

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-一般-031)

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森谷 亘皓

平成19 (2007) 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 --- 6

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 --- 8

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

—非治癒切除、再発大腸癌手術症例に対するFOLFOX4療法に関する研究—

池田 栄一 --- 10

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

澤田 俊夫 --- 13

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

—組織学的悪性度の新たな判定基準の確立—

望月 英隆 --- 14

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

—UFT/LVによる補助化学療法の有害事象、完遂率、および治療中のQOLに関する研究—

小西 文雄 --- 16

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 --- 19

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 --- 24

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 --- 25

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 --- 26

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

—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Paclitaxel封入抗EGFR抗体結合ナノ粒子による殺細胞効果と抗腫瘍効果の検討—

長谷川 博俊 --- 27

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

杉原 健一 --- 32

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

炭山 嘉伸 --- 33

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

赤池 信 --- 35

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

工藤 進英 --- 38

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

藤井 正一 --- 43

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

瀧井 康公 --- 45

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—

山田 哲司 --- 46

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

山口 茂樹 --- 48

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

—大腸a1a2癌の臨床病理学的検討(癌垂直浸潤の評価)に関する研究—

加藤 知行 --- 50

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

大植 雅之 --- 57

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

—当院における結腸直腸癌補助化学療法の現状—

三嶋 秀行 --- 59

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	東野 正幸 --- 61
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	福永 睦 --- 64
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	吉川 宣輝 --- 65
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	富田 尚裕 --- 66
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	木村 秀幸 --- 67
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	岡島 正純 --- 68
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	高倉 範尚 --- 71
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	棚田 稔 --- 72
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	白水 和雄 --- 73
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 --- 75
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 --- 78
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 81
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 89

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 特殊病棟部

研究要旨 StageⅢ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 11 月 9 日で予定の 1,101 例の適格症例が集積され、報告される CRF 内容も質が高い。今後は定期的な追跡調査を実施し、評価項目に関する情報を適正に収集し、国内における術後補助療法の確立を目指したい。

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、
澤田俊夫・群馬県立がんセンター 病院長、
望月英隆・防衛医科大学校 病院長、
小西文雄・自治医科大学附属大宮医療セン
ター 外科教授、
齋藤典男・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 助教授、
青木達哉・東京医科大学 教授、
長谷川博俊・慶應義塾大学医学部 講師
杉原健一・国立大学法人東京医科歯科大学
大学院 腫瘍外科学分野教授、
炭山嘉伸・東邦大学医療センター大橋病院
院長、
赤池 信・神奈川県立がんセンター 消化
器外科部長、
工藤進英・昭和大学横浜市北部病院 消化
器センター長、
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 大
腸外科部長、
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
器外科副部長、
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 外科部長、
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 内視鏡外科学講座 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、
白水和雄・久留米大学医学部 外科教授、
北野正剛・国立大学法人大分大学医学部
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

StageⅢ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」、平成 16 年度、17 年度は「がん臨床研究事業」の継続研究である。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。なお、平成 17 年 10 月 17 日の第一回中間解析 (予定登録数の半数が得られた 2005 年度前期モニタリングにて、試験継続の可否を検討) にて登録継続が承認された。

症例登録進捗状況は、極めて順調であり、

平成 18 年 11 月 9 日に予定症例数 1,101 例の症例登録を完遂した。症例登録期間は 3 年 9 ヶ月であり、予定の 3 年を 9 ヶ月延長して登録を終えた。登録開始 4 年間の登録数は、平成 14 年度 14 例、15 年度 251 例、16 年度 328 例、17 年度 330 例、18 年度 178 例であった。年平均 287 例、月平均 24 例であり、大規模試験としては十分な症例集積実績を示した。

各施設の症例登録数は、44 施設中 14 施設で 5 例以上、16 施設で 4-2 例登録、9 施設で 1 例、5 施設で 0 例であった。月別症例登録数も平成 16, 17 年度に引き続き、18 年度も 8 ヶ月間のうち 4 月と 11 月以外は月間 20 例以上を維持し、8 月には 32 例と最大登録数を達成した。5 月は 25 例、10 月は 26 例と多数例の症例が登録され、月間のバラツキは少なくなっている。

