

1. 目的

術前画像診断および術中開腹所見にて、あきらかな側方骨盤リンパ節転移を認めない clinical stage II・III の治癒切除可能な下部直腸癌の患者を対象として、国際標準手術である mesorectal excision (ME 単独)の臨床的有用性を、国内標準手術である自律神経温存 D3 郭清術(神経温存 D3 郭清)を対照として比較評価する。

Primary endpoint : 無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)

Secondary endpoints : 生存期間 Overall survival (OS), 局所無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術時間、出血量、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

本研究は、平成 13 年度厚生科学研究費補助金「21 世紀型医療開拓推進研究事業」のひとつである「外科的手術手技の技術評価および標準化のための研究－消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清の意義に関する研究」および、平成 14 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－消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清の意義に関する研究」(主任研究者: 佐野武)として計画されたものである。

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

本邦に於ける、大腸癌(結腸癌+直腸癌)の年齢調整罹患率、年齢調整死亡率はともに年々増加している。厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」平成 12 年度報告書¹によれば、1996 年の大腸癌の罹患患者数は 85,054 人であり、その内直腸癌は 29,558 人であった。また、厚生労働省統計表データベースシステム・厚生統計要覧²によれば、2001 年の大腸癌の死亡数は 36,947 人であり、その内直腸癌は死亡数 12,511 人で全悪性新生物死亡数のそれぞれ 12.3%、4.2%を占めている。北川、津熊らの推計³によると、2015 年には大腸癌の患者数は 193,692 人で、その内直腸癌は 57,298 人に達すると予測され、この予測によれば大腸癌は胃癌、肺癌を抜いて癌患者数の第一位となる。その為、直腸癌を含め大腸癌に対する予防・診断・治療への対策が急務であると考えられる。

現在、大腸癌治療の基本は外科的切除術である。2002 年版の大腸癌全国登録(1994 年切除症例)⁴によると、pathological (-p) stage I, II, III の治療切除例での術後 5 年生存率は、結腸癌でそれぞれ 93.4%, 84.5%, 74.0%、直腸癌でそれぞれ 93.9%, 79.8%, 64.7%であった。これらから、結腸癌では p-stage III、直腸癌では p-stage II および III の予後が不良(80%未満)と考えられる。国立がんセンターの直腸癌治療成績の報告(表 1)⁵⁻⁷でも、p-stage I (pT1, pT2 を含む)の 5 年生存率は 85-98%と良好であるのに対し、p-stage II および III の成績は不良(5 年生存率 59-88%)⁷⁻⁹であった。

また、直腸癌では腫瘍の占居部位によっても予後に差のあることが知られている。腫瘍の占居部位が Rs、Ra の場合の予後は、結腸癌のそれとほぼ同等であるが、腹膜翻転部以下(Rb より肛門側)に腫瘍下縁を有する下部直腸癌(腫瘍主占居部位が Rs,Ra,Rb,Rb,P)の予後は前者に比べ不良である。以上より、「p-stage II・III」と「下部直腸癌」が、比較的予後の良い大腸癌の中にあっても予後不良因子と考えられる。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

以下に、本試験において上記の対象集団を選択した根拠を示す。

下部直腸癌が、比較的予後の良い大腸癌の中で予後不良である原因の一つとして、側方骨盤リンパ節[262 番(中直腸根リンパ節)、272 番(内腸骨リンパ節)、273 番(総腸骨リンパ節)、282 番(閉鎖リンパ節)]転移の存在が挙げられる。

下部直腸癌以外の大腸癌では、主幹腸間膜動脈に沿ってリンパ節転移が起こるため、手術時に主幹腸間膜動脈周囲リンパ節の郭清が容易であるのに対して、下部直腸癌では主幹腸間膜動脈周囲リンパ節以外の側方骨盤リンパ節に転移が起きる為、郭清が困難となる。更に、側方骨盤リンパ節は、排尿機能および性機能に重要な骨盤自律神経系の外側に存在する為、このリンパ節を郭清する際に骨盤自律神経系を損傷し、排尿機能および性機能に重い障害を残す可能性がある。

これら側方骨盤リンパ節の郭清を行う手術として、原発巣を含む腸管の切除に加え mesorectum(直腸間膜:直腸を全周性に取り囲むリンパ管、血管、脂肪組織、神経組織)のみを切除する mesorectum excision(以下:ME)に加えて、自律神経を温存しつつ側方骨盤リンパ節の郭清を行う自律神経温存 D3 郭清術がある。

Moriya¹⁰の報告によれば、側方骨盤リンパ節転移の頻度は、深達度 T2 では 5.5%、T3 では 16.7%、T4 では 23.1%であった。また、全リンパ節転移陽性例の中で、側方リンパ節転移へ転移が見られたのは、T2 では 18.4%、同 T3 では 29.7%、同 T4 では 40.0%であった。したがって、TNM 分類の c-stage I(T2N0 以下)の症例における側方骨盤リンパ節転移頻度は極めて低いと推測される。実際に Akasu¹¹らの報告では⁵pT2 直腸癌症例 74 例に対し、側方骨盤リンパ節郭清を行わない ME が行われた結果、5 年生存率は 97%であった。したがって、c-stage I(TNM 分類)症例の治療においては、自律神経温存 D3 郭清を行う効果は低く、ME のみで十分であると考えられる。

また、p-stage IV は予後不良であり、2002 年版の大腸癌全国登録(1994 年切除症例)⁴にて、p-stage IV の 5 年生存率は 7.9%と不良である。これらの症例では側方骨盤リンパ節転移が存在しても、郭清にて局所コントロールを行う効果は低いと考えられる。

以上より、側方骨盤リンパ節転移頻度の低い c-stage I と予後不良群である c-stage IV を除いた、c-stage II または III を対象集団に選択した。

Sugihara らの報告¹¹によれば、腫瘍下縁が腹膜翻転部以下にあった 339 例の中で、組織学的に側方骨盤リンパ節転移陽性であった症例は 56 例 (16.5%) であったのに対し、腫瘍下縁が腹膜翻転部より上にあった 124 例のうち側方骨盤リンパ節転移のあった症例は 9 例 (7.3%) であった。このように、腫瘍下縁が腹膜翻転部より上にある症例の側方骨盤リンパ節転移の頻度は低く、側方骨盤リンパ節郭清を行う効果は少ないと考えられる。その為、腹膜翻転部以下に腫瘍下縁を有する下部直腸癌を対象とした。

また、表 1(9)に示すごとく、側方骨盤リンパ節転移陽性例では神経温存 D3 郭清を行った場合でも 5 年 RFS は 43% であり、その様な患者に対しては側方リンパ節廓清を行わない ME を行った場合は郭清が不十分となる。同様に、mesorectum の外の臓器への直接浸潤のある患者では、ME のみでは不十分な治療となる。その為、mesorectum の外の臓器への直接浸潤のある患者と、明らかな側方骨盤リンパ節転移の認められる患者を対象から除いた。

直腸切除術(ただし局所切除を除く)、骨盤リンパ節郭清、骨盤放射線照射の既往歴を有する患者では、自律神経温存 D3 郭清が行い得ないため対象からは除いた。

また、「2.3.2 直腸癌に対する、欧米と日本の術式の比較」で述べるように、術後補助化学療法の有用性が確立されているのは p-stage III のみであり、本試験では術後病理所見において p-stage III (TNM 分類)であった場合には術後補助化学療法を行う。

表 1: 国内の直腸癌治療成績(1)

