

図 2: 直腸癌に対するリンパ節郭清範囲の分類。⁷

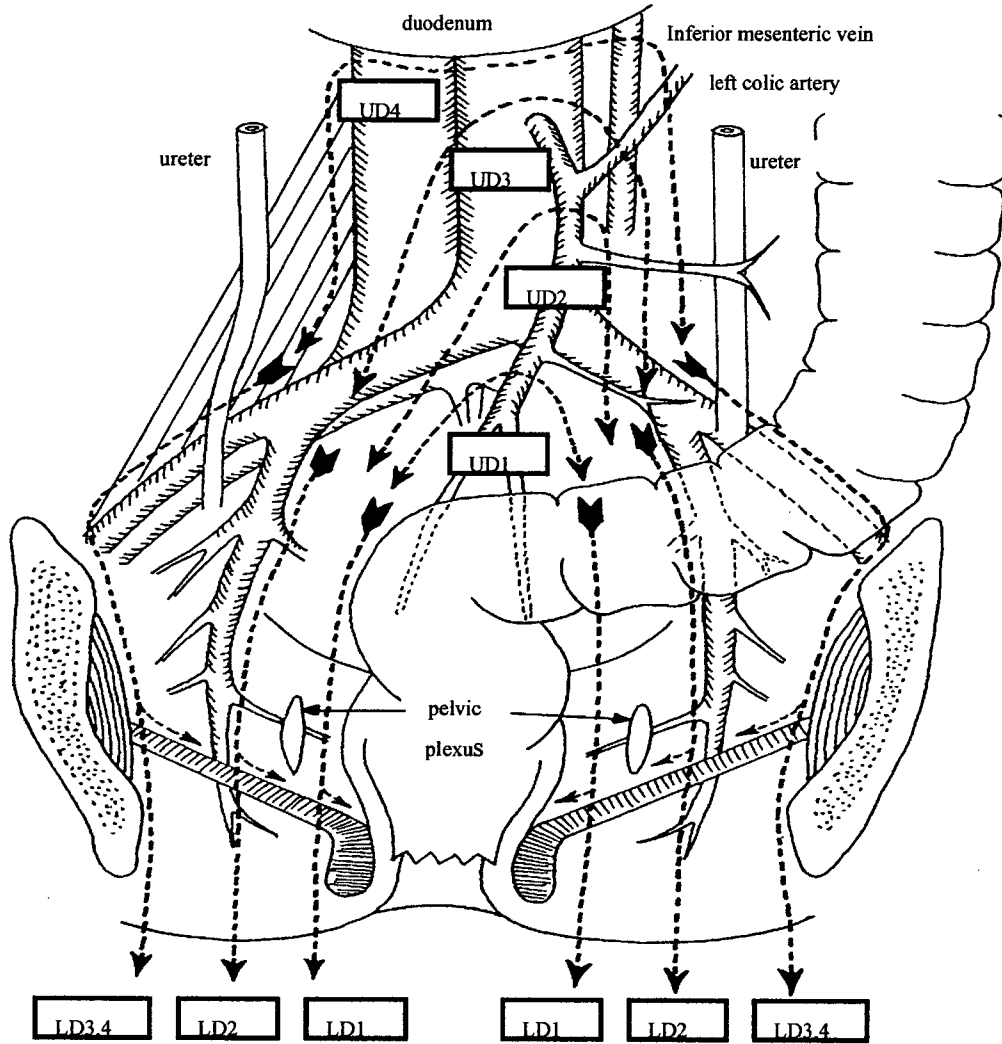
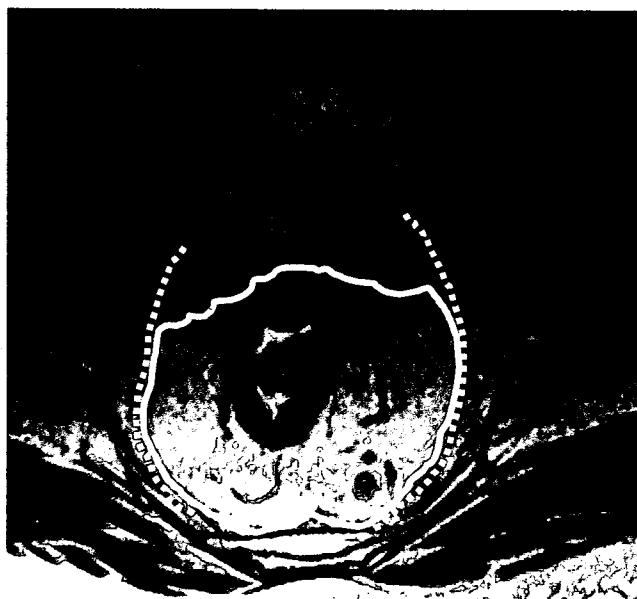
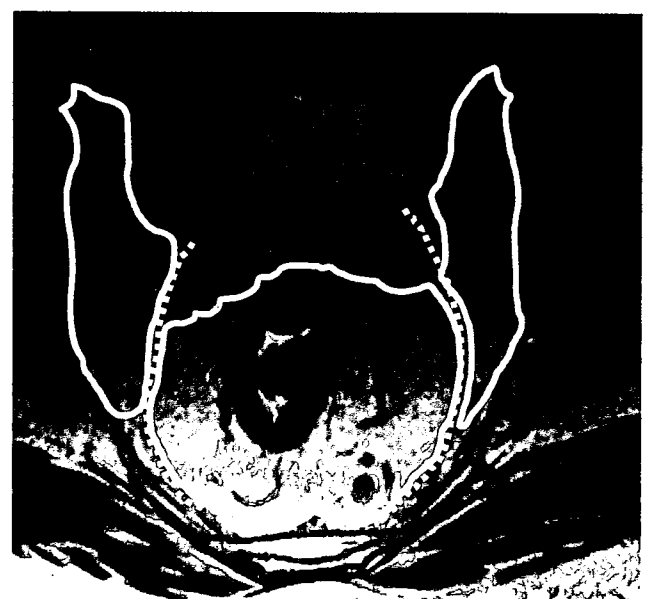


図 3. mesorectal excision (ME), 骨盤自律神経温存 D3(自律神経温存 D3 郭清), 骨盤自律神経非温存 D3 の比較. 男性の精嚢レベルの MRI 横断像. 実線が切除範囲. 破線は骨盤自律神経の位置.



