

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 赤池 信 神奈川県立がんセンター 消化器外科部長

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 19 年 2 月 1 日時点で 30 例登録している。本臨床試験における目標登録症例数は達成され、今後の観察、分析により大腸癌術後補助化学療法の臨床的意義を明確にすることを目指している。

A. 研究目的

stageⅢの大腸癌治癒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/m<sup>2</sup>、アイソボリン 250mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>/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

30 例に本試験を実施している。5FU/アイソボリン群（A 群）15 例、UFT/ロイコボリン群（B 群）15 例であり、A 群では Grade2 の下痢により 1 コース目と 2 コース目で中止各 1 例、全身倦怠を含む患者の希

望による中止 2 例を認めたが、他の 10 例では完遂可能で、現在 1 例継続中である。このうち低分化腺癌の 1 例にリンパ節再発を認めている。B 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他、2 例が Grade3/4 の肝機能障害により中止となっている。これら以外の 12 例では有害事象の発生も認めず、11 例完遂、1 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 Stage II, III に対して施行されてきたが、再発高危険群である StageⅢに対する有効な標準治療の確立はきわめて重要である。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。本臨床試験以前に施行された UFT 単独投与の NSAS 試験の最終結果は現在解析中である。本試験は UFT/LV 併用経口抗癌剤療法であり、更なる効果を期待出来る治療として、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は重要であると考えられる。平成 18 年 11 月で目標登録例数の 1100 例に達し症例の集積は順調であると言えるのでその結果が期待される。

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. 研究発表

### 1. 論文発表

Shoichi Matsukuma, Mitsuyo Yoshihara, Fumio Kasai, Akinori Kato, Akira Yoshida, Makoto Akaike, Osamu Kobayashi, Haruhiko Nakayama, Yuji Sakuma, Tsutomu Yoshida, Yoichi Kameda, Eiji Tsuchiya, and Yohei Miyagi:  
Rapid and Simple Detection of Hot Spot Point Mutations of Epidermal Growth Factor Receptor, BRAF, and NRAS in Cancers Using the Loop-Hybrid Mobility Shift Assay. J. Molecular Diagnostics, Vol. 8, No. 4:504-512, 2006.

### 2. 学会発表

土田知史, 塩澤学, 齊藤洋茂, 菅野伸洋, 森永聡一郎, 赤池信, 杉政征夫, 武宮省治: 大腸癌同時性肝転移症例の検討 肝切除の意義について. 第106回日本外科学会定期学術集会, 東京, 2006. 3

土田知史, 塩澤学, 齊藤洋茂, 菅野伸洋, 赤池信, 杉政征夫, 武宮省治: c-kit 遺伝子変異検索を行った直腸原発 GIST の 2 例. 第 92 回日本消化器病学会総会, 北九州, 2006. 04

塩澤学, 藤内陽子, 須田雅美, 紫藤綾, 丸山純子, 赤池信: 結腸癌に対するクリティカルパスの評価. 8 回日本医療マネジメント学会学術総会, 横浜, 2006. 6

塩澤学, 赤池信, 齊藤洋茂, 土田知史, 菅野伸洋, 森永聡一郎, 杉政征夫, 武宮省治: 同時性異時性重複癌の外科治療 大腸癌における重複癌の検討. 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会, 横浜, 2006. 7

菅野伸洋, 塩澤学, 土田知史, 森永聡一郎, 赤池信, 杉政征夫, 利野靖, 今田敏夫: 当センターにおける直腸がん側方郭清施行症例の検討. 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会, 横浜, 2006. 7

塩澤学, 赤池信, 土田知史, 菅野伸洋, 森永聡一郎, 杉政征夫: 進行再発大腸癌に対する TS-1/CPT-11 併用療法の第 I/II 相試験. 第 48 回日本消化器病学会大会 (JDDW), 札幌, 2006. 10

土田知史, 宮城洋平, 菅野伸洋, 五代天偉, 塩澤学, 森永聡一郎, 赤池信, 杉政征夫, 武宮省治, 亀田陽一: 大腸癌における p53 遺伝子変異と免疫染色の相関についての検討. 第 48 回日本消化器病学会大会 (JDDW), 札幌, 2006. 10

菅野伸洋, 森永聡一郎, 杉政征夫, 土田知史, 塩澤学, 赤池信, 上野誠, 利野靖, 今田敏夫: 肝実質に明らかな腫瘍像を認めず, 肝内門脈腫瘍塞栓で発見された大腸がん肝転移の一例. 第 48 回日本消化器病学会大会 (JDDW), 札幌, 2006. 10

塩澤学, 関口博信, 関山晶子, 赤池信, 土田知史, 菅野伸洋, 森永聡一郎, 杉政征夫, 亀田陽一, 宮城洋平: MASA 法を用いた大腸癌手術における術前・術後の腹腔内癌散布状況の検討. 第 44 回日本癌治療学会総会, 東京, 2006. 10

菅野伸洋, 塩澤学, 土田知史, 森永聡一郎, 赤池信, 杉政征夫, 利野靖, 今田敏夫: 大腸癌における P53 遺伝子と MDM2 遺伝子の関係と癌悪性度診断. 第 44 回日本癌治療学会総会, 東京, 2006. 10

菅野伸洋, 塩澤学, 土田知史, 森永聡一郎, 赤池信, 杉政征夫: センチネルリンパ検索を利用した脾彎曲部結腸癌

のリンパ節郭清. 第8回 Sentinel Node Navigation Surgery 研究会学術集会, 東京, 2006.11

土田知史, 塩澤学, 菅野伸洋, 森永聡一郎, 赤池信, 杉政征夫, 武宮省治: 大腸粘液癌の臨床病理学的検討. 第68回日本臨床外科学会総会, 広島, 2006.11

- G. 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

StageⅢ大腸癌の術後補助化学療法に関する検討

分担研究者 工藤 進英 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター長

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（5-FU+I-LV 静注とUFT+LV 錠内服）のランダム化比較試験（JCOG0205-MF）の症例を検討した。本臨床試験にこれまで19例登録した。A群静注群は9例中9例が治療を完遂した。B群経口群は10例中9例が治療を完遂し、1例が中止（肝機能障害による有害事象を発症）、2例が現在フォローアップ中である。再発高危険群に対する大腸癌の術後補助化学療法に関するRCTを今後も継続して進める。

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（5-FU+I-LV 静注とUFT+LV 錠内服）のランダム化比較試験（JCOG0205-MF）の症例を検討した。