報告者	部位	p-stage	N	治療法	% P	% P	% P
Akasu T (5)	直腸				5 年 OS		
NCCH	Ra,Rb,P	T1	45	局所切除/ME	98		
2000		T2	74	ME	97		
Akasu T (7)	直腸				5 年 OS	5 年 RFS	局所再発率
NCCH	Ra,Rb,P	I	99	選択的神経温存 D3/ME	87	95	2
1996		II	63	選択的神経温存 D3	78	80	3
		III	114	選択的神経温存 D3	71	59	15
		I-III	276	選択的神経温存 D3/ME	78	76	7
Mori T (9)	直腸				5 年 OS	5 年 RFS	
TMKH	Rb-P	III	157	D3/神経温存 D3	59	-	
		I-III	803	D3/神経温存 D3	78	-	
		側方転移陽性	40	D3/神経温存 D3	37	43	

ME=mesorectal excision, CS=conventional surgery, D3=extended lateral pelvic lymph node dissection, D4=D3+resection of internal iliac artery and vein, TME=total ME, RT=adjuvant radiation therapy. OS=overall survival, RFS=relapse free survival, CSS=cancer specific survival

2.1.3. 腫瘍関連合併症

下部直腸癌においては、腫瘍による腸管閉塞によるイレウスが約 2~3%、腫瘍からの慢性の出血が約 3%、希ではあるが腫瘍による直腸穿孔がみられる場合がある。

2.1.4. 再発/増悪形式

再発形式は遠隔再発と局所再発に分けられる。遠隔再発には、肝転移、肺転移、遠隔リンパ節転移(膨大動脈リンパ節転移等)、腹膜転移、骨転移、等がある。局所再発には、吻合部再発、傍直腸リンパ節再発、側方骨盤リンパ節再発、再発部位の特定できない骨盤内再発、等がある。赤須らの報告では⁷、神経温存 D3 郭清を行った患者で、局所再発が 7%、遠隔再発 17%(肝再発 8%、肺再発 7%、その他 2%)の合計 24%に再発が認められた。また、Zaheer らの報告¹⁸では、ME を行った患者にて、局所再発 7%、遠隔再発 11%、局所+遠隔再発 3%の合計 21%に再発が認められた。また、再発の 84%は 3.5 年以内に、92%は 5 年以内に現れると報告されている。¹⁶

術前ヘリカル CT で短径 10 mm 未満であった側方骨盤リンパ節が、術後に増大してくる等が増悪を示す所見である。

2.1.5. 予後因子/予測因子

予後因子は、遠隔転移の有無、遠隔転移個数、リンパ節転移の有無、リンパ節転移個数、壁進達度、⁵⁸ 等である。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 直腸癌に対する、欧米と日本の標準的手術療法

欧米での標準的手術療法

米国においては、Deddishら⁵⁹およびBaconら⁶⁰が1950年代に、直腸癌に対して側方骨盤リンパ節郭清(側方郭清)を行うことによって、局所再発率の減少および生存率の向上させる可能性について初めて報告した。両グループ報告では、側方郭清を行った群では、通常の直腸切除術を行ったヒストリカル・コントロールに比べ、5年生存割合で8%(Deddish: 肛門縁から20 cm以内の直腸癌、46%→54%)および5%(Bacon: 55%→60%)の改善が報告されたが有意差は認められなかった。また、側方郭清群では高度の排尿障害がみられ、男性患者のほぼ全員がインポテンスになった。

英国では、Glassら⁶¹が内腸骨血管までの側方郭清の成績を通常手術(ヒストリカル・コントロール)と比較し、合併症発生率、生存率とも差はないと1986年に報告した[通常手術(55例)vs.拡大郭清(2266例)、5年生存割合:p-stage I; 82%vs.100%, p-stage II; 66%vs.78%, p-stage III; 37%vs.29%]。

以上のような経緯から、欧米では近年直腸癌に対する側方郭清はほとんど行われなくなっていたが、1993年に英国のHealdら¹⁶(表2)は直腸固有間膜(mesorectum)のみを完全切除するtotal mesorectal excision (TME、4章参照)を提唱し良好な成績を報告した(根治切除された肛門縁から12 cm以内の直腸癌135例、5年無再発生存割合:Aster Coller B2 (=p-stage II) 85%、C (=p-stage III) 68%)。Enkerら¹⁷(表2)もそれとほぼ同様のautonomic nerve-preserving pelvic sidewall dissectionを提唱し良好な成績を報告した。また、Pembertonら¹⁸(表2,3)は腫瘍下縁から3±2 cmのmesorectumを切除するtumor-specific mesorectal excisionを提唱し、TMEと同等の治療成績とTMEより低い合併症頻度が得られたと報告した。

このような情勢の中で、2000年に米国のNational Cancer Instituteがスポンサーとなり直腸癌手術に関するガイドライン(Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery)²⁴が作成された。この中で、直腸癌手術においては、腫瘍下縁から4 cmまでのmesorectal excision (ME)を行うべきであるとの勧告(level of evidence III, grade of recommendation C)がなされ、また骨盤リンパ節転移に対しては、臨床的に側方骨盤リンパ節転移が疑われる場合に側方郭清を試みるべきであるとの勧告(level of evidence IV, grade of recommendation C)がなされた。しかし今後の課題として、ME、側方郭清の効果について臨床試験で評価すべきとされた。

上記のように、欧米ではランダム化比較試験は行われていないものの、TMEおよびその亜型が標準手術として受け入れられつつある趨勢である。

表 2: 国外の直腸癌治療成績

報告者	部位	p-stage	N	治療法	%	P	%	%
Heald RJ (16) Basingstoke 1993	直腸 AV 0-12cm	II (B2)	62	TME			5年 RFS	局所再発率
		III	73	TME			85	-
		II(B2)-III	135	TME			68	-
							78	5
Enker WE (17) MSKCC 1995	直腸 AV 0-12cm	T3N0M0	99	ME	5年 OS			局所再発率
		T1-3N1,2M0	147	ME	86.7			4
		II-III	246	ME	64			12
					74.2		7.3	
Pemberton JH (18) Mayo 1998	直腸	DL cm: N	272	ME	5年 OS		5年 RFS	局所再発率
		0-5: 204	II	ME	85		88	4
		6-10: 209	III	ME	65		66	9
		11-15: 70	IV	ME	34		60	10
		>15: 16	I-IV	ME	5		-	-
			514	ME	64		79	7

ME=mesorectal excision, CS=conventional surgery, D3=extended lateral pelvic lymph node dissection, D4=D3+resection of internal iliac artery and vein, TME=total ME, RT=adjuvant radiation therapy. OS=overall survival, RFS=relapse free survival, CSS=cancer specific survival

表 3: 国外の直腸癌外科切除後の合併症

報告者	部位	p-stage	N	治療法	mortality%	morbidity%	leak%	腸閉塞%	impotence%	排尿障害%
Pemberton JH(18) Mayo 1998	直腸	I-IV	514	ME	2.3	46	5	5.8	-	15

日本での標準的手術療法

本邦においても、1970 年台により側方郭清が行われるようになり、その後種々の改良が行われて来た。Hojo ら¹³ (表 4)は、p-stage II・III の直腸癌に側方骨盤リンパ節郭清を行い、通常手術群(ヒストリカル・コントロール)に比べ、それぞれ 14% (74%→88%)%および 18% (43%→61%)の 5 年生存割合の改善がみられたと報告している。また、Moriya ら¹²(表 4)は、側方骨盤リンパ節郭清に内腸骨血管合併切除(4 章参照)を加えることにより、側方郭清のみの場合に比べ、有意差はないものの 5 年無再発生存割合で p-stage II で 3.6% (83%→86.7%)、p-stage III で 23.4% (43.7%→68%)の改善を報告した。更に側方骨盤リンパ節転移陽性例でも 43%という高い 5 年 RFS を報告している。しかし、Hojo ら¹³(表 5)の報告では、側方骨盤リンパ節郭清群の 80%に排尿障害がみられ、男性の 76%にインポテンスが発生した。この様に側方骨盤リンパ節郭清は生存割合ではよい成績を示したが、高率に骨盤自律神経障害に基づく機能障害が発生した。

