

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1外科教授

研究要旨 再発高危険大腸がんに対する術後補助化学療法において、StageIII 大腸がんに対して、5Fu+1LV 静注 vs 経口ランダム化比較試験（JCOG0205）に参加し、臨床研究を行っている。現在まで7例の登録患者の治療および追跡調査を行っている。StageII 大腸がんに対しては、再発高危険群を同定するために、臨床病理学的因子および微小転移の有無と再発との関連を検討した。その結果、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、再発ハイリスクグループと考え、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StageIII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StageII大腸がんにおいて微小リンパ節転移の存在にフォーカスをあて再発高危険因子を同定し術後補助化学療法の適応となる再発高危険群を明らかにする。

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+1LV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+1LV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) 当施設にて5年以上追跡可能なstageII大腸癌56例（総リンパ節1141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）および転移パターン

（ITC/micrometa）、間質反応（なし/あり）を調べ、予後因子としての有用性を評価した。微小リンパ節転移の検索は、サイトケラチン抗体（CAM5.2）を用いた免疫組織化学法にて、1リンパ節につき6- μ m切片を5枚ずつ検索を行なった。

（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7例であり、点滴静注療法5Fu+1LVが3例、経口抗癌剤UFT+1LV投与が4例である。リンパ節転移は5例が3個以下であった。全例ともGrade3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) stage II 大腸癌 56 例中、再発は 13 例 (23%) であった。年齢、性、腫瘍の大きさおよび組織型、リンパ管侵襲、静脈侵襲、深達度など病理組織学的因子とは有意な関連を認めなかった。微小リンパ節転移の頻度は 14 例 (25%) であり、微小リンパ節転移の有無 (存在診断) や転移パターン、間質反応 (質的診断) との有意な関連性は認めなかったが、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、 $P < 0.01$) (量的診断) が再発と有意な関連を示した。また微小リンパ節転移の個数およびレベルはそれぞれ 5 年生存率と有意な関連を示した ($P < 0.05$)。

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わが国の標準治療法は、5Fu+1LV 点滴静注療法である。しかし、JCOG0205 の臨床試験の結果、UFT+1LV 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てすむ、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 15-20% 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できる。今回は当施設の stage II 大腸がん患者の再発危険因子を微小転移診断に着目し解析を行った。単変量解析にて腫瘍径・リンパ管侵襲・静脈侵襲・組織型・位置・癌浸潤様式・深達度に有意な再発との関連性は認めな

かった。また微小転移の質的診断にも関連は認めなかったが、微小リンパ節転移の個数とレベルという量的診断が危険因子と考えられた。しかし微小リンパ節転移診断の方法論は、十分に確立されておらず、今後さらに微小転移の生物学的意義を明らかにする必要がある。

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+1LV と点滴静注療法 5Fu+1LV 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、再発ハイリスクグループと考え、stage III と同様の補助化学療法やフォローアップを考慮すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishikawa K, Inomata

M, Etoh T, Shiromizu A, Shiraishi N, Arita T, Kitano S:

Long-term outcome of laparoscopic wedge resection for gastric submucosal tumor compared with open wedge resection.

Surg Lap Endosc Percut Tech 16(2): 82-85, 2006

Kitano S, Kitajima

M, Konishi F, Kondo H, Satomi S, Shimizu N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group:

A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. Surg Endosc 20(9): 1348-1352, 2006

Kitano S, Shiraishi N, Sugihara K, Tanigawa

N, the Japanese Laparoscopic Surgery Study Group:

A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan.

Ann Surg 245(1):68-72, 2007

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

2. 学会発表

Kitano S: Standard

of future endoscopy asian activity

16th Endoscopy Masters Forum Invited Speaker 2006, 1. 16 Florida.

Kitano S: Laparoscopy for colorectal carcinoma: A

global perspectives of trials and data-Japan

17th Annual International Colorectal Disease Symposium Invited

Lecture 2006, 2. 16 Florida.

Kitano S: Laparoscopy and pelvic surgery: Tricks of the trade:

Laparoscopic anterior resection

17th Annual International Colorectal Disease Symposium Invited

Lecture 2006, 2. 18 Florida.

Kitano S: Laparoscopic surgery for gastric cancer: Who can get benefit from this surgery?