B. 研究方法

2004年1月より2006年12月までの結腸癌・直腸癌切除例を対象とした。対象症例は、1)組織学的に大腸腺癌、粘液癌、印環細胞癌と診断された症例、2)StageⅢの結腸癌（C,A,T,D,S）、直腸癌（Rs,Raのみ）症例（mp以深の同時性多発癌を有する症例は除外）、3)D2,D3の系統的リンパ節郭清を含む大腸癌切除術が行われた症例、4)組織学的根治度A（curA）の手術がなされたと判断された症例、5)年齢:20歳以上、75歳以下、6)PS（ECOG）:0, 1、7)化学療法および放射線治療未施行例、8)通常食の摂取が可能で、経口薬の内服ができる症例、9)主要臓器（骨髄、心、肝、腎）の機能が保持されている症例、10)術後9週以内に術後補助化学療法を開始できる症例、11)患者本人から文書による同意が得られた症例、とした。治療法は次のA群、B群とした。A群:5-FU+I-LV点滴静注群、I-LV250mg/m<sup>2</sup>を2時間点滴静脈内投与し、I-LV点滴開始1時間後に5-FU500mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。週1回で、6回（1日目、8日目、15日目、22日目、29日目、36日目）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日後に次の投与を再開する（1

コース=8週間）。計3コースの投与を行う。B群:UFT+LV経口群、1日UFTカプセル300mg/m<sup>2</sup>及びLV錠75mg/dayを28日間経口投与した後、7日間の休薬期間を設ける。1日量のUFTとLVを3回に分けて毎食後に内服する（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）

術後の病状説明、病理結果の説明時に対象患者にはA群とB群の両方を提示し、それぞれの長所・短所を説明したうえで本臨床試験への参加を患者本人に委ねた。承諾が得られれば署名してもらったうえで治療を施行しており、倫理面の問題はないと判断している。

C. 研究結果

本臨床試験にこれまで19例登録し、1例（B群、UFT+LV内服）が肝機能障害による有害事象を発症し治療を中止した。19例の内訳はA群9例、B群10例であった。A群静注群は9例中9例が治療を完遂した。B群経口群は10例中9例が治療を完遂し、1例が中止された。

D. 考察

5-FU+I-LV 静注併用療法とUFT+LV 錠経口療法のランダム化臨床試験はすでにアメリカで実施され、経口療法が標準治療法である静注併用療法と有意差がなかったと報告された。日本における本試験の結果が出るまで時間が暫くかかるが、日本での全

国的な大規模 RCT であり、その結果に注目したい。

#### E. 結論

再発高危険群に対する大腸癌の術後補助化学療法 of RCT を継続して進める。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

○Kashida H, Kudo S : Early colorectal cancer : concept, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol* 11, 1-8, 2006

○Nagata K, Kudo S, et al : Laparoscopic sentinel node mapping for colorectal cancer using infrared ray laparoscopy. *Anticancer Res*, 26, 2307-2311, 2006

○Nagata K, Kudo S, et al : Polyethylene glycol solution (PEG) plus contrast-medium vs. PEG alone preparation for CT colonography and conventional colonoscopy in preoperative colorectal cancer staging. *Int J Colorectal Dis*, 22, 69-76, 2007

○Sasajima K, Kudo S, et al : Realtime in vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocytoscopy system. *GI Endoscopy*, 63(7), 1010-1017, 2006

○工藤進英・工藤由比・他 : Pit pattern 診断. 武藤徹一郎(監修), 渡辺英伸・杉原健一・多田正大(編集); 大腸疾患 NOW 2006, pp15-21, 2006, 日本メディカルセンター(東京)

○田中信治・工藤進英・鶴田 修(分担執筆) : 早期大腸癌内視鏡治療ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会(監修); 消化器内視鏡ガイドライン, 第3版, pp284-298, 2006, 医学書院(東京)

○工藤進英・日比紀文・他 : 炎症性腸疾患の拡大内視鏡診断 (2) - dysplasia, 癌の NPUC 所見. 早期大腸癌, 10(3), 255-258, 2006

○工藤進英・笹島圭太・他 : V 型 pit pattern

は箱根合意後に何が変わったか - VI 高度不整の定義について. 早期大腸癌, 10(3), 185-193, 2006

○工藤進英・工藤由比・他 : LST の定義. 早期大腸癌, 10(5), 377-382, 2006

○工藤進英・笹島圭太 : 大腸 ESD(内視鏡的粘膜剥離術)一両論文に対するコメント. *Frontiers in Gastroenterology*, 11 (3), 224, 2006

○田中淳一・工藤進英・他 : 遠隔支援型自動縫合器による腹腔鏡下 DST 吻合術. 手術, 60(5), 617-622, 2006

○樫田博史・工藤進英・他 : 拡大観察による大腸 sm 癌の深達度診断. 消化器内視鏡, 18(3), 293-301, 2006

○石田文生・工藤進英 : 大腸疾患診断における諸問題 - 大腸内視鏡の進歩と位置づけ. 外科, 68(9), 993-1000, 2006

○遠藤俊吾・工藤進英・他 : 腹腔鏡補助下直腸切除術における肛門側腸管切離の工夫. 手術, 60(7), 1053-1056, 2006

○笹島圭太・工藤進英・他 : 大腸腫瘍に対する拡大観察の基本. 臨床消化器内科, 21(4), 441-449, 2006

○小林泰俊・工藤進英・他 : 内視鏡的, 外科的切除後リンパ節転移陽性 sm 癌症例の臨床病理学的特徴について. 早期大腸癌, 10(2), 111-118, 2006

○佐々木廣仁・工藤進英・他 : Endo-Cytoscopy は異型度診断に迫れるか. 早期大腸癌, 10(3), 243-248, 2006

○石田文生・工藤進英・他 : 転移陽性 IIa+IIc, sm 癌の 1 例. 早期大腸癌, 10(2), 164-165, 2006

○石田文生・工藤進英・他 : 転移陽性 Is+IIc, sm 癌の 1 例. 早期大腸癌, 10(2), 166-167, 2006

##### 2. 学会発表

○Kudo S : Flat and depressed lesions - how important is their detection? . 8th International Symposium Diagnostic and Therapeutic Endoscopy(Düsseldorf, 2006. 2)

○Kashida H, Kudo S, et al : Advanced endoscopy for colorectal cancer. 1st

Advanced Training Course in Detection of Early Gastrointestinal Cancer and Related Digestive Tumors(Tokyo, 2006. 2)

○Kudo S : Technical skills of colonoscopy. The 8th International Workshop & Symposium on Therapeutic Endoscopy & Gastroenterology(中国·杭州, 2006. 4)

○Tanaka J, Kudo S, et al : Minimally invasive approaches to colorectal cancer(Postgraduate Course and Scientific Session ;Poster session) . SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) (Dallas, 2006.4)

