

2007 21061A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の確立に関する研究

(H19-がん臨床—一般-021)

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 森谷 亘皓

平成20 (2008) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の確立に関する研究

森谷 宣皓 --- 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 8

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 14

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の確立に関する研究

主任研究者 森谷亘皓 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部

研究要旨 Stage III大腸がんに対する術後補助化学療法の臨床的有用性の検証を目的として、5FU+アイソボリン（静注群）対 UFT+ロイコボリン（経口群）の無作為化比較試験である JCOG0205MF の症例登録を平成 15 年 2 月 17 日より開始した。平成 18 年 11 月 9 日に 1,101 例の症例登録が完了した。現在、定期的な追跡調査を実施し、評価項目に関する情報を適正に収集し、国内における術後補助療法の確立を目指したい。予備的な無再発生存割合や生存期間は、極めて良好である。

分担研究者の氏名・所属機関名及び職名：
佐藤敏彦・山形県立中央病院 手術部副部長、
齋藤典男・国立がんセンター東病院 手術部長、
滝口伸浩・千葉県がんセンター 消化器外科主任医長、
赤池 信・神奈川県立がんセンター 消化器外科部長、
瀧井康公・新潟県立がんセンター新潟病院 外科部長、
石井正之・静岡県立静岡がんセンター 大腸外科医長、
加藤知行・愛知県がんセンター中央病院 院長、
大植雅之・大阪府立成人病センター 消化器外科副部長、
加藤健志・箕面市立病院 外科副部長、
岡村 修・独立行政法人労働者健康福祉機構 関西労災病院 外科副部長、
島田安博・国立がんセンター中央病院 第一領域外来部胃科医長、
以上、11名。

A. 研究目的

大腸がんは急激に罹患数が増加し、死亡数においても急激に上昇し、女性のがん死亡原因の第一位となっている。大腸がんに対する標準治療は外科切除であるが、切除

標本においてリンパ節転移を有する Stage IIIでは、再発により5年生存割合は約70%と報告されている。これに対して、術後に抗がん剤治療を追加することにより再発率を低下させ、治療成績を向上させる試みが行われてきた。国内では、その利便性から経口抗がん剤が汎用されてきたが、その臨床的意義は未確定である。このため、Stage III大腸がんに対する標準的術後補助療法を確立することを目的として、国際的標準治療 5FU+アイソボリン静注併用群 対 試験治療 UFT/ロイコボリン（LV）経口併用群の無作為化比較試験を実施した。静注療法の術後補助療法としての安全性、実施可能性を含めた臨床的妥当性を確認するとともに、経口抗がん剤による治療法が臨床的に同等の有用性を示すかを非劣性デザインにて検証する。本研究過程において国内における研究者主導の大腸がん臨床試験グループを組織化し、重要な臨床的仮説に回答するための臨床試験を継続的に実施できるよう環境整備を行う。なお、本研究班は平成13年度厚生労働科学研究費補助金による「21世紀型医療開拓推進事業」および平成14年度、15年度厚生労働科学研究費補助金「効果的

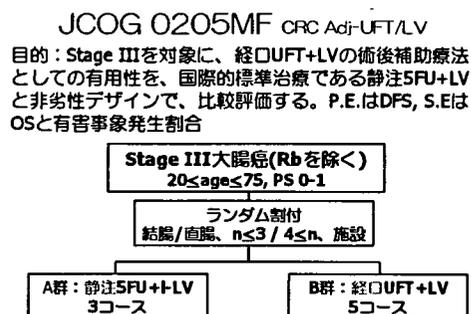
医療技術の確立推進臨床研究事業」、平成16年度、17年度、18年度、19年度は「がん臨床研究事業」の継続研究である。症例登録、データ管理については厚生労働省がん研究助成金指定研究4（11指-4、14指-4、17指-5）「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」との共同研究である。