16th World

Congress of the International Association of Surgeons & Gastroenterologists

Invited Lecture 2006, 5. 27 Madrid.

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

分担研究者 島田 安博 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部胃科医長

研究要旨 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 237 例、本年度 35 例であった。外科医と内科医の協力のもと安全性に関しても問題なく、静注療法も経口剤療法もともに、術後補助療法として安全に外来実施可能である。

A. 研究目的

StageⅢ 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 JCOG0205MF 試験が現在 44 施設で実施中である。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、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 237 例の症例登録を行った。これは登録数 1,101 例の 21.5% に相当する。

B. 研究方法

StageⅢ 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 237 例の登録が行われた。本年度は、8 ヶ月間で 35 例の症例登録が行われた。平成 18 年 4 月 3 例、5 月 6 例、6 月 7 例、7 月 5 例、8 月 6 例、9 月 3 例、10 月 3 例、11 月 1 例で、毎月連続登録を達成している。

説明と同意に関しては、入院中に外科医より実施され、症例登録後に抗癌剤治療を内科医に依頼される場合 (特に静注群) と、入院中に試験の概要が外科医から説明され、外来にて内科医から再度試験の詳細について説明される場合がある。いずれも入院期間や外科医の時間的余裕との関連で振り分けられているが、どちらの説明方法でも同意取得には差がなく、7 割以上の症例で同意が取得出来ている。同意拒否の理由は、経済的事由の症例が徐々に増えており、術後抗癌剤治療の医療費についての検討項目として考慮が必要である。

また、有害事象による休薬、中断も認められるが、多くの症例で予定の 6 ヶ月間の治療を終了しており、有害事象の観察と適切な減量、休薬で対応可能と判断される。術後補助療法終了後の経過観察は、外科医により担当されている。本センターでは経過観察症例が増加し、現在では内科医も症例担当を行っている。経過観察期間の延長にともない、再発を起こす症例も認められるようになり、再発後の治療は切除可能であれば外科的切除、切除不能であれば標準治療として FOLFOX あるいは FOLFIRI が選択され、継続的に治療が実施されている。経口剤の内服コンプライアンスは内服手帳

により確認して CRF へ記載することを原則としている。有害事象以外での内服拒否は少なく、服薬手帳を使用することによりコンプライアンスを十分保つことが可能である。

D. 考察

術後補助療法の臨床試験は従来、外科医が継続して担当してきたが、静注抗癌剤の使用のために、腫瘍内科医の参加が必要となっている。本試験では、開始当初静注法である 5FU+アイソボリンの投与や、経口抗癌剤である UFT/LV が適切に投与されるかが心配された。しかしながら、研究事務局の腫瘍内科医の適切な助言により、多くの症例がプロトコール通りに実施することが可能となった。

術後補助療法の対象は抗癌剤治療なしでも、その多くが再発無く生存可能である。治療に伴う有害事象はできる限り少なくしながら、再発抑制効果を最大限とするためには十分な抗癌剤投与が必須である。従来は、適正な投与量やスケジュールの遵守ができず、抗癌剤治療としてみた場合には、十分な治療強度を維持してない試験が多かった。転移性大腸がんで得られた腫瘍縮効果を術後症例の再発抑制で実現するためには、腫瘍内科医の助言により適切な抗癌剤投与が必要と考えられる。

