOG0205-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+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」に従い、臨床試験を実施した。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。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 11 協力施設もあわせて参加施設 44 施設で実施した。

(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

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 44 施設の参加である。

症例登録進捗状況は、極めて順調であり、平成 18 年 3 月 30 日現在 922 例 (予定症例数の 83.4%)、平成 16 年度 328 例、平成 17 年度 329 例の症例登録を達成している。施設別累積 (平成 17 年度登録分のみ、本年度増加分) では、国立がんセンター中央病

院 203 例 (66 例、+7)、国立がんセンター東病院 65 例(16 例、-10)、愛知県がんセンター40 例 (9 例、-6)、大阪府立成人病センター32 例 (12 例、+3)、千葉県がんセンター30 例 (9 例、-2)、山形県立中央病院 26 例 (14 例、+9)、神奈川県立がんセンター 25 例 (12 例、+5)、箕面市立病院 24 例 (12 例、+/-0)、新潟県立がんセンター新潟病院 23 例 (14 例、+6)、静岡県立静岡がんセンター23 例 (10 例、-3)、大阪医療センター 21 例 (6 例、-2)、四国がんセンター21 例 (5 例、-2)、関西労災病院 22 例 (11 例、+4) 防衛医大 20 例 (8 例、-3) 石川県立中央病院 20 例 (5 例、-3) が通算 20 例以上登録した施設である。本年度 10 例以上登録のあった施設は国立がんセンター中央病院 66 例、国立がんセンター東病院 16 例、山形県立中央病院 14 例、新潟県立がんセンター新潟病院 14 例、神奈川県立がんセンター12 例、大阪府立成人病センター12 例、箕面市立病院 12 例、群馬県立がんセンター11 例、関西労災病院 11 例、静岡県立静岡がんセンター10 例、市立堺病院 10 例の 11 施設である。

本年度の症例登録無し施設は 3 施設であり、九州がんセンター、東邦大学医学部付属佐倉病院、北里大学病院である。

症例登録推進のために、各施設月 1 例以上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 17 年度は月平均 27 例となり毎月 20 例以上を維持し、8 月 31 例、12 月 32 例、1 月 41 例、3 月 33 例と 4 ヶ月は月間 30 例以上の症例登録を達成した。

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、速やかな解決がはかられている。

本年度はこのような症例登録数が多い JCOG 臨床試験グループとして、他癌腫のグループ班会議や JCOG 総合班会議において、臨床試験における症例登録促進の方法に関して講演を行い、教育的活動も実施した。

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見ており、再発高危険群であるリンパ節転移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 3 年を経過したが 920 例以上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、平成 18 年夏までに短期間で症例登録を完了したい。海外 NSABPC-06 試験、MOSAIC 試験、C-07 試験などの新たな臨床試験成績が報告された。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。

さらに、国内臨床環境において、9割の大腸癌患者が外科医により抗癌剤治療を受けている現状がある。本研究班は外科医を中心として腫瘍内科医との協調により臨床試験を安全に実施し、標準治療を広めている。このことは癌治療の均てん化の視点からも極めて意義深いことと考える。

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 を継続し、順調に症例登録数を集積している。平成 18 年夏には症例登録完了の予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y: Safety of laparoscopic intracorporeal rectal transection with double-stapling technique anastomosis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 15:1-5, 2005
- 2) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y: Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: Is follow-up by CEA justified? Hepato-gastroenterology 52:444-449, 2005
- 3) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Ymamoto S: Total pelvic exeteration with distal saectomy for fixed recurrent rectal cancer. Surg Oncol Clin N Am, 14:225-238, 2005
- 4) Matsushita H, Matsumura Y, Moriya Y,

Akasu, T, Fujita S, Yamamoto S, Onouchi S, Saito N, Sugito M, Ito M, Koza T, Minowa T, Nomura S, Tsunoda H, Kakizoe T: A new method for isolating colonocytes from naturally evacuated feces and its clinical application to colorectal cancer diagnosis. Gastroenterology 129:1918-1927, 2005