○Tanaka J, Kudo S, et al : Laparoscopic surgery for colorectal cancer(Free paper oral presentation). 16th World Congress of the International Association of Surgeons & Gastroenterologists(Madrid, 2006.5)

○Kudo S : Endoscopic mucosal resection/ Polypectomy. Colonoscopy Seminar in Russia (Moscow,2006.6)

○Kudo S : Pit-pattern diagnosis for early colon cancer / Insertion technique. Colonoscopy Seminar in Russia (Moscow,2006.6)

○Tanaka J, Kudo S, et al : Laparoscopic surgery for advanced colorectal cancer. X X I Biennial Congress of the International Society of the University of Colon and Rectal Surgeons (Istanbul, 2006.6 )

○Ishida F, Kudo S, et al: Development of technique for laparoscope assisted low anterior resection of rectal cancer. X X I Biennial Congress of the International Society of the University of Colon and Rectal Surgeons (Istanbul, 2006.6 )

○Kudo S : New frontier of endoscopy from large intestine to small intestine.1st International Workshop on Double-Balloon Endoscopy (Tokyo, 2006.8)

○Tanaka J, Kudo S, et al : Laparoscopic surgery for colorectal cancer . The

Congress of Endoscopic & Laparoscopic Surgeons of Asia(ELSA) (Seoul, 2006. 10 )

○Kashida H, Kudo S, et al: Endoscopic treatment of large flat adenomas of the colorectum. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW) (Berlin, 2006.10)

○Ohtsuka K, Kudo S, et al: Magnifying colonoscopic view and pit pattern diagnosis in ulcerative colitis-associated dysplasia. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW) (Berlin, 2006.10)

○Hidaka E, Kudo S, et al: Anastomotic technique in laparoscopic super-low anterior resection for lower rectal tumors. The Congress of Endoscopic & Laparoscopic Surgeons of Asia(ELSA) (Seoul, 2006. 10 )

○Sasajima K, Kudo S, et al: Optical biopsy of colorectal lesions when using integrated-type endocytoscopy. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW) (Berlin, 2006. 10)

○Nagata K, Kudo S, et al: Occlusive colorectal cancer: Dry preparation vs. Glycerin enema preparation for CT colonography to evaluate the proximal colon. 14th United European Gastroenterology Week (UEGW) (Berlin, 2006. 10)

○Kashida H, Kudo S, et al: Diagnosis of early colorectal carcinoma using magnifying endoscopy. The Asian Pacific Digestive Week (APDW) (Sebu, 2006.11)

○Endo S, Kudo S, et al: Magnifying colonoscopy for colorectal neoplasm (Symposium) . 15th Pan American Congress of Gastroenterology (Cancun ,2006.11)

○Endo S. Kudo S, et al: Magnifying colonoscopy for colorectal neoplasm. 9th International Bolivia-Japan Symposium of Gastroenterology (Santa Cruz,2006.11)

○Endo S, Kudo S, et al: CT enema as a

preoperative examination for colorectal carcinoma. 9<sup>th</sup> International Bolivia-Japan Symposium of Gastroenterology (Santa Cruz, 2006.11)

○Tatsukawa K, Kudo S, et al: CT enema as a preoperative examination for colorectal carcinoma (Symposium). 15<sup>th</sup> Pan American Congress of Gastroenterology (Cancun, 2006.11)

○Kashida H, Kudo S, et al: Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer (Lecture). 2nd St. Petersburg Colonoscopy Seminar (St. Petersburg, 2006. 12)

○Nagata K, Kudo S, et al: Intraoperative fluoroscopy vs. Intraoperative laparoscopic ultrasonography for small colorectal localization during laparoscopic surgery, 20th World Congress of International Society for Digestive Surgery (ISDS) (Rome, 2006. 12)

○笹島圭太・工藤進英・他: 拡大内視鏡による早期大腸癌の深達度診断の有用性. 第64回大腸癌研究会 (東京, 2006. 1)

○遠藤俊吾・工藤進英・他: 大腸癌治療切除後のフォローアップ. 第11回神奈川癌転移外科研究会 (横浜, 2006. 1)

○石田文生・工藤進英・他: 早期大腸癌の診断と治療—最適な治療法選択のために. 第14回日本消化器内視鏡学会北陸セミナー (金沢, 2006.2)

○田中淳一・工藤進英・他: 大腸癌に対する内視鏡的切除と腹腔鏡下手術による治療戦略 (ビデオセッション). 第106回日本外科学会定期学術集会 (東京, 2006. 3)

○日高英二・工藤進英・他: 下部直腸肛門管癌における人工肛門回避の可能性の検討 (サージカルフォーラム). 第106回日本外科学会定期学術集会 (東京, 2006. 3)

○田中淳一・工藤進英・他: 内側アプローチによる腹腔鏡下左側結腸手術の基本とピットフォール (一般ビデオ演題). 第7回神奈川大腸疾患腹腔鏡下手術セミナー (横浜, 2006. 3)

○工藤由比・工藤進英・他: 大腸遺残腫瘍における ESD の有用性 (ビデオセッション)

ン). 第71回日本消化器内視鏡学会総会 (東京, 2006. 5)

○小林泰俊・工藤進英・他: 拡大内視鏡による pit pattern 診断からみた大腸腫瘍性病変の治療方針 (シンポジウム). 第71回日本消化器内視鏡学会総会・第16回大腸Ⅱc附置研究会 (東京, 2006. 5)

○児玉健太・工藤進英・他: 陥凹型早期癌と2cm以下進行癌. 第71回日本消化器内視鏡学会総会 (東京, 2006. 5)

○鎮西 亮・工藤進英・他: 大腸腫瘍の診断・治療と遺残・再発についての検討 (ビデオパネルディスカッション「早期癌に対する内視鏡的治療後の遺残・再発にどう対処するのか2」下部消化管). 第71回日本消化器内視鏡学会総会 (東京, 2006. 5)

○石田文生・工藤進英・他: 腹腔鏡補助下低位前方切除術の標準化と術式・器具の開発 (ビデオシンポジウム). 第31回日本外科系連合学会学術集会 (金沢, 2006. 6)

○遠藤俊吾・工藤進英・他: より安全な直腸癌手術を求めて—器械を用いた再建のポイントと私の工夫 (ブースセミナー). 第15回日本癌病態治療研究会 (東京, 2006.6)

○田中淳一・工藤進英・他: 鏡視下直腸手術における消化管吻合の検討 (ビデオセッション). 第61回日本消化器外科学会定期学術集会 (横浜, 2006. 7)