ME



自律神経温存D3郭清

5. 患者選択規準

手術を開始し、mesorectal excision (ME) 終了後、電話による術中登録を行う。以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当していない患者を登録適格例とする。

臨床病期分類は TNM 分類第 5 版 (UICC 1997 年版)、根治度分類は大腸癌取扱い規約第 6 版に従う。

5.1. 適格規準(組み入れ規準)

術前の確認項目

- 1) 直腸原発腫瘍の生検にて、組織学的に直腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)が証明されている。
- 2) 術前所見で臨床病期がⅡ期またはⅢ期(anyT, N0-N2, M0)である。
注) 壁深達度は、経直腸超音波または MRI による結果と、直腸指診の結果から総合的に評価する。リンパ節転移については、slice 幅 5mm 以下の術前 CT または MRI の結果で評価する。CT は可能な限りヘリカル CT を行う。
- 3) 術前画像診断・触診所見で、以下のすべてを満たす。
 - i) 腫瘍の主占居部位が Rs, Ra, Rb, P のいずれかである。
 - ii) 腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。
 - iii) slice 幅 5mm 以下の術前 CT または MRI で mesorectum の外に転移の疑われる短径 10mm 以上の腫大結節がない。
 - iv) slice 幅 5mm 以下の術前 CT または MRI で mesorectum 外の臓器への直接浸潤がない。
- 4) 大腸内視鏡検査または注腸二重造影検査において多発癌を認めない。ただし、内視鏡的切除術により治癒と判断される carcinoma in situ または粘膜内癌相当の病変は多発癌としない。
- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 6) PS(ECOG): 0, 1 のいずれかである。
- 7) 他のがん種に対する治療も含めて、化学療法、直腸切除術(ただし局所切除を除く)、骨盤リンパ節郭清、骨盤放射線照射のいずれの既往もない。
- 8) 下記の検査所見を総て満たす。(登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 2 週間前の同一曜日可)
 - i) 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ii) 血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dl}$
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

術中の確認項目

- 10) mesorectal excision (ME) が終了している。
- 11) 術中視触診所見で、以下のすべてを満たす
 - i) 腫瘍の主占居部位が Rs, Ra, Rb, P のいずれかである。
 - ii) 腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。
- 12) ME 終了後の術中視触診所見より mesorectal excision (ME) のみにて肉眼的根治度 A (Cur A) の切除が可能であると推定される。すなわち以下のすべてを認めない。
 - i) 遠隔他臓器転移
 - ii) 腹膜播種性転移
 - iii) mesorectum の外にリンパ節転移を疑わせる硬く腫大した結節
 - iv) 直腸切断断端で、口側・肛門側・剥離面切除断端に肉眼的な癌浸潤

5.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複癌(同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない)。
- 2) 妊娠中・妊娠の可能性ある・授乳中の女性。
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。

- 5) 6ヶ月以内の心筋梗塞の既往もしくは不安定狭心症を有している。
- 6) 高度肺気腫、肺線維症を有している。
- 7) その他、担当医が本試験の登録が不相当と判断した症例である。

6. 登録・割付

6.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が適格規準のうち術前確認項目をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し手術を開始する。mesorectal excision (ME)が終了した後に適格規準の術中確認項目をすべて満たすことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡する。データセンターで適格性が確認された後に登録番号が発行され、登録番号の通知をもって登録とする。登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。

6.2. 登録に際しての注意事項

- ・ 神経温存 D3 郭清開始後の登録は例外なく許容されない。
- ・ 登録を行った後、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに FAX 送付する。
- ・ 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ・ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ・ 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

藤田 伸

国立がんセンター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(藤田[内線: 2284, PHS: 7089])

FAX: 03-3542-3815

E-mail: 藤田: sfujita@ncc.go.jp

6.3. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群は術中にデータセンターでランダムに割りつけられる。ランダム割り付けに際しては、①施設、②術中所見でのリンパ節転移の有無(N0/N1～2)、③性(男/女)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1. プロトコール治療

進行下部直腸癌の手術療法として、A群:ME+自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清術(以下、神経温存D3郭清群)とB群:mesorectal excision 単独(以下、ME単独群)をランダム化比較する。

術後病理所見にて p-stage III (TNM 分類)と判断された患者に対しては、術後補助化学療法として 5-FU+I-LV 療法を行う。

7.2. プロトコール治療中止・完了規準

手術療法完了の定義。

- ・「ME単独群」ではMEが完了し、術後に病理診断が判明した時点で手術療法完了とする。
- ・「神経温存D3郭清群」ではME後に自律神経温存D3郭清が完了し、術後に病理診断が判明した時点で、手術療法完了とする。

7.2.1. プロトコール治療完了の定義

- ・ p-stage I および II (TNM 分類)の患者に於いては、手術療法完了の場合にプロトコール治療完了とする。
- ・ p-stage III (TNM 分類)の患者に於いては手術療法完了後、3コースの術後補助化学療法が終了した場合にプロトコール治療完了とする。
- ・ p-stage I あるいは II の場合は術後病理診断判明日を、p-stage III の場合は最終コースの day56 をプロトコール治療終了日とする。

7.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- ① 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断
 - i) 術後病理診断にて組織学的根治度 A (CurA) が達成されなかった場合。
 - ii) 術後補助化学療法中に再発が認められた場合。
- ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - i) 術後補助化学療法開始規準を満たさず、術後 9 週間以内に術後補助化学療法が開始できなかった場合。
 - ii) 投与可能条件を満たさず投与予定日より 15 日以内に投与できなかった場合
 - iii) 減量規準により-1 レベルに減量後、更に減量が必要となった場合。
 - iv) Grade4 の非血液毒性が認められた場合
(非血液毒性:NCI-CTC ver2.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - v) 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が、プロトコール治療中止が必要と判断した場合
- ③ 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。
- ④ 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
本人や家人の転居等、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- ⑤ プロトコール治療中の死亡
他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- ⑥ その他、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール中止日は⑤の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.3. 手術療法(「神経温存 D3 郭清」・「ME 単独」)

7.3.1. 共通部分(登録前)

開腹にて mesorectal excision (ME)²⁴を行う。

- ・ 腫瘍下縁から肛門側 4 cm 以上の mesorectum を全周にわたり完全に切除する。
 - ・ 腫瘍下縁から肛門管上縁までの距離が 4 cm 未満の場合には、mesorectum に関しては total mesorectal excision (TME)とする。
 - ・ mesorectum の切除は直視下の鋭的切除とし、用手鈍的剥離を行ってはならない。
 - ・ 腹膜外で mesorectum を越えた切除を行ってはならない。
- ・ 腸管は腫瘍下縁から 2 cm 以上切除する。ただし、腫瘍下縁から肛門管上縁までの距離が 2 cm 未満の場合には、肛門側腸管の切除は 1 cm まででもよい。
- ・ 骨盤内自律神経系(両側腰内臓神経、上下腹神経叢、両側下腹神経、両側骨盤神経叢、両側神経血管束)は完全に温存する。
- ・ 上方リンパ節郭清は D3 まで行う。すなわち、251、252、253 番のリンパ節郭清を行う。下腸間膜動脈は原則として根部近傍で結紮切離する。しかし、再建結腸に血流障害のおそれがある場合には、左結腸動脈を温存してもよい。