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により安全な投与が可能と考えられる。

E. 結論

JCOG0205MF に当センターから 237 例の症例登録を実施した。本年度登録の 35 例登録し、毎月継続して症例登録を行った。今後は追跡調査を定期的に行い、再発、予後を検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 島田安博. 化学療法. 大腸疾患 NOW 2007 監修:武藤徹一郎, 編集:杉原健一, 多田正大, 藤盛孝博, 五十嵐正広. 日本メディカルセンター 2007;37-42
- 2) 島田安博. 癌の化学療法マニュアル 総論. 外科 2007;69(1):86-90
- 3) Yamada Y, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shimada Y, Doi T, Muro K, Muto M, Hamaguchi T, Mera K, Yano T, Tanigawara Y, and Shirao K. Phase I/II study of oxaliplatin with weekly bolus Fluorouracil and high-dose Leucovorin (ROX) as first-line therapy for patients with colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol 2006;36:218-223
- 4) Goto A, Yamada Y, Yasui H, Kato K, Hamaguchi T, Muro K, Shimada Y, Shirao K. Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol 2006;17:963-973
- 5) 島田安博. 切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス. 大腸がん標準化学療法の実際 FOLFOX/FOLFIRI 療法の臨床導入 島田安博 編. 金原出版 2006;11-20
- 6) 島田安博. わが国における大腸癌の補助療法. 大腸疾患 NOW 2006 監修:武藤徹一郎, 編集:渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大. 日本メディカルセンター 2006; 170-177
- 7) 島田安博. 大腸癌治療における経口フッ化ピリジンの役割 -現状と今後の展望-. メジカルビュー社 Mebio Oncology 2006; 3:52-57
- 8) 江口貴子, 島田安博. 大腸癌に対する化学療法. 別冊・医学のあゆみ 2006;3: 666-670
- 9) 後藤 歩, 島田安博. 術後補助化学療法. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 大腸がん 改訂版 小平 進 編

集. 医薬ジャーナル社 2006;56-61

10)大塚知信, 鈴木美枝子, 加藤裕久, 橋本浩伸, 米村雅人, 牧野好倫, 樋口順一, 北條泰輔, 島田安博.

FOLFOX 療法におけるオキサリプラチン注射薬の安定性. 医療薬学 2006;32:1027-1032

11)高張大亮, 島田安博. Cetuximab を用いた大腸癌に対する抗体療法. 医学のあゆみ 2006;219:29-33

12)高張大亮, 島田安博. 大腸癌の化学療法. 外科治療 2006;95:602-611

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

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
島田安博	化学療法	監修：武藤徹一郎 編集：杉原健一，多田正大，藤盛孝博，五十嵐正広	大腸疾患NOW2007	日本メディカルセンター	東京	2007	37-42
上原圭介、山本聖一郎，森谷亘皓	大腸癌術後のフォローアップの方法	小平 進	インフォームドコンセントのための図解シリーズ(改訂版)	医薬ジャーナ社	大阪	2006	90-92
鮫島伸一，澤田俊夫	直腸癌局所再発の診断と治療	市倉隆，日比紀文	別冊・医学のあゆみ消化器疾患Ver.3 state of arts I	医歯薬出版	東京	2006	681-684
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	日本メディカルセンター	東京	2006	15-21
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	武藤徹一郎 監修	大腸疾患NOW 2006	日本メディカルセンター	東京	2006	159-169
島田安博	切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス	島田安博 編	大腸がん標準化学療法の実際FOLFOX/OLFIRI療法の臨床導入	金原出版	東京	2006	11-20
島田安博	わが国における大腸癌の補助療法	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NOW2006	日本メディカルセンター	東京	2006	170-177

後藤 歩, 島田安博	術後補助化学療法	小平 進 編集	インフォー ムコンセン トのための 図解シリー ズ (改訂版)	医薬ジャ ーナ社	東京	2006	170-177
------------	----------	------------	---	-------------	----	------	---------

雑誌 :

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ueno H, <u>Mochizuki H</u> , et al.	Extramural Cancer Deposits without Lymph Node Structure- Optimal Categorization for Prognostic Staging	American Journal of Clinical Pathology	127 (2)	287-294	2007
Nagata K, <u>Kudo S</u> , 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
島田安博	癌の化学療法マニュアル総論	外科	69	86-90	2007
<u>Moriya Y</u>	Treatment Strategy for Locally Recurrent Rectal Cancer	Jpn J Clin Oncol	36 (3)	127-131	2006
Akasu T, <u>Moriya Y</u> , 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	36	237-244	2006
Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Uehara K, <u>Moriya Y</u>	Reduction of prolonged postoperative hospital stay after laparoscopic surgery for colorectal carcinoma	Surg Endosc	20	1467-1472	2006
Fujita S, Baba H, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u> , Sugno K	Allelic status of chromosomes 17, 18q, 22p, 3p and their clinical usefulness in colorectal cancer	Anticancer Research	26	2833-2840	2006
Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T,	Surgical outcomes of laparoscopic vs. Open surgery	Hepato- Gastroenterolog	53	531-535	2006