B. 研究方法

本研究班の研究計画書である JCOG0205-MF「Stage IIIの治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての5-FU+1-LV 静注併用療法とUFT+LV 錠経口併用療法とのランダム化第Ⅲ相比較臨床試験」に従い、臨床試験を実施した。StageⅢ大腸がん術後患者を対象とし、リンパ節転移数（3個以下/4個以上）、腫瘍占拠部位（結腸/直腸）、施設の3因子で前層別を行い、静注群または経口群の2治療法にランダム割付を行う。Disease-free survivalを主評価項目、Overall survivalと有害事象発生割合を副評価項目として、以下のいずれの抗がん剤治療群を約6ヶ月間実施する。5FU+アイソボリン(1-LV)静注併用療法：5FU 500mg/m²、アイソボリン 250mg/m²を週1回、6週連続、2週休薬を1コースとして、3コース繰り返す。UFT+ロイコボリン(LV)錠経口併用療法：UFT 300mg/m²/日、ロイコボリン 75mg/日 分3、28日間内服、7日間休薬を1コースとして、5コース繰り返す。6ヶ月間の治療期間の後、定期的な経過観察・検査を実施し、再発を画像診断にて確認する。また抗がん剤治療実施中は、理学所見、自他覚症状、CBC、生化学検査などを実施し、安全性について観察する。予定登録症例数は、1,100例である。最近5年間の手術症例数や治療成績を参考にして11協力施設もあわせて参加施設44施設で実施した。

（倫理面への配慮）

説明同意文書を作成し、JCOG臨床試験審査委員会と各研究参加施設の倫理審査委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。



C. 研究結果

JCOG0205MFの研究計画書は、平成15年1月10日にJCOG臨床試験審査委員会より承認され、2月17日より症例登録を開始することができた。さらに、本研究で無償提供薬剤であったロイコボリン錠が保険承認されたことを受けて、平成15年10月27日にプロトコル改訂が承認された。参加施設数は試験開始当初34施設であったが、平成15年9月6日のJCOG運営委員会にて新規参加施設13施設が承認され、最終的には44施設の参加である。なお、平成17年10月17日の第一回中間解析（予定登録数の半数が得られた2005年度前期モニタリングにて、試験継続の可否を検討）にて登録継続が承認された。平成20年3月1日の第二回中間解析（全登録症例の抗がん剤治療が完了し、最初のモニタリングレポートが報告された時点）でも、追跡を継続することが推奨された。

症例登録進捗状況は、極めて順調であり、平成18年11月9日に予定症例数1,101例の症例登録を完遂した。症例登録期間は3年9ヶ月であり、予定の3年を9ヶ月延長

して登録を終えた。登録開始4年間の登録数は、平成14年度14例、15年度251例、16年度328例、17年度330例、18年度178例であった。年平均287例、月平均24例であり、大規模試験としては十分な症例集積実績を示した。

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

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

月別症例登録数は、平成16年度は月平均27例となり毎月20例以上を維持し、9月には月間39例を記録した。平成17年度は月平均27例、30例以上登録は4ヶ月、最大は月間41例であった。平成18年度は11月までであるが平均22例の症例登録を維持した。平成19年度は、抗がん剤治療の継続と、追跡調査(有害事象、再発、二次癌など)を継続し、モニタリングレポートとしてデータセンターにより集計、作成された。

平成20年2月29日にモニタリングレポートにて報告された試験成績を以下に示す。

1) 追跡調査におけるCRF回収情況

47施設、1051枚の追跡調査依頼が実施され、督促を行った施設数は11施設、210例であったが、最終的に調査票が回収が出来なかった施設は4施設、7例であった。2008年2月29日モニタリングレポート解析時には、2例のみCRFが未回収であった。

2) 適格性の検討を要する例: 13例(検討により4例は適格)

内訳は病理所見未確定1例、腫瘍占拠部位Rb 3例、根治度B 2例、治療前WBC低値 1例、子宮癌既往/化学療法既往 1例、原発部位虫垂 1例であった。適格と判断された4例は、登録後治療前CTで多発性肝転移が確認された例、口側結腸の検査が出来ておらず、上行結腸癌が発見された例、根治度がCからAに変更された例、0404試験との重複登録が判明した例である。

3) 登録例1,101例の背景因子:

男性54%、年齢61歳、PS 0 95%、結腸癌67%、LN転移個数3個以下(N1) 73%、部位はC+A 23%、S状結腸31%、Rs+Ra 33%、D3郭清 76%、組織型は高分化34%、中分化58%、組織学的深達度ss 56%、se 23%であった。