7.3.2. A 群:神経温存 D3 郭清群

「神経温存 D3 郭清群」に割り付けられた場合、自律神経温存 D3 郭清を追加する。

- ・ 骨盤内自律神経系を完全に温存しつつ、両側の D3 リンパ節郭清を行う。
 - ・ 神経を損傷しない範囲で 273、272、262、282 番リンパ節の郭清を以下のように行う。
 - ・ リンパ節・リンパ管・脂肪組織の動静脈・神経・骨盤壁からの剥離は、電気メス・鉗等で鋭的に行う。
- ・ 神経温存 D3 郭清完了後に、切除範囲判定のための写真撮影を行う。撮影部位は「7.3.4 リンパ節郭清終了後の写真撮影」に従い、最低 11 枚撮影する。リンパ節郭清範囲および自律神経温存 D3 郭清後の術中写真を図 5 に示す。
- ・ 写真撮影終了後、術者が最適と判断する外科的再建術式を行い手術を終了する。

各リンパ節の郭清範囲を以下のように規定する。

①273 番リンパ節

総腸骨動静脈の腹側面および内側面(尾側面)を露出するように完全に郭清する。背側面および外側面(頭側面)の郭清程度は術者の判断に任せる。

②272 番リンパ節

内腸骨動静脈の腹側面、内側面、および外側面を露出するように郭清する。背側面は露出しなくてよい。内腸骨動静脈からの分枝は、閉鎖動静脈を除いて、原則として温存する。

③262 番リンパ節

内腸骨動静脈内側面および腹側面の剥離を尾側に進め、下膀胱動静脈の腹側面および内側面を露出するように郭清する。その過程で、中直腸動静脈根部が現れたら、これらを根部で結紮切離する。郭清の外側縁は下膀胱動静脈内側縁とする。同内側縁は骨盤神経叢外側縁とする。同腹側縁は下膀胱動静脈と骨盤神経叢の密接する部分とする。同尾側縁は下膀胱動静脈と骨盤神経叢の密接する部分とする。郭清にあたっては骨盤神経叢を損傷しないように注意する。

④282 番リンパ節

郭清の頭側縁は内外腸骨動静脈分岐部とし、同分岐部を露出するように郭清する。

郭清の外側縁は外腸骨動静脈の内側面および骨盤壁とする。郭清の腹側縁は膀胱および骨盤壁とする。郭清の背側縁は内腸骨動静脈およびその分枝、および仙骨神経叢、骨盤壁、の腹側面とする。郭清の内側縁は内腸骨動静脈およびその分枝の外側面とする。これらの内側面・腹側面・背側面・内側面を露出するように郭清する。閉鎖神経は露出し温存する。閉鎖動静脈は閉鎖リンパ節とともに切除する。

なお、自律神経温存 D3 郭清中に転移陽性と疑われるリンパ節を認めるときには、同側の自律神経を切除し側方郭清を徹底する。さらに可能であれば、同側の内腸骨血管合併切除を行う。

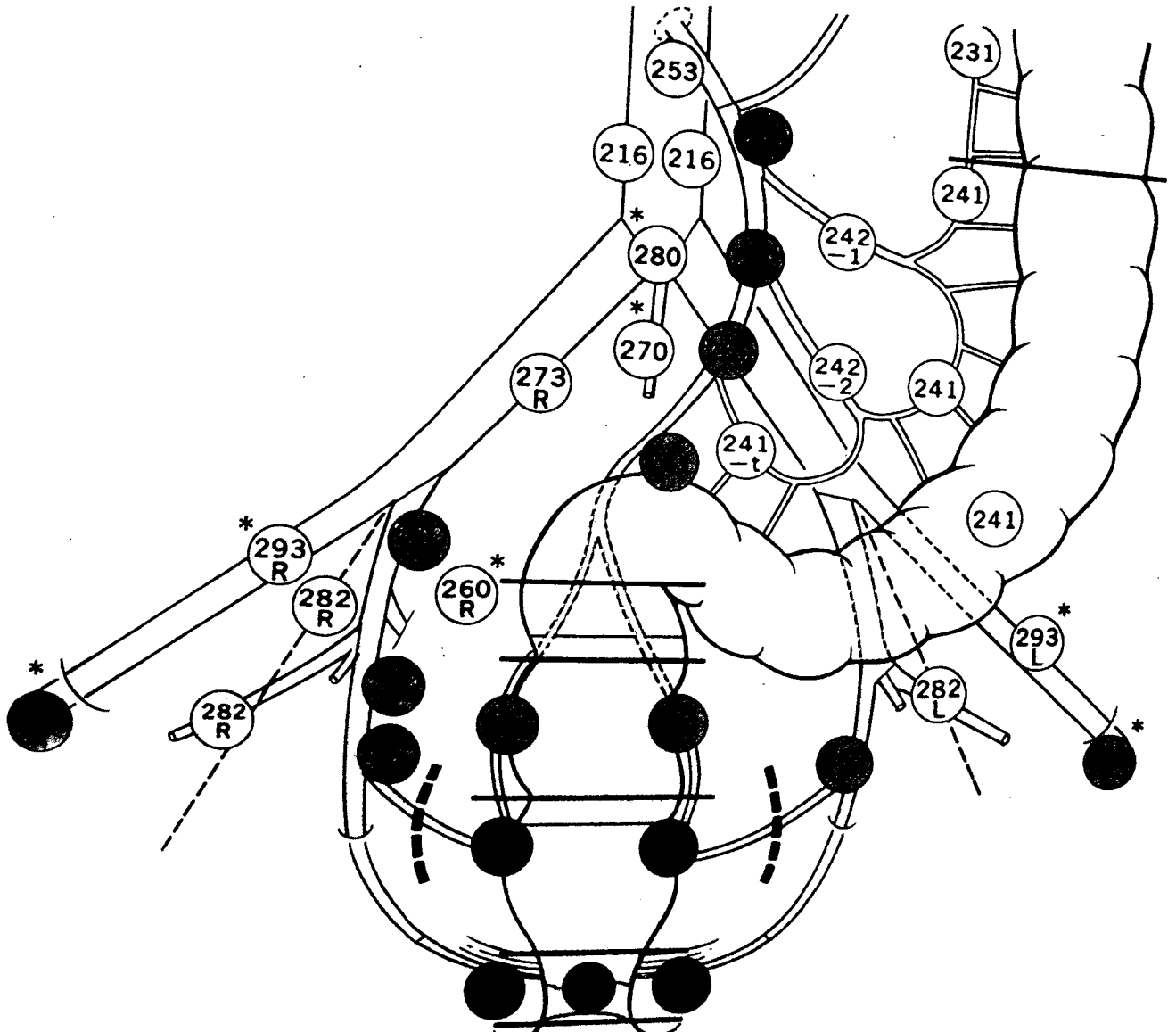
⑤293、280 番リンパ節

④に示すように外腸骨動静脈の内側面(尾側面)は露出し、完全に郭清する。外腸骨動静脈の外側面(頭側面)の郭清程度については術者の判断に任せる。280 番リンパ節の郭清程度については術者の判断に任せる。

