

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 瀧井 康公 新潟県立がんセンター新潟病院外科部長

研究要旨 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（非劣勢）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（非劣勢）する。Primary end point は無病生存期間（Disease-free survival, DFS）、secondary end point は生存期間（Overall Survival, OS）、有害事象発生割合とする。

B. 研究方法

予定症例数 1,100 例を、A 群：5-FU+I-LV 点滴静注群 550 例、B 群：UFT+LV 経口群 550 例の 2 群に分け比較検討する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則の遵守と、説明文書を用いた説明と文書による同意を必須とする。被験者の機密保護に留意し、匿名化を行う。

C. 研究結果

全体で 889 例、当科からは 23 例（今年度 14 例）の登録があり、順調に登録中。

D. 考察

重篤な有害事象などの、大きな問題なく登録中。

E. 結論

登録中にて結論は出ておりません。

F. 健康危険情報

当院での投与では、B 群（UFT+LV）に

おいて G-4 の肝機能障害を来した症例が 1 例認められたが、保存的治療にて改善した。その他には当院では重篤な有害事象は出現していない。

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

無し。

2. 学会発表

無し。

（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

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。

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 山田哲司 石川県立中央病院院長

研究要旨：再発高度危険群（臨床病期 III）の大腸がん治癒切除患者を対象として、経口抗癌剤療法（UFT+LV）の術後補助療法としての臨床的有用性を、国際標準的補助治療である 5-FU+I-LV 療法と比較する。現在 例の登録を行い認められた有害事象などの検討を行なっているが、両群における有害事象はいずれも一過性であり、継続治療が可能である。症例の集積を行いながら研究を継続しており、経口抗癌剤の有用性の証明はまだされていない。

A. 研究目的

リンパ節転移を有する大腸がん（stage III）に対しては、国内、海外とも外科手術単独より術後に補助化学療法を加えたほうが治療成績の向上が期待できると考えられている。日本では経口抗癌剤を用いた治療（UFT+LV 療法）が主として行なわれているのに反し、欧米では静注抗癌剤を用いた治療（5-FU+I-LV 療法）が行なわれている。今回、日本で行なわれている経口抗癌剤治療（UFT+LV 療法）を、国際標準治療（5-FU+I-LV 療法）と比較評価する臨床試験を行なうことで、経口抗癌剤による術後補助化学療法の科学的妥当性の有無や、経口抗癌剤によるがん治療が国際標準治療となりうるか否かを科学的に検討・判断することを目的とした。

B. 研究方法

治療法として A 群は 5-FU+I-LV 点滴静注群、B 群は UFT+LV 経口療法とし、中央登録によるランダム化割付を行い登録患者を 2 群に区別した。その結果、石川県立中央病院では平成 17 年 1 月までに 20 例に本臨床試験に参加していただいた。また現在（平成 18 年）に入ってから、引き続きこ

の臨床試験への参加をお願いしている。

なお本臨床試験への参加をお願いする際には、患者さんの人権への配慮や研究へのインフォームドコンセントについては事前に十二分な配慮を行なっている。実際の方法は、大腸がん治療のための入院前（外来）に、患者さんすべてに石川県立中央病院は臨床試験を行なう施設であること、本臨床試験とはどのようなものであるか、その際個人情報を守られることなどを記した説明・同意書をお渡し、臨床試験への協力をお願いしている。さらに手術終了後、本臨床試験の対象となった患者に対し、術前に臨床試験参加の同意が得られているかを再確認し、再度本試験を詳しく説明するため実施計画書にある説明文章をお渡し、同意書面を得た上で、本試験に参加していただいている。このように何度も患者さんに、臨床試験参加の意思を確認したうえで、強制がないように十分な注意を払っている。

C. 研究結果

この研究が始まって以来、石川県立中央病院では 20 例にこの臨床試験に参加していただいた。また現在（平成 17 年）も、引き続きこの臨床試験への参加をお願いして

いる。

このなかで、激しい副作用（血液毒性）のため 5-FU+I-LV 療法を中止せざるをえなかった患者さんが 1 名いた。さらに経済的理由（医療費が高くなる）で、患者さんからの本臨床研究中止の要請があり、やもうえ中止した症例が 1 例ある。この 2 症例においてがんの再発を認めたが、治療を継続しえた症例にはがんの再発は認めていない。

D. 考察

現在研究継続中であり、本研究の primary endpoint である無病生存期間や secondary endpoint である生存期間についての結果は不明である。さらに症例を集積したうえで、結論をだすつもりである。

E. 結論

いまだ研究継続中であり、結論はでていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takeshi Nagase, Iwao Adachi, Tetsuji Yamada, Nozomu Murakami, Katsuya Morita, Yuji Yoshino, Kazuyoshi Katayanagi, and Hiroshi Kurumaya: Solitary Fibrous Tumor in the Pelvic Cavity with hypoglycemia: Report of a Case. Surg Today (2005) 35: 181-184, 2005

小竹優範, 森田克哉, 中田浩一, 俵矢香苗, 藤森英希, 吉野裕司, 小泉博志, 伴登宏行, 村上 望, 山田哲司: 上行結腸癌切除後の転移性膵頭部癌の 1 切除例. 日消外会誌 38 (4) : 441-446, 2005