<u>Moriya Y</u>	for rectal carcinoma- A matched case-control study	y			
Ishiguro S, <u>Moriya Y</u>	Hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognostic factors	Ann Surg Oncol	13	1579-1587	2006
<u>Moriya Y</u>	Function-preserving surgery for rectal cancer	Int J Clin Oncol	11	339-343	2006
<u>Saito N, Moriya Y, Shirouzu K, Maeda K, Mochizuki H, Koda K, Hirai T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A</u>	Intersphincteric Resection in Patients with Very Low Rectal Cancer. - A Review of the Japanese Experience -	Dis Colon & Rectum	49 (10) Supp 11	s13-s22	2006
Yamamoto S, Yoshimura K, Ri S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma	Dis Colon Rectum	49 Supp 11	S30-36	2006
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 一直腸癌局所再発に対する拡大手術	消化器外科	29	69-76	2006
上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 森谷亘皓	直腸癌 神経部分温存術	外科	68(1)	63-67	2006
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	60(6)	839-844	2006
Kobayashi H, <u>Mochizuki H</u> , et al.	Distribution of lymph node metastasis is a prognostic index in patients with stage III colon cancer	Surgery	139 (4)	516-522	2006
Miyoshi M, <u>Mochizuki H</u> , et al.	Extent of mesorectal tumor invasion as a prognostic factor after curative surgery for T3 rectal cancer patients	Annals of Surgery	243 (4)	492-498	2006
Shinto E, <u>Mochizuki H</u> , et al.	Tumor buds show reduced expression of laminin-5 gamma 2 chain in DNA mismatch repair deficient colorectal cancer	Diseases of the Colon and Rectum	49(8)	1193-1202	2006
Shinto E, <u>Mochizuki H</u> , et al.	Differential prognostic significance of morphologic	Diseases of the Colon and	49(9)	1422-1430	2006

	invasive markers in colorectal cancer: tumor budding and cytoplasmic podia	Rectum			
小林宏寿, <u>望月英隆</u>	大腸癌術後再発に関するフォローアップ-大腸癌研究会プロジェクト研究「大腸癌術後のフォローアップに関する研究」の検討結果より-	日本大腸肛門病会誌	59 (10)	851-856	2006
Tsukamoto T, Iida J, Dobashi Y, Furukawa T, <u>Konishi F</u>	Overexpression in Colorectal Carcinoma of Two Lysosomal Enzymes, CLN2 and CLN1, Involved in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis	Cancer	106 (7)	1489-1497	2006
Shinichiro Takahashi, Masaru Konishi, Toshio Nakagohri, Naoto Gotohda, <u>Norio Saito</u> , Taira Kinoshita	Short Time to Recurrence After Hepatic Resection Correlates with Poor Prognosis in Colorectal Hepatic Metastasis.	Jpn J Clin Oncol	36(6)	368-375	2006
S. Takahashi, M. Konishi, T. Nakagohri, N. Gotohda, T. Hanaoka, <u>N. Saito</u> , T. Kinoshita	Importance of intra-individual variation in tumour volume of hepatic colorectal metastases	European Journal of Surgical Oncology	32	1951-1200	2006
Shinichiro Takahashi, Toshihumi Kuroki, Katsuhiko Nasu, Shigeru Nawano, Nasaru Konishi, Toshio Nakagohri, Naoto Gotohda, <u>Norio Saito</u> , Taira Kinoshita	Positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose in evaluating colorectal hepatic metastasis doen-staged by chemotherapy	Anticancer Res.	26	4705-4712	2006
Yoshida Y, Kishimoto T, Ishiguro H, Nagai Y, Koda K, <u>Takiguchi N</u> , Miyazaki M, Ishikura H	Dexamethasone modifies the susceptibility to serum cytotoxicity and increases the metastatic efficiency of a colon carcinoma cell line.	Exp Mol Pathol	3	105-111	2006
Tetsuo Ishizaki Kenji Katsumata <u>Tatsuya Aoki</u>	Etodolac a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits liver metastasis of colorectal cancer cells via the suppression of MMP-9 activity	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE	17	357-362	2006