施設別累積（平成 18 年度 登録分のみ）では、①国立がんセンター中央病院 237 例（35 例）、②国立がんセンター東病院 73 例（8 例）、③愛知県がんセンター中央病院 50 例（10 例）、④千葉県がんセンター 38 例（7 例）、⑤大阪府立成人病センター 37 例（5 例）、⑥新潟県立がんセンター新潟病院 32 例（9 例）、⑦箕面市立病院 32 例（8 例）、⑧山形県立中央病院 32 例（6 例）、⑨関西労災病院 30 例（8 例）、⑩静岡県立静岡がんセンター 30 例（7 例）、⑪神奈川県立がんセンター 30 例（5 例）の 11 施設で累積 30 例以上の症例登録が行われ、総症例数は 621 例（56%）となった。さらに累積 20-29 例施設は 6 施設、12-19 例施設は 19 施設、5-8 例施設は 6 施設、4 例以下が 6 施設であった。

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。平成 17 年度は月平均 27 例、30 例以上登録は 4 ヶ月、最大は月間 41 例であった。平成 18 年度は 11 月までであるが平均 22 例の症例登録を維持した。

モニタリングレポートによる試験成績では、両群を合わせた 2 年無病生存割合は、82.4%（95%信頼区間：79.4-85.0%）、2 年生存割合は、96.8%（95%信頼区間：95.1-98.0%）である。治療成績に関しては、3 年時点でのデータが待たれる。治療完遂率は CRF 上判明した治療中止または終了 879 例のうち、677 例（77%）と良好である。また、有害事象による中止、有害事象による患者拒否を合わせると 142 例（16%）である。術後補助療法としての治療完遂性、安全性は許容範囲内と考えられる。

今後は治療継続と CRF の回収問い合わせを行い、臨床試験成績を完成する予定である。

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。

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。また、本試験により国内での大腸がん外科グループの臨床試験体制が確立され、次期臨床試験として、術後補助療法の RCT の検討を開始した。

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。

症例登録開始3年9ヶ月で予定症例数の登録を完遂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。最近、海外 NSABP C-06 試験、MOSAIC 試験、NSABP 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国内 NSAS-CC 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、本研究と同様に国内臨床試験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。

今後、オキサリプラチンや分子標的薬などが術後補助療法に導入される可能性が高いが、本研究で確立された臨床試験グループにより、国内へのスムーズな導入が可能となり、実地臨床現場での医療レベルの向上に貢献できると考える。

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 を実施し、予定症例数 1,101 例の登録を完遂した。

F. 健康危険情報

治療関連死亡はない。JCOG 安全性情報ガイドラインに準拠して報告している。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriya Y. Treatment strategy for locally recurrent rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2006; 36:127-131
- 2) Akasu T, Moriya Y., Ohashi Y, Yoshida S, Shirao K, Kodaira S. Adjuvant chemotherapy with Uracil-Tegafur for pathological Stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:237-244
- 3) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Uehara K, Moriya Y. Reduction of prolonged postoperative hospital stay after laparoscopic surgery for colorectal carcinoma. *Surg Endosc* 2006;20:1467-472
- 4) Fujita S, Baba H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y., Sugno K. Allelic status of chromosomes 17, 18q, 22p, 3p and their clinical usefulness in colorectal cancer. *Anticancer Research* 2006;26:2833-2840
- 5) Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Surgical outcomes of laparoscopic vs. Open surgery for rectal carcinoma: A matched case-control study. *Hepato-Gastroenterology* 2006;53:531-535

6) Ishiguro S, Moriya Y, et al., A Case of resected Huge ileocolonic mesenteric liposarcoma which responded to pre-operative chemotherapy using doxorubicin, cisplatin and ifosfamide. Jpn J Clin Oncol 2006;36(11):735-738

7) Moriya Y. Function-preserving surgery for rectal cancer. Int J Clin Oncol 2006;11:339-343

8) Saito N, Moriya Y, Shirouzu K, Maeda K, Mochizuki H, Koda K, Hirai T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A. Intersphincteric Resection in Patients with Very Low Rectal Cancer. - A Review of the Japanese Experience - , Dis Colon & Rectum 2006;49(Suppl 1):S13-22