2. 学会発表

平沼知加志, 伴登宏行, 村上 望, 森田克哉, 小泉博志, 吉野裕司, 石黒 要, 木下静一, 角谷慎一, 山田哲司: 直腸肛門部

悪性黒色腫の 1 例. 第 67 回日本臨床外科学会総会, 2005. 11. 東京

H. Bando, Y. Yoshino, K. Morita, H. Koizumi, N. Murakami, T. Yamada : Laparoscopic Surgery for Advanced Colorectal Cancer. 第 12 回日露医学医療国際シンポジウム, 2005. 9. クラスノヤルスク

伴登宏行, 平沼知加志, 石黒 要, 山田哲司, 東 大雄: ロックアーム™ は優秀な助手である. 第 18 回日本内視鏡外科学会総会, 2005. 12. 東京

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検討
—根治度 A 大腸癌の再発数，死亡数，再発形式を検討—

分担研究者 山口茂樹 静岡県立静岡がんセンター大腸外科部長

研究要旨 当科で行った根治度 A 大腸癌の再発数，死亡数，再発形式を検討した。Stage III では再発率が高く、遠隔転移再発が多いため補助化学療法によって改善を図るべきと思われた。Stage II の再発率は低く、現状では補助化学療法は不要と思われた。

A. 研究目的

治癒切除後大腸癌の進行度分布、再発状況を調べる目的で、当科で行った根治度 A 大腸癌の再発数，死亡数，再発形式を検討した。

B. 研究方法

2002年9月開院から2004年12月までに当院で手術行った根治度 A 大腸癌症例は結腸 234例、直腸175例であった。進行度別に再発数、再発部位、死亡数を検討した。

（倫理面への配慮）

通常診療に伴う Historical study であり特に倫理面に問題なし。

C. 研究結果

結腸癌234例の平均年齢は64.7歳、男140例、女94例だった。StageはI：75，II：94，III：65で再発数はI：0，II：5（5.3%），III：15（23.0%），死亡数はI：0，II：3（3.2%），III：5（7.7%）だった。再発部位は肝：8，腹膜：7，肺：6，局所：1などだった。

直腸癌175例の平均年齢は64.4歳、男110例、女65例だった。StageはI：44，II：63，III：68で再発数はI：0，II：3（4.8%），III：12（17.6%），死亡数はI：0，II：1（1.6%），

III：3（4.4%）だった。再発部位は肝：7，肺：5，局所：1などだった。

D. 考察

結腸癌と直腸癌の年齢や性に差は無かったが、再発率は結腸癌がやや高かった。Stage II ではともに約5%の再発率だったが、Stage III では結腸23%、直腸18%にすでに再発が見られ、補助化学療法の必要性が再確認された。再発部位をみると肝肺はともに多く、また結腸では腹膜播種も多かった。結腸直腸ともに局所再発は少なく、外科的手技の改善によることが示唆された。

E. 結論

Stage III では再発率が高く、また遠隔転移再発が多いため補助化学療法によって改善を図るべきと思われた。Stage II の再発率は低く、現状では補助化学療法は不要と思われた。

G. 研究発表

2. 学会発表

1. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、大田貢由、本多桂、森本幸治：下部直腸進行癌に対する尿管下腹神経筋膜を温存する側

方郭清法と術後機能. 第 105 回日本外科学
会定期学術集会 サージカルフォーラム
2005.5. 名古屋

2. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、齊藤
修治、橋本雅彦、森本幸治、前田敦行：
FDG-PET を利用した中下部直腸癌のリン
パ節転移診断の試み. 第 60 回日本大腸肛門
病学会総会 口演 2005.10. 東京

3. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、齊藤
修治、橋本雅彦、森本幸治、前田敦行、上
坂克彦：経腹的肛門管内剥離を先行した
Intersphincteric Resection の実際と短期
成績. 第67回日本臨床外科学会総会 ビデ
オシンポジウム 2005.11 東京

4. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、齊藤
修治、坂東悦郎、前田敦行、上坂克彦： 同
一クリニカルパスを用いた腹腔鏡下および
開腹大腸切除の術後経過の比較検討. 第 18
回日本内視鏡外科学会総会 口演
2005.12.東京

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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 加藤知行 愛知県がんセンター中央病院長

研究要旨：S状結腸・直腸癌手術において下腸間膜動脈(IMA)を根部でhigh ligationして253番リンパ節を郭清すべきか、またはlow ligationでよいかは定まっていない。当院ではhigh ligationを基本原則としてprospectiveにデータ集積を重ねてきた。これを分析し、high ligationの意義を検討した。Overallのリンパ節転移率は40.3% (479/1188)で、252番転移率は8.3% (99/1188)、253番転移率は1.7% (20/1188)であった。252 (-) 253 (+)のskip metastasisを0.7% (8/1188)に認めた。252 (+) 症例の5年生存率は50.4% (無再発生存率53.4%)、253 (+) 症例の5年生存率は40.0% (無再発生存率42.2%)であった。252、253番リンパ節ともに郭清効果は大きく、IMA high ligationを行って253番を郭清することは有効な治療方法である。

A. 研究目的

大腸癌治癒切除例の生存率向上のための方策として術後の補助化学療法があるが、手術精度の向上、または高いレベルで維持することが固形癌局所治療の大事な一環と考えられる。大腸癌の中で、S状結腸癌や直腸癌において下腸間膜動脈(IMA)を根部でhigh ligationするべきかlow ligationでよいかは古くからの論争点である。High ligationの利点は253番リンパ節が*en bloc*に郭清できることである。本研究ではS状結腸・直腸癌手術におけるIMA高位結紮の意義について検討する。