このような機能障害を防止する目的で、本邦独自の術式である、骨盤内自律神経を温存しつつ側方郭清を行う骨盤自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清(自律神経温存 D3 郭清術)が 1980 年台に考案された。本術式では、p-stage II・III でそれぞれ 5 年生存割合 78%・71%と、良好な成績が報告されており、84%の患者が2ヶ月以内に自排尿可能、65 才以下の男性患者でのインポテンスの発生率は 36%との結果であった。この様に生存のみでは無く、機能面での良好な成績も報告されている⁷(表 5)。

これらの結果を受けて、現在本邦の大腸外科専門医の間では、c-stage II・III の下部直腸癌に対しては、自律神経温存 D3 が標準術式となっている。

しかし、自律神経温存 D3 郭清を標準手術というには、なお以下のような問題が残されていると考えられる。

- ① 本術式と ME でのランダム化比較試験が行われておらず。有効性および手術に関連する合併症(縫合不全、腸閉塞、排尿機能、性機能等)の発生率等が検討されていない。
- ② ①の理由により、本術式の効果に疑問を抱いている大腸外科専門医が少なからず存在する。
- ③ 複雑な手術であるため、本術式を行わない大腸外科専門医がなお存在する。また、一般市中病院では本術式はほとんど行われていない。
- ④ 各施設で独自に試行錯誤が行われたため、適応、郭清範囲、術式、郭清手技、等が統一されていない。

実際、JCOG 大腸がん外科グループにてアンケート調査を行った結果も、側方郭清の適応、リンパ節切除範囲、自律神経温存の方法等に各施設間でばらつきが認められ④を裏付ける内容であった。

表 4: 国内の直腸癌治療成績(2)

報告者	部位	p-stage	N	治療法	% P	% P	% P
Moriya Y (12)	直腸					5 年 RFS	
NCCH	Ra,Rb,P	II	65	D3		83 ns	
1989		II	19	D4		86.7	
		III	83	D3		43.7 ns	
		III	31	D4		68	
Hojo K (13)	直腸				5 年 OS		局所再発率
NCCH	Ra,Rb,P	II	64	CS	74 <0.05		21.8 <0.05
1989		II	80	D3	88		6.3
		III	85	CS	43 <0.05		32.9 <0.05
		III	89	D3	61		23.6
Nagawa H (22)	直腸				5 年 OS	5 年 RFS	局所再発率
UTH	Rb	II+III	22	ME+RT50Gy+HCFU	74	75	0
2001		II+III	23	D3+RT50Gy+HCFU	77	60	9

and vein, TME=total ME, RT=adjuvant radiation therapy. OS=overall survival, RFS=relapse free survival, CSS=cancer specific survival

表 5: 国内の直腸癌外科切除後の合併症

報告者	部位	p-stage	N	治療法	mortality%	morbidity%	leak%	腸閉塞%	impotence%	排尿障害%
Akasu T (7)	直腸									
NCCH 1996	Ra,Rb,P	I-III	276	選択的神経温存 D3/ME	0.4	26	10	4	36	16
Hojo K (13)	直腸									
NCCH	Ra,Rb,P	I-III	245	CS	1.2	-	16.9	4.1	37.5	57.8
1989		I-III	192	D3	2.1	-	22.8	4.2	76	80.4

2.2.2. 直腸癌に対する、欧米と日本の標準的補助療法

欧米での標準的補助療法

欧米では、TME以外の通常の直腸切除術に対する補助療法としての放射線治療について多数のランダム化比較試験が行われており、「通常の切除＋術後化学放射線療法」が「切除単独」に比べ無再発生存率を有意に改善したとのGITSG 7175²⁵の結果を受け、米国のNational Institute of Health(NIH)はp-stage IIおよびIIIの直腸癌の標準治療として、「通常の切除＋術後化学放射線療法」を推奨している²⁶。

しかし、最近発表されたNSABP R02⁵⁴(表6)において、化学放射線療法群は化学療法単独群に比べ5年局所再発率を有意に低下させたが(13% vs 8%, p=0.02)、無再発生存率(p=0.38)、生存期間延長(p=0.89)には寄与しておらず、grade 3以上の有害事象の発生割合も高いとの結果であった。その後に発表された直腸癌術後補助放射線療法に関するmeta-analysis⁶²でも同様に、術後放射線療法により局所再発率を有意に低下させたが、無再発生存および全生存期間延長には寄与が認められなかった。このため、最近では術後化学放射線療法の有用性を疑問視される様になってきている。

一方、腫瘍の縮小効果、術後照射に比べ毒性が少ないこと、および肛門温存率の上昇の利点から術前放射線照射についても多くの比較試験により検討されてきた。Retrospectiveな検討では、術前放射線療法単独に比較して、術前化学放射線療法の方が、病理学的なdown-stagingに優れており、また、術前化学放射線療法と術後化学放射線療法の比較では、術前化学放射線療法の方が急性期の毒性は軽度であった。

現在、術前化学放射線療法と術前放射線療法単独との比較試験(EORTC trial 22921)が進行中である。また、最近行われた、12個の術前放射線治療単独と手術単独との比較試験では、ほとんどの試験で、術前放射線治療により局所再発率が低下することが検証され、うち5つの試験で有意差を認めた。いくつかの試験ではsubset analysisにて生存期間の有意な延長が示唆されたが、術前放射線治療群でのsurvival advantageが証明されているのはSwedish Rectal Cancer Trial²¹のみである。また、術前放射線治療に関するふたつのmeta-analysisでは、両者とも術前放射線治療により局所再発率の有意な低下がみられ、生存期間の延長に関してはCammaら⁶⁵の報告では術前放射線治療の有用性が示されたが、Colorectal Cancer Collaborative Groupの報告⁶²では有用性は認められなかった。

術前化学放射線療法と術後化学放射線療法との比較試験が3つ行われているが、残念ながら米国の2つの試験では十分な症例集積ができず早期中止となっている。残りの1つであるドイツの試験は間もなく計画された800例以上の症例が集積され、有効性、毒性、肛門温存などの解析が行われる予定である。

これまでの通常の直腸切除術に対する補助療法に比べて、Total Mesorectal Excision (TME)後の補助療法に関しては賛否両論がある。TMEにより局所再発は5%程度に減少したことからTME後の補助療法は不要との主張もあるが、これまでのTMEの試験では、① より局所浸潤が進行した症例が補助療法の臨床試験と比べ除外されていること、② TMEのstudyにおいて補助療法を受けた症例が15-60%程度混在していること、③ いくつかの試験では術死を除外した解析がなされていること、④ 多くのTMEの試験ではT1からT3までの症例が含まれており、T3症例の局所再発率を比較することは困難である、事などより補助療法の有用性の評価には慎重を要する。いずれにせよ、TMEにより手術手技の重要性が欧米でも再認識されている。

日本での標準的補助療法

本邦では1970年代より結腸癌と直腸癌を対象とし、手術単独を対照群とする術後補助化学療法の比較試験が行われてきたが、結腸癌では術後補助化学療法の有用性を示した試験は皆無であり、結腸癌に対しては手術単独を標準的治療とする考え方が主流であった。一方、直腸癌のなかでもp-stage IIIに対しては複数の試験で術後補助化学療法群の有用性が示されている。