○石田文生・工藤進英・他: 腹腔鏡下直腸切除術における新たな直腸閉鎖・離断手技 (ビデオセッション). 第61回日本消化器外科学会定期学術集会 (横浜, 2006. 7)

○遠藤俊吾・工藤進英・他: 大腸癌手術における SSI 対策とサーベイランスの効果. 第61回日本消化器外科学会定期学術総会 (横浜, 2006. 7)

○日高英二・工藤進英・他: 術前化学放射線療法施行後, 肛門温存術を試みた進行下部直腸癌の検討. 第61回日本消化器外科学会定期学術集会 (横浜, 2006. 7)

○永田浩一・工藤進英・他: 大腸癌術前診断における 3D-CT 検査の工夫と進歩. 第61回日本消化器外科学会定期学術集会 (横浜, 2006.7)

○辰川貴志子・工藤進英・他: 直腸癌術後に痔瘻瘍を発症した1例. 第61回日本消化

器外科学会定期学術総会（横浜，2006. 7）  
 ○工藤恵子・工藤進英・他：深達度診断が困難であった IIa + IIc 型早期直腸癌の 1 例. 第 290 回日本消化器病学会関東支部例会（東京，2006. 7）  
 ○遠藤俊吾・工藤進英・他：腹腔鏡補助下直腸切除術における肛門側切離のための直腸間鉗子の工夫. 第 61 回日本大腸肛門病学会総会（弘前，2006，9）  
 ○日高英二・工藤進英・他：術前化学放射線療法施行後に肛門温存術を試みた肛門管癌の検討. 第 61 回日本大腸肛門病学会総会（弘前，2006. 9）  
 ○辰川貴志子・工藤進英・他：大腸癌手術における SSI 対策とサーベイランスの効果. 第 61 回日本大腸肛門病学会総会（弘前，2006.9）  
 ○石田文生・工藤進英・他：大腸癌の腹腔鏡下手術（特別講演）. 第 2 回富山臨床外科フォーラム（富山，2006.9）  
 ○工藤恵子・工藤進英・他：IIa + IIc 型直腸 sm 癌の 1 例. 第 3 回拡大内視鏡研究会（東京，2006. 9）  
 ○竹村織江・工藤進英・他：いわゆる Ip+ IIc 型 sm 癌の 1 例. 第 16 回大腸 IIc 研究会（東京，2006. 9）  
 ○笹島圭太・工藤進英・他：大腸腫瘍性病変に対する一体型“超”拡大内視鏡 Endo-Cytoscopy による診断. 第 72 回日本消化器内視鏡学会総会（札幌，2006. 10）  
 ○小林泰俊・工藤進英・他：拡大内視鏡による pit pattern 診断から見た大腸腫瘍性病変の治療方針. 第 72 回日本消化器内視鏡学会総会（札幌，2006. 10）  
 ○和田祥城・工藤進英・他：当センターにおける大腸 EMR, EPMP の成績と ESD の適応. 第 72 回日本消化器内視鏡学会総会（札幌，2006. 10）  
 ○遠藤俊吾・工藤進英・他：大腸癌手術に対する感染対策とサーベイランス. 第 19 回日本外科感染症学会（東京，2006.11）  
 ○日高英二・工藤進英・他：下部直腸肛門管癌に対する超低位前方切除術の検討. 第 68 回日本臨床外科学会（広島，2006. 11）  
 ○竹村織江・工藤進英・他：特殊な形態を示した早期大腸癌の 1 例. 第 23 回横浜病院

消化器フォーラム（横浜，2006. 11）  
 ○竹村織江・工藤進英・他：IIa+IIc 型 ss 進行癌の 1 例. 第 19 回早期大腸癌研究会（仙台，2006. 11）  
 ○遠藤俊吾・工藤進英・他：器械吻合を考えるー腸管内遊離癌細胞に関する検討（ブースセミナー）. 第 19 回日本内視鏡外科学会（京都，2006.12）  
 ○遠藤俊吾・工藤進英・他：大腸癌の最新の診断と治療. 球磨郡公立多良木病院・球磨郡医師会消化器カンファレンス（熊本・球磨郡，2006.12）  
 ○工藤進英：内視鏡診断・治療. 第 3 回日本医学会フォーラムー医学・医療の今：がんに挑む（大腸がん）（東京，2006. 12）  
 ○石田文生・工藤進英・他：早期大腸癌治療における内視鏡切除と鏡視下手術の接点（シンポジウム：消化管内視鏡治療と内視鏡下手術のコラボレーション）. 第 19 回日本内視鏡外科学会総会（京都，2006.12）  
 ○石田文生・工藤進英・他：腹腔鏡下直腸切除術のための直腸把持バンドの開発と改良. 第 19 回日本内視鏡外科学会総会（京都，2006.12）  
 ○池原伸直・工藤進英・他：大腸 sm 深部浸潤癌における拡大内視鏡診断ーV型 pit pattern の有用性. 第 83 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会（東京，2006.12）

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 藤井 正一

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

研究要旨 再発高危険群である stageⅢ大腸癌に対する術後補助化学療法として経口抗癌剤併用療法（UFT+LV）と経静注抗癌剤併用療法（5FU+1-LV）のランダム化比較試験を行った。現在、目標症例数の集積が終了し経過を追跡中である。

A. 研究目的

stageⅢ大腸癌は再発高危険群であるが、これに対する術後補助化学療法として経静注抗癌剤併用療法（5FU+1-LV）が国際的標準治療とされている。これに対しほぼ同等の効果があるといわれている経口抗癌剤併用療法（UFT+LV）の有効性をランダム化試験にて比較評価する。

B. 研究方法

多施設無作為試験で施行した。対象症例は以下である。

- 1) 組織学的に大腸癌
- 2) 組織学的病期Ⅲ期の結腸癌、直腸癌（Rs、Ra）でmp以深の同時多発癌は除外
- 3) D2、D3の系統的リンパ節郭清を含む大腸癌切除術施行後
- 4) 組織学的根治度Aの手術施行後
- 5) 20歳以上75歳以下
- 6) PS（ECOG）：0、1
- 7) 化学療法、放射線照射未施行
- 8) 通常食摂取可能で経口薬内服可能
- 9) 主用臓器の機能が保持
- 10) 術後9週以内に術後補助化学療法が開始可能
- 11) 患者本人から文書で同意が得られている。

上記をすべて満たすことを確認後、無作

為に下記の2群に割付けた。

A群：点滴静注群 5FU+1-LV；  
5FU500mg/m<sup>2</sup>+1-LV250mg/m<sup>2</sup>を  
day1,8,15,22,29,36に投与後、14日間休薬、  
8週1コースを3コース