9) Yamamoto S, Yoshimura K, Ri S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma. Dis Colon & Rectum 2006;49(Suppl 1):S30-36

10) 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 森谷亘皓. 仙骨合併骨盤内臓全摘術. 消化器外科 2006;29:69-76

11) 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 森谷亘皓. 神経部分温存術. 外科 2006;68:63-67

12) 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 石黒成治, 森谷亘皓. 腹会陰式直腸切断術. 手術 2006;60:839-844

13) 上原圭介, 山本聖一郎, 森谷亘皓. インフォームドコンセントのための図説シリーズ (改訂版) - 大腸がん術後のフォローアップの方法 - 医薬ジャーナル社 2006; 90-92

14) 太田裕之, 赤須孝之, 込山元清, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷亘皓. 潰瘍性大腸炎および同時性直腸癌・前立腺癌に対し一期的に根治切除術を施行した1例. 手術 2006;

6:1105-1107

15) 山口高史, 森谷亘皓, 赤須孝之, 藤田伸, 山本聖一郎. III 結腸・直腸の手術 左半結腸切除術. 臨床外科 2006;61(11):155-162

14) 盛口佳宏, 上原圭介, 藤田伸, 山本聖一郎, 赤須孝之, 森谷亘皓. Linear stapler による functional end-to-end anastomosis 後に吻合部再発をきたした結腸癌の2例. 臨床外科 2006;61(9):1283-1286

2. 学会発表

1) 濱口哲弥, 島田安博, 斎藤典男, 加藤知行, 滝口伸浩, 大植雅之, 池田栄一, 赤池信, 森谷亘皓, 吉村健一: JCOG0205 Stage III 治癒切除大腸がんに対する術後補助療法のランダム化第III 相比較臨床試験!)UFT/LV の補助療法としての臨床評価. 第44回日本癌治療学会総会. 2006.10

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

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 高度な脈管侵襲を伴った大腸癌はリンパ節、肝、腹膜転移が多く、治癒切除率が低く、再発率も高かった。とくにly3かつv3症例はきわめて予後不良であった。またly3またはv3の症例ではStage IIでも再発率は高く、術後の補助化学療法が必要と思われた。

A. 研究目的

高度なリンパ管または静脈侵襲を伴った大腸癌症例について検討した。

B. 研究方法

1994年から2003年までに当科で経験したly3またはv3の大腸癌131例を対象とした。さらにly3をL群(n=41)、v3をV群(n=76)、ly3かつv3をLV群(n=14)にわけて検討した。

(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71例、直腸癌(RSを含む)60例で、組織型はtub1:22例、tub2:87例、por:14例、muc:8例であった。深達度はSM:1例、MP:5例、SS:56例、SE:21例、A:19例、SI/AI:29例で、1例を除いて全例進行癌であった。LV群は全例SS以深であった。リンパ節転移は72.3%に認め、pN0:36例、pN1:42例、pN2:36例、pN3:16例であった。とくにL群のリンパ節転移率は92.7%、LV群は100%と高かった。肝転移は48例(36.6%)、腹膜転移は20例(15.3%)、肝以外の遠隔転移は20例(15.3%)に認め、とくに肝転移はV群(39.5%)、LV群(57.1%)、腹膜転移はL群(29.3%)、LV群(28.6%)、遠隔転移はL群(19.5%)、LV群(42.9%)に高かった。Stageは、I:3例、II:23例、IIIa:30例、IIIb:13例、IV:62例で、Stage III以上が80.2%を

しめた。根治度はCurA:65例、CurB:14例、CurC:52例で、治癒切除率は60.3%と低かった。再発は35例(44.3%)に認め、L群42.3%、V群42.0%、LV群100%であった。Stage別の再発率はI:0、II:36.4%、IIIa:41.4%、IIIb:46.2%、IV:75.0%であった。5年生存率は全例で39.7%、L群30.1%、V群49.5%、LV群14.3%で、LV群の生存率が有意に低かった。