B. 研究方法

愛知県がんセンター中央病院ではIMAのhigh ligationを基本原則としてprospectiveにデータ集積を重ねてきた。このうち1965～1999年のm癌を除いたS状結腸・直腸癌根治度A切除例1188例を対象としてIMA high ligation例における252、253番リンパ節の転移頻度および術後生存率を算出した。

C. 研究結果

1. 郭清リンパ節个数：平均28.6個、中央値22.6個(7～115個)
2. 全症例のリンパ節転移率：40.3% (479/1188)
3. 252番転移率：8.3% (99/1188)。深達度別ではpT1で2.1% (4/193)、pT2で3.6% (10/274)、pT3で12.4% (68/548)、pT4で9.8% (17/173)であった。
4. 253番転移率：1.7% (20/1188)。深達度別ではpT1で0% (0/193)、pT2で0.4% (1/274)、pT3で2.6% (14/548)、pT4で2.9% (5/173)であった。252 (-) 253 (+)のskip metastasisを0.7% (8/1188)に認めた。
5. 生存率：252 (+) 症例の5年生存率は50.4% (無再発生存率53.4%)、253 (+) 症例の5年生存率は40.0% (無再発生存率42.2%)であった。

D. 考察

S状結腸、直腸癌に対す

る IMA high ligation は 1908 年、Moynihan によって提唱された。しかし、この治療法がもつ抗腫瘍効果は現在まで証明されるに至らず、IMA の結紮部位は施設、とりわけ外科医によってまちまちである。本研究において癌発生部位に関わらず、深達度が増すと 252、253 番への転移が増加したが、特に Rb-P 癌の pT3 症例で高率であった (252 (+) : 22.0%、253 (+) : 4.3%)。低位の癌ほど IMA high ligation は不要であるという理屈はあてはまらないことが明かとなった。リンパ節転移率が高いから郭清すべきである、その逆にリンパ節転移率が低いから郭清は必要でないという議論をするべきではなく、郭清による治療効果をリンパ節ごとに評価することが必要である。252、253 番リンパ節ともに郭清の効果は大きく、IMA high ligation を行って 253 番リンパ節を郭清することにより、リンパ節転移陽性例 (stage III) の約 1/4 (107/479) の症例で郭清精度を高め、結果として 252 番転移陽性例の 40%以上、253 番転移陽性例の 20%以上の患者を再発死から救うことができたといえる。IMA high ligation の意義は大きい。また 253 番転移陽性の約半数は skip metastasis によるものであり、術中の判定をもとにして high ligation をするか low ligation ですませるかの選択をすべきではない。

E. 結論

252、253 番リンパ節ともに郭清効果は大きく、IMA high ligation を行って 253 番を郭清する必要がある。術中の判定をもとにして high ligation をするか low ligation ですませるかの選択をすべきではない。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

加藤知行、他：内腸骨動・静脈合併切除を伴う神経非温存側方リンパ節郭清。手術 2005. 59 : 1129-1133

加藤知行、他：骨盤内臓器全摘術 (TPE) . 消化器外科 2005 : 755-763

加藤知行、他：直腸癌に対する側方郭清は必要か。日本外科学会雑誌 2005. 67 : 529-533

中西速夫、加藤知行、他：遠隔転移にどのように対応するか：微小遠隔転移の病理と診断。外科 2005. 67 : 876-884

2. 学会発表

第 60 回日本消化外科学会 (2005 年 7 月、東京)

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 大植 雅之 大阪府立成人病センター消化器外科医長

研究要旨：再発高危険群の治癒切除大腸癌（StageIII）に対する術後補助化学療法として、5-FU+I-LV療法とUFT+LV療法の臨床的有用性を比較研究中である。

A. 研究目的

UFT+LV療法の術後補助療法としての臨床的有用性を、標準治療である5-FU+I-LV療法を対象として比較評価（非劣性）する。

B. 研究方法

StageIIIの結腸癌（C,A,T,D,S）および直腸癌（Rs,Raのみ）治癒切除患者を対象とし、5-FU+I-LV群とUFT+LV群にランダムに割り付け、約6ヶ月間の治療を行って術後の再発予防効果と有害事象について検討する。Primary endpointは無再発生存期間（Disease-free survival, DFS）であり、Secondary endpointは生存期間（Overall survival, OS）、有害事象発生割合とした。（倫理面への配慮）

院内倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

平成18年1月31日までに当科で31例（本年度は10例）を登録した。A群：5-FU+I-LV群が15例、B群：UFT+LV群が16例。現在治療中の5例を除く26例中21例が治療を完遂し、5例で治療を中止した。中止理由はA群の1例が治療中に骨転移が判明、B群の4例中2例は直接ビリルビン高値の有害事象のため、1例は有害事象との関連が否定できない舌偏移、1例は乳癌が判明したために治療を中止した。現在のところ、A群の4例でそれぞれ骨、肝臓、卵巣、肺などに、B群の1例で腹膜に再発を認めた。また骨に転移したA群1例では、後治療を施行するも効果なく死亡している。

D. 考察

治療完遂例はA群14/15、B群12/16とA群に多く、再発例はA群4/15、B群1/16とA群に多いという結果であった。しかしながら、症例数、経過観察期間ともに不十分であるため、多施設で目標予定症例数1,100例に到達する必要がある。

E. 結論

現段階では、治療中止例はあるものの重篤な有害事象は生じておらず、比較的安全に研究が継続できている。Endpointの結論に至るにはさらなる症例集積が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsumoto T, Ohue M, Sekimoto M, Yamamoto H, Ikeda M, Monden M. Feasibility of autonomic nerve-preserving surgery for advanced rectal cancer based on analysis of micrometastases. Br J Surg. 2005 ; 92(11) : 1444-1448.