Y. Ishii, <u>H. Hasegawa</u> , H. Nishibori, T. Endo, M. Kitajima	The applicatiton of a new stapling device for open surgery (Contour™ Curved Cutter Stapler) in the laparoscopic resection of rectal cancer.	Surg Endosc	20	1329-1331	2006
Ishiguro M, Iida S, Uetake H, Morita S, Makino H, Kato K, Takagi Y, Enomoto M, <u>Sugihara K.</u>	Effect of combined therapy with low dose 5-Aza-2'-deoxycytidine and irinotecan on colorectal cancer cell line HCT-15.	Ann Surg Oncol	13(2)	57	2006
固武健二郎, <u>杉原健一</u>	大腸癌治療ガイドラインー作成 委員の立場からー	最新医学	別冊	227-234	2006
榎本雅之, <u>杉原健一</u>	大腸癌治療ガイドライン(2005 年版)	外科	68(2)	159-169	2006
榎本雅之, <u>杉原健一</u>	ガイドラインに基づいた大腸癌 の標準治療	医学のあゆみ 消化器疾患	別冊	642-645	2006
植竹宏之, 石川敏昭, <u>杉原 健一</u>	大腸癌における Adjuvant Chemotherapy の動向	Focus on Oncology	5	11-12	2006
斉田芳久, <u>炭山嘉伸</u> , 長尾 二郎, 中村 寧, 中村陽一, 榎本俊行, 片桐美和, 草地 信也	悪性大腸狭窄に対する姑息的 大腸ステント挿入術ー自験例 17 例を含む本邦報告 94 例の集計 と検討	日本大腸肛門学 会誌	59	47-53	2006
<u>炭山嘉伸</u>	臨床医学の展望：一般外科	日本醫事新報	4267	25-32	2006
Matsukuma S, Yoshihara M, Kasai F, Kato A, Yoshida , <u>Akaike M</u> , Kobayashi O, Nakayama H, Sakuma Y, Yoshida T, Kameda Y, Tsuchiya E, Miyagi Y	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	8(4)	504-512	2006
Kashida H, <u>Kudo S</u>	Early colorectal cancer : concept, diagnosis, and management	Int J Clin Oncol	11	1-8	2006
Nagata K, <u>Kudo S</u> , et al	Laparoscopic sentinel node mapping for colorectal cancer using infrared ray laparoscopy	Anticancer Res	26	2307-2311	2006

Sasajima K, <u>Kudo S</u> , et al	Realtime in vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocytoscopy system	GI Endoscopy	63(7)	1010-1017	2006
小林泰俊, <u>工藤進英</u> , 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
H.Kimura, H.Shimada, H.Ike, S.Yamaguchi, Y.Ichikawa, M.Kikuchi, <u>S.Fujii</u> , S.Ohki	Colonic J-pouch Decreases Bowel Frequency by Improving the Evacuation Ratio	Hepato-Gastroenterology	53	854-857	2006
Furukawa H, <u>Yamaguchi S</u> , et al.	Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer	GUT	55	1007-1011	2006
Wakai K, Hirose K, Matsuo K, Ito H, Kuriki K, Suzuki T, <u>Kato T</u> , Hirai T, Kanemitsu Y, Tajima K	Dietary risk factors for colon and rectal cancers: A comparative case-control study.	J Epidemiology	16	125-135	2006
Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, <u>Kato T</u>	Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery.	Br J Surg	93	609-615	2006
Fujie Y, Ikeda M, Seshimo I, Ezumi K, Hata T, shingai T, Yasui M, Takayama O, Fukunaga H, Ikenaga M, Takemasa I, Yamamoto H, <u>Ohue M</u> , Sekimoto M, Hirota S, Monden M	Complete Response of Highly Aggressive Colon Cancer with Multiple Lymph Node Metastases to Irinotecan Combined with UFT: Report of a	Surg Today	36	1133-1138	2006
<u>三嶋秀行</u>	大腸癌の化学療法—最近の投与方法—FOLFOX	癌と化学療法	33(7)	911-914	2006
<u>三嶋秀行</u>	大腸癌の補助化学療法—外科の立場から	消化器外科	29(3)	367-373	2006
<u>三嶋秀行</u>	大腸癌化学療法の変遷	Radiology Frontier	9(2)	64-66	2006