梶谷班³¹および大腸癌手術の補助化学療法研究会(腸化研)³³において手術単独群に比較して化学療法群が手術単独群よりも5年生存割合において優れていた。がん集学的治療研究財団の特定研究7(集学・特7)の研究³⁶においても、直腸癌の補助療法群が無増悪生存期間(RFS)において良好であり、特にp-stage IIIで顕著であった。また、東海大腸癌補助化学療法研究会(TAC-CR)³⁷ではUFT単独投与群と手術単独群が比較され5年生存割合においてUFT単独投与群が優っていた。

上記の比較試験の結果からは、直腸癌、特にp-stage IIIに対しては、術後補助化学療法が有用であるとの結果が示されている。しかし、これまでの国内臨床試験では、試験デザイン・管理運営が不十分であること、転移/再発例では有効性が認められていない少量投与方法が採用されていたこと、多施設少数症例登録であり施設間差が大きいことなどから、術後補助化学療法が手術単独群と比較して明確に有用であるという結果は得られていないと判断することが妥当と考えられる。

術後補助化学療法の有用性に関して決着をつける目的で1996年より開始されたNSAS CC-01³⁸では、p-stage IIIの大腸癌を対象として手術単独群と経口UFT単独群との比較試験が行われている。現在、症例集積が終了し経

過観察中である。

一方、直腸癌に対する術後放射線療法もしくは化学放射線療法は、手術成績が欧米に比べ良好であり、十分な側方郭清により局所再発率が低いことを理由に十分に検討されていない。

「ME+術前照射 50Gy+経口抗癌剤」と「自律神経温存 D3+術前照射 50Gy+経口抗癌剤」のランダム化比較を行った Nagawa ら²²の報告では、両者の生存率に差は認められなかった。この研究からは、術前照射+経口抗癌剤を行った場合には、ME とで自律神経温存 D3 郭清術にて生存率に差のないことが示唆される。また、術前照射+経口抗癌剤の是非については検討されていない。実際 JCOG 大腸がん外科グループで行ったアンケートの結果でも、進行下部直腸癌 TNM clinical stage II・III の補助放射線治療についての質問に対し、補助放射線治療を行っているのはそれぞれ 4%および 9%にすぎなかった。以上より、我国においては補助放射線療法に関しての評価はまだ確立していない。

本邦における補助療法については、補助化学療法および補助放射線療法の双方において、まだ evidence が足りず、標準治療は確立していない

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 手術療法

2.2.1.で述べたように、本邦における、c-stage II・III の下部直腸癌に対する標準手術は自律神経温存 D3 である。しかし、自律神経温存 D3 郭清が ME よりよいとするには、まだ evidence が足りず、有害事象発生率および術後機能としては ME の方がよい可能性がある。一方、欧米における、c-stage II・III の下部直腸癌に対する標準手術は ME である。しかし、側方骨盤リンパ節転移に対しては ME のみでは対処できない。よって、国際的に認められる標準手術は存在せず、両者を比較するのが妥当である。

自律神経温存 D3 郭清のリンパ節郭清範囲として、両側の 262 番(中直腸根リンパ節)、272 番(内腸骨リンパ節)、273 番(総腸骨リンパ節)、282 番(閉鎖リンパ節)の郭清を行うこととした。リンパ節郭清範囲には明快な根拠を示せるデータが存在せず、本邦の大腸癌外科専門医の共通認識を基に設定した。JCOG 大腸がん外科グループアンケート調査で、本試験の対象群に対する側方郭清の範囲に関する質問を行った結果、「両側の 262、272、282、273 番リンパ節を郭清する」との回答が 48%と最多であった。

2.3.2. 神経温存 D3 郭清群での stage migration について。

本試験では、術後病理診断で stage III の場合のみ術後補助化学療法が行われる。その為、神経温存 D3 郭清群では、側方骨盤リンパ節郭清を加えることにより多くのリンパ節転移が発見されるため術後病理で stage III と判定され、神経温存 D3 郭清群でより多く補助化学療法が行われる可能性がある。しかし、1) 国立がんセンター中央病院の 1984~94 年の進行下部直腸癌 446 例にて、側方骨盤リンパ節のみにリンパ節転移が見つかったのは約 2%であること、2) また、神経温存 D3 郭清群により、より正確な staging が行われ、本来補助化学療法が行われるべき患者に正しく補助化学療法が行われることも神経温存 D3 郭清手術のメリットであると考えられることから、たとえ少数例で stage migration が起こったとしても本試験の結果に重大な影響を与えないであろうと考えられる。

2.3.3. 薬剤とレジメン

薬剤および投与方法選択の根拠

欧米では、これまで行われてきた大規模比較試験において、p-stage III に対する「5-FU+LEV(levamisole)」あるいは「5-FU+LV」による術後補助化学療法の有用性が示されている。

NSABP C-04^{50,52}ではp-stage II 及びp-stage III の結腸癌患者を対象として「5-FU+LV」、「5-FU+LEV」と「5-FU+LV+LEV併用」との3群直接比較が行われた。3群間で無再発生存期間(RFS)および生存率を同時比較すると統計的有意差は認められなかったが、「5-FU+LV」と「5-FU+LEV」との2群比較では5年無再発生存期間において「5-FU+LV」が優越性を示し、「5-FU+LV」と「5-FU+LV+LEV」との2群比較では無再発生存期間および生存率の差は認められなかった。また、ドイツで行われたp-stage III の結腸癌を対象として行われた5FU+LV と5FU+LEVの比較試験⁶⁶では、5FU+LVが無病生存期間(DFS)および全生存期間(OS)において優越性を示し、また毒性は両者とも同等であった。以上より、「5-FU+LV」は「5-FU+LEV」と同等か、もしくはそれ以上の有効性があることが示唆された。

NCCTGとNCICは、ハイリスク結腸癌の術後補助療法として投与期間を評価する共同臨床試験を報告した(NCCTG 89-46-51)⁴³。2×2要因デザインで「5-FU+LEV」もしくは「5-FU+LV+LEV」×6ヶ月間投与もしくは12ヶ月間投与を比較した結果、「5-FU+LV+LEV」の6ヶ月投与で5年生存割合が最も高かったが、無再発生存期間及び全生存期間にて「5-FU+LEV」・「5-FU+LV+LEV」の12ヶ月投与に比べ有意に優れているということはなかった。

また、INT-0089⁴²では「5FU+LEV (12ヶ月投与)」と、「monthly5FU+LV (5日間連続投与/4-5週×合計6コース)」

「weekly 5FU+LV ([週1回投与・6週間+2週休業]×4コース)」および「5FU+LV+LEV」の4群の比較が行われ、monthly投与とweekly投与では5年無再発生存率および5年生存率で差は認められなかった。加えて、英国で行われている術後補助療法と比較試験であるQuick and Simple and Reliable trial (QUASAR)では、randomizeされていないがweekly群とmonthly群での比較検討が行われ、有効性は同等であったが毒性はmonthly群で強かった。(骨髄抑制、下痢、口内炎、皮膚障害の出現頻度が高かった) これらの結果を受けて、現在行われているNSABP C-06でもweekly法が採用されている。

以上から、「5-FU+LV」は「5FU+LEV」より有効性で同等かそれ以上であること、「5-FU+LV」の6ヶ月投与は、「5-FU+LEV」や「5-FU+LV」の12ヶ月投与に有効性が劣っていないこと、weekly投与(週1回投与・6週間+2週休業)はmonthly投与(5日間連続投与/4-5週)と同等の有効性を示し毒性が低いことが示唆される。そのため本試験において、「5-FU+LV」のweekly・6ヶ月投与([週1回投与・6週間+2週休業]×4コース)を採用した。