2) Kim BM, Yamamoto H, Ikeda K, Damdinsuren B, Sugita Y, Ngan CY, Fujie Y, Ogawa M, Hata T, Ikeda M, Ohue M, Sekimoto M, Monden T, Matsuura N, Monden M. Methylation and expression of p16INK4 tumor suppressor gene in primary colorectal cancer tissues. Int J Oncol. 2005 ; 26(5) : 1217-1226.

3) Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M,

Hiduchi I, Yasui M, Seshimo I, Takayama O, Yamamoto H, Ohue M, Tatsumi M, Hatazawa J, Ikenaga M, Nishimura T, Monden M. Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005 ; 12(7) : 561-569.

4) Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, Fujiwara Y, Ohue M, Yasuda T, Imamura H, Tatsuta M, Yano M, Furukawa H, Monden M. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy. *Ann Surg*. 2005 ; 241(2) : 208-216.

5) Izawa H, Yamamoto H, Damdinsuren B, Ikeda K, Tsujie M, Suzuki R, Kitani K, Seki Y, Hayashi T, Takemasa I, Ikeda M, Ohue M, Sekimoto M, Monden T, Monden M. Effects of p21cip1/waf1 overexpression on growth, apoptosis and differentiation in human colon carcinoma cells. *Int J Oncol*. 2005 ; 27(1) : 69-76.

6) 畑泰司、池田正孝、鈴木玲、山本浩文、大植雅之、中森正二、関本貢嗣、左近賢人、門田守人。ダナパロイドナトリウムを用いた消化器癌術後、静脈血栓塞栓予防における安全性と効果について。 *Therapeutic Research*. 2005 ; 25(6) : 1173-1176.

7) 東山聖彦、高見康二、檜垣直純、尾田一之、児玉憲、能浦真吾、大植雅之、村田幸平、横内秀起、亀山雅男。大腸癌肺転移に対する外科治療一手術の適応、工夫と成績について。 *臨床消化器内科*. 2005 ; 20(2) : 199-206.

8) 鈴木 玲、池田正孝、畑 泰司、真貝竜史、安井昌義、竹政伊知郎、山本浩文、関本貢嗣、門田守人、堀 雅敏、大植雅之、

中森正二、左近賢人。消化器癌術後の静脈血栓塞栓症予防に対するダナパロイド投与の安全性と有効性の検討。 *Therapeutic Research*. 2005 ; 26(6) : 160-162.

9) 田中晃司、能浦真吾、大植雅之、高地耕、岸健太郎、江口英利、山田晃正、宮代勲、矢野雅彦、大東弘明、佐々木洋、石川治、今岡真義、亀山雅男、村田幸平。直腸癌局所再発に対して Tissue Expander を用いて放射線化学療法を行った1例。 *癌と化学療法*. 2005 ; 32(10) : 1779-1781.

10) 富丸慶人、大植雅之、能浦真吾、谷田司、宮代勲、矢野雅彦、大東弘明、佐々木洋、石川治、今岡真義。直腸癌の管腔内転移により発症したと考えられた転移性痔瘻癌の1例。 *癌と化学療法*. 2005 ; 32(10) : 1776-1778.

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

—当院におけるオキサリプラチンの使用調査—

分担研究者 三嶋秀行 大阪医療センター外科医長

研究要旨 JCOG0205 試験に本年は6例登録、通算21例登録した。2005年4月以降の当院におけるオキサリプラチンの使用状況について調査した。100例以上安全に使用され、mFOLFOX6やファーストラインでの使用が増加する傾向にあった。

A. 研究目的

①Stage III大腸癌に対する術後補助療法のRCT0205試験に参加し、再発抑制に関する非劣性を検証する。

②2005年4月にオキサリプラチンが発売された。標準治療とされる治療（FOLFOX）が、実地診療においても安全に行われているか検討する。

B. 研究方法

①プロトコールにしたがってRCTを実施した。

②2005年4月以降、当院におけるオキサリプラチンの使用状況（使用数・担当科・レジメン・ファーストラインかセカンドライン以降か）について調査した。

（倫理面への配慮）

0205試験、FOLFOX4、mFOLFOX6の多施設臨床試験に関して院内IRBの承認を得た。

C. 研究結果

①本年は6例の適格症例を登録した。

②オキサリプラチンは101例に使用された。

（安全性試験の4例は含まず）担当科は、外科が96例、消化器内科が5例であった。FOLFOX4が76例、mFOLFOX6が11例であった。2006年1月以後は、FOLFOX4が8例、mFOLFOX6が5例であった。25例がファーストラインで、2005年8月以後は、50%以上ファーストラインで使用された。全身発赤のアレルギー反応による中止