O205MF 背景因子1 (登録症例1,101例)					
	A群(550)	B群(551)	LN郭清度	A群	B群
性	295	255	D2	121	146
男性	61	61	D3 76%	428	403
年齢(中央値)	519	522			
PS 0					
部位			組織型		
結腸癌 67%	368	368	高分化腺癌	194	181
直腸癌	182	183	中分化腺癌	317	322
LN転移個数			低分化腺癌	24	27
3個以下 73%	399	401	粘液癌	12	17
4個以上	152	150	印環細胞癌	2	4
主占居部位	N=549	N=551	組織学的深達度		
C	47	47	sm	29	40
A	78	79	mp	58	59
T	45	38	ss	303	314
D	36	27	se	137	120
S	161	177	si	21	18
Rs	113	103			
Ra	67	79			
Rb	1	0			

2007年度追跡モニタリングレポート2008/2/29発表

組織学的LN転移 n1(+) 75%、n2(+) 22%であり、転移陽性個数中央値は両群とも2個であった。組織学的根治度A 99.7%、組織学的病期IIIa 75%であった。

プロトコール治療の完遂率は78%と高く、治療中止理由で有害事象および有害事象に

伴う患者拒否は 15%であり、治療完遂上、有害事象による影響は許容範囲ないと考えられた。

0205MF 背景因子2 (2008/1/31までに登録された登録症例1,100例)			
組織学的LNM移行	A群	B群	治療経過要約(N=1,101)
n1(+)	409	415	治療中・CRF未回収
n2(+)	126	121	治療終了または中止
n3(+)	13	15	
n4(+)	1	0	終了または中止の理由
LNM転移性回帰			治療完了
中央値	2	2	原病の増悪
最小-最大	1-19	1-37	薬剤副作用による中止
組織学的根治度			有害事象による患者拒否
A	548	550	有害事象と関連のない患者拒否
B	1	1	その他
C	0	0	
組織学的病期			治療完遂率:78%
IIIa	409	415	有害事象関連の治療中止:15%
IIIb	139	136	
IV	1	0	

2007年登録症モニタリングレポート2008/2/29より

4) 主な有害事象

Grade 3/4 の頻度を両群まとめて示す。血液毒性では好中球減少 5%、GOT 2.8%、GPT 4.1%以外は 1%以下であった。GOT/GPT 上昇は従来の報告や予想よりも高い頻度であり、1 コース終了後に発生し、自覚症状はほとんどなく、総ビリルビン上昇もない状況で、検査値異常として確認される例が多い。多くの場合、治療中止により自然軽快する。術後補助療法であり、肝機能障害で患者の全身状態に影響しないような注意が必要である。また、UFT 単独療法での有害事象としては報告頻度は少なく、UFT/LV 錠での特異的な有害事象である可能性も考慮される。非血液毒性 (Grade 3/4) では食欲不振 3.9%、下痢 9.1%、悪心 3.0%、嘔吐 1.3%であり、感染は 0.5%以下であった。下痢、食欲低下などの消化器症状が本治療法での注意すべき有害事象である。

なお、術後補助療法では予後が長いことから二次癌の発生に関して検討する必要がある。いままでに報告された 31 例の報告が行われており、癌腫は大腸癌、乳癌、カルチノイド、胃癌、肺癌、膀胱癌、甲状腺癌、膀胱癌、AML、悪性リンパ腫、喉頭癌、卵巣癌、舌癌である。大腸癌は 14 件で最も多い。発見時期は 2 例以外が全て投与終了後経過観察中である。3%の発見頻度であり、予想

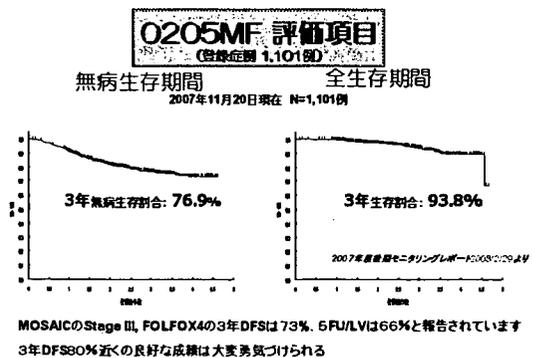
よりも高い頻度であったが、経過観察を定期的実施することで頻度が高くなった可能性がある。抗がん剤治療との明らかな因果関係は現時点では不明である。

0205MF 有害事象 (2008/1/31までに登録された登録症例1,083例)			
血液毒性 N=1077		非血液毒性 N=1081	
	%Grade3/4		%Grade3/4
白血球	0.7	発熱	0
ヘモグロビン	0.9	手足皮膚反応	0.7
血小板	0.2	食欲不振	3.9
好中球	5.0	下痢	9.1
総ビリルビン	0.6	悪心	3.0
ALP	0.2	口内炎/咽頭炎	0.6
GOT	2.8	嘔吐	1.3
GPT	4.1	発熱性好中球減少	0.1
Cr	0	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	0.2
		好中球減少を伴わない感染	0.4
		神経障害-運動性	0.1