また、本試験では5-FUを500mg/m²としている。その理由は、5-FU600mg/m²では毒性により1クールを完遂できない症例が少なからず経験されており、そういった場合でも5-FUを500mg/m²に減量することによりfeasibilityが改善している為である。また、NSABP-C06でも同様に5-FU500mg/m²が採用されている。

表 6: Intergroup studtoy・NSABP の試験結果

	accrual		N	Rx	5yOS		5yDFS	
INT-0089 (42)			3759	5-FU+LEV (1year)	63%	p=0.007	56%	NS
				5-FU+LV (6M)	66%		59%	
				5-FU+LV+LEV(6M)	67%		60%	
				weekly 5-FU+LV (6M)	65%		60%	
Protocol 89-46-51 (43)			220	5-FU+LEV (1year)	68%	p<0.01	63%	NS
			222	5-FU+LEV (6M)	60%		58%	
			226	5-FU+LV+LEV (1year)	63%		57%	
			223	5-FU+LV+LEV (6M)	70%		63%	
NSABP C-04 Dukes' B&C (50,52)	1989	1990	719	5-FU+LV(6M)	74%	p=0.07	65%	p=0.04
			715	5-FU+LEV(1Y)	70%		60%	
			717	5-FU+LV+LEV	73%		64%	
R-02 Dukes' B&C (54)	1987	1992	348	CT (MOFor5-FU/LV)		p=0.89		p=0.90
			346	CT+RT				
			(694)	*locoreginal relapse				
				13% vs 8%, p=0.02				
			*5-FU/LV vs MOF		p=0.17		p=0.009	

2.3.4. 放射線治療

本試験では補助放射線治療を行わない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

直腸癌の主たる再発様式は局所再発、肝再発、肺再発である。再発は生命を奪うのみならず、疼痛などのつらい症状を患者に与える。したがって、全生存期間で差がなくても、無再発生存期間で差があれば、臨床的には意味のある差である。また、局所再発巣、肝再発巣、肺再発巣の根治的切除で得られる5年生存率は、それぞれ31%⁶⁸、38%⁶⁹、41%⁷⁰である。このため、本試験では、再発後には再発巣の根治的切除が試みられる。したがって、無再発生存期間に差があっても、全生存期間に差のないことがありうる。以上のことから、primary endpoint を死亡・再発をイベントとする無再発生存期間とする。

secondary endpoints は、全生存期間、局所無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手

術時間、出血量、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合とする。全生存期間に差があれば、臨床的意味は大きい。局所無再発生存期間は、無再発生存期間と同様の根拠による。有害事象発生割合、術時間、出血量は臨床的に重要なので、無再発生存期間、全生存期間、局所無再発生存期間のいずれにも差がない場合に、治療法選択の根拠になりうる。

全体の有害事象発生割合についてはNCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版一第 2 版⁷¹および術中・術後合併症規準 JCOG 版にて評価する(付表参照)。

性機能障害、排尿機能障害は患者を一生悩ませる点で、他の一時的な障害に比べ重大である。したがって、これらについては、性機能障害は validation のなされている国際勃起機能スコア⁷²(付表)、排尿機能障害は、自己導尿が必要かどうかの指標となる術後初回退院時の残尿量を用いて別個に評価する。ただし、性機能は男性患者のみで評価を行う。

2.4.2. 患者集積見込み

最近症例登録の終了した NSAS CC-01³⁸では、42ヶ月で610例が登録された。また、過去に行われた補助療法の臨床試験(表7)では2~3年で約500~1,300例の集積が得られており、その当時よりも大腸癌の発生頻度は増加している。

JCOG 大腸がん外科グループで行ったアンケート調査結果、回答のあった23施設の合計で年間211-225例の症例登録が可能であるとの回答があった。しかし、実際に登録される症例はそれよりも少なくなることが予想されるため、年間約150例の集積速度を想定している。

表7. 直腸癌の国内試験における症例集積速度

報告者	症例数	試験開始	集積期間
梶谷班一次	723	1975年～	3年
腸手化一次	563	1982年～	1年10ヶ月
腸化研	906	1984年～	1年11ヶ月
腸手化二次	1343	1984年～	2年

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

MEは自律神経温存D3郭清に比べて、有害事象発生率が低く、手術が容易であるという臨床的有用性の存在する可能性がある。したがって、本試験の主たる研究仮説は「試験治療(ME 単独群)の無再発生存期間が標準治療(神経温存D3郭清)群に対して同等(非劣性)であった場合、MEをより有用な治療法と判断する」とする。すなわち、本試験では無再発生存期間をプライマリ・エンドポイントとしてME群の神経温存D3郭清群に対する非劣性を検証する。

予想される結論は以下の3つである。

- 1) ME単独群が自律神経温存D3郭清に対し無再発生存期間が劣っていないことが証明され、さらにその優越性が証明されるかその他のエンドポイントで優越性が証明出来た場合にはMEをより有用な治療法と判断する。
- 2) ME単独群が自律神経温存D3郭清に対して無再発生存期間において劣っている事が証明され、自律神経温存D3郭清が有用な治療法であると判断する。
- 3) ME単独群が神経温存D3郭清群に対して無再発生存期間が劣っていないことが証明されたが、その他のエンドポイントで優越性が証明されず、神経温存D3郭清群が有用な治療法であると判断する。

その他のエンドポイントとは有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術時間、出血量、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合である。

自律神経温存D3郭清の治療成績は、p-stage II・p-stage IIIに直腸癌に対して5年生存割合でそれぞれ、78%、71%である(7)。p-stage IIとIIIの患者数の比は、2002年版の大腸癌全国登録⁴では、264:270=1:1.02であり、この比を1:1と近似して当てはめると、p-stage II・IIIの5年生存割合は74.5%である。

本試験でのprimary endpointは死亡・再発をイベントに含む無再発生存期間であり、全生存期間より下回ることが予想されるために、神経温存D3郭清の5年無再発生存割合を70%と推定する。本邦における神経温存D3郭清の5年無再発生存割合の報告は、直腸癌以外の死亡を除外した無再発生存期間が用いられている事より、本試験では症例数算定の用いることができない。よって、より信頼性の高い生存割合から無再発生存割合を推定した。

平成13年度第2回JCOG大腸がん外科グループ班会議にて、「無再発生存率で何%以下の差ならMEをとるか?」との質問を行い、5%:(9名)、7.5%:(18名)、10%:(0名)との回答を得た。従って、本試験では5年無再発生存

割合として ME 単独群が神経温存 D3 郭清群に対して 8%以上劣っていないことを期待することとし、両群の 5 年生無再発生存の真の差が 5 年生無再発生存割合で 8%に相当する差より小さければ、ME 単独群が神経温存 D3 郭清群に対して非劣性であると判断する。

以上のパラメータを用いて後述(「13-3 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、また IRB 承認に時間がかかることも考慮し、登録期間 5 年、追跡期間 5 年として、両群計 600 例を登録予定登録数とした。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録症例の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) N0/N1~2(TNM):

p-stage(TNM分類)は最も強い予後因子であり、2002年版の大腸癌全国登録によると、p-stage II, IIIの治癒切除(根治度 A)例の術後 5 年生存率は、それぞれ 79.8%, 64.7%であった。p-stage は登録時には不明であるため、TNM 分類による c-stage を代理として用いる。本試験の対象(T2-3)では N0 が c-stage II、N1~2 が c-stage IIIに相当する。

3) 性

生存に関する予後因子ではないが、合併症頻度に関しては、男女差が大きく、また、性機能に関する評価は男性のみでしかできない。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

我国での、明らかな側方骨盤リンパ節転移を有しない c-stage II・III 下部直腸癌患者に対する標準治療法は、神経温存 D3 郭清手術であり、術後に TNM 分類で p-stage III であった場合、すなわちリンパ節転移陽性であった場合は補助化学療法が行われる。