が1例、神経症状による中止が5例であった。CRは1例で、30日以内の死亡はなかった。

D. 考察

①本試験は大規模試験として重要であり、通算21例登録し、貢献している。

②発売当初は、主にFOLFOX4がセカンドライン以降で使用されていたが、徐々にmFOLFOX6がファーストラインで使用されるようになってきている。外科だけでなく消化器内科でも使用例が増加しつつあり、一般診療への浸透がうかがわれた。

E. 結論

①0205試験を研究継続している。

②オキサリプラチンは2005年4月の発売以後、専門の腫瘍内科のない病院でも安全に使用できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

H.Mishima et al : Sequential Treatment with Irinotecan and Doxifluridine: Optimal Dosing Schedule in Murine Models and in a Phase I Study for Metastatic Colorectal Cancer. Chemotherapy 2005 ; 51 : 32-39

三嶋秀行 : 大腸癌の化学療法—ホリナート・フルオウラシル持続静注療法の実際—, 新薬と臨床 54 (7) : 2-17, 2005

三嶋秀行 : 肛門扁平上皮癌治療の日本における現状とEBM, 大腸疾患 NOW2005; 135-142 2005 日本メディカルセンター

2. 学会発表

H.Mishima et al : Multi-Center Phase II
Study of Irinotecan + 5-FU/1-LV (RPMI)
Chemotherapy for Patients with Metastatic
Colorectal Cancer (OGSG0201). ASCO 2005

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究）
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検討

分担研究者：大阪市立総合医療センター消化器外科 副院長 東野正幸

研究要旨 Stage III大腸癌に対する補助化学療法に関する静注併用療法と経口併用療法のランダム化比較試験に参加した。2005年度までに28例中の適格基準を満たす症例があったが、除外条件として3例に関しては重複癌あるいはそれに対する化学療法の既往があるため、最終的に25例が適格基準患者であった。そのうち12例に関しては主治医と担当医との意思疎通が取れずに早く退院が決定し退院までに同意説明ができなかった。その他13例に関して同意説明を行ったが、6例にICが取得できた。7例の拒否理由は、経済的理由で補助療法そのものの拒否2例、体調面より補助療法そのものの拒否1例、強く内服治療を希望された方3例、注射治療を希望された患者1例であった。プロトコール治療においては、Grade II以上の有害事象はなく、安全に施行できた。

A. 研究目的

進行大腸癌の治療においては、根治術の可能な症例ではまずは手術療法が第1選択となる。このような一般的にコンセンサスの得られている治療方針の中、術後の補助化学療法に関してはこれまで本邦では曖昧な状況下で考えられてきた。しかし、海外ではいわゆるDukes C 症例（日本での大腸癌取り扱い規約で言うStage III）において、術後補助化学療法の臨床試験が行われ、Evidenceが示されてきた。しかしこれは点滴静注による治療法で、日本で従来から行われてきた経口薬による治療法とは異なる。また、日本では経口抗癌剤の開発が早くから行われ、その効果も証明されている。今回JCOGの中でプロトコールが検討された術後補助化学療法に関する臨床試験であるJCOG0205に参加し、その登録状況、成績に関して検討した。

B. 研究方法

平成16年度より大腸癌に対する根治手術（Cur A）が行われた症例で、①20-75歳、②PS0または1、③術前治療未施行例、④全身腫瘍臓器（心、肝、腎、骨髄）機能が保た

れ、経口摂取の可能な症例、⑤重複癌がないなどのJCOG0205プロトコールに則った適格症例に対して‘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+1-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’の参加に関しての説明を行った。ICの得られた症例に対して、JCOGデータセンターに登録し、振り割られた治療群においてプロトコール治療を行った。これらに関して、その登録症例数、有害事象などを検討した。

C. 研究結果

1) 適格症例

2005年大腸癌症例：166例

a) 局在：結腸癌：111例

直腸癌：41例（Rb、P以外）

b) このうち根治度A症例121例

c) このうち20-75歳：88例

d) このうちStage III：28例

2) IC取得

28例中3例に関しては重複癌あるいはそれに対する化学療法の既往があるため25例が適格基準患者であった。そのうち12例に関し

ては主治医と担当医との意思疎通が取れずに早く退院が決定し退院までに同意説明ができなかった。その他 13 例に関して同意説明を行ったが、6 例に IC が取得できた。7 例の拒否理由は、経済的理由で補助療法そのものの拒否 2 例、体調面より補助療法そのものの拒否 1 例、強く内服治療を希望された方 3 例、注射治療を希望された患者 1 例であった。

3) 有害事象

Grade II 以上の有害事象はなく、Grade I の手指色素沈着 3 例、悪心 2 例、下痢 2 例、であった。また骨髄抑制はみられなかった。また、群間に有害事象の偏りはなかった。

4) 予後

以前より登録した計 14 例において予後を見ると、2 例に再発を認めた。1 例は卵巣転移、1 例はリンパ節転移であった。卵巣転移症例は B 群の経口投与群で、術後 10 ヶ月に腫瘍マーカーの上昇と CT, MRI で卵巣転移が証明された。その他の遠隔転移・腹膜播種性転移はなかったため初回手術より 12 ヶ月後に両側卵巣摘出術を行った。その後全身化学療法を行いながら現在も通院中である。リンパ節転移症例は、同じく B 群の経口投与群で、術後 9 ヶ月目に大動脈周囲リンパ節の再発が見られた。初回手術時の進行度がん 3 (+) 症例である。その後腓頭部のリンパ節腫大から十二指腸狭窄をきたし、化学療法の後にも軽快せず術後 1 年 8 ヶ月後に原病死した。