治療関連死亡: 0例
治療期間中および最終治療日から30日以内の死亡: 0例
2007年登録症モニタリングレポート2008/2/29より

5) 無病生存割合、全生存割合:

2007年11月20日現在の登録1,101例の成績を示す。無病生存割合は3年76.9%、4年73.2%、全生存割合は3年93.8%、4年89.3%であった。これらの数字は、追跡期間がまだ十分ではないものの、海外試験と比較しても優れた成績である。海外でのFOLFOX4による術後補助療法であるMOSAIC試験の成績(3年DFS73%)とほぼ同様であり、国内大腸癌手術と経口抗がん剤による術後補助療法により、海外での標準治療と同等の成績が実現できる可能性を示したことになる。Key Drugであるオキサリプラチンを転移、再発時まで温存出来ることは治療戦略全体を計画する上でも大きな利点となり、国内の大腸癌患者にとって重要な情報となる。



6) JCOG0205 の総括 (2008/2/29 時点)

本研究は、経口抗がん剤による大腸癌術後

補助療法の臨床評価を目的として多施設共同研究を開始した。当初はLV錠の未承認問題、静注抗がん剤の外来投与問題、有害事象への対応など多くの問題点を抱えて開始されたが、研究者の熱意と患者さんの協力により、予定登録期間を少し延期するだけで症例登録を完遂することが出来た。本研究により、術後補助療法の国内医療現場における実施可能性が確認され、且つ国際的な標準治療において海外に匹敵する治療成績を再現することがほぼ検証できた。

0205MF 総括

1. JCOG大腸がん外科グループの最初のRCTとして症例集積を完了し、経過観察中である
2. 年間300例以上の登録実績が得られた。地域がん拠点病院、全がん協施設からの登録が多く、がん治療の均てん化に貢献している
3. 治療完遂率は78%と良好であり、有害事象関連での中止は15%で acceptable である
4. 有害事象は、許容範囲で血液毒性は静注群に、肝機能障害は経口群に多い傾向があった。治療関連死はなく、安全に投与が実施できた
5. 3年DFS で76.9%、OS 93.8%と良好であり、最終結果が期待される

7) 次期臨床試験の検討

2006年11月に0205試験の症例登録完了を受けて、グループ内で次期試験のデザインについて検討を重ねた。対象をStage III全体か、IIIaとIIIbに分けるか。試験治療にオキサリプラチン併用を考慮するか。が大きな論点であった。また、0205試験の成績との継続性、および試験成績発表時の術後補助療法の治療方針の推定などが議論された。

また、ジェネリック医薬品の導入により静注用LVが30%薬価が安くなり、経口LV錠を使用した治療法と比べるとほぼ半額になることが判明した。経口抗がん剤の新しい薬剤としてS-1やカペシタビンが利用可能となったが、これらの薬価と比較してもUFT/LVは2倍以上となった。大腸癌患者数の激増、それに伴い術後補助療法患者の増加、さらには医療現場の対応可能性を考慮すると、医療コスト、外来治療を基本とし

た術後補助療法を継続評価することが重要であると結論された。

抗癌剤の薬価比較

薬剤名	1回投与量(mg/m ²)	6ヶ月治療期間の薬価
5FU/7-イネブリン(ワズ)	500/250 x18	800/400として計算 46,884/回 x18 = 84.4万
5FU/LV(ビ.リ.チ.チ)	500/250 x18	33,352/回 x18 = 60.0万
UFT/LV	300mg/m ² /day 75mg/day 28days q5W 分3 5cap+3錠/日	1,541/日 x28 x 5 = 21.6万 6,914/日 x28 x 5 = 96.8万 計:118万(約2倍の費用)
Capecitabine	2500mg/m ² /day 14days q3W 分2 14錠/日	4,793/日 x14 x8 = 53.7万
TS-1	80mg/m ² /day 28days q6W 分2 6cap/日	4,229/日 x28 x4 = 47.4万