B群：経口群；UFTカプセル300 mg/m<sup>2</sup>+LV  
錠75 mg/dayを28日間経口投与後、7日間休  
薬、5週1コースを5コース

Primary endpointは無病生存期間、

Secondary endpointは生存期間、有害事  
象発生割合とした。

（倫理面への配慮）

横浜市立大学附属市民総合医療セン  
ター倫理委員会の承認を得て、研究者は  
ヘルシンキ宣言に従って本試験を実施し  
た。文書を用いてインフォームドコンセ  
ントを行い、登録者の同定は登録番号、  
イニシャル、生年月日、カルテ番号を用  
いて行われ、患者名などの個人情報ハ  
データセンターに知られることはない。

C. 研究結果

当院での登録症例の結果を示す。2003年  
から2006年まで19例であった。まだ、追  
跡期間は短い、両群の無病生存期間、  
生存期間、有害事象発生割合は差を認  
めない。

#### D. 考察

現在のところ、両群間に生存期間、有害事象等の有意差を認めず、投与法の簡便さを考慮すると、経口抗癌剤併用療法の有用性が示唆された。

#### E. 結論

再発高危険群である stage III 大腸癌に対する術後補助化学療法として経口抗癌剤併用療法 (UFT+LV) は経静注抗癌剤併用療法と同等の効果である可能性が示唆された。しかしまだ観察期間が短く、今後長期の観察が必要と思われる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 藤井正一、山岸茂、大田貢由、国崎主税、今田敏夫、嶋田紘: 進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術の工夫. 手術第 60 巻 63-72 2006 年
- 2) 成井一隆、池秀之、藤井正一、野尻和典、辰巳健志、山岸茂、齋藤修治、國崎主税、今田敏夫、野澤昭典、大木繁男、大田貢由、市川靖史、嶋田紘: 放射線誘発直腸癌の 1 例. 日本消化器病学会誌第 103 巻 551-557 2006 年
- 3) H.Kimura, H.Shimada, H.Ike, S.Yamaguchi, Y.Ichikawa, M.Kikuchi, S.Fujii, S.Ohki: Colonic J-pouch Decreases Bowel Frequency by Improving the Evacuation Ratio. Hepato-Gastroenterology 53: 854-857 2006

##### 2. 学会発表

- 1) 藤井正一、山岸茂、大田貢由、市川靖史、大木繁男、今田敏夫、嶋田紘: 大腸癌術後再発形式、時期から検討した follow-up system. 第 106 回日本外科学会定期学術集会、東京、2006 年
- 2) 大田貢由、藤井正一、山岸茂、市川靖史、大木繁男、嶋田紘: Stage IV 大腸癌に対する FOLFOX, chrono-HAI 併用術前化学療法の feasibility.

第 65 回大腸癌研究会、弘前、2006 年

- 3) 藤井正一、山口直孝、山本直人、山岸茂、大田貢由、市川靖史、国崎主税、大木繁男、今田敏夫、嶋田紘: 他臓器重複癌を有する大腸癌の治療成績と課題. 第 61 回日本消化器外科学会総会、横浜、2006 年
- 4) 藤井正一、山岸茂、大田貢由、市川靖史、國崎主税、嶋田紘: 進行大腸癌に対する鏡視下手術. 第 61 回日本大腸肛門病学会総会、弘前、2006 年
- 5) 藤井正一、山岸茂、大田貢由\*、市川靖史、國崎主税、嶋田紘: 鏡視下直腸癌手術における腸管洗浄の工夫. 第 44 回日本癌治療学会総会、東京、2006 年
- 6) 市川靖史、貴島深雪、後藤歩、星加奈子、大田貢由、田中邦哉、秋山浩利、藤井正一、山岸茂、小宮幸子、太田一郎、加藤亮子、畑千秋、大木繁男、渡会伸治、嶋田紘: 進行・再発大腸癌に対する FOLFOX 療法—当院における使用経験. 第 44 回日本癌治療学会総会、東京、2006 年

#### 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 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 5FU+I-LV 療法を対象として比較評価（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 5FU+I-LV 療法を対象として比較評価（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

平成 18 年 1 1 月に予定症例の 1,101 例の登録が終了した。投下からは 3 2 例登録された。

D. 考察

重篤な有害事象などの、大きな問題なく登録終了し、残りの薬剤の投与と、定期的フォローアップが予定される。

E. 結論

フォローアップ期間が終了しておらず、結論は出ていません。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

（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

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科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 5FU+I-LV 療法と比較する。現在 21 例の登録を行った。その間に認められた有害事象の検討を行なった。5FU+I-LV 療法の 3 例に強い副作用が認められ、中止せざるをえなかった。癌化学療法施行後の予後については、引き続き経過観察中である。

#### 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 stage III 患者を 5-FU+I-LV 点滴静注群と UFT+LV 経口療法の 2 群にランダム化割付を行い、研究を行なった。その結果、石川県立中央病院では平成 18 年 12 月までに 21 例に本臨床試験に参加していただいた。

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研究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、臨床試験参加への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 21 例にこの臨床試験に参加していただいた。

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 3 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、やもうえず中止した症例が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18例には現在癌の再発は認めていない。

#### D. 考察

現在研究継続中であるが、症例集積はすでに終了した。癌化学療法中の有害事象は3例に認めた。しかし本研究の 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を現在検討中である。大腸癌における大規模臨床試験の症例集積が比較的順調に推移したものと考えている。

#### E. 結論

症例集積は終了したが、化学療法の有効性については、現在経過観察中である。

#### F. 健康危険情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

平沼知加志, 伴登宏行, 村上 望, 森田克哉, 小泉博志, 山田哲司: 広範な上皮内進展を伴った直腸肛門部悪性黒色腫の1例. 外科 68: 1105-1109, 2006

##### 2. 学会発表

平沼知加志, 森田克哉, 松之木愛香, 角谷慎一, 石黒 要, 吉野裕司, 小泉博志, 伴登宏行, 村上 望, 山田哲司: FDG-PET が有用であった大腸癌膵転移の2例. 第61回日本消化器外科学会総会, 2006. 7. 横浜

伴登宏行, 石黒 要, 山田哲司: 腹腔鏡下大腸切除術における血管損傷の経験. 第19回日本内視鏡外科学会総会, 2006. 12. 京都

石黒 要, 伴登宏行, 松之木愛香, 南 英夫,

角谷慎一, 平沼知加志, 吉野裕司, 小泉博志, 森田克哉, 村上 望, 山田哲司: 当院で経験した腹腔鏡補助下大腸切除術後腸閉塞の検討. 第19回日本内視鏡外科学会総会, 2006. 12. 京都