木村秀幸, 赤在義浩, 新田泰樹	大腸癌の在宅医療の現状と将来	癌と化学療法	33	606-610	2006
岡島正純, 池田 聡, 惠木浩之, 吉満政義, 浅原利正	悪性腫瘍に対する内視鏡外科の現状とその評価 7. 大腸癌	日本外科学会雑誌	107 (2)	81-85	2006
久保義郎, 棚田 稔, 栗田啓, 高嶋成光	腹腔鏡補助下大腸切除術における再発例の検討	日本臨床外科学会雑誌	67	967-972	2006
Ogata Y, Matono K, Mizobe T, Ishibashi N, Mori S, Akagi Y, Ikeda S, Ozasa H, Murakami H, <u>Shirouzu K</u>	The expression of vascular endothelial growth factor determines the efficacy of post-operative adjuvant chemotherapy using oral fluoropyrimidines in stage II or III colorectal cancer	Oncol Rep	15	1111-1116	2006
<u>Kitano S</u> , Kitajima M, Konishi F, Kondo H, Satomi S, Shimizu N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group	A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan	Surg Endosc	20(9)	1348-1352	2006
Yamada Y, <u>Ohtsu A</u> , Boku N, Miyata Y, <u>Shimada Y</u> , Doi T, Muro, K Muto M, Hamaguchi T, Mera K, Yano T, Tanigawara Y, Shirao K	Phase I/II study of oxaliplatin with weekly bolus Fluorouracil and high-dose Leucovorin (ROX) as first-line therapy for patients with colorectal cancer	Jpn J Clin Oncol	36	218-223	2006
Goto A, Yamada Y, Yasui H, Kato K, Hamaguchi T, Muro K, <u>Shimada Y</u> , Shirao K	Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer	Ann Oncol	17	963-973	2006
<u>島田安博</u>	大腸癌治療における経口フッ化ピリジンの役割 -現状と今後の展望-	Mebio Oncology	3	52-57	2006
江口貴子, <u>島田安博</u>	大腸癌に対する化学療法	別冊・医学のあゆみ	3	666-670	2006
大塚知信, 鈴木美枝子, 加藤裕久, 橋本浩伸, 米村雅人, 牧野好倫, 樋口順一, 北條泰輔, <u>島田安博</u>	FOLFOX 療法におけるオキサリプラチン注射薬の安定性	医療薬学	32	1027-1032	2006
高張大亮, <u>島田安博</u>	Cetuximab を用いた大腸癌に対する抗体療法	医学のあゆみ	219	29-33	2006

高張大亮, 島田安博	大腸癌の化学療法	外科治療	95	602-611	2006
------------	----------	------	----	---------	------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

監修

武藤徹一郎

編集

杉原 健一

多田 正大

藤盛 孝博

五十嵐正広

大腸疾患

NOW

第1章 解説 大腸癌治療ガイドライン

第2章 大腸癌の進展度診断

第3章 大腸癌における簇出診断の意義

第4章 大腸癌の内視鏡診断と治療のトピックス

第5章 第64回大腸癌研究会の研究成果から

第6章 炎症性腸疾患の新知見

2007

4 化学療法

島田 安博

はじめに

大腸癌に対する抗癌剤治療は近年急速な進歩を遂げてきた。多くの無作為化比較試験(RCT)の結果、標準治療が確立されている。現在も引き続き多くのRCTが計画実行され、より有用な新規治療法が臨床評価されている。

今回の『大腸癌治療ガイドライン』は2005年4月のオキサリプラチン国内承認までのエビデンスを基に作成されている。今後、分子標的薬や抗体医薬品などが登場した時点で、適宜ガイドラインの改訂が行われる予定である。

抗癌剤を使用する化学療法に関しては、①術後補助療法と、②切除不能転移・再発例に対する化学療法の二つに分けて解説する。治療ガイドラインでは、ポイントと適応基準について箇条書きとし、必要な内容はコメントとして簡潔に記載している。

I. 補助化学療法

1. 適 応

おもに術後に実施される補助化学療法は、治療切除された症例の再発抑制が目的である。今までの検討では、リンパ節転移を有するStage III症例が本治療適応とされている。すなわち、術後6カ月間、5FUとロイコボリン（国内ではアイソボリン）の併用療法を実施することにより、手術単独群より再発率を低下することができる。複数のRCTで検証され

