

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20年度 総括研究報告書

研究代表者 森谷 宜皓

平成21 (2009) 年 3月

目 次

- I. 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
森谷 亘皓 — 1
- II. 分担研究報告書
1. 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
—Stage II 大腸癌における再発危険因子の検討—
佐藤 敏彦 — 7
2. 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
固武 健二郎 - 9
3. 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
澤田 俊夫 — 11
鮫島 伸一
4. 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
—Mayo法によるstage III 結腸癌術後補助化学療法の予後改善効果の研究—
長谷 和夫 — 13
5. 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
八岡 利昌 — 15
6. 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
小西 文雄 — 18
7. 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
齋藤 典男 — 19
8. 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
下部進行直腸癌に対する術前化学放射線の有効性と問題点に関する研究
滝口 伸浩 — 24
9. 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
正木 忠彦 — 27
10. 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
青木 達哉 — 28

11. 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
高橋 慶一 --- 29
12. 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
長谷川 博俊 --- 31
13. 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
杉原 健一 --- 38
14. 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
斉田 芳久 --- 39
15. 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
赤池 信 --- 41
16. 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
渡邊 昌彦 --- 43
17. 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
工藤 進英 --- 46
18. 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
藤井 正一 --- 50
19. 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
瀧井 康公 --- 57
20. 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
山田 哲司 --- 60
21. 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
石井 正之 --- 62
齊藤 修治
22. 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
平井 孝 --- 64
23. 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
山口 高史 --- 66

24. 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	大植 雅之 --- 68
25. 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	福永 陸 --- 70
26. 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	加藤 健志 --- 71
27. 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	村田 幸平 --- 72
28. 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	木村 秀幸 --- 75
29. 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	岡島 正純 --- 76
30. 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	久保 義郎 --- 84
31. 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	北野 正剛 --- 86
32. 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	島田 安博 --- 89
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 92

I . 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

研究代表者 森谷亘皓 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部長

研究要旨 StageⅢ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 JCOG0205 を計画実施した。平成 15 年 2 月 17 日から平成 18 年 11 月 9 日に 1,101 例の症例登録が完了し、定期的な追跡調査を実施中である。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。次期術後補助療法 RCT デザインについて検討を行い、経口抗がん剤の比較試験 CAPS 試験の研究計画書を作成中である。

研究分担者の氏名・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、
固武健二郎・栃木県立がんセンター研究所長、
澤田俊夫・群馬県立がんセンター院長、
鮫島伸一・群馬県立がんセンター第一外科部長、
長谷和生・防衛医科大学校外科教授、
八岡利昌・埼玉県立がんセンター消化器外科医長、
小西文雄・自治医科大学さいたま医療センター外科副センター長、
齋藤典男・国立がんセンター東病院外来部長、
滝口伸浩・千葉県がんセンター臨床検査部長、
正木忠彦・杏林大学消化器外科准教授、
青木達哉・東京医大病院外科教授
高橋慶一・がん・感染症センター都立駒込病院外科部長、
長谷川博俊・慶應義塾大学医学部外科専任講師、
杉原健一・東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学分野教授、
斉田芳久・東邦大学医療センター大橋病院准教授、
赤池 信・神奈川県立がんセンター消化器外科部長、
渡邊昌彦・北里大学病院外科科長、

工藤進英・昭和大学横浜市北部病院消化器センター長、
藤井正一・横浜市立大学付属市民総合医療センター消化器病センター准教授、
瀧井康公・新潟県立がんセンター新潟病院外科部長、
山田哲司・石川県立中央病院院長、
石井正之・静岡県立静岡がんセンター大腸外科医長、
齊藤修治・静岡県立静岡がんセンター大腸外科副医長、
平井 孝・愛知県がんセンター中央病院消化器外科、
山口高史・独立行政法人国立病院機構京都医療センター外科
大植雅之・大阪府立成人病センター消化器外科副部長、
福永 睦・市立堺病院外科部長、
加藤健志・箕面市立病院外科部長、
村田幸平・市立吹田市市民病院外科主任部長、
木村秀幸・岡山済生会総合病院副院長、
岡島正純・広島大学大学院内視鏡外科学講座・教授、
久保義郎・四国がんセンター消化器外科医長、
北野正剛・大分大学医学部第 1 外科教授、
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、32 施設 34 名。