7.3.3. B群:ME 単独群

ME 単独群に割り付けられた場合、外科的切除術は終了しているため、切除範囲判定のための写真撮影を行う。撮影部位は「7.3.4リンパ節郭清終了後の写真撮影」に従い、最低5枚撮影する。写真撮影後、術者が最適と判断する外科的再建術式を行い、手術を終了する。

図 4:リンパ節の図示



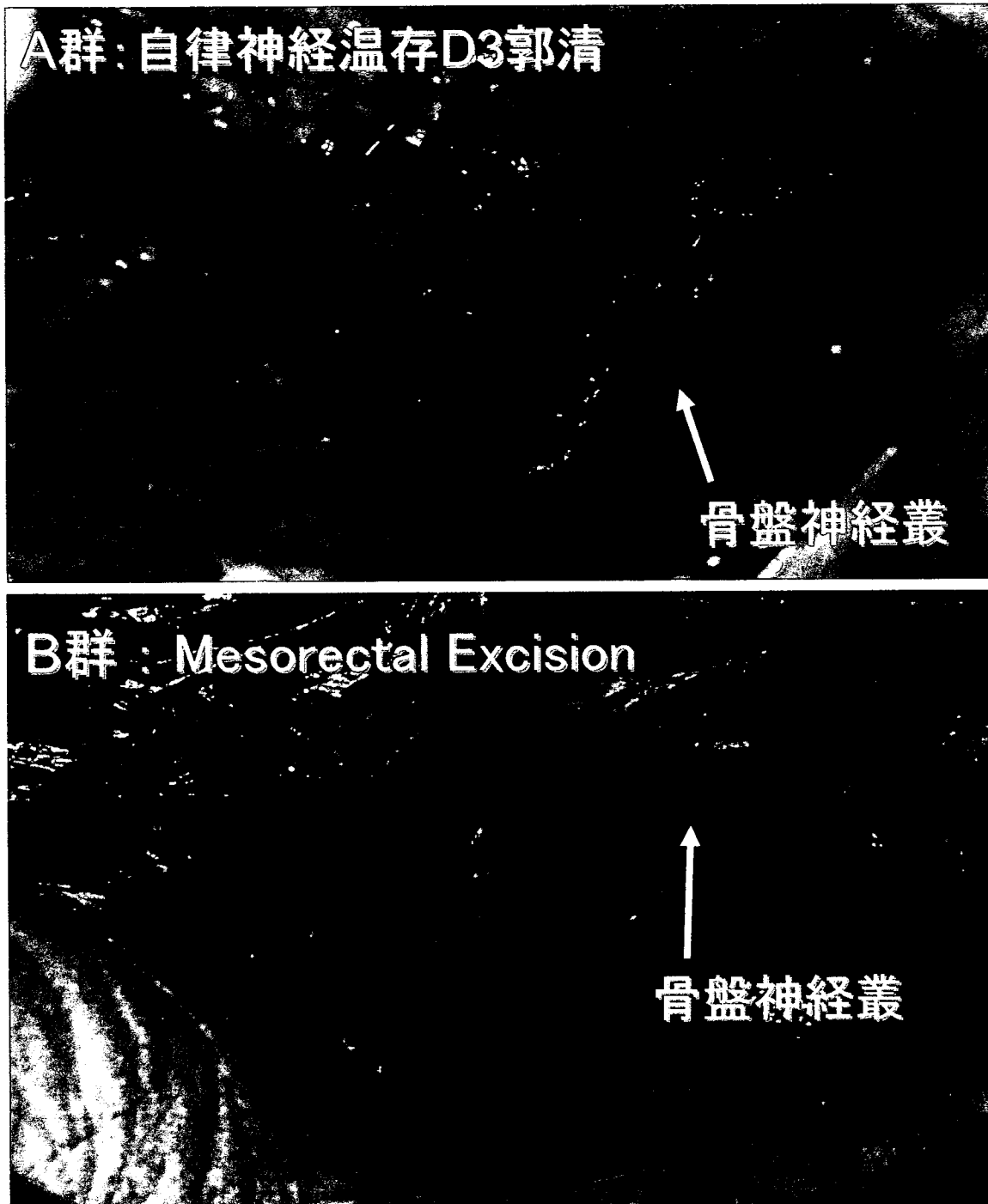
	腸管傍リンパ節	中間リンパ節	主リンパ節
下腸間膜動脈系			
S 状結腸動脈			
第1	241-1(結腸壁在リンパ節)(結腸傍リンパ節)	242-1(第1S 状結腸リンパ節)	253(下腸間膜根リンパ節)
第2	241-2(結腸壁在リンパ節)(結腸傍リンパ節)	242-2(第2S 状結腸リンパ節)	
最下 S 状結腸動脈	241-t(結腸壁在リンパ節)(結腸傍リンパ節)	252(下腸間膜幹リンパ節)	
上直腸動脈	251(直腸傍リンパ節)		
腸骨動脈系			
中直腸動脈	251(直腸傍リンパ節)	262(R・L)(中直腸根リンパ節)	
内腸骨動脈		272(R・L)(内腸骨リンパ節)	
総腸骨動脈			273(R・L)(総腸骨リンパ節)
閉鎖動脈			282(R・L)(閉鎖リンパ節)

下直腸動脈

271(R・L)(下直腸リンパ節)

表 9:リンパ節の番号表示

図 5: 自律神経温存 D3 郭清(上)と mesorectal excision(下)の術中写真。



7.3.4. 手術の妥当性の中央判定の為の写真撮影

割付けられた術式が正確に行われていることを中央判定にて確認するために、術野および切除標本の写真撮影を行う。

撮影は通常の(フィルムを使う)カメラもしくはデジタルカメラで行う。ポラロイドカメラは不可とする。

1) 撮影時期

術野

A 群(神経温存 D3 郭清群): 神経温存 D3 郭清終了後、外科的再建術前。

B 群(ME 単独群): 登録後、外科的再建術前。

切除標本

A・B 群共通: 腫瘍切除後、検体処理前

2) 撮影部位(撮影枚数)