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

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 征文 札幌厚生病院副院長

研究要旨 大腸癌治癒切除後の再発率は15.2%で、再発時期は術後2年以内が76.1%であった。再発後の5年生存率は手術例が35.1%で非手術例と比べ有意に予後良好であったが、切除症例は再発例の35.9%と少なく、5FU+I-LVを中心とした集学的治療が必要である。

A. 研究目的

再発大腸癌に対する治療法は外科的切除のみが唯一根治を期待できる治療法であるが切除の適応となる症例は少ない。再発大腸癌に対する成績について検討した。

B. 研究方法

1994年から2001年までに当科で経験した根治度A、B大腸癌症例(m癌を除く)は771例でこのうち再発例117例(15.2%)を対象とした。

(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

結腸癌62例、直腸癌55例で、再発率はそれぞれ12.7%、19.4%であった。stage別再発率はstage I:2.1%、stage II:7.1%、stage IIIa:25.9%、stage IIIb:34.9%、stage IV:63.3%であった。再発時期は術後平均18.3ヶ月で、1年以内57例、1から2年以内32例、2から3年以内14例、3から4年以内9例、4から5年以内3例、5年以降が2例で、2年以内の再発が76.1%を占めた。再発部位は肝39例(結腸22例、直腸17例)、肺18例(結腸5例、直腸13例)、腹膜13例(すべて結腸)、リンパ節8例(結腸4例、直腸4例)、局所8例(結腸1例、直腸7例)、骨・尿管各1例、複数臓器再発29例(結腸16例、直腸13例)で、肺・腹膜再発は結腸に、局所再発は直腸に有意に

多かった($p<0.01$)。再発後の治療は、手術42例、化学療法42例、放射線・化学療法15例、無治療18例で、切除症例は35.9%であった。再発臓器別の切除率は肝臓が61.5%($n=24$)で最も高く、以下肺33.3%($n=6$)、腹膜30.8%($n=4$)、局所25.0%($n=2$)、複数臓器13.8%($n=4$)、リンパ節12.5%($n=1$)である。再発後の5年生存率は手術例35.1%、非手術例6.5%で、手術例の予後が有意に良好であった($p<0.0001$)。

D. 考察

再発大腸癌に対する治療法は外科的切除のみが唯一根治を期待できる治療法である。しかし切除した症例は肝再発が61.5%で最も高く、全体で35.9%と少なかった。再発時期は2年以内が多く、切除率の向上のためにはこの期間の厳重なフォローアップが必要と思われた。

E. 結論

大腸癌の再発時期は術後2年以内が多く、早期発見のためにはこの期間の厳重なフォローアップが必要であった。大腸癌再発例に対し切除例の予後は非切除例と比べ有意に予後良好であった。しかし切除症例は再発例の35.9%と少なかった。

G. 研究発表

2. 学会発表

第59回日本消化器外科学会

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

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 佐藤正幸 宮城県立がんセンター

研究要旨 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。

A. 研究目的

再発高危険群の大腸がん Stage III 症例は治療成績向上を目的に一般に術後補助療法が施行されているが、国内においては経口抗癌剤の利便性が強調され、基本となる静注療法との十分な比較検討なしに汎用されている。

今回、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。有害事象発生としてはどちらも下痢が多いことから、本プロトコルでの投与可能条件を grade 1 以下の非血液毒性とした。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計 10 例であった。

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 がなく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。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 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 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

—当科での大腸癌に対する外来化学療法の現況—

分担研究者 池田 栄一 山形県立中央病院副院長

研究要旨：当科で大腸癌に対する外来化学療法（経口剤のみを除く）は、月間約 20 症例に対して行われていた。平成 17 年 4 月からオキザリプラチンの使用を開始したところ、中心静脈ポート留置下での FOLFIRI、FOLFOX の症例が増加し、外来業務が煩雑化していた。業務の簡便化を目的とした院内共通プロトコールを作成し使用しているが、リスクマネージメントの面からも最終的には外来化学療法のセンター化が必要であると考えられた。

A. 研究目的

当科の大腸癌に対する外来化学療法実施の実態を調査し、問題点やその解決策を検討する。

B. 研究方法

山形県立中央病院外科外来で行われた平成 15 年からの経口剤のみを除いた外来化学療法の内容や症例数について、および医師、看護師の配置数について調査し、問題点を考察した。