D. 考察

大腸癌治療ガイドラインではStage IIに対する術後補助化学療法は高リスク群に対して勧められているが、高リスク群の明確な基準は書かれていない。高度脈管侵襲を伴った大腸癌ではStage IIでも36.4%の再発が認められた。このためStage IIIと同様に再発高リスク群として術後補助化学療法が必要と思われた。

E. 結論

高度脈管侵襲を伴った大腸癌では進行した症例が多いため、治癒切除率は低く、術後再発率は高かった。このため積極的な術後補助化学療法が必要である。

G. 研究発表

2. 学会発表

第27回日本大腸肛門病学会北海道地方会

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 主任医長

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 + I-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 + I-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 + I-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 + I-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 12 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
－非治癒切除、再発大腸癌手術症例に対する FOLFOX4 療法に関する研究－

分担研究者 池田 栄一 山形県立中央病院 副院長

研究要旨 FOLFOX4 療法を行った 52 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 29 / 52 (55.7%) 例、非血液毒性は 32 / 52 (61.5%) 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 5 / 42 (11.9%) 例であったが、SD まで含めると 23.8% で、1st line 症例では肝転移非切除症例において、FOLFOX4 療法施行後、切除可能であった 2 例を経験した。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 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、比較的安全に施行できる治療法と思われた。現時点では、進行再発大腸癌症例において 1st line 症例に置いては比較的効果が期待できると考えられた。

A. 研究目的

非治癒切除、再発大腸癌症例に対して FOLFOX4 療法を施行し、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 FOLFOX4 療法の問題点について考察した。

B. 研究方法

2005 年 6 月から 2006 年 8 月までに当科で手術され、術後、主に入院にて FOLFOX4 療法を行った大腸癌症例 52 例を、FOLFOX4 療法前治療の有り例 35 例（非治癒切除例 15 例、再発例 17 例）、無し例 17 例（非治癒切除例 15 例、CurB 例 2 例）に分け、対象とした。用法・用量は、FOLFOX4 のレジメンに従い、抗がん剤投与前に制吐剤（カイトリル 1A + デカドロン 8mg）とカルチコール 1/2A + マグネゾール 1/2A を投与した。オキザリプラチンは 85mg/m² とした。5Fu は Baxter LV-5 を使用し、ポート針はインターリンク iv アクセスシステム Y サイト付きにて側管投与可能とした。前治療あり例は 2nd 12 例、3rd 10 例、4th 7 例、5th 6 例であった。前治療無し例は結腸 15 例、直腸 2 例であり、前治療有り例では結腸 20 例、直腸 15 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。治療に際しては十分な説明と同意を得て施行した。

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、21 / 35 (60.0%) 例であり、その内訳は、Leukopenia (grade1 : 8 例、grade2 : 2 例、grade3 : 2 例)、Neutropenia (grade1 : 5 例、grade2 : 2 例、grade3 : 2 例) であった。anemia (grade2 : 4 例、grade3 : 3 例)、血小板減少 (grade1 : 4 例、grade2 : 1 例)。無し例は、8 / 17 (47.1%) 例であり、内訳は、Leukopenia (grade1 : 4 例、grade3 : 1 例)、Neutropenia (grade1 : 1 例、grade2 : 1 例、grade3 : 1 例)、anemia (grade2 : 1 例、grade3 : 1 例)、血小板減少 (grade1 : 2 例) であった。非血液毒性として前治療有り例は 24 / 35 (68.5%) 例で、内訳は、Anorexia (grade1 : 4 例、grade2 : 8 例、grade3 : 6 例)、Nausea (grade1 : 2 例、grade2 : 7 例)、Diarrhea (grade1 : 3 例、Grade2 : 1 例)、Fatigue