D. 考察

Stage III 大腸癌に対する術後補助化学療法に関するランダム化比較試験に参加し、平成 16 年度の症例から検討したところ、当科における同試験の適格基準を満たす症例数は登録開始から 32 例であった。当院では同時性肝転移を主とする Stage IV 症例が多く、また近年 75 歳以上の高齢者が多いためにこのような比率となっている。すべての症例に同意説明を行うように努めてはいるが、日常臨床のな

かで担当医との連携不足から約 4 分の 1 の症例で同意説明がなされなかった。この率を上げて最終的に IC 取得、登録症例を増加させたい。IC 取得に関しては多くの患者は理解したうえで参加して頂けたが、経済面から、あるいは患者個人の社会的な背景から治療法をご自身で選択したいというケースがあった。これに関しては患者の選択の自由もあり制限は難しいかと考える。有害事象に関して、Grade II 以上のものは発現せず、安全性の高い治療法と考えられた。このため病院側においても比較的スムーズに治療が続行でき、やりやすいプロトコールと考えられた。予後に関しては観察期間も短く言及はできない。

E. 結論

Stage III 大腸癌に対する補助化学療法に関する臨床試験では、適格基準を満たす患者数はあまり多くはないが、安全に施行できるプロトコールであり、IC 取得率も高いと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

金沢景繁, 福長洋介, 東野正幸, 谷村慎哉, 中澤一憲, 山崎 修: 腹腔鏡下左半結腸切除後に発症した上腸間膜動脈症候群の 1 例. 日本内視鏡外科学会雑誌 10: 465-470, 2005

福長洋介, 東野正幸, 谷村慎哉: 結腸切除後の端々三角吻合法. 臨床外科 60: 1269-1273, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 福永 睦 市立堺病院外科副理事

研究要旨：①治癒切除後の再発高危険群であるリンパ節転移陽性大腸癌に対する補助化学療法の有用性を検証するためのランダム化比較試験（JCOG0205-MF）に参加し、症例を集積中である。②進行・再発大腸癌に対して行った TS1+CPT-11 併用化学療法の有効性と安全性を検討した。15 例の検討で重篤な有害事象も少なく外来投与も可能であった。14 例が既治療例であり CR1 例、PR2 例が得られた。

A. 研究目的

①stageⅢ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、UFT+LV 経口療法の術後補助化学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+LV 静注療法を対象として比較評価する。

②進行・再発大腸癌に対する TS1+CPT-11 併用化学療法の有効性と安全性を検討する。

B. 研究方法

①JCOG 大腸がん外科研究グループに参加し、JCOG-0205-MF のプロトコールに従い適格症例の登録を行い、治療・評価する。

（倫理面への配慮）

院内自主研究審査委員会の承認を得ている。登録前に説明・同意文書を用いて十分なインフォームドコンセントを行い、文書による同意を得ている。

②5 週を 1 コースとし、CPT-11 80mg/m² を day 1、15 に点滴し、TS1 80mg/m² を day1～21 に投与する。既治療の有無にかかわらず 1 コース以上施行し得た 15 例を対象として有害事象を検討し、評価可能であった 13 例で有効性を検討した。

（倫理面への配慮）

十分なインフォームドコンセントを行い施行した治療の retrospective な解析で、対象患者の不利益はない。

C. 研究結果

① 本臨床試験に 17 例（平成 17 年度 9 例）登録した。12 例が予定投与期間を終了し、5 例が投与中である。有害事象により、1 例が減量投与となったが、治療中止例はない。1 例に再発が認められた。

② 男/女は 12/3。平均年齢 60.7 歳（35～77 歳）。治療歴は、なし 1 例、1 レジメン 11 例、2 レジメン以上 3 例であった。Grade3 以上の血液毒性はなく、Grade3 以上の非血液毒性は、食欲不振、AST/ALT 上昇、イレウスが各 1 例ずつ認められた。効果は、CR1 例、PR2 例、SD7 例、PD3 例、NE2 例で、奏効率は 20% であった。

D. 考察

①両群とも重篤な有害事象なく治療可能であり、さらなる症例集積が期待できる。

②欧米では FOLFOX 療法を補助化学療法とする臨床試験が行われており、今後は我が国でも進行・再発大腸癌に対するレジメンが補助化学療法に対して施行される可能性が高いと思われる。持続静注療法の煩雑さと補助化学療法としての QOL の維持を考慮すると経口抗癌剤を組み合わせたレジメンに期待がかかる。少数例の解析ではあるが TS1+CPT-11 併用化学療法は、重篤な有害事象も少なく、外来投与が可能であり、既治療例にも効果が期待でき、検討に値するレジメンであると思われた。

E. 結論

①試験途中であり、目標症例数達成にむけて症例登録を継続するとともに、治療終了症例の追跡調査を行う。

②進行・再発大腸癌に対する TS1+CPT-11 併用化学療法は、有害事象が少なく、外来通院で投与可能であり、前治療が行われていても奏効する可能性のある治療法である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 武元浩新、福永 睦、大城良太、藤島 成、山本和義、田中純一、近藤 礎、岸本朋乃、中山貴寛、今村博司、榎谷誠三、龍田眞行、川崎高俊、古河 洋. CPT-11 +TS-1併用化学療法により腹膜播種が消失しCR となった1例. 癌と化学療法. 32 : 1768-1770, 2005
- 2) 福永 睦、武元浩新、古河 洋. 特集 大腸癌の患者の治療方針 3.大腸癌手術 切除の実際 4) 結腸の手術. 臨床腫瘍プラクティス. 1 : 152-155, 2005