（倫理面への配慮）

化学療法を行う際には十分なインフォームドコンセントを行い、治療の効果や危険性についての説明を理解していただくよう考慮した。

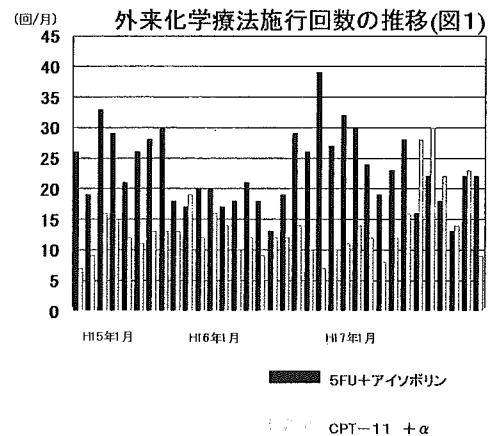
C. 研究結果

(1) 外来状況

当院では、いまだ外来化学療法センターはなく、一般の外科外来の中で行っている。腫瘍内科医として化学療法を担当する医師は、病院全体で 1 名のみで大腸癌の術後および再発例に対する化学療法は、ほとんどが外科で行われている現状である。外科の外来として 1 ブロックとなっており、連日、一般外科、呼吸器外科、心臓血管外科として 7～8 名の医師が同時に診察を行い、そこに配置される看護師は専任 4 名、リリーフナース 2 名である。処置用のベットは 12 床（うち、2 床はリクライニングチェア）

で実質化学療法に携わる看護師は 1～3 名となっている。

(2) 外来化学療法施行数



一月当たりの大腸癌での 5FU+アイソボリンと CPT-11 使用の外来化学療法の推移(図 1)では、平成 14 年後半からみると 5FU+アイソボリンは数に変化なく月平均約 20 回行われている。一方、CPT-11 使用例では平成 16 年後半から再発例に対して積極的に使用するようになり、施行回数が徐々に増加している。

平成 17 年 4 月からオキザリプラチンの使用が始まり、外来化学療法の様相も変化している(図 2)。以前まで行っていた CPT-11+TS1 や IFL が減少し、FOLFOX や FOLFIRI が増加している。FOLFOX、FOLFIRI 療法では、全例に中心静脈ポートを留置しているため、初回は入院で行って

いるが、それ以後は、原則外来で行っている。

最近、月ごとの症例数の推移 (図2)

	H17年4月	5月	6月	7月
5FU+アインボリン	6	4	7	7
CPT-11+TS1	6	4	4	2
IFL	8	7	9	4
FOLFIRI		(2)	2 (1)	2 (2)
FOLFOX-4		(2)	2	2 (3)

()は入院で施行

当外来で行われている化学療法は大腸癌に対してだけでなく、胃癌、乳癌、肺癌などにも行われており、そのレジメは、合計20種類以上になっており煩雑であった。1日あたりの化学療法患者数は1週間の間でも波があり、5～25名で平均10名ほどであった。

D. 考察

当院では、一般外科外来で多くの外来化学療法を行っており、限られたスタッフ数で、リラックス音楽の使用や、プライバシーへの配慮など治療環境をできるだけ整えている現状である。

問題点として①化学療法の種類が多く、煩雑である。②医師は日常診療の片手間に癌化学療法を行っており、リスクに対して十分な配慮を行えない。③薬剤の調製は外来で看護師が行っており、誤った注射オーダーに気付かない可能性がある。④年々、化学療法の症例数は増加してきており、外来化学療法の重要性が増している。があげられる。これらの問題に対しては、まず、各化学療法の共通プロトコル化を進め、医師各自の好みを排除し、煩雑なレジメを解消するとともに、種類数を減らすことが必要である。さらに、外来化学療法センターを設立し、専任の医師、看護師、薬剤師を配置することによりこれらの多くの問題点が解消されることが考えられた。

E. 結論

大腸癌をはじめ、術後や再発時に行われる癌化学療法例は、年々増加しており、特

に外来化学療法の重要性は増している。一般外来では、その需要に応じきれなくなってきたており、リスクマネジメントの面からも早急な外来化学療法センターの設立が必要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