したがって、ME 単独に割り当てられた患者では、側方骨盤リンパ節の郭清が行われないうえに再発が増加し、無再発生存割合が低下する可能性がある。これに対しては、定期的な経過観察により再発を発見次第治療することで再発による不利益を最小限にするよう努力する。一方、自律神経温存 D3 郭清では、ME 単独に比べ有害事象の発生が高くなる可能性がある。

また、p-stage III 患者に対し、国際標準とされる静注化学療法が行われるが、これは我国で多く行われている経口化学療法に比べ有害事象を多く発生させる可能性がある。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5.患者選択規準」、「7.治療計画と治療変更規準」、「7.5.併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.6. 本試験の意義

排尿機能障害・性機能障害の点では、ME のほうが本邦で開発された自律神経温存 D3 郭清手術より優れている可能性がある。しかし ME は局所制御および生存率の改善効果の点で自律神経温存 D3 郭清手術に劣る可能性がある。

いずれの術式が c-stage II・III の下部直腸癌の optimal surgery なのかについて、ランダム化比較試験で評価することは今後の直腸癌治療成績の向上のためには避けて通ることはできない。また、Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery²⁴に於いても、臨床的に側方骨盤リンパ節転移が疑われない場合に側方郭清を recommend する証拠は不十分であるとされているが、その効果について臨床試験で評価がなされるべきであるとの認識が示さ

れている。

自律神経温存D3郭清手術は国外では行われてはならず、本研究は本邦でのみ実施可能であため、本試験は海外からも注目されている。

補助療法については、直腸癌の更なる治療成績の向上のために、本邦においても欧米同様に研究がおし進められなければならないが、補助療法の是非については、標準手術を確立した上でさらに検討すべき課題である。

本研究による期待される成果としてはつぎのことがあげられる。

- 1) 進行下部直腸癌の標準外科治療が確立し、evidence-based medicine の実践が可能になり、下部直腸癌患者の利益につながる。
- 2) 上記二つの術式の遠隔治療成績および機能障害の実態が明らかになり、患者が術式を選択する際の重要な基礎データとなる。

2.7. 手術手技の品質管理

本試験では、術野・切除標本の写真による「16.1.手術の妥当性に関する中央判定」と、さらに手術ビデオを用いた「16.3ビデオによる手術術式の検討」にて、手術手技の品質管理を行う。

2.8. 附随研究

付随研究は現時点では計画されていない。

3. 薬剤情報

以下に本試験で使用する薬剤の概略を記載した。詳細は本試験計画書に添付した薬剤添付文書を参照のこと。最新版は「医薬品情報ホームページ(<http://www.pharmasys.gr.jp>)で参照できる。

3.1. Fluorouracil (5-FU): フルオロウラシル

商品名: 5-FU(協和)、剤形・用量: 注 5mL 中 250mg(pH8.5)

特徴・作用機序:

5-FU の抗腫瘍効果は主として DNA の合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた 5-FU がウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じる F-deoxy UMP がチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMP と拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNA の合成が阻害されると考えられている。他方、5-FU はウラシルと同じく RNA にも組み込まれて F-RNA を生成することや、リボソーム RNA の形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

適応

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

主な薬物動態

代謝(参考:米国での試験成績)

癌患者に 5-FU-2-¹⁴C 15mg/kg を静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後 45 分以内では未変化体の比率が 91.5%と高かったが、経時的に α -fluoro- β -ureidopropionic acid 及び尿素の比率が増加した。

排泄(参考:米国での試験成績)

癌患者に 5-FU-2-¹⁴C15mg/kg を静脈内投与後 24 時間以内に放射能は呼気中に CO₂として 57%、尿中に 18%排泄された。

主な薬物有害反応

食欲不振 295 件(15.2%)、下痢・軟便 239 件(12.3%)、全身けん怠感 172 件(8.9%)、悪心・嘔吐 159 件(8.2%)、白血球減少 153 件(7.9%)、口内炎 129 件(6.7%)、色素沈着 92 件(4.8%)、脱毛 74 件(3.8%)等であった。

その他の薬物有害反応

消化器:5%以上:食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、0.1~5%未満:味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血、0.1%未満:便秘、頻度不明:口角炎、舌炎、胸やけ

肝臓:0.1%未満:肝障害、

腎臓:0.1~5%未満:蛋白尿、頻度不明:BUN 上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下

精神神経系:5%以上:けん怠感、頻度不明:めまい、末梢神経障害(しびれ、知覚異常等)

皮膚:0.1~5%未満:色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、そう痒感、紅潮、頻度不明:爪の異常、光線過敏症

過敏症:0.1~5%未満:発疹

循環器:頻度不明:心電図異常(ST 上昇、T 逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶

眼:頻度不明:流涙、結膜炎

動脈内投与時:頻度不明:カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成

その他:0.1~5%未満:発熱、頭痛、頻度不明:糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

1. 激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
2. 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3. 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髓機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
4. ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5. 白質脳症(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語

障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

6. うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
7. 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトレキサート等)との併用時には特に注意すること。
8. 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
9. 消化管潰瘍、重症な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10. 肝動脈内投与において、肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。なお、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11. 手足症候群(手掌・足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
12. 嗅覚障害(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
13. 類薬(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤)で劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、急性肺炎、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

禁忌

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後 7 日以内の患者

主な相互作用

併用禁忌:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)

併用注意:

フェニトイン

構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。

ワルファリンカリウム

ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。

他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射

骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。

3.2. Levofolinate Calcium (I-LV) :レボホリナートカルシウム

商品名:アイソポリン(日本ワイスレダリー、塩野義)、剤形・用量:注 25mg

特徴・作用機序:

レボホリナートは、Biochemical Modulation によりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン酸(FdUMP)が、チミジル酸合成酵素(thymidylate synthase: TS)と結合し、TS 活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制し DNA 合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸(5,10-CH₂-THF)となる。この 5,10-CH₂-THF は FdUMP、TS と強固な三元複合体(ternary complex)を形成し、TS の解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

適応

胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

主な薬物動態

・ 代謝

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物として *S*-methyl tetrahydrofolate (*S*-5-CH₃-THF) が検出されている。*S*-5-CH₃-THF の C_{max} 及び AUC は、2 時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

・ 排泄

健康成人にレボホリナート 125mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいは *S*-5-CH₃-THF として尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与 24 時間後で投与量の 46.4%、31.8%である。

主な薬物有害反応

本療法の副作用集計対象となった 336 例中、297 例(88.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 160 例(47.6%)、食欲不振 160 例(47.6%)、悪心・嘔吐 155 例(46.1%)、口内炎 69 例(20.5%)、発熱 64 例(19.0%)であった。このうちグレード 3^{注2)}以上の副作用は、下痢 47 例(14.0%)、食欲不振 45 例(13.4%)、悪心・嘔吐 27 例(8.0%)、発熱 5 例(1.5%)、口内炎 3 例(0.9%)であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少 204 例/336 例(60.7%)、色素減少 136 例/336 例(40.5%)、総蛋白低下 48 例/332 例(14.5%)、血小板減少 46 例/336 例(13.7%)であった。このうちグレード 3^{注2)}以上の臨床検査値異常例は、白血球減少 59 例(17.6%)、色素減少 30 例(8.9%)、血小板減少 8 例(2.4%)であった。

その他の薬物有害反応

消化器:5%以上:食欲不振、悪心・嘔吐、0.1~5%未満:味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、頻度不明:下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感

肝臓:5%以上:AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、0.1~5%未満:AL-P 上昇、LDH 上昇

腎臓:0.1~5%未満:BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、**頻度不明:**クレアチンクリアランス低下、血尿