2. 学会発表

- 1) 福永 睦、加藤健志、池永雅一、三嶋秀行、村田幸平、富永修盛、加納寿之、池田公正、山崎恵司、天野正弘、池田正孝、森田俊治、勝本善弘、石田秀之、関本貢嗣、瀧内比呂也、吉岡和彦、古河 洋、森田智視、坂本純一、門田守人：進行・再発大腸癌に対する CPT-11 と 5'-DFUR 併用化学療法の第Ⅱ相臨床試験、第 105 回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2005.5.11～13
- 2) 福永 睦、武元浩新、大城良太、山本和義、田中純一、近藤 礎、岸本朋乃、中山貴寛、今村博司、榎谷誠三、龍田眞行、川崎高俊、古河 洋：進行・再発大腸癌に対する

TS1+CPT-11 併用化学療法の検討、第 43 回日本癌治療学会総会、名古屋、2005.10.25～27

- 3) 福永 睦、佐藤太郎、岩本慈能、石田秀之、武元浩新、瀧内比呂也、冨田尚裕、三嶋秀行、辻仲利政、古河洋：進行・再発大腸癌に対する 5FU(急速+持続静注)/I-LV 化学療法の耐容性臨床試験（大阪消化管化学療法研究会、OGSG0406）、第 67 回日本臨床外科学会総会、東京、2005.11.9～11

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 吉川宣輝 箕面市立病院病院長

研究要旨 stageIII 大腸癌に対する治癒切除後の補助化学療法の有効性は海外では証明されているが、本邦ではまだ十分な結果は出ていない。また海外では注射薬によるものが主である。本邦における経口抗がん剤抗と注射抗癌剤の有効性と有害事象について検討する。

A. 研究目的

stageIII 大腸癌に対する治癒切除術後の補助化学療法（5FU+LV 静注）は再発予防に寄与する。経口フッ化ピリミジン(UFT)+経口ロイコボリンが 5FU+LV 静注と効果の同等性の証明、および有害事象について検討する。

B. 研究方法

インホームドコンセントの得られた stageIII 大腸癌症例を対象とし、術後 5FU+I-LV 点滴又は UFT+LV 内服投与の 2 群に対しランダム化割付を行い、再発予防効果と副作用について検討する。

C. 研究結果

平成 17 年 1 月 1 日から平成 18 年 1 月 31 日までに 13 例が登録された。化学療法完遂後に再発した症例は現在のところ認めない。3 例の治療中止を認め、2 例が 5FU+I-LV 群で好中球減少のために、1 例が UFT+LV 群で GOT,GPT の上昇のために中止した。治療中その他の有害事象を認めず、全例で外来通院治療の続行が可能であった。

D. 考察

海外からの報告では、両レジメンの補助

化学療法としての有効性は示されたが、本邦での結果は未証明で、腫瘍効果や副作用が同等であれば、利便性から経口投与が推奨される可能性がある。今後の症例を集積し、追跡結果を待ちたい。

E. 結論

現時点では、両療法における治療の継続性はほぼ同等ではあるが、5FU+LV 群の方が全身倦怠などの自覚症状が強い印象がある。

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

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 富田 尚裕 関西労災病院外科第二部長

研究要旨 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+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 (JCOG0205(phaseIII)) に共同研究参加施設として参加している。昨年の報告時点 (平成 17 年 3 月 3 日) から現在 (平成 18 年 2 月 10 日) までに 10 例 (A 群 5 例、B 群 5 例) の症例登録を追加したが今回も特に重篤な有害事象や脱落症例を認めず、今後も本試験

A. 研究目的

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+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 (JCOG 0205 (phaseIII)) に共同研究参加施設として参加し、プロトコル治療を行い、StageIII の治癒切除大腸癌に対する最適な術後補助化学療法の標準治療確立のためのデータを得ることを目的とした。

B. 研究方法

当院での大腸癌切除術、術後症例において、JCOG0205 のプロトコルに定められたエントリー基準に従って登録を行い (Informed Consent のもと)、プロトコル通りの化学療法、検査を行い、有害事象、予後などの調査を行う。研究方法の詳細はプロトコル通りである。

C. 研究結果

昨年の報告時点 (平成 17 年 3 月 3 日) で 10 例の登録を行い、特に重篤な有害事象は無く、うち 2 例に軽度の有害事象による脱落を認めた (報告済み)。それ以降、現在 (平成 18 年 2 月 10 日) までに更に 10

例 (A 群 5 例、B 群 5 例) の症例登録を追加したが、今回も特に重篤な有害事象は無く、また脱落症例も認めなかった。

D. 考察

現時点で特に本研究の継続には問題はなく、今後のデータの蓄積を待って考察を行っていく予定である。

E. 結論

今後も症例登録を継続していく予定である。

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

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 木村 秀幸 岡山済生会総合病院副院長

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（JCOG0205）に参加して症例の登録をすすめて、研究中である。現在、症例集積中で観察期間も十分ではないが、有害事象は許容範囲である。