たレベル1のエビデンスである。

5FUとロイコボリンの投与方法は、RPMI (Rosewell Park Memorial Institute) スケジュールである週1回投与方法が国内では汎用されている。これ以外にMayo法の5日間連続法や持続静注法であるde Gramont法があるが、簡便性などからRPMI法が勧められる。

一方、リンパ節転移のないStage IIのうち、穿孔発症、イレウス発症、若年者、組織型などから高リスク群とされた例に対しては、術後補助療法を行うことを勧める場合がある。現時点ではStage II全体では術後補助化学療法の再発抑制効果は検証されておらず、メタアナリシスやASCO（米国臨床腫瘍学会）ガイドラインにおいても、Stage IIを対象とした臨床試験の必要性が述べられている。また、国内の手術単独成績がきわめて良好であることから、積極的に術後補助療法を実施しない施設も多いが、わずかの差を確認するために数千人規模のRCTを実施する必要がある。今後の検討課題である。

術後補助療法での適応基準は重要なものを列記しているが、とくに全身状態の指標であるPS (performance status) の評価は重要である。術後早期の全身状態が十分改善しない時期からの抗癌剤投与開始は、イレウス、下痢、食欲低下などの有害事象により、抗癌剤の投与中断、延期をしばしば引き起こす。PS 0～1まで術後全身状態が回復するのを待って抗癌剤を開始することが勧められる。標準治療は5FUとアイソボリンの併用療法であるため、白血球減少、

食欲不振、嘔気、下痢などがおもな有害事象である。これ以外では肝機能障害（総ビリルビン上昇、AST/ALT 上昇）が認められることがある。したがって、治療開始前には、これらの全身状態や臨床検査値が一定範囲内に改善していることが必要である。

2. 開始時期

術後補助療法の開始時期に関しては、全身状態の回復状況と切除組織の病理診断、とくにリンパ節転移の有無が判明してからになるため、一般には術後4週から12週頃までに開始されている。厳密には早期開始の意義や開始時期の高度遅延の再発抑制効果に関するデータは少ないので、上記期間は目安となる。臨床的にも術後退院し、初回外来時に全身状態や臨床検査値、および病理診断などを基に患者に説明することで大きな問題は生じていない。

3. 投与量

術後補助療法の抗癌剤投与量は、従来とは異なり、十分量の投与量が使用されるのが最近の傾向である。標準治療の5FUとアイソボリン併用療法は、5FU 500 mg/m²とアイソボリン 250 mg/m²を週1回、6週間連続、2週休薬を1コースとして、3コース/6カ月を行う治療である。海外投与量と同様であり、切除不能転移・再発大腸癌に対する投与量とは5FUが600 mg/m²から500 mg/m²に減量されただけである。国内での経験でも、上記の条件を満たす患者であれば多くの患者で継続投与可能である。有害事象を恐れて早期に減量を行い、再発抑制効果を失うことは避けなければならない。

4. 経口抗癌剤

術後補助療法の治療レジメンに関しては、5FUとアイソボリン併用療法が標準であるが、毎週の外来受診と外来治療のための2時間以上の拘束が問題である。さらに、5FU急速静注に伴う、白血球減少や下痢、脱水など、時に緊急入院を必要とする有害事象も認められる。こ

れらは術後早期に社会復帰を目指す患者にとって重要な問題である。

そのため、静注治療からフッ化ピリミジン系経口抗癌剤に移行することが試みられている。あくまでも5FUとロイコボリン併用療法を対照としたRCTにより、経口剤が無再発生存や生存期間で劣らないことと、有害事象を含めたなんらかの臨床的な利益を検証することが必要である。この結果、UFT/LVおよびカペシタビンの2種類が術後補助療法として静注群に置き換え可能と考えられている。この基になったRCTはNSABP C-06試験とX-Act試験であり、いずれも海外でのRCTである。また、前者はStage IIとIIIが半々を占める対象群である。このような試験の背景を考慮して、海外臨床試験成績をどのように評価し判断するかは慎重にすべきと考えられている。

国内臨床試験成績としてTAC-CRおよびNSAS-CCの直腸癌の成績が報告されている。いずれも手術単独群を対照としたUFT単独療法の評価である。直腸癌においてはいずれの試験でもUFT群の治療成績が良く、かつ手術単独群の無再発生存期間や生存期間もきわめて良好である成績が示されている。国内外の手術成績の優劣は一言で判断することは難しいが、大規模試験での多施設治療成績を継続的に集積することで判明すると考えられる。