A・B 群共通:

術野

① 下腸間膜根部から内外腸骨動脈分岐部までの範囲を腹側から撮影し、上方郭清の程度を記録する。(最低 1 枚)

② 左・右両側の内外腸骨動脈分岐部から挙筋上腔までの範囲を撮影し、左右の自律神経の温存程度と右側方骨盤リンパ節郭清の程度を記録する。(最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚)

切除標本

③ 原発巣を含む腸管を、摘出されたままの形で、前方および後方から記録する。(最低、前方・後方 1 枚ずつ合計 2 枚)

A 群のみ追加:

術野

④ 臓器を圧排していない状態で、左右両側の自律神経の温存程度と内腸骨血管内側の郭清状態を記録する。(最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚)

⑤ 自律神経と内腸骨血管腹側分枝を内側に圧排し左右の閉鎖腔内の様子を記録する。(最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚)

切除標本

⑥ 側方郭清によって得られたリンパ節を、可能な限りリンパ節番号毎に分離して前方より記録する。(最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚)

合計撮影枚数(最低枚数)は A 群:11 枚 B 群:5 枚となる。

A 群での写真撮影の際には、主要血管(外腸骨動静脈、臍動脈索)、尿管、神経(下腹神経)にテーピングを行う。

B 群での写真撮影の際には神経などのテーピングは行わない。

図 6 に自律神経温存 D3 郭清後の、図 7 に ME 後の必要撮影部位を示す。

術野については、実際の術野の写真で示す。切除標本は模式図を用いた。⑥のリンパ節塊については写真で示す。

3) 写真の裏の記載項目

それぞれの写真の裏に以下の項目を記載する。例) ②・右側、症例番号〇〇番、A 群 (図 8 参照)

- ・ 症例登録番号: カルテ番号・イニシャルなど、個人が特定出来る情報は記載しない。
- ・ 撮影部位: 上記の①～⑥の番号+左・右側(①・③の場合は左右は不要)
- ・ 割当て群: A 群、B 群のどちらか。

例) 写真の裏の場合: 「症例番号〇〇番、A 群、②右」

ファイル名の場合: 「No〇〇_A_2R.jpg」

4) 写真の送付

撮影した術中写真は各部位につき2部ずつ手札版またはそれとほぼ同じ大きさにプリントし、1枚はカルテに保存し、もう1枚を手術終了後2週間以内に研究事務局に郵送にて送付する。
なお、デジタルカメラで撮影した場合には、出来る限りデジタルファイルも送付するのが望ましい。
その際には、画像ファイルは上記3)に従ってファイル名を設定してメディア(CD-Rなどの記憶媒体)に保存し、写真と共に送付する。画像ファイルを送付した場合も、プリントアウトした写真をカルテに保存するか、撮影を行った事をカルテに記載する。

送付先: 藤田 伸

国立がんセンター中央病院 大腸外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内線: 2284, PHS: 7089)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: sfujita@ncc.go.jp

5) 写真が送付されて来なかった場合の対応

研究事務局は、登録後2週間が経過しても写真が郵送されてこない場合は、参加施設に電話連絡し実際に写真が撮影されたかどうかの問い合わせを行う。

電話連絡先は以下の通り。

- ・施設 CRC がいる施設: CRC
- ・施設 CRC がない施設: 担当医

研究事務局は、電話連絡において写真が撮影されているが、郵送していなかった場合、担当医またはCRCに対して、すみやかに写真を郵送することを依頼する。

研究事務局は、電話連絡において写真が撮影されていないことが確認された場合には、その患者に関して「手術の妥当性に関する中央判定」が不可能となったことを担当医またはCRCに通知する。

図6 A群: 神経温存後の必要撮影部位。

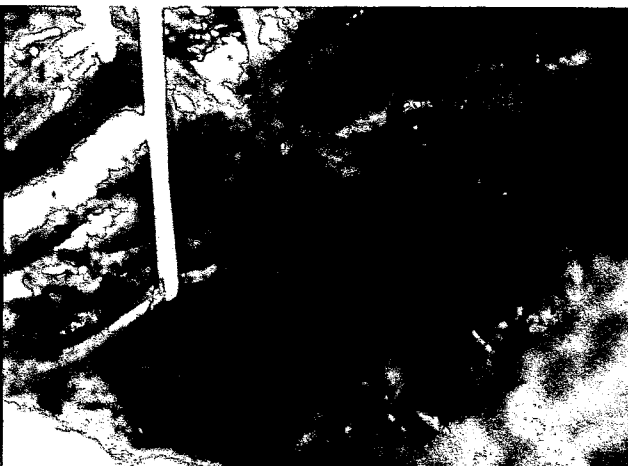
①上方郭清の程度(1枚)



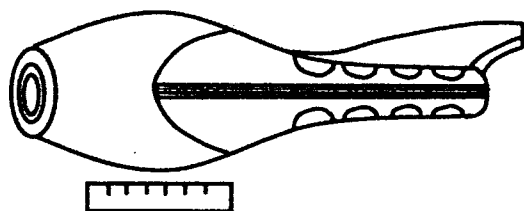
②自律神経の温存程度: 右(1枚)



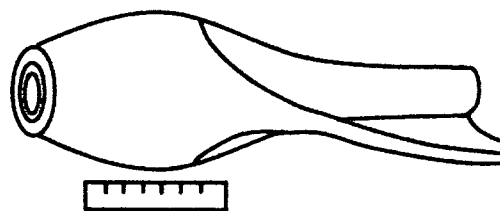
②自律神経の温存程度: 左(1枚)



③原発巣: 前方(1枚)



③原発巣: 後方(1枚)



④内腸骨血管内側の郭清程度:右(1枚)



④内腸骨血管内側の郭清程度:左(1枚)