##### 3. 書籍

伴登宏行共著者: 『新しい腹腔鏡下手術手技』. 金原出版 2006. 12

#### 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 山口茂樹 静岡がんセンター 大腸外科部長

研究要旨 下部直腸進行癌の補助化学療法の必要性を 3 年無再発生存率から検討した結果、Stage I, II の成績は良好だったが、Stage III では 30% ほどの再発が見られ補助化学療法の必要性が示唆された。局所再発は Stage II、III にみられ、これらに関してはさらに high risk 因子の検討が必要と思われた。

A. 研究目的

JCOG0205 対象外だった下部直腸進行癌の治療成績から補助化学療法の必要性を検討した。

B. 研究方法

2002 年 9 月から 2006 年 12 月に行った占居部位下縁 RbP の根治度 A、195 例を対象とした。平均年齢は 62.8 才、男女比 133 / 62、下縁は Rb : 164、P : 31、Stage は I : 60、II : 66、III : 69 だった。術式は低位前方切除術 : 108 例、Intersphincteric resection/coloanal anastomosis : 41 例、直腸切断術 : 35 例、骨盤内臓全摘術 : 10 例 (1 例肛門温存)、Hartmann 手術 : 1 例だった。側方郭清は 111 例 (56.9%) に行った。

(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

累積 3 年無再発生存率は 85.8% だった。Stage 別累積 3 年無再発生存率は I : 95.8%、II : 87.9%、III : 73.2% だった。再発症例は 19 例で、再発部位は肝 : 6、肺 : 7、局所 : 5、腹腔・鼠径リンパ節 : 4 などだった (重複あり)。Stage 別の局所再発は I : 0% (0/60)、II : 3.0% (2/66)、III : 4.3% (3/69) だった。側方転移陽性例は 9 例 (pT3 以上の 7.4%) で全例 pT3 以上、側方転移数 1~2 個の 6 例に現在まで再発なく、3 個以上の 3 例は全例再発し 2 例が局所再発、1 例が肝肺再発だった。

D. 考察

3 年無再発生存の検討では Stage I, II の成績は非常に良好で、これは結腸癌とほぼ同様の結果であった。しかし Stage III では 30% ほどの再発が見られ、補助化学療法の必要性が確認された。局所再発は Stage II、III にみられ、これらに関してはさらに high risk 因子の検討が必要である。

E. 結論

下部直腸癌 Stage III では再発率が高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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 山口茂樹 : 大腸切除術 (外科手術) . 他職種チームのための周術期マニュアル 5 大腸癌 p2-8 メカフレット 東京 2006
2. 山口茂樹、ほか : 直腸癌に対する腹腔鏡下低位前方切除術. 消化器外科 29 : 989-1000. 2006

2. 学会発表

1. Yamaguchi S : Laparoscopic resection for rectal cancer. SLS Asian American Multispeciality Congress. 2006.2. Honolulu
2. 山口茂樹、ほか : 下部直腸癌に対する尿管下腹神経筋膜温存と群別化した側方郭清.

第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会.

2006. 7. 横浜

3. 山口茂樹: この症例をどうする ―外科的治療を中心に―. 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会. 2006. 7. 横浜

4. 山口茂樹, ほか: 直腸癌側方郭清症例の検討―短期成績は悪化するのか? 第 61 回日本大腸肛門病学会総会. 2006. 9. 弘前

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

研究要旨 直腸 a1、a2 癌の固有筋層外垂直浸潤を病理組織学的に再検索し、他の病理組織学的因子や転帰との相関を評価し、予後因子としての意義を検討した。さらに固有筋層外垂直浸潤距離測定上の問題点も検討した。(1) 固有筋層外垂直浸潤距離 4mm を cut off 値として、深達度 a1、a2 を比較検討した場合、リンパ節転移とリンパ管侵襲で有意差を認めた。(2) 固有筋層外垂直浸潤距離を測定する場合、測定のスタートラインを決定することが困難な場合があり、今後さらなる測定法の検討が必要と考えられた。

#### A. 研究目的

直腸 a1、a2 癌の固有筋層外垂直浸潤を病理組織学的に再検索し、他の病理組織学的因子や転帰との相関を評価し、予後因子としての意義を検討した。さらに固有筋層外垂直浸潤距離測定上の問題点も検討した。

#### B. 研究方法

##### 対象

1994 年 1 月から 1997 年 12 月までの 4 年間に当科にて外科切除された直腸癌 41 症例を対象とし retrospective に評価した。漿膜を有しない Rb11 症例、RaRb30 症例で、すべて根治度 A であった。ただし、研究当初、74 症例を対象と試みたが、最終的には、定量評価に耐えうる 41 症例のみを対象とした。

##### 方法

(1) ホルマリン固定後の切除標本の断面を肉眼的所見から、癌最深部と判断した部位 1 切片を HE 染色した。

(2) 第 64 回大腸癌研究会の募集要項に準じて、固有筋層外垂直浸潤距離を測定した。

##### 壁外浸潤の測定法

漿膜を有しない部位で癌が固有筋層を越えて浸潤している場合、

1. 壁外浸潤距離は腫瘍の最深部で測定する。

2. 腫瘍から連続した浸潤部の距離を測定する。腫瘍本体から連続性のないリンパ管侵襲、静脈侵襲、神経周囲侵襲、などは壁

深達度ではなく、測定部位に含めない。

3. 固有筋層が保たれている場合、固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する（図 I-図 A）。

4. 固有筋層が断裂している場合、固有筋層が切れ上がった最上端の固有筋層下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する。固有筋層の断裂端に左右差がある場合、表層の近い断端の下縁から壁外浸潤の最深部までを測定する（図 I-図 B）。

（上記下線部分：第 64 回大腸癌研究会のホームページから引用した。）

以上の測定法を踏まえ、本研究においては、以下の症例は除外した（図 II）。

(1) 腫瘍本体と最深部が同一切片に認められない症例。

(2) 固有筋層の断裂部の挫滅が強い症例。

(3) 固有筋層外浸潤が散在して連続性が認められない症例。

##### 検討項目

全対象の固有筋層外浸潤距離の中央値が 4.32mm (mean ± S.D. : 7.52 ± 5.35mm、最大：25.62mm、最小：1.64mm) であることから、cut off 値を 4mm と設定し、固有筋層外（垂直）浸潤距離が 4mm 未満の群 a1: (n=10、mean ± S.D.: 2.67 ± 0.73mm) と 4mm 以上の群 a2: (n=31、mean ± S.D.: 9.09 ± 5.25mm) に大別した（表 1）。各因子（組織型、肉眼型、腫瘍最大径、リンパ節