シンポジウム「当科での大腸癌に対する外来化学療法の現況」

佐藤敏彦、須藤 剛、池田栄一

第32回東北大腸癌研究会、盛岡市

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 固武健二郎 栃木県立がんセンター 手術部長

研究要旨 ①大腸癌補助化学療法の無作為化比較試験（JCOG0205）の同意取得率は8%であった。低い同意取得率の原因について検討する必要がある。
②Stage III 大腸癌の予後因子としての検索リンパ節個数の意義を検討した。

A. 研究目的

①Stage III 大腸癌の補助化学療法としてのUFT/LV 療法の有用性を5FU/LV（PRMI 法）と無作為化比較試験により検証する。

②Stage III 大腸癌治癒切除の予後因子としての検索リンパ節個数の意義を検討する。

B. 研究方法

①平成17年4月から平成18年1月までに当センターで手術治療を行なった初発大腸癌のうち本臨床試験の適格症例の同意取得状況を調査した。

②大腸癌研究会全国登録データベースから、リンパ節転移陽性大腸癌 6503 例を抽出して多変量解析（Cox 比例ハザードモデル）を行なった。

（倫理面への配慮）

①本試験は院内 IRB で承認されており、研究実施にあたっては実施計画書と説明同意文書を遵守した。

②対象は治療終了後の患者である。匿名化されたデータベースを用いて解析した。

C. 研究結果

①期間内の初発大腸癌は 82 例、Stage III の結腸癌と Rs、Ra 癌は 21 例で、うち不適格例は 8 例（重複癌、クレアチニン高値、コントロール不良の糖尿病）であった。適格例全員に研究の説明を行った結果、同意が得られたのは 1 例(8%)のみであった。他の 12 例のうち、1 例は無治療を希望、11 例は提示された療法を自分で選択した（経

口法 5 例、静注法 6 例）。

②検索個数（1 個）の死亡ハザード比は 0.995（95%CI：0.992-0.998）であり、リンパ節検索個数が増えるほど死亡リスクは減少した。TNM 分類では N0 と判定するために 12 個以上のリンパ節を検索することを推奨しているが、本研究からは予後を予測するための検索個数のカットオフ値を設定しえなかった。

D. 考察

①原則的に試験の説明は腫瘍内科医により実施されているが、本年度の同意取得率は 8%ときわめて低率であった。中立な立場からの説明を心掛けているが、自ら治療法を選択される例が圧倒的に多い。公正な方法で同意取得率を高めるべく検討を重ねたい。
②検索個数は stage III 大腸癌の予後因子のひとつとしての意義が認められた。その理由を追究する必要がある。

G. 研究発表

（論文発表）

①固武健二郎、他：大腸癌の疫学。大腸癌のすべて、武藤徹一郎（編）、へるす出版、東京、p 521-527、2005

②Kotake K, et al.: A multicenter randomized study comparing 5-fluorouracil continuous infusion (ci) plus 1-hexylcarbamoyl-5-fluoro- uracil and 5-FU ci alone in colorectal cancer. Oncol Rep 14(1):129-134, 2005

③固武健二郎、他：大腸癌治療ガイドライ

ンー作成委員の立場からー。新しい診断と治療の ABC-35 大腸腺腫・大腸癌、藤盛孝博（編）、最新医学社、大阪、p 227-234、2006

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

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 望月 英隆 防衛医科大学校外科学第一講座教授

研究要旨：根治手術施行後の stage II 大腸癌症例のうち、術後補助化学療法が適応となる症例選別のための再発高危険群予知因子を、原発巣腫瘍浸潤先進部の組織学的所見から検討し、簇出、低分化領域の広がり、浸潤先進部間質におけるリンパ球集簇の 3 因子が有用であることを明らかにした。

A. 研究目的

大腸癌根治手術後の補助化学療法は、一般に stage II 症例に行われていない。しかし、stage II 症例の中にも再発高率の群が存在し、このような群に対して根治手術後に補助化学療法が施行されれば、治療成績はさらに改善するものと期待される。しかし現在までのところ、stage II 大腸癌の再発高危険群を選別し得る有用な因子は明らかにされていない。本研究は、stage II 大腸癌のうち、再発高危険群を選別し得る因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