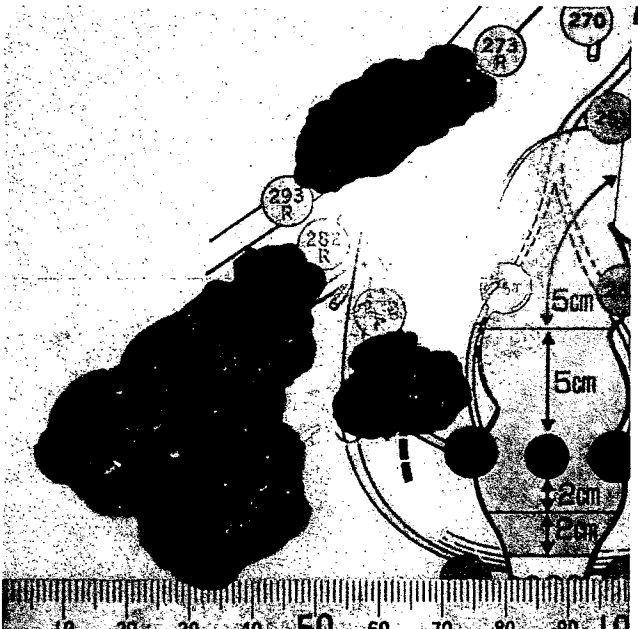
⑤閉鎖腔内:右(1枚)



⑤閉鎖腔内:左(1枚)



⑥側方郭清によって得られたリンパ節(右)



⑥側方郭清によって得られたリンパ節(左)

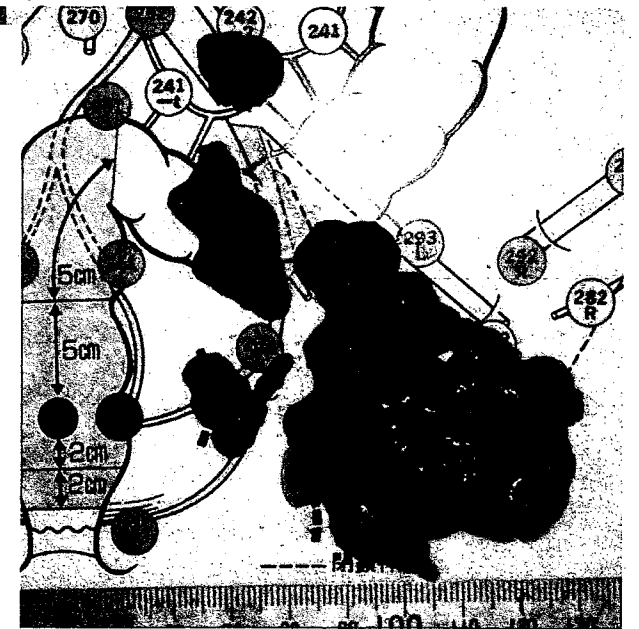


図7 ME後の必要撮影部位。

①上方郭清の程度(1枚)



②自律神経の温存程度:右(1枚)

②自律神経の温存程度:左(1枚)



③原発巣:A群と同じなので省略。

図8 写真の裏の記載項目

②・右側、症例番号〇〇番、A群

7.3.5. 外科的再建術式および閉腹までのその他の処置について

「A群：神経温存D3群」では神経温存D3郭清終了後、「B群：ME単独群」では登録後に外科的再建術を行う。同一施設における外科的再建術の術式は、各施設の方針に基づき両群間にて同じ外科的再建術を行う。すなわち、肛門括約筋温存術を行うか直腸切断術を行うかは、腫瘍の深達度および肛門縁からの距離等により決定する。ハルトマン手術を行うか否かは患者の全身状態および腸管の状態等に基づき決定する。

また、以下の処置を行う場合も、同一施設においては、施設の方針に基づき両群間で同じ方法を用いる。

- ・ 吻合を行う際に、腫瘍下縁を clamp した後 clamp より尾側の腸管の洗浄を行う場合。洗浄液の種類・量、洗浄の方法、吻合に要する各種術式の選択。
- ・ 術中に spillage が起こった時に、汚染された術野を洗浄する場合。洗浄液の種類・量、洗浄の方法など。
- ・ 外科的再建術後に腹腔内洗浄を行う場合。洗浄液の種類・量、洗浄の方法など。
- ・ 閉腹前にドレーンを挿入する場合。挿入するドレーンの種類、数、挿入経路、先端の位置など。
- ・ 閉腹を行う場合。用いる糸の種類、数、縫合法、創の消毒法など。

7.3.6. 手術療法の治療変更規準

以下のいずれかの場合、以下のようにプロトコール治療を変更する。

A群のみ

- ① 術中の合併症(出血、ショック、全身状態の悪化、等)のため側方骨盤リンパ節郭清(側方D3郭清)の遂行が不可能になった場合、まず、合併症の治療(止血、輸血、ショックの治療、全身状態の改善、等)を行い、その後可能であれば側方骨盤リンパ節郭清を続行する。合併症がコントロールされても、同側の側方骨盤リンパ節郭清の続行が不可能であれば、対側のみ行う。両側とも不可能であれば、必要な処置(外科的再建術、等)を行い手術終了する。
上記の理由により側方骨盤リンパ節郭清が施行されなくてもプロトコール治療中止とはしない。
- ② 側方骨盤リンパ節郭清中に転移陽性と疑われるリンパ節を認めたときには、同側の自律神経を切除し側方郭清を徹底する。さらに可能であれば同側の内腸骨血管合併切除を行い、プロトコール治療中止とはしない。
- ①②いずれの場合でも、プロトコール治療に従い、術後病理所見にて p-stage II であれば手術療法完了時点でプロトコール治療完了とし、p-stage III であれば術後補助化学療法を行う。

7.3.7. 手術療法の治療変更に関する相談

手術療法の治療変更に関する問い合わせ先:

研究事務局: 藤田 伸

国立がんセンター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (藤田[内線: 2284, PHS: 7089])

FAX: 03-3542-3815

E-mail: sfujita@ncc.go.jp

7.3.8. 周術期管理について

同一施設においては、施設の所定の方法に従い、両群間で同じ周術期管理を行う。

周術期管理: 術前腸内清掃の時期・方法・使用薬剤、感染予防のための抗生剤の使用時期・使用方法・使用薬剤、術後の鎮痛剤の使用時期・方法、周術期の輸液・栄養管理、創の管理方法、ドレーンの管理方法、術後の食事再開の時期・方法、等。

7.4. 術後補助化学療法

切除標本の病理組織学的検索の結果 pathological stage III (TNM 分類)、すなわち、リンパ節転移陽性と診断された場合、術後補助化学療法開始規準を満たす事を確認し、5-FU+I-LV 療法を開始する。

5-FU+I-LV 療法

手術後、9 週間以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを 8 週 1 コースとして 3 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
5FU	500 mg/m ²	bolus iv	day1, 8, 15, 22, 29, 36
I-LV	250 mg/m ²	2hr div	day1, 8, 15, 22, 29, 36