転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、浸潤増殖様式(INF)、再発の有無、転帰)との相関を検討した。統計処理は Mann-Whitney' s U test、Fisher' s exact probability test、Logrank test を用いた。

#### C. 研究結果

(1) 固有筋層外浸潤距離は a1、a2 両群間で有意差を認めた ( $p=0.0005$ ) (表 1)。

(2) 各因子との関係は組織型、肉眼型、腫瘍最大径、静脈侵襲、浸潤増殖様式(INF)、再発の有無、転帰においては両群間では有意差は認められなかった。しかし、リンパ節転移 ( $p=0.010$ )、リンパ管侵襲 ( $p=0.042$ ) においては有意差を認めた (表 2)。

(3) 局所再発率は a1 群 : 1/10 (10%)、a2 群 : 12/39 (41.9%) と a2 で高率であった。5年生存率に関しても a1 群が 88.9%であるのに対し、a2 群では 52.9%と低く、a1 が優る傾向が認められた (表 3)。

#### D. 考察

##### [1] 予後因子となりうるか？

大腸癌の進行度分類の代表的なものとしては、Dukes 分類 (Dukes A、B、C) 1) と TNM 分類 2) があり、両者とも国際的に広く普及しているが、固有筋層外浸潤を細分化せず、Dukes B、pT3 として取り扱っている。これに対し、本邦の大腸癌取り扱い規約第 6 版 3) では、固有筋層外浸潤症例に対し、組織学的壁深達度を a1、a2 と細分化し、区別している。その区別は a1 : 「癌が固有筋層を越えているが、さらに深くは浸潤していない。」、a2 : 「癌が筋層を越えてさらにさらに深くは浸潤しているが、他臓器に浸潤していない。」と定義されているが、定量的評価における明瞭な区別は記載されていない。

固有筋層外浸潤症例に関する研究の多くは Quirke ら 4) が報告しているように切離面を考慮した circumferential resection margin (CRM) についての研究がほとんどであり、固有筋層からの浸潤距離を定量評価した報告は少なく、我々が調べうる限りでは、3 報告のみであった。

Cawthorn ら 5) は固有筋層外浸潤距離にお

いて、4mm を cut off 値とし、4mm 未満の症例と 4mm 以上の症例では後者の方が 5 年生存率が有意に不良であると報告している。

これに対し、Picon ら 6) は固有筋層外浸潤を perirectal fat invasion と表現し、3mm を cut off 値とし、3mm 未満の症例と 3mm 以上の症例を比較検討しているが、生存率に有意差を認めないと報告している。

また本邦では三好ら 7) が、固有筋層外浸潤距離を depth beyond mp (以下 DMB) と表現し、DMB6mm を cut off 値とし、6mm 未満の症例と 6mm 以上の症例では、後者の方が 5 年生存率が有意に不良であり、DMB6mm 以上が予後不良因子と報告している。今回の我々の結果は、固有筋層外浸潤距離を 4mm を cut off 値とし、4mm 未満の症例と 4mm 以上の症例では後者の方がリンパ節転移とリンパ管侵襲において有意に相関していた。

##### [2] 固有筋層外浸潤距離—測定上の問題点について—

固有筋層外浸潤距離を定量評価した報告は、前述した 3 報告のみであるが、これらの報告で、測定上の問題点について述べているものは 1 つも認められなかった。今回、我々が本研究をし、いくつかの問題点に突き当たった。

##### 1 : 本当の最深部か？

通常の日常業務では、進行癌の場合、割面の肉眼的所見により癌最深部と判断された部位をプレパラート作製し、病理組織学的に検討している施設が大半であると思われる。大腸癌取り扱い規約第 7 版 1) の切除標本の取扱いに記載されているように、早期癌で小さいものであれば 2~4mm 間隔で全割することは容易であるかもしれないが、進行癌に対しては全切片をプレパラート作製することは、経済的にも時間的にも容易ではない。しかし、組織学的にミリメートル (またはマイクロメートル) 単位で浸潤距離を正確に定量評価するのであれば、早期癌と同様に標本を 2~4mm 間隔で全割し、プレパラートを作製して評価することが必

要である。

## 2: 本当に正確に測定できるのか?

当初、74 症例を研究対象としていたが、定量評価を試みて、多くの測定困難症例に遭遇した。前述の評価方法で記載した点である。以下に示す 33 症例（当初予定症例の 44.6%）を除外した。

(1) 腫瘍本体と最深部が同一切片に認められない 11 症例（当初予定症例の 14.9%）を除外した。固有筋層内または固有筋層外の浸潤部は認められるが、腫瘍本体が欠損している標本である。第 64 回大腸癌研究会の募集要項には「腫瘍から連続した浸潤部の距離を測定する。」と記載してあるので、仮に固有筋層外浸潤距離が測定可能であっても、対象から除外した。

(2) 固有筋層の断裂部の挫滅が強いもの 13 症例（当初予定症例の 17.6%）を除外した。

### (I) 固有筋層が断裂している場合

固有筋層が断裂している場合、断裂部分の形態が様々であり、測定のスタートラインを決定することが困難な症例があった（図 III）。スライド左に示すように、筋層断裂部分が枝分かれしている症例では、弱拡大で観察した場合、黄色枠内の腫瘍と接している部分が筋層なのか腫瘍先進部の膠原線維なのかは判断が困難で、見方によっては、浸潤距離は①番とも②番ともとらえることができる。HE 染色だけで評価する場合、スライド右に示すように強拡大にして、平滑筋に存在する核を認識し、膠原線維と鑑別する必要があり、測定のスタートラインは容易に決定できないと思われた。

(II) 固有筋層の断裂部分が不明瞭な場合  
筋層断裂部分不明瞭で特に癌が垂直方向のみでなく、赤点線で示す固有筋層下縁に接するように水平方向に浸潤している場合、見方によっては、浸潤距離は①番とも②番ともとらえることができ、測定スタートラインは容易に決定できないと思われた（図 IV）。

(3) 固有筋層外浸潤が散在して連続性が認められないもの 9 症例（当初予定症例の 12.2%）を除外した。64 回大腸癌研究会の

募集要項に「腫瘍から連続した浸潤部の距離を測定する。腫瘍本体から連続性のないリンパ管浸襲、静脈浸襲、神経周囲浸襲、などは壁深達度ではなく、測定部位に含めない。」と記載してある。Kinoshita ら 8) が報告している tumor deposit などは今回の研究の対象には含めないということである。しかし、tumor deposit でなくても、腫瘍先進部に連続性が認められず、散在している症例が認められ測定は困難であった。