5FUが活性物質、治療効果に大きな差はなく、急増する大腸がんでは、医薬品代の大きな差は治療選択の重要な条件となる

以上の数回の検討の結果、次期試験コンセプトとして下記のCAPS試験がグループ内コンセンサスとして了承された。

Post 0205 決定コンセプト

- 対象病期：Stage III
- 評価項目：3年DFS; OS,安全性
- 2 arm RCT, Non Inferiority design
- Capecitabine (対照群)
 - 2500mg/m²/day x14日内服/3週、x8コース(6ヶ月)
- S-1 (試験群)
 - 80-120mg/day x28日内服/6週、x4コース(6ヶ月)
- 予定症例数：1,400例 3年症例集積
- 5FU/LV = Cape < S-1を期待
- 2008年開始予定

経口抗がん剤の最善の選択を検討する非劣性試験であるが、月間40例以上の症例集積を目指し、3年以内に1,400例を目標として実施予定である。現在プロトコル案を作成している。

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見ており、再発高危険群であるリンパ節転移性症例の再発抑制に確実な治療法を確立することは極めて重要な臨床課題である。従来国内では、経口抗がん剤が経験的に使用され、不適切な低用量投与や、2年間という長期間内服が根拠無く実施されていた。少なくともエビデンスレベル1といえる無作為化比較試験で検証された科学的事実ない。このため、国際的に確立された術後補助療法の標準的治療法を適切に実施できる

ようにするとともに、経口抗がん剤による治療法も静注療法と臨床的に劣ることがない事実 (Disease-free survival で劣らない) を確認する必要がある。本研究班では、この臨床課題に対する回答を得るために JCOG0205MF を実施し、登録を完了した。

症例登録開始 3 年 9 ヶ月で予定症例数の登録を完遂できたことは特記すべきであり、本研究参加者の熱意を実感できるものである。症例調査票や追跡調査の提出も極めてよく遵守されており、質の高い臨床試験が行われている。

最近、海外 NSABP C-06 試験、MOSAIC 試験、NSABP C-07 試験などの新たな臨床試験成績が報告された。しかし、優れた手術成績を持つ我が国での術後補助化学療法の評価は極めて重要である。同じく中間解析結果が報告された国内 NSAS-CC での直腸癌における UFT 単独療法が手術単独群と比較して有意に DFS や OS で優れたという結果は、本研究と同様に国内臨床試験の推進を大いに後押しする成績と考える。実際 0205 試験のモニタリングレポートでの DFS や OS の数値も海外試験成績に劣らない優れた成績が報告されたことも支持する成績であり、最終結果が待たれる。

さらに、国内臨床環境において、9 割の大腸癌患者が外科医により抗がん剤治療を受けている現状がある。本研究班は外科医を中心として腫瘍内科医との協調により臨床試験を安全に実施し、標準治療を広めている。このことは癌治療の均てん化の視点からも極めて重要なことと考える。

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

E. 結論

国内における大腸がん術後補助療法の標準治療確立を目指して多施設共同臨床試験 JCOG0205MF を実施し、予定症例数 1,101 例の登録を完遂した。現在追跡調査を継続している。また、次期術後補助療法の比較試験として CAPS 試験のプロトコール作成を開始した。

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akasu T, Yamaguchi T, Fujimoto Y, Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y. Abdominal sacral resection for posterior pelvic recurrence of recatal carcinoma: analyses of prognostic factors and recurrence patterns. *Ann Surg Oncol* 2007;14:74-83

2) Uehara K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. Clinicopathological significance of fibrous tissue around the fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Br J Surg* 2007;94(12):1530-1535

3) Uehara K, Nakanishi Y, Shimoda T, Taniguchi H, Akasu T, Moriya Y. Clinicopathological significance of microscopic abscess formation at the invasive margin of advanced low rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94:239-243

4) Uehara M, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y, Morisue A. Isolated right external iliac lymph node recurrence from a primary cecum carcinoma: Report of a case. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(3):230-232

5) Nakajima T, Saito Y, Matsuda T, Hoshino T, Yamamoto S, Moriya Y, Saito

D. Minute depressed-type submucosal invasive cancer; 5mm in diameter with intermediate lymph-node metastasis. Report of a Case. Dis Colon Rectum 2007;50(5):677-68

6) Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Impact of Upward Lymph Node Dissection on Survival Rates in Advanced Lower Rectal Carcinoma. Dig Surg 2007;24(5):375-381

7) Fujita S, Saito N, Yamada T, Takii Y, Kondo K, Ohue M, Ikeda E, Moriya Y. Randomized, Multicenter Trial of Antibiotic Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. Archives of Surgery, 142:657-661

8) Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Quantification of CD10 mRNA in colorectal cancer and relationship between mRNA expression and liver metastasis. Anticancer Res 2007;27:3307-3311

8) Terauchi T, Tateishi U, Maeda T, Kanou D, Daisaki H, Moriya Y, Moriyama N, Kakizoe T.: A case of colon cancer detected by carbon-11 choline positron emission tomography/ computed tomography: An initial report. Jpn J Clin Oncol 2007;37:797-800

9) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Ishiguro S, Kobayashi Y, Moriya Y. Wound infection after elective laparoscopic surgery for colorectal carcinoma. Surg Endosc 2007;21: 2248-2252

10) Fujita S, Nakanishi Y, Taniguchi H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Shimoda T. Cancer invasion to Auerbach's plexus is an important prognostic factor in patients with pT3-pT4 colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2007;50:1860-1866

11)古川洋一、吉田輝彦、中村祐輔、森谷亘皓. HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト -大腸癌研究会 HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト-. 家族性腫瘍

2007;7:2-7

12)森谷亘皓. 大腸癌一標準手術手技の up to date-. 第 107 回日本外科学会定期学術集会、生涯教育コース Continuing 2007;70-74

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 研究成果の刊行物に関する一覧

別紙 4

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
小森康司、 平井孝、 金光幸秀、 <u>加藤知行</u>	大腸 a1、a2 癌の臨床病理学的検討－癌垂直浸潤の評価（第 64 回大腸癌研究会優秀発表賞）	杉原健一、 多田正大、 藤盛孝博、 五十嵐正広	大腸疾患 NOW	日本メディカルセンター	東京	2007	143-148
大植雅之、 能浦真吾	下部直腸癌に対する内肛門括約筋部分切除術	森武生	機能温存のための大腸外科治療	中山書店	東京	2007	135-136
<u>島田安博</u>	分子標的薬のエビデンスと有害事象	監修:武藤徹一郎 編集:杉原健一、島田安博 分子標的薬のエビデンスと有害事象	ガイドラインサポートブック。－大腸癌－	医薬ジャーナル社	東京	2007	124-133

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
Akasu T, Yamaguchi T, Fujimoto Y, Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, <u>Moriya Y</u>	Abdominal sacral resection for posterior pelvic recurrence of rectal carcinoma: analyses of prognostic factors and recurrence patterns	Ann Surg Oncol	14	74-83	2007
Uehara K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, <u>Moriya Y</u>	Clinicopathological significance of fibrous tissue around fixed recurrent rectal cancer in the pelvis	Br J Surg	94	1530-1535	2007
Uehara K, Nakanishi Y, Shimoda T, Taniguchi H, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Clinicopathological significance of microscopic abscess formation at the invasive margin of advanced low rectal cancer	Br J Surg	94	239-243	2007

Uehara M, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u> , Morisue A	Isolated right external iliac lymph node recurrence from a primary cecum carcinoma: Report of a case	Jpn J Clin Oncol	37	230-232	2007
Nakajima T, Saito Y, Matsuda T, Hoshino T, Yamamoto S, <u>Moriya Y</u> , Saito D	Minute depressed-type submucosal invasive cancer: 5mm in diameter with intermediate lymph-node metastasis. Report of a Case	Dis Colon Rectum	50	677-681	2007
Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Impact of upward lymph node dissection on survival rates in advanced lower rectal carcinoma	Dig Surg	24	375-381	2007
Fujita S, <u>Saito N</u> , Yamada T, <u>Takii Y</u> , Kondo K, <u>Ohue M</u> , Ikeda E, <u>Moriya Y</u>	Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery	Arch Surg	142	657-661	2007
Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Quantification of CD10 mRNA in colorectal cancer and relationship between mRNA expression and liver metastasis	Anticancer Res	27	3307-3311	2007
Terauchi T, Tateishi U, Maeda T, Kanou D, Daisaki H, <u>Moriya Y</u> , Moriyama N, Kakizoe T	A case of colon cancer detected by carbon-11 choline positron emission tomography/ computed tomography: An initial report	Jpn J Clin Oncol	37 (10)	797-800	2007
Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Ishiguro S, Kobayashi Y, <u>Moriya Y</u>	Wound infection after elective laparoscopic surgery for colorectal carcinoma	Surg Endosc	21	2248-2252	2007
Fujita S, Nakanishi Y, Taniguchi H, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u> , Shimoda T	Cancer invasion to Auerbach's plexus is an important prognostic factor in patients with pT3-pT4 colorectal cancer	Dis Colon Rectum	50	1860-1866	2007
古川洋一、吉田輝彦、中村祐輔、森谷亘皓	HNPCCの登録と遺伝子解析プロジェクトー大腸癌研究会 HNPCCの登録と遺伝子解析プロジェクトー	家族性腫瘍	7	2-7	2007
森谷亘皓	大腸癌ー標準手術手技の up to dateー	第107回日本外科学会定期学術集会、生涯教育コース Continuing		70-74	2007