(grade 1 : 5 例、grade 2 : 11 例、grade 3 : 1 例)であった。無し例は 8 / 15 (53.3%) 例で、内訳は Anorexia (grade 1 : 4 例、grade 2 : 8 例、grade 3 : 6 例)、Nausea (grade 1 : 3 例、grade 2 : 1 例)、Diarrea (grade 1 : 3 例) などであった。血液毒性、非血液性ともに grade 4 症例は認めていなかった。神経障害は前治療有り例では grade 1 : 11 例、grade 2 : 2 例で投与回数は 2-5 回であった。無し症例では grade 1 : 6 例のみで、投与回数は 2-5 回であった。アレルギーは有り症例では grade 1 : 1 例、grade 2 : 2 例で投与回数は各々 2 回と 7 回であった。無し例では grade 1 : 1 例、grade 3 : 1 例で 1 回と 6 回であった。

<腫瘍縮小効果>

腫瘍縮小効果は評価例のみ対象として奏効率は 42 例中 5 例で 11.9%であった。前治療有り例は 30 例中 1 例 3.3%、無し例は 12 例中 4 例で 33.3%と低値であった。その内訳は、前治療有り例 35 例(CR 0 例、PR 1 例、SD 2 例、PD 27 例、未評価 5 例)であった。前治療無し例 17 例(CR 0 例、PR 4 例、SD 3 例、PD 5 例、未評価 5 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 42 例中 10 例 23.8%であり、1st line での効果は比較的期待できるものの、腫瘍の増大を抑制する可能性が考えられた。

<FOLFOX4 療法後の経過>

無増悪期間(time to progression)において、全体における中央値は 162 日(30-332 日)、MST は 154 日(52-332 日)であった。前治療有り例は、TTP 118 日(30-186 日)、MST 82 日(57-284 日)、死亡例は 9 例であった。無し例は、TTP 207 日(88-332 日)、MST 226 日(52-332 日)、死亡例は 1 例であった。TTP、MST ともに無し症例が良い傾向にあった。全治療無し症例のうち、手術時 H3 症例に対し、原発巣切除後 FOLFOX4 施行後肝転移切除可能例を 2 例に認めた。

D. 考察

当科にて非治癒切除、再発大腸癌症例に FOLFOX4 療法を 52 例に施行した。FOLFOX4 療法の有害事象として骨髄抑制、nausea、diarrea は比較的認めやすい副作用と考え

られているが、特に末梢神経障害や、アレルギーなどは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 FOLFOX4 療法施行時の grade 3/4 の有害事象は leukopenia 約 20%、末梢神経障害約 19%と報告されている。本邦においても末梢神経障害についての臨床試験などが行われているが、当院での症例において grade 3/4 を示す有害事象は血液毒性においても低値であり、末梢神経障害は認めなかった。又、grade 3 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、オキサリプラチン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、さらに厳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 5 / 42 (11.9%) 例と低値であった。その理由として当院での症例は前治療有り症例の奏効率が低値であり、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 / 42 (23.8%) 例であり、全治療無し症例のうち、手術時 H3 症例に対し、原発巣切除後 FOLFOX4 施行後肝転移切除可能例を 2 例に認め、1st line での治療効果は比較的期待でき、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る。

E. 結論

当科での FOLFOX4 例は 52 例と少ないものの、有害事象は 2nd line 以降症例は 1st line 症例より Grade 3 以上の割合が多い傾向にあった。カルシウム、マグネシウム剤を併用しているが、Grade 3 以上の神経障害は認めず、投与回数が多い症例でアレルギーを認めたが、比較的安全に施行できる治療法と思われた。肝転移非切除症例におい

て、FOLFOX4 療法施行後、切除可能であった2例を経験した。

F. 健康危険情報
特になし。

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

分担研究者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター 病院長

研究要旨 自律神経温存直腸癌手術における側方郭清と排尿障害、性功能障害について検討した。

A. 研究目的

自律神経温存直腸癌手術において側方郭清が排尿障害に影響を与えるかについて検討した。

B. 研究方法

対象は自律神経温存直腸癌手術をうけた47例。側方郭清(LND)群と非郭清群の2群において術後排尿機能と性功能についてアンケートを行った。

(倫理面への配慮)

倫理委員会にて承認を得た。プライバシーは保護された。

C. 研究結果

37人(78.7%)からアンケートの返答を得た。非LND群では21人中2人(9.5%)に軽度の排尿障害が見られた。LND群では15人中5人(33%)に軽度の排尿障害が見られた。非LND群では勃起と射精が90%と70%の患者で保たれた。LND群では勃起と射精が50%と10%の患者で保たれた。