以上のように、測定上いくつかの問題が挙げられ、固有筋層外浸潤距離を測定し、a1、a2 に細分化することは、日常臨床において容易ではなく、普遍性に乏しいと考えられる。2006 年 3 月に出版された大腸癌取り扱い規約第 7 版 9) では a1、a2 という取り決めはすでになくなり、pA という扱いになっており、Dukes 分類などの国際的診断基準に再び戻ったとも言える。しかし、我々の報告も含め、予後との関連がある以上、固有筋層外浸潤距離を測定することは、予後因子として無視できない。今後、日常臨床への応用は普遍性のある測定法を検討する必要がある。

## E. 結論

(1) 固有筋層外垂直浸潤距離 4mm を cut off 値として、深達度 a1、a2 を比較検討した場合、リンパ節転移とリンパ管侵襲で有意差を認めた。

(2) 固有筋層外垂直浸潤距離を測定する場合、測定のスタートラインを決定することが困難な場合があり、今後さらなる測定法の検討が必要と考えられた。

(3) すでに大腸癌取り扱い規約第 7 版では a1、a2 という取り決めはなくなっており、pA という扱いになっているが、固有筋層外浸潤距離は未だ十分検討されていない。今後、固有筋層外浸潤距離の測定法を確立すると同時に、多数症例にて、その臨床的意義について研究すべきである。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kenji Wakai, Kaoru Hirose, Keitaro Matsuo, Hidemi Ito, Kiyonori Kuriki, Takeshi Suzuki, Tomoyuki Kato, Takashi Hirai, Yukihide Kanemitsu, Kazuo Tajima. Dietary risk factors for colon and rectal cancers: A comparative case-control study. J Epidemiology 2006; 16(3): 125-135.

2) Y. Kanemitsu, T. Hirai, K. Komori, T. Kato. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. Br J Surg 2006; 93: 609-615.

3) 加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀, 小森康司. 低位前方切除(開腹法). 手術 2006; 60: 831-837.

4) 加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀, 小森康司. 大腸癌肝転移・肺転移に対する治療方針;最近の諸問題. 外科 2006; 68(9): 1058-1066.

5) 加藤知行, 安井健三, 平井 孝, 金光幸秀, 小森康司. 大腸癌両葉多発肝転移に対する外科治療;2.Stagingと手術適応. 日本外科学会雑誌 2006; 107(3): 104-108.

6) 三澤一成, 加藤知行, 金光幸秀, 小森康司, 平井孝: 腫瘍進展の局在から見た直腸癌局所再発に対する外科治療の効果. 日消外会誌 2006; 39 : 1782-1796,

7) 小森康司, 加藤知行, 平井 孝, 金光幸秀, 安井健三, 清水泰博, 森 武生, 杉原健一, 望月英隆, 亀山信悟, 亀山雅男, 河原正樹, 小林 薫. 大腸癌肝転移に対する熱凝固療法の実状. 大腸疾患NOW2006 2006: 159-169.

8) 加藤知行. 大腸癌血行性転移の治療. 別冊・医学のあゆみ;消化器疾患ver3;state

of art I.消化管(食道・胃・腸) 2006; 676-680.

### 2. 学会発表

1) 小森康司, 平井孝, 金光幸秀, 加藤知行, 兵藤伊久夫:

直腸壁中隔GIST術後, 難治性直腸腫瘍に対し有茎皮弁充填術を施行した1例

第67回日本臨床外科学会総会. 2006.11.9, 広島

2) 安藤公隆, 平井孝, 加藤知行, 金光幸秀, 小森康司, 山村義孝, 安井健三, 清水泰博, 伊藤誠二, 望月能成, 武藤俊博, 大浦康宏, 斉藤卓哉:術前CEA高値を呈する大腸癌治療切除例の予後. 第67回日本臨床外科学会総会. 2006.11.9, 広島

3) 金光幸秀, 平井孝, 小森康司, 加藤知行: 切除不能同時性肝転移症例に対する原発巣切除の意義. 第67回日本臨床外科学会総会. 2006.11.9 広島

4) 平井孝, 金光幸秀, 小森康司, 清水泰博, 安井健三, 加藤知行:われわれの大腸癌に対する外科治療戦略. 第67回日本臨床外科学会総会. 2006.11.10, 広島

5) 清水泰博, 安井健三, 山村義孝, 平井孝, 金光幸秀, 伊藤誠二, 望月能成, 小森康司, 加藤知行: 大腸癌同時性多発肝転移に対する肝切除成績; 系統切除と待機切除を基本方針とした. 第67回日本臨床外科学会総会. 2006.11.9, 広島

6) 濱口哲弥, 島田安博, 斉藤典男, 加藤知行, 滝口伸浩, 大植雅之, 池田栄一, 赤池信, 森谷宣皓, 吉村健一: StageⅢ治療切除大腸がんに対する術後補助療法のランダム化第Ⅲ相比較試験;UFT/LVの補助療法としての臨床評価. 第44回日本がん治療学会総会. 2006.10.18, 東京

7) 小森康司, 平井孝, 金光幸秀, 加藤知行: 直腸癌精嚢合併切除の検討. 第61回日本大

腸肛門病学会総会. 2006.9.30, 弘前

8) 小森康司, 平井孝, 金光幸秀, 加藤知行 :  
直腸癌精嚢合併切除の検討. 第 16 回骨盤外  
科機能温存研究会. 2006.7.22, 東京

9) 加藤知行 : 術前の chemo-radiation は直  
腸癌手術に有効な補助療法となり得るか?  
第 61 回日本大腸肛門病学会総会.  
2006.9.29, 弘前

10) 小森康司, 平井孝, 金光幸秀, 加藤知  
行 : 大腸 sm 癌におけるリンパ節転移危険  
因子の検討 ; 大腸癌治療ガイドラインを踏  
まえて. 第 61 回日本消化器外科学会定期学  
術総会. 2006.7.13, 横浜.

11) 金光幸秀, 平井孝, 小森康司, 加藤知  
行 : 下部直腸癌に対する直腸切断術の会陰  
操作時における工夫 ; 出血させない切断術.  
第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会.  
2006.7.15, 横浜

12) 清水泰博, 安井健三, 山村義孝, 平井  
孝, 金光幸秀, 伊藤誠二, 望月能成, 小森  
康司, 加藤知行 : 大腸癌多発肝転移の治療  
成績 ; 多発肝転移は単発より予後が悪いか.  
第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会.  
2006.7.13

13) 小森康司, 平井孝, 金光幸秀, 加藤知  
行 : 大腸 a1a2 癌の臨床病理学的検討 ; 癌垂  
直浸潤の評価. 第 64 回大腸癌研究会.  
2006.1.20, 東京