		Education Cours			
Kobayashi A, Sugito M, Ito M, <u>Saito N</u>	Predictors of successful salvage surgery in local pelvic recurrences of rectosigmoid colon and rectal cancers	Surgery Today	37	853-859	2007
<u>Saito N</u> , Suzuki M, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Tanaka T, Kotaka M, Karaki H, Kobatake T, Tsunoda Y, Shiomi A, Yano M, Minagawa N, Nishizawa Y	Bladder-sparing extended resection for locally advanced rectal cancer involving the prostate and seminal vesicles	Surgery Today	37	845-852	2007
Seike K, Koda K, <u>Saito N</u> , Oda K, Kosugi C, Shimizu K, Miyazaki M	Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery	Int J Colorectal Dis	22	689-697	2007
Takahashi S, Nakai K, <u>Saito N</u> , Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Nishimura M, Yoshida J, Kino shita T	Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma	Jpn J Clin Oncol	37(3)	186-192	2007
Cho A, Asano T, Yamamoto H, Nagata M, <u>Takiguchi N</u> , Kainuma O, Soda H, Gunji H, Miyazaki A, Nojima H, Ikeda A, Matsumoto I, Ryu M, Makino H, Okazumi S	Laparoscopy-assisted hepatic lobectomy using hilar Glissonnean pedicle transaction	Surg Endosc	21	1466-1468	2007
早田浩明、船津宏之、 <u>滝口伸造</u> 、山本宏、永田松夫、貝沼修、趙明浩、郡司久、宮崎彰成、浅野武秀	CT colonography による大腸癌術前深達度評価	癌の臨床	53(6)	389-393	2007
Shiozawa M, <u>Akaike M</u> , Yamada R, Godai T, Yamamoto N, Saito H, Sugimasa Y, Takemiya S, Rino Y, Imada T	Clinicopathological features of skip metastasis in colorectal cancer	Hepato-Gastroenterology	54	81-84	2007
Shiozawa M, <u>Akaike M</u> , Yamada R, Godai T, Yamamoto N, Saito H,	Lateral lymph node dissection for lower rectal cancer	Hepato-Gastroenterology	54	1066-1070	2007

Sugimasa Y, Takemiya S, Rino Y, Imada T					
Yukawa N, Yoshikawa T, <u>Akaike M</u> , Sugimasa Y, Rino Y, Masuda M, Imada T	Impact of plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 on long-term survival in patients with colorectal cancer	Oncology	72	205-208	2007
土田知史、塩澤学、菅野伸洋、森永聡一郎、 <u>赤池信</u> 、杉政征夫、武宮省治、亀田陽一、利野靖、今田敏夫	大腸粘液癌の臨床病理学的検討	癌の臨床	53(8)	519-523	2007
塩澤学、土田知史、菅野伸洋、森永聡一郎、 <u>赤池信</u> 、杉政征夫	大腸癌における他臓器重複癌の検討	日本消化器外科学会誌	40(9)	1557-1564	2007
<u>赤池信</u> 、山本裕司、高橋誠、白石龍二、松川博史、牧野達郎、鈴木弘治、田村功、小澤幸弘、利野靖	進行再発大腸癌に対するCPT-11併用5FU/LV療法の検討	横浜医学	58	487-492	2007
最相晋輔、齊藤修治、吉田剛、 <u>石井正之</u> 、山口茂樹、森田浩文、前田敦行、古川敬芳	FDG-PET/CTにて大動脈周囲リンパ節偽陽性を示した進行・再発直腸癌の2切除例	日本消化器外科学会誌	40	683-688	2007
間浩之、山口茂樹、赤本伸太郎、富岡寛行、絹笠祐介、齊藤修治、 <u>石井正之</u> 、森田浩文	直腸癌術前の機械的腸管前処置の違いによる創感染・縫合不全の比較検討	日本大腸肛門病学会雑誌	60	385-391	2007
Shimizu Y, Yasui K, Sano T, Hirai T, Kanemitsu Y, Komori K, <u>Kato T</u>	Treatment strategy for synchronous metastases of colorectal cancer; is hepatic resection after an observation interval appropriate?	Langenbecks Arch Surg	392	535-538	2007
Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, Kodaira S, Yasutomi M, <u>Kato T</u> , Oba K, Nakazato H	An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur(UFT) in patients with curatively resected rectal cancer	Br J Cancer	96(8)	1170-1176	2007
<u>加藤知行</u>	大腸癌肝転移に対する手術療法	Focus on Oncology	7	2-4	2007
<u>加藤知行</u> 、平井孝、金光幸秀、小森康司	腹会陰式直腸切断術；出血させない手術操作について	手術	61(8)	1139-1145	2007