教室で 1980～99 に cur A の手術が行なわれ、5 年間以上フォローアップされた stage II 大腸癌 449 症例を対象に、その原発巣の腫瘍先進部における組織学的所見に着目し、それらの所見と再発との関連を解析し、再発に有意に関与する因子を明らかにした。着目した先進部の組織学的所見は①簇出、②低分化領域の広がり、③間質に認められるリンパ球集簇の程度（Crohn-like lymphoid reaction:CLR）であり、夫々、以下のようにその程度を分類し、評価した。

① 簇出：grade 1,2,3

② 低分化領域の広がり：grade A,B,C

③ CLR：high grade, low grade

（倫理面への配慮）

手術当時、患者から口頭ではあるものの、切除標本所見を用いて予後との関連等进行研究することに関し同意を得ていること、今

回の研究は切除検体自体の鏡検観察による分析が主であってゲノム解析等の高度に倫理性が要求される研究ではないことから、倫理的な問題は発生しないものとする。

C. 研究結果

1. stage II 大腸癌根治手術後の癌関連 5 年生存率(以下 5 生率)は 90.7%であった。

2. 簇出 grade 1 の症例の 5 生率は 94.5%であったのに対し、grade 2+3 の 5 生率は 85.2%と有意に低率であった(p=0.0007)。

3. 低分化領域の広がり grade A あるいは CLR high grade を呈する症例の 5 生率は 97.6%であるのに対し、それ以外の症例の 5 生率は 87.9%と有意に低率であった(p=0.0002)。

D. 考察

Stage II 大腸癌の予後は比較的良好であるが、中には再発を来たす症例が少なくない。再発の高危険因子を明らかにすることができれば、その因子を指標として、術後補助化学療法が適応となる症例を選別することが可能である。本研究での検討結果から、腫瘍浸潤先進部の組織学的所見に着目すれば、再発高危険群を抽出することが可能であり、従来は術後補助化学療法の適応外と考えられた症例のうちからその適応症例を選別することが可能となり、大腸癌治療成績の向上に寄与するものと考えられる。

E. 結論

大腸癌原発巣腫瘍先進部の組織学的所見のうち、簇出、低分化領域の広がり、間質のリンパ球集簇は、stage II 大腸癌術後の補助化学療法適応症例を選別する上で有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

E.Shinto, H.Mochizuki, et al.:

Prognostic implication of laminin-5 gamma 2 chain expression by in the invasive front of colorectal cancers, disclosed by area-specific four-point tissue microarrays. Laboratory Investigation, 85(2):257-266, 2005

E.Shinto, H.Mochizuki, et al.: A novel classification of tumor budding in colorectal cancer based on the presence of cytoplasmic

pseudo-fragments around budding foci. Histopathology 47:25-31, 2005

上野秀樹、望月英隆、他：EMR 後の治療方針決定に有用なパラメーター。大腸疾患 NOW2005、渡辺英伸他編集、日本メデイカルセンター、東京、2005、p50-54.

上野秀樹、望月英隆、他：他臓器転移を伴う肝転移。肝転移の全て、門田守人他編集、永井書店、大阪、2005、p366-371.

上野秀樹、望月英隆、他：大腸癌における micrometastasis. 大腸疾患 NOW2006、渡辺英伸他編集、日本メデイカルセンター、東京、2006、p83-89.

2. 学会発表

望月英隆：大腸癌先進部組織形態の意義。第 60 回日本大腸肛門病学会総会、2005 年 10 月、東京

佐藤太一、望月英隆、他：進行大腸癌における D2-40 免疫染色を利用したリンパ管侵襲検索の臨床病理学的意義。第 60 回日本大腸肛門病学会総会、2005 年 10 月、東京

神藤英二、望月英隆、他：大腸癌先進部における新規浸潤マーカーの予後因

子としての意義、および簇出との相関。第 60 回日本大腸肛門病学会総会、2005 年 10 月、東京

梶原由規、望月英隆、他：術前放射線化学療法が直腸癌腫瘍先進部組織所見の臨床的意義に及ぼす影響。第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会、2005 年 7 月、東京

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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