- 1) 術後補助化学療法開始前 1 週間以内の最新の体重を用いて、担当医自身が投与量の計算を行う。
- 2) 体表面積から計算された投与量は、5FU は 50 mg (1 ml) 単位で切り捨て、I-LV は 25 mg 単位で切り捨てる。
- 3) 術後補助化学療法開始後の体重変動による投与量の補正は行わない。
- 4) I-LV 250mg/m²を 2 時間点滴静脈内投与し、I-LV 点滴開始 1 時間後に 5-FU 500mg/m²を静脈内投与する。
- 5) 5-FU の投与方法については、以下のいずれかの方法を施設毎に選択する。
 - ・ i) 短時間急速静注: 5-FU 原液を注射器に入れ、側管から急速注射する
 - ・ ii) 短時間点滴: 生食 50ml に規定量の 5-FU を混じる。全開で滴下し 10 分以内に投与終了する

7.4.1. 術後補助化学療法開始規準

以下のすべてを満たすことを確認し、術後 9 週間以内(手術日を day 0 として起算し、day 63 当日まで)に術後補助化学療法を開始する。

術後 9 週間以内に投与を開始できなかった場合はプロトコール治療中止とする。

- 1) 術後の病理組織学検査の結果、p-stage III である。
- 2) 術後補助化学療法開始投与日の Performance status: ECOG が 0, 1 のいずれか。
- 3) 以下のすべてをみたく(術後補助化学療法開始日前 14 日以内の最新の検査値。投与開始日の 2 週間前の同一曜日は可)。
 - i) 白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$
 - ii) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - iii) T.Bil $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$
 - iv) GOT $\leq 100 \text{ IU/l}$
 - v) GPT $\leq 100 \text{ IU/l}$
 - vi) Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- 4) 以下の合併症を有さない。
 - i) インスリン治療中、もしくはコントロール不良の糖尿病。
 - ii) コントロール不良の高血圧症。
 - iii) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫。
- 5) GOT, GPT, T.Bil, 便秘、脱毛を除く非血液毒性がすべて grade 1 以下。

7.4.2. 補助化学療法変更規準

以下、変更規準に関しては次の用語を用いる

延期: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

① 用量レベル

用量レベル	薬剤	用量
全量	5FU	500 mg/m ²
	I-LV	250 mg/m ²
-1レベル	5FU	400 mg/m ²
	I-LV	250 mg/m ²

*註:-1レベルを最小用量とし、これより減量を必要とする場合にはプロトコール治療中止とする。

② 投与可能・延期規定

各コースの各投与日までに(第1コースの初回投与日を除く)投与可能条件のすべてを満たすことを確認し薬剤の投与を行う。前コースのすべての投与にて減量・延期がなくスケジュール通りに投与が可能であった場合には、次回コースより投与可能条件の確認を2週間毎としても良い。ただし、減量・延期が行われた場合には次の投与から投与可能条件の確認を各投与日毎(1週間毎)とする。

投与可能条件を満たさない場合は、投与可能条件をすべて満たすまで薬剤の投与を延期する。

投与予定日より15日以内に投与できない場合はプロトコール治療中止とする(第1コースの初回投与日は除く)。

投与可能条件:

- 1) 投与予定日もしくは、投与予定日前3日以内の最新の検査値で、以下の条件をすべて満たす。
ただし、前回の投与可能条件の確認で減量・延期がなくスケジュール通りに投与が可能であった場合には外来日当日に生化学検査の結果が出ない場合でも、当日のWBC、PLTおよび前回のGOT、GPT、T.Bil値に基づいて担当医が投与の可否を判断してもよい
 - i) WBC \geq 3,000/mm³
 - ii) PLT \geq 100,000/mm³
 - iii) GOT \leq 100IU/l
 - iv) GPT \leq 100IU/l
 - v) T.Bil \leq 2.0mg/dl
- 2) 投与予定日にGOT、GPT、T.Bil、便秘、脱毛を除く非血液毒性がすべてgrade 1以下である。
- 3) 前コースの6回目投与日より第2、3コース開始日(day 1)までに、21日以上経過している。
- 4) 担当医が投与可能と判断する。(投与困難と判断した場合は、理由についてCRFに記載する。)

③ 減量規定

各コース内のどの時点においても、以下のいずれかに該当した場合、投与可能条件をすべて満たすまで回復した後、-1レベルに減量して薬剤を投与する。-1レベルに減量した後は、毒性が回復しても再増量は行わない。

-1レベルの投与で、更に減量が必要となった場合はプロトコール治療を中止とする。

- 1) WBC $<$ 1,000/mm³ がみられた場合
- 2) PLT $<$ 25,000/mm³ がみられた場合
- 3) Grade 3の非血液毒性がみられた場合
(Grade 4の非血液毒性が見られた場合はプロトコール治療中止)
- 4) 投与可能条件を満たさず投与を延期した期間が9日以上・15日以内の場合

7.4.3. 化学療法の治療変更に関する相談

治療変更規準に関する問い合わせ先

補助化学療法研究事務局: 島田安博、濱口哲弥

国立がんセンター中央病院 消化器内科

TEL: 03-3542-2511、(PHS: 島田 7056、濱口 7375)

FAX: 03-3542-3587

7.5. 併用療法・支持療法

7.5.1. 手術療法

併用療法・支持療法については規定せず各施設の規準に基づき行うが、患者の全身状態及び腸管の状態などに基づき決定し、郭清術式の違いによって決定してはならない。

7.5.2. 化学療法

推奨される併用療法・支持療法

・重篤な下痢に対して止痢剤及び輸液を適宜使用し症状の重篤化を防止するよう努める。

許容される併用療法・支持療法

- ① 悪心・嘔吐に対して、5HT₃拮抗剤、Dexamethasone (デカドロンにて 8mg) などの予防投与。
- ② 好中球減少時の発熱に対する対処
 - 1) 好中球減少時(好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$)に 38°C以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
 - 2) 比較的高度の好中球減少時(好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
 - 3) 好中球数(特に好中球数 $\leq 100/\text{mm}^3$ かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
 - 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
 - 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より3~5日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
 - 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

- ③ G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球 1000 / mm^3 未満で発熱(原則として 38 度以上)が見られた時点 ・好中球 500 / mm^3 が観察された時点 ・前コースで好中球 1000 / mm^3 未満で発熱(原則として 38 度以上)が見られた場合や、好中球 500 / mm^3 が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1000 / mm^3 未満が観察された時点
使用量 使用法	ファルグラスチム: 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下注、または 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈投与 ナルトグラスチム: 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与 レノグラスチム: 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球が最低値を示す時期を経過後 5000 / mm^3 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が 2000 / mm^3 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

許容されない併用療法・支持療法

5-FU および T-LV 以外の抗癌剤、BRM (: biological response modifier) 療法 {免疫賦活療法、モノクローナル抗体など}、放射線治療は併用しない。