5. オキサリプラチンの併用

最近報告されたオキサリプラチンの術後補助療法での有用性に関する二つの海外RCTについても言及する。

MOSAIC試験およびNSABP C-07試験ではFOLFOX4およびFLOX（急速静注の5-FU + LVにオキサリプラチンを併用）と5FU/LVの投与スケジュールが異なるものの、オキサリプラチンの併用により再発抑制効果を認めたという試験成績である。問題となる末梢神経障害についても、投与終了1年で臨床的に問題にならないレベルに改善するという一方で、海外では術後補助療法の標準治療が5FU/LVから

FOLFOX4へ移行しているとのことである。FLOXは血液毒性が若干強く、まだ一般臨床での導入は少ないようである。このような状況で、国内臨床において術後補助療法にオキサリプラチンを導入するかどうかということが問題になっている。とくにまだ治療成績の良くないStage IIIbなどには積極的に使用したいとの意見もある。

しかしながら、現時点では術後補助療法としては国内保険承認が得られておらず適応外使用であること、FOLFOX療法は切除不能転移・再発大腸癌の標準治療でもあり、多くの医療機関で外来治療のキャパシティをすでに超えていることなどから現時点では実施できない。今後、オキサリプラチン併用療法の術後補助療法での意義を国内医療環境で再確認する必要があると考える。

を継続することは避ける必要がある。必ず抗癌剤治療に伴う有害事象が生活の質を低下させる可能性が大きいからである。

治療の目的は、腫瘍増大に関連する症状コントロールである。治癒ではないことを再度認識しておく必要がある。このためには、全身状態の良好なPS 0～2までの症例を対象とすることが勧められる。比較試験において抗癌剤治療により生存期間の延長が確認された対象はこのような対象であり、PS不良例ではその効果については不明であるからである。

抗癌剤治療の適応基準に関しては、PS良好例、臓器機能が保たれている、画像診断にて腫瘍部位が確認できるなどである。腹膜転移などは画像上判定できないこともあるが、他転移部位や腫瘍マーカー推移を参考にして総合的に適応を決定する。

II. 切除不能転移・再発大腸癌に対する化学療法

1. 目的

この対象は、治癒の望めない患者であり、抗癌剤治療を行わない場合の生存期間は約8カ月である。今回の治療ガイドラインでは、予後に関する具体的な記述を行うことにより、抗癌剤治療による延命効果の可能性と、その限界を担当医自身に認識してもらう意図がある。治療経過を検討し、残された期間と使用可能薬剤および有害事象を考慮して総合的に治療継続の可否を判断することが必要である。

また、補助療法と同様に標準治療が確立され、一次治療、二次治療までは一定の治療方針が示されている。したがって、三次治療以降に関しては研究段階であり、一般臨床での推奨される抗癌剤レジメンはないことになる。患者の全身状態を客観的に評価し、継続治療の可能性に関して、患者本人、家族の意向も考慮したうえで、抗癌剤治療を選択するか、緩和ケアを選択するかを判断する必要がある。患者、家族の希望があるからといって、有効性が明らかでない治療

2. 推奨レジメン

推奨されるレジメンとして5レジメンを掲載している。いずれの試験も国内外でのRCT試験を基礎としたレベル1のエビデンスを有する。臨床現場や対象患者のリスクを考慮して選択肢に幅をもたせている。

FOLFOX療法はN9741試験により、IFL(irinotecan/bolus 5FU/LV)療法より優れることが確認されている。FOLFIRI療法はGercor試験により、FOLFOXとの投与順にかかわらず同様の生存期間を示すことから一次治療として推奨できる。全身状態が良好で、CVカテーテル・ポート造設が可能であれば、まず実施することを考慮すべき治療法である。IFL療法は末梢ルートから実施できる利点があるが、治療効果ではFOLFOXに劣る成績がある。したがって、利点と欠点のバランスを患者に説明し、理解が得られれば選択可能と考える。

オキサリプラチンやイリノテカンの適応とならない、高齢者や臓器機能低下例では5FUとアイソボリン併用療法が勧められる。末梢ルートは週1回投与のRPMI法、中心静脈ルートでは2日間持続点滴のde Gramont法および