D. 考察

神経温存側方郭清は排尿障害維持においては満足出来る結果が得られたが、性功能については十分とはいえない。

E. 結論

神経温存側方郭清後は慎重なフォローが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 鮫島伸一、澤田俊夫、直腸癌局所再発の診断と治療. 別冊・医学のあゆみ 消化器疾患 ver.3 state of arts I. 681-684 医歯薬出版, 東京 2006

2. Kyo, K., Sameshima, S., Takahashi, M., Furugori, T., Sawada, T. Impact of autonomic nerve preservation and lateral node dissection on male urogenital function after total mesorectal excision for lower rectal cancer. World J Surg. 30(6), 1014-9, 2006

2. 学会発表

S. Sameshima, S. Tomozawa, I. Hirayama, T. Saito, T. Sawada. THERAPEUTIC EFFICACY OF HEPATIC ARTERIAL INFUSION OF 5FU FOR LIVER METASTASES OF COLORECTAL CARCINOMAS AND mRNA EXPRESSIONS OF TS, DPD, TP AND OPRT IN PRIMARY TUMORS. 20th W、性功能障害 World Congress of the International Society for Digestive Surgery 2006.11.30, Rome Italy

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む。)

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癌の選択基準に関する研究

—組織学的悪性度の新たな判定基準の確立—

分担研究者 望月 英隆 防衛医科大学校 病院長

研究要旨 再発高危険群の大腸癌の選択基準の確立を目的として、低分化領域だけを判定の対象とし、この範囲の大きさに基づく組織学的悪性度の新たな grade 分類を考案した。範囲の評価は対物 40 倍と対物 4 倍を用いた際の顕微鏡視野を基準とした。本分類による予後分別能は高く、特に極めて良好な症例の抽出力の高さは補助化学療法の適応決定に有用と考えられた。

A. 研究目的

大腸癌の組織学的予後因子の多くは判断基準に客観性が乏しい。また取扱い規約に規定された組織型は予後分別能が低い問題点がある。低分化領域範囲に着目し、定量性の高い判定基準の確立を試みた。

B. 研究方法

術後 5 年以上追跡した根治度 A 進行大腸癌 1075 症例 (1980-99 年) を対象に retrospective な解析をおこなった。低分化領域の広がり顕微鏡視野(接眼レンズ視野数 20 ; 対物レンズは 10 倍, 20 倍, 40 倍を使用)を基準として評価した。腫瘍最大断面にて低分化(=腺管構造の消失と定義)領域が最も広範な 1 領域を選定後、例えば対物レンズ 40 倍で低分化領域が視野全面となる場合、低分化 grade 『40 倍』とした。40 倍視野では視野を占拠しない場合は更に、5 個以上の癌細胞からなる低分化胞巣に着目。対物 4 倍視野下での胞巣数により 『level 1』(10 胞巣未満)と 『level 2』(10 以上)に分類した。

C. 研究結果

5 生率の比較では、『level 1』(161 例)が 99%

と極めて良好で、『level 2』(575 例)86%、『40 倍』(145 例)69%の順に予後不良であった。『20 倍』(79 例)、『10 倍』(115 例)は『40 倍』と差はなく、『40 倍』、『20 倍』、『10 倍』をあわせて level 3 とした。level 3 の 5 生率は 66%であった。低分化 grade による予後判別能は、規約組織分類(5 生率: 高分化 86%, 中分化 80%, 低分化/粘液癌 73%)より良好であった。生存率に関する多変量解析にて、低分化 grade は pT、pN と共に独立した予後因子として選択された。

D. 考察

進行大腸癌症例の中で 5 生率が 99%と極めて良好な症例群を選別可能な本分類は、術後補助化学療法の選択基準として有用であると考えられた。また本分類では低分化を「腺管構造の消失」と定義したが、低分化領域の判定に関しては、高分化—中分化の判定時に生じるような判定主観性の問題は生じ難く、より高いレベルの客観的判定が期待される。

E. 結論

上記判定基準に基づく低分化 grade は深達