精神神経系:0.1~5%未満:しびれ、**頻度不明:**めまい、末梢神経障害

皮膚:5%以上:色素沈着、脱毛、0.1~5%未満:落屑、紅斑、表皮剥離、角化、頻度不明:糜爛、水疱、浮腫、紅潮、そう痒感、爪の異常、光線過敏症

過敏症:0.1~5%未満:発疹

循環器:頻度不明:心電図異常(ST 上昇、T 逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶

眼:0.1~5%未満:流涙、眼充血、眼脂、**頻度不明:**結膜炎

その他:5%以上:発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症、0.1~5%未満:けん怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、**頻度不明:**頭痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、耐糖能異常、白血球増多、CRP 上昇、嗅覚障害

重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

1. 激しい下痢:5%以上

激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

2. 重篤な腸炎:頻度不明

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 骨髄抑制:頻度不明

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

4. *ショック、アナフィラキシー様症状 :いずれも頻度不明

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. *白質脳症、精神・神経障害 :いずれも頻度不明

白質脳症(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があ

らわれた場合には投与を中止すること。

6. **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症** :いずれも頻度不明
うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
7. ***肝機能障害、黄疸** :いずれも頻度不明
AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
8. **急性腎不全** :頻度不明
急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9. **間質性肺炎** :頻度不明
間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
10. **消化管潰瘍、重篤な口内炎**
消化管潰瘍(頻度不明)、重篤な口内炎(0.1~5%未満)
消化管潰瘍、重篤な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11. **手足症候群** :頻度不明
手足症候群(手掌、足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12. **播種性血管内凝固症候群(DIC)** :頻度不明
播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13. ***劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性膵炎、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血** :いずれも頻度不明
フルオロウラシルの類似化合物(テガフル等)で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性膵炎、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

禁忌

1. **重篤な骨髄抑制のある患者**
[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
2. **下痢のある患者**
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。]
3. **重篤な感染症を合併している患者**
[骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]
4. **多量の腹水、胸水のある患者**
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
5. **重篤な心疾患又はその既往歴のある患者**
[症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。]
6. **全身状態が悪化している患者**
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
7. **テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後 7 日以内の患者**
[「相互作用」の項参照]主な相互作用

併用禁忌:

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)

早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフ

ル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。

ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

併用注意:

フェニトイン

構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。

機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。

ワルファリンカリウム

フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。

機序は不明である。

他の化学療法、放射線治療

血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。副作用が相互に増強される。

4. 本試験で用いる規準・定義

本プロトコールでの表記は、臨床病期分類は TNM 分類第 5 版 (UICC, 1997 年版)⁷⁴、根治度分類、切除標本の扱い方は大腸癌取り扱い規約第 6 版⁷⁵、組織学的病期分類は大腸癌取り扱い規約第 6 版と TNM 分類とに従う。TNM 分類と大腸癌取り扱い規約の対応関係を 4.2.3. に示す。

4.1. 解剖学的事項

4.1.1. 直腸・肛門の区分

(1) 直腸(R)

解剖学的には腸間膜を失った第 2 仙椎下縁の高さ以下であるが、外科的には直腸 S 状部を含み岬角の高さより恥骨直腸筋付着部上縁までとする。

(i) 直腸 S 状部(Rs)

岬角の高さより第 2 仙椎上縁の高さまで

(ii) 上部直腸(Ra)

第 2 仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで

(iii) 下部直腸(Rb)

腹膜反転部より恥骨直腸筋付着部上縁まで

注: 腹膜反転部は、直腸内腔ではほぼ Kohlrausch 皺襞(middle Houston valve)の位置に相当する。

(2) 肛門管(P)

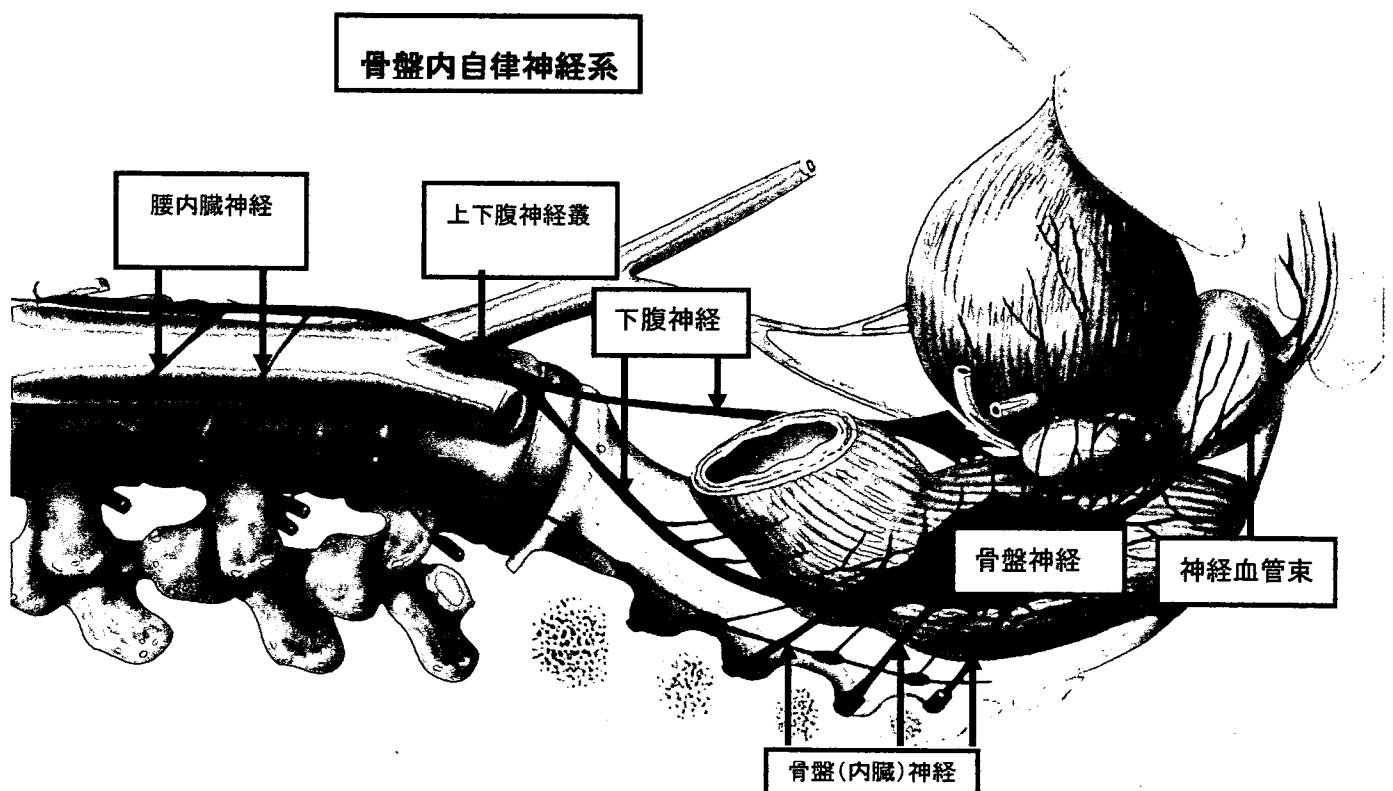
恥骨直腸筋付着部上縁より肛門縁までの管状部をいう。

4.1.2. mesorectum の定義

mesorectum の定義は Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery²⁴ に従う。すなわち、mesorectum は直腸を全周性に取り囲むリンパ管、血管、脂肪組織、神経組織からなるもので、上直腸動脈が左右に分岐する岬角の高さから Waldeyer の筋膜の高さまでのものをいう。