I JCOG0205 試験

A. 研究目的

大腸がん罹患数・死亡数は最近急激に増加し、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。本研究班では、国内医療環境における最適な術後補助療法法の確立を目的として RCT を計画実施することにより、一般化可能な標準治療の評価と普及を目指す。

B. 研究方法

JCOG0205「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」研究計画書に従い、臨床試験を実施した。Stage III 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た非劣性デザインで、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

平成15年2月17日から平成18年11月9日に1,101例の症例登録が完了し、現在全例の抗がん剤治療は終了し、再発・生存の追跡調査中である。

平成20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21年3月27日の2008年度後期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回収状況

47施設、1019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、174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6施設、11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)
- 3) 登録例1,101例の背景因子: 昨年度報告済み。

0205 背景因子1 (登録例1,101例)

性別	ABT (560)	BBT (541)	LN転写型	ABT	BBT
男性	266	256	DD	121	148
女性(中央部)	61	61	DD 75%	428	403
PS 0	519	522			
経路			結核型		
経路未定	368	368	高分化線維	194	181
経路未定	182	183	中分化線維	317	322
結核型(2種)結核型			低分化線維	24	27
3種以下	368	401	粘液癌	12	17
4種以上	152	150	印像陽性癌	2	4
主治医師	N=549	N=551	結核型(2種)未定	28	40
A	47	47	nm	58	59
A	78	79	mp	303	314
T	45	36	sk	138	120
D	36	27	ss	21	18
S	161	177	si		
Ra	114	104			
Ra	67	70			
Rb	1	0			

2008年度調査票のモニタリングレポートより

4) プロトコル治療の完遂率: 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。

0205 背景因子2 (登録された登録例1,100例)

経路未定(2種)以下	ABT	BBT	治療中止理由(N=1,101)	ABT	BBT
n(%) 70%	408	415	治療中	1	0
n(%) 22%	126	121	治療終了または中止	548	551
n(%)	13	15			
n(%)	1	0	終了または中止の理由	437	421
			治療完了		
LN転写型(2種)中央部	2	2	病状の悪化	11	8
最小-最大	1-19	1-37	患者拒否による中止	28	25
			患者拒否に伴う治療中止	62	26
結核型(2種)以上			有害事象と関連のない有害事象	11	10
A	548	550	その他	18	20
B	1	1			
C	0	0	治療完遂率: 78%		
			有害事象関連の治療中止: 15%		
結核型(2種)以上					
IIa	408	415			
IIb	138	136			
III	1	0			

2008年度調査票のモニタリングレポートより

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 4.6%、GOT 2.3%、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 9.0%、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、肝癌、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、経過観察を定期的を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 (2008/7/31までに登録された登録例1,053例)

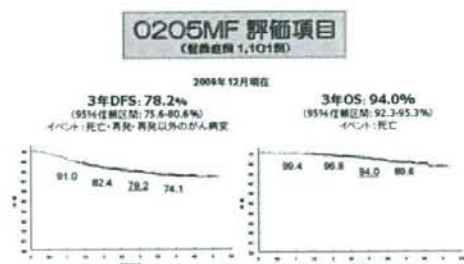
	%Grade3/4		%Grade3/4
白血球	0.6	発熱	0
ヘモグロビン	0.9	手足麻痺反応	0.7
血小板	0.2	食欲不振	3.9
好中球	4.6	下痢	9.0
総ビリルビン	0.6	悪心	3.0
ALP	0.2	口内炎/咽頭炎	0.6
GOT	2.3	嘔吐	1.3
GPT	4.1	発熱性好中球減少	0.1
Cr	0	Grade3-4の好中球減少を伴う感染	0.2
		好中球減少を伴わない感染	0.5
		神経障害-運動性	0.1

治療開始日: 0例
治療開始日から17日以内の死亡: 0例
2008年度調査票のモニタリングレポートより

5) 無病生存割合、全生存割合:

2008年12月1日現在の登録1,101例の成績を示す。無病生存割合は3年78.2%、4年74.1%、全生存割合は3年94.0%、4年89.6%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 DFS 73%) 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。転移性大腸がんに対する Key Drug であるオキサリプラチンを補助療法に使用せずに転移、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。