7.6. 後治療

プロトコール治療完了後は、再発を認めるまで無治療で観察する。

プロトコール治療中止後の治療、および完了後に再発した場合の以降の治療は規定しない。

8. 予期される有害反応

8.1. 有害事象／有害反応の評価

有害事象／有害反応の評価には NCI-CTC ver2.0 日本語訳 JCOG 版－第 2 版⁷⁾ および術中・術後合併症規準 JCOG 版を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0～4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「grade 5」とすることとなっているが、本試験の記録用紙への記録においては「grade 5」とせず、「grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において grade 5 とするかどうかが決定される)

「9.2.術中・術後の評価項目」、「9.3.術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の発現日を記載する。それ以外の有害事象については grade3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と grade およびその grade の発現日を記載する。

記録用紙に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。薬剤別の予期される薬物有害反応については「3.薬剤情報」参照。

8.2.1. 手術療法により予期される有害反応・手術合併症

下線部は重篤な有害事象となり得る

1) 術中合併症

血栓症/塞栓症(深部静脈血栓、肺塞栓)、心臓虚血/梗塞、上室性不整脈、心室性不整脈、中枢神経系脳血管系虚血、全身症状(発熱)、出血*(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、神経学(神経障害)、肺(低酸素血症)、泌尿器(膀胱・尿管損傷、尿管閉塞)

*本試験では、手術にて予期される出血量は 500ml までとし、これを超える場合は grade1 以上と判定する。

2) 術後早期合併症

血栓症/塞栓症(深部静脈血栓、肺塞栓)、心臓虚血/梗塞、上室性不整脈、心室性不整脈、中枢神経系脳血管系虚血、全身症状(発熱)、皮膚(創傷－感染性、創傷－非感染性)、消化管系(食欲不振、腹水、大腸炎、便秘、脱水、下痢、腸管癒、直腸癒、肛門癒、イレウス、悪心、嘔吐)、出血(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、感染(カテーテル感染、発熱性好中球減少、好中球減少を伴わない感染)、リンパ管系(浮腫)、神経学(錯乱、不眠症、気分変動、神経障害)、疼痛(腹痛、筋痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛)、肺(低酸素血症)、泌尿器(尿管閉塞、頻尿、残尿・尿閉)、性機能(勃起障害、性欲低下)、骨盤内膿瘍、縫合不全、吻合部狭窄

3) 術後晚期合併症

消化管系(便秘、下痢、腸管癒、直腸癒、肛門癒、イレウス)、皮膚(創傷－感染性、創傷－非感染性)、リンパ管系(浮腫)、神経学(神経障害)、泌尿器(頻尿、残尿・尿閉)、性機能(勃起障害、性欲低下)、吻合部狭窄、骨盤内膿瘍

8.2.2. 術後補助化学療法によって予期される有害反応

- ・消化器毒性：口内炎、食道咽頭炎、下痢、食欲不振、悪心、消化管出血、嘔吐
- ・骨髄抑制：白血球減少、血小板減少、貧血
- ・皮膚：皮膚の色素沈着、爪の変化、脱毛、皮膚炎
- ・神経毒性：小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調)、見当識障害、錯乱、多幸感、頭痛、調和運動と平衡性の不良、感覚異常、嗅覚・味覚障害など
- ・眼の異常(刺激、乾燥、流涙、視覚変化、羞明、眼振)
- ・衰弱、疲労感
- ・鼻血
- ・血栓静脈炎

・狭心症、心筋虚血

日本で行われた進行性胃癌および大腸癌に対する5FU+I-LVの第Ⅱ相試験³⁾では、副作用総出現率が88.4%であり、主な副作用は下痢(47.6%)、食欲不振(47.6%)、悪心・嘔吐(46.1%)、白血球減少(60.7%)、血色素減少(40.5%)、総蛋白低下(14.5%)であった。なお、重大な副作用として、激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄抑制、白質脳症、重篤な口内炎、手足症候群、劇症肝炎などの重篤な肝障害が報告されている。

以下に、本プロトコール同様の投与方法で行われた NSABP C-04 での有害反応データを掲載する。

Hematological			Non-hematological		
Leukopenia	n=403		Diarrehea	n=406	
Any	58	14	Any	271	67
Grade 3/4	1	<1	Severe	86	21
Neutropenia			Stomatitis/mucositis		
Any	52	13	Any	97	24
Grade 3/4	3	1	Severe	6	1
Febrile neutropenia	n=406		Nausea/vomiting		
No	406	100	Any	67	67
Yes	0	0	Severe	13	13
Thrombocytopenia			Fever and infection in the same course		
Any	84	21	Any	95	95
Grade 3/4	0	0	Severe	5	3
Anemia			Hand-foot syndrome		
Any	333	83	Any	7	2
Grade 3/4	13	3	Severe	0	0

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前評価項目(全登録例)

9.1.1. 登録前の評価項目

患者背景、理学的所見

- 1) 病歴
- 2) 理学的所見
- 3) 全身状態:PS(ECOG)、身長、体重
- 4) 国際勃起機能スコア(IIEF5)⁷²(付表)(男性患者のみ)

臨床血液検査:登録前2週間(14日)以内

- 1) 末梢血算:RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画
- 2) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP、LDH、ALP、FBS(空腹時血糖)
- 3) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
- 4) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性

心電図、呼吸機能検査:登録前8週間(56日)以内

- 1) 12誘導心電図
- 2) 呼吸機能検査

腫瘍の評価

遠隔転移の評価

- 1) 「胸部・腹部 CT」または「胸部 X 線+腹部 CT」
注)なるべく胸部も CT で行うのが望ましい。CT は可能な限りヘリカル CT を用いる。

領域リンパ節転移の評価

- 2) 骨盤 CT(スライス幅 5 mm 以下)または MRI(スライス幅 5 mm 以下)^{*1}
注)CT は可能な限りヘリカル CT を用いる。

壁深達度の評価

- 3) 直腸診
- 4) 経直腸超音波検査または MRI(スライス幅 5 mm 以下)^{*1}

腫瘍下縁の位置の評価

- 5) 注腸二重造影検査または MRI 矢状断像(スライス幅 5 mm 以下)^{*1}

確定診断のための検査

- 6) 直腸原発腫瘍の生検:以下のいずれかの方法で行う
大腸内視鏡、直腸鏡、直視下

大腸内多発癌の検索

- 7) 注腸二重造影検査または大腸内視鏡検査
注)完全閉塞の場合は行わなくとも良い

術中の確認事項

- 8) 術中腹腔内の視触診所見での、腫瘍局在部位、臨床病期、mesorectum 外の転移・浸潤の有無

*1: 1 回の MRI 撮影ですべての部位を撮影しても良い。