4.1.3. 骨盤内自律神経系の解剖

図 1: 骨盤内自律神経系の解剖。(文献 7 より引用)



4.2. 病期分類

4.2.1. 臨床病期分類(TNM 分類)

T-原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌 (carcinoma in situ) : 上皮内腫瘍または粘膜固有層に浸潤

T1 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3 固有筋層を越え、漿膜下層または腹膜被膜のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤する腫瘍

T4 直接他臓器、または他組織に浸潤する腫瘍、および/または臓側腹膜を貫通する腫瘍

N-所属リンパ節

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節転移なし

N1 1~3 個の所属リンパ節

N2 4 個以上の所属リンパ節

M-遠隔転移

MX 遠隔転移の評価が不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

病期分類

病期	T-原発腫瘍	N-所属リンパ節	M-遠隔転移
0期	Tis	N0	M0
I期	T1 T2	N0	M0
II期	T3 T4	N0	M0
III期	Tに関係なく	N1 N2	M0
IV期	T, Nに関係なく		M1

pTNM 病理学的分類

pT, pN, pM 各分類は T, N, M、各分類に準じる。

pN0と判定するには、通常の所属リンパ節郭清では、12 個以上のリンパ節を組織学的に検索する。

ただし TNM 分類第 5 版(UICC,1997 年版)では、#273(総腸骨リンパ節)、#282(閉鎖リンパ節)は所属リンパ節には含まれていないが、本試験においては所属リンパ節に含める。

4.2.2. 組織学的病期分類

腫瘍の壁深達度:

1. 漿膜を有する部位:

m : 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない。

sm : 癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない。

mp : 癌が固有筋層にとどまり、それを越えていない。

ss : 癌が固有筋層を越えているが、漿膜表面にでていない。

se : 癌が漿膜表面に露出している。

si : 癌が直接他臓器に浸潤している。

2. 漿膜を有しない部位:

m,sm,mp は①と同じ。

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深く浸潤しているが、他臓器に浸潤していない。

ai : 癌が直接他臓器に浸潤している。

リンパ節転移

n(-) : リンパ節転移を認めない。

n₁(-) : 第 1 群リンパ節に転移を認めない。 n₁(+) : 第 1 群リンパ節に転移を認める。

n₂(-) : 第 2 群リンパ節に転移を認めない。 n₂(+) : 第 2 群リンパ節に転移を認める。

n₃(-) : 第 3 群リンパ節に転移を認めない。 n₃(+) : 第 3 群リンパ節に転移を認める。

n₄(-) : 第 4 群リンパ節に転移を認めない。 n₄(+) : 第 4 群リンパ節に転移を認める。

腹膜播種性転移:

P₀ : 播種性腹膜転移を認めない。

P₁ : 近接腹膜にのみ播種性転移を認める(合併切除可能なもの)。

P₂ : 遠隔腹膜に少数の転移を認める(卵巣にのみ転移が存在する場合には P₂ とする)。

P₃ : 遠隔腹膜に多数の転移を認める。

肝転移

H₀ : 肝転移を認めない。

H₁ : 一葉にのみ転移を認める。

H₂ : 両葉に少数散在性(4 個以内)に転移を認める。

H₃ : 両葉にわたり多数散在性(5 個以上)に転移を認める。

肝以外の遠隔他臓器転移

M(-) : 遠隔他臓器転移が認められないもの。

M(+): 遠隔他臓器転移が認められるもの。

stage	壁深達度	リンパ節転移	腹膜転移	肝転移	腹膜外遠隔転移 他臓器転移
0	m	n (-)	P ₀	H ₀	M (-)
I	sm,mp	n (-)	P ₀	H ₀	M (-)
II	ss,se,a1,a2	n (-)	P ₀	H ₀	M (-)
III	a	si,ai	P ₀	H ₀	M (-)
	b	壁深達に 関係なく	n ₂ (+), n ₃ (+)	P ₀	H ₀
IV		n ₄ (+)	P ₁ 以上	H ₁ 以上	M (+)

4.2.3. 手術の根治度の判定(肉眼的)

肝転移、肝以外の遠隔他臓器転移、腹膜播種性転移がなく、さらに切除断端および剥離面における癌浸潤もなく、n-number より大または同等の場合を根治度 A(cur A)とする。P₀ であっても p(+)(細胞学的あるいは組織学的に腹膜播種性転移があることが確認された場合)根治度 B(cur B)に入れる。

リンパ節郭清の程度による大腸切除の分類

大腸切除術をリンパ節郭清の程度(dissection=D)により次の 4 種に分類する。

D0: 第一群のリンパ切郭清を行わないか、またはその郭清の不完全な大腸切除術、あるいは単に主腫瘍のみを切除したもの

D1: 第 1 群リンパ節のみの郭清を伴う大腸切除を行ったもの

D2: 第 1 群および第 2 群リンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの

D3: 第 1 群、第 2 群および第 3 群のリンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの

切除断端における癌浸潤の有無の判定

OW: 近位(口側)断端

AW: 遠位(肛門側)断端

EW: 垂直(剥離)断端

表 8: 手術の肉眼的根治度判定。

根治度	手術内容					
	M	P	H	D;N(+)	EW	OW,AW
根治度 A	M(-)	P0	H0	$D \geq N$	(-)	(-)
根治度 B	M(+) 切除遺残なし	P1,2 切除遺残なし	H1,2 切除遺残なし	D<N で遺残なし	(+) でも遺残なし	(+) でも遺残なし
根治度 C	M(+) 切除遺残あり	P(+) 切除遺残あり	H(+) 切除遺残あり	D<N で遺残あり	(+) でも遺残あり	(+) でも遺残あり

4.2.4. TNM 分類と大腸癌取り扱い規約第 6 版の対応関係

TNM 分類と大腸癌取り扱い規約第 6 版の対応関係を以下に示す。

pTis=m

pT1=sm

pT2=mp

pT3=a1, a2, ss

pT4=ai, si, se

pN0=n(-)

pN1=n1(+) and/or n2(+) and/or n3(+)で転移個数が 1~3 個

pN2=n1(+) and/or n2(+) and/or n3(+)で転移個数が 4 個以上

M0=H0 and P0 and M(-)

M1= H1~3 or P(+) or M(+)

TNM JSCCR

stage 0=stage 0

stage I=stage I

stage II=stage II or stage IIIa(ai/siN0)

stage III=stage IIIa (N1) or stage IIIb (N2 or N3)

stage IV=stage IV

4.3. 直腸癌手術法の分類

本プロトコールで用いられる手術法を以下のように分類する。

mesorectal excision (ME)

直視下に鋭的に(主に電気メスを用いて)mesorectumを全周性に完全に切除する方法。正確にmesorectum沿いの切除が行われるため、骨盤自律神経系の損傷はほとんどない。郭清範囲は図 2 の LD1 に相当する。

total mesorectal excision (TME)

上記 ME と同じ方法で mesorectum を全切除する術式。Rb 上部、Ra や Rs の癌に対して本術式を用いると、mesorectum のなくなった直腸筋層が長く残され、虚血に陥り、縫合不全が高率に発生する。Heald が最初に報告した方法であるが、縫合不全率が高いため、Heald 自身も行わなくなっている。ただし、Rb 下部の直腸癌に対し上記の ME を行おうとすると、TME になる。この場合は、残存直腸壁の虚血の問題はなく、縫合不全は起こらない。

骨盤自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清(自律神経温存 D3 郭清)

上記の ME の後に、自律神経を温存しつつ(テーピングするとよい)、273, 272, 282, 262 番リンパ節を完全に郭清(切除)する。骨盤内自律神経系は直腸枝以外完全に温存する。郭清範囲は図 2 の LD3 までに相当する。