加藤知行、平井孝、清水泰博、金光幸秀、小森康司	肝転移を伴う stageIV大腸癌の治療方針	外科治療	96(6)	984-991	2007
Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Yasui M, Danno K, Fujie Y, Kitani K, Seki Y, Hata T, Shingai T, Takemasa I, Ikenaga M, Yamamoto H, <u>Ohue M</u> , Monden M	Total splenic vein thrombosis after laparoscopic splenectomy: a possible candidate for treatment	Am J Surg	193	21-25	2007
Korekane H, Shida K, Murata K, <u>Ohue M</u> , Sasaki Y, Imaoka S, Miyamoto Y	Evaluation of laser microdissection as a tool in cancer glycomic studies. Biochem Biophys Res Commun	Biochem Biophys Res Commun	352	579-586	2007
大植雅之、東山聖彦、尾田一之、能浦真吾、岡見次朗、前田純、矢野雅彦、児玉憲、石川治、今岡真義	肺転移を伴う Stage IV 大腸癌の治療方針	外科治療	96	992-998	2007
加藤健志	FOLFOX 療法最前線	がんけあナビ	1(1)	46-56	2007
加藤健志、三宅泰裕、土井貴司、大島一輝、半田理雄、星美奈子、間狩洋一、大島聡、飯島正平、黒川英司、吉川宣輝	大腸癌腹膜播種再発に伴う腸閉塞に対する切除術の検討	癌と化学療法	34 (12)	1949-1951	2007
三宅泰裕、加藤健志、片山欽三、土井貴司、大島一輝、半田理雄、星美奈子、間狩洋一、大島聡、飯島正平、黒川英司、吉川宣輝	鼠径ヘルニア嚢転移を来した上行結腸癌の1例	癌と化学療法	34 (12)	2016-2018	2007
Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shirao K, <u>Shimada Y</u> , Muto M, Doi T, Ohtsu A, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Sawada J	Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences.	J Hum Genet	52	804-819	2007

高張大亮、 <u>島田安博</u>	大腸癌に対する抗体医薬	Pharma Medica	25	15-20	2007
高張大亮、 <u>島田安博</u>	大腸癌化学療法の最前線	Frontiers in Gastroenterology	12	44-53	2007
<u>島田安博</u> 、高張大亮	Stage IV 大腸癌の化学療法	外科治療	69	1012-1018	2007
沖田南都子、 <u>島田安博</u>	消化器毒性	消化器外科	30	1177-1181	2007

Ⅲ. 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

2007

日本メディカルセンター

4 大腸 a1, a2 癌の臨床病理学的検討 ——癌垂直浸潤の評価

(第64回大腸癌研究会優秀発表賞)

小森 康司 平井 孝 金光 幸秀
加藤 知行

はじめに

『大腸癌取扱い規約』(第6版)では固有筋層外浸潤(pT3)症例に対し、組織学的壁深達度をa1, a2と区別しているが、定量的評価における判断基準は明記されておらず、評価する者(おもに病理医)の定性評価によって判断されている。今回、われわれは直腸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、ほか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。

I. 対 象

1994年1月～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Rb 11症例, RaRb 30症例で、すべて根治度Aであった。ただし、研究当初、74症例を対象として評価を試みたが、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(詳細については本稿の考察にて記述した)。

II. 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V-4-1A)。
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V-4-1B)。

(上記□部分：第64回大腸癌研究会のホームページから引用した)