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、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。

B. 研究方法

多施設共同研究（JCOG0205）に参加して、症例の登録をした。

（倫理面への配慮）

IRBで妥当性の審査を受け、実施した。

C. 研究結果

2005年の大腸癌手術症例は206例で、StageⅢ症例は39例（18.9%）であった。このうち臨床試験の適格例は17例（8.3%）であった。このうち9例から参加同意が得られた。

D. 考察

症例の登録が前年よりも増加すると予想していたが、予想外に伸びなかった。昨年の適格例における同意取得率は前年よりも増加しなかった。

施設の特徴で、StageⅢの症例割合が少なく、またその中でも、75歳以上の高齢者が多いなど、適格症例が全手術数に対して多くないことが上げられる。同意取得率も伸

び悩んでいる。これは一昨年に比べ、治療方法は“自分で選びたい”と希望する人が増えていることに起因していた。

E. 結論

まだ、症例登録の途中であるが有害事象は許容範囲であり、本試験を今後も継続し、できるだけ早く症例の集積を終了することが望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

○木村秀幸：大腸・直腸がん術後の患者ケア。治療。87：1498-1502,2005

2. 学会発表

○新田泰樹,木村秀幸,赤在義浩,他：大腸癌の術後化学療法にて腫瘍マーカーが低下し正常値に戻った症例。第67回日本臨床外科学会総会 2005

H. 知的財産権の出現・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 |

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 岡島 正純 広島大学大学院内視鏡外科学講座 教授

研究要旨：Stage III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 (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+1-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)を実施している。広島大学病院の登録症例13例において認められた有害事象について検討した。1例に急性骨髄性白血病の併発を認め、1例に急性胆嚢炎を認めた。2例に肝機能障害・下痢などを認めた。前者2例は継続不可能となった。後者2例は治療の延期あるいは-1レベルの薬剤投与量減量を行ったがプロトコールの完遂は可能であった。その他の症例はプロトコール完了あるいは継続中である。

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16年2月から症例登録開始となり現在までに広島大学病院では13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。5FU+アイソボリン群で因果関係は不明だが1例急性骨髄性白血病の併発と1例急性胆嚢炎を経験した。また、2例の非血液毒性を経験したので報告する。

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広島大学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16年2月18日の登録開始以降、広島大学病院で13例の登録が行われた。)

1) 262 F A群5FU+1-LV G3肝機能障害・G3下痢

2コース4回目終了時からG3肝機能障害・G3下痢を認めた。いずれも外来で観察可能で、2週間の投与延期で正常化し-1レベルの減量を行い、以後は副作用なく完遂した。

2) 322 M A群5FU+1-LV 急性骨髄性白血病

開始時は本研究開始条件を満たしていた。1コース2回目を施行後汎血球減少・DICを来した。血液内科紹介し骨髄穿刺の結果、急性骨髄性白血病と診断された。JCOG

へAE/AR/ADR 報告すると共に厚生労働省医薬品安全対策課に医薬品安全性情報報告書を提出した。急性骨髄性白血病発症と5FU+1-LV 投与は因果関係は低いと考える

3) 361 M B 群 UFT/LV 胆嚢炎

本プロトコール施行前より胆石の存在は判明していた。2 コース途中で胆嚢炎となり一旦休薬となった。症状が治まり内服を再開するが再び胆嚢炎を来しプロトコール中止となった。胆嚢炎の発症と本プロトコール施行の因果関係は不明である。

4) 392 F B 群 UFT/LV G2 肝機能障害
2 コース中に G2 肝機能障害を認めたがプロトコール規定による休薬後再開が可能で、以後は副作用なくプロトコールを完遂した。

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。転移性大腸癌で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、約2年間で13例の症例登録が行われたがそのうち、4例において有害事象が確認された。そのうち2例は短期間で改善し治療継続が可能であった。急性骨髄性白血病と胆嚢炎によるプロトコール中止例を経験したがいずれも発症とプロトコール施行との間の因果関係は低いと考える。

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 に広島大学病院から13例の症例登録を実施した。そのうち4例に有害事象が発生した。内訳は発症との因果関係が低いと考えられる急性骨髄性白血病と胆嚢炎を1例づつと肝機能障害・下痢であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 石崎康代、池田聡、岡島正純、浅原利正：当科における家族性大腸腺腫症手術症例の検討：日本外科系連合学会 30 (4) : 584-589、2005 年

2) 恵木浩之、岡島正純、池田聡、吉満政義、沖山二郎、浅原利正：右側結腸進行癌に対する腹腔鏡下 D3 郭清のより安全なアプローチ法—内側アプローチ変法と横行：手術 59 (9) : 1335-1339、2005 年

3) N.Tokumoto, S.Ikeda, Y.Ishizaki,

T.Kurihara, S.Ozaki, M.Iseki,

Y.Shimizu, T.Itamoto, K.Arihiro,

M.Okajima, T.Asahara

: Immunohistochemical and mutational analyses of Wnt

signaling components and target genes in intrahepatic

cholangiocarcinomas: International Journal of Oncology 27 : 973-980, 2005

4) 池田聡、岡島正純、吉満政義、恵木浩之、浅原利正：Hand-assisted Laparoscopic surgery 用装置：外科 67

(12) : 1610-1614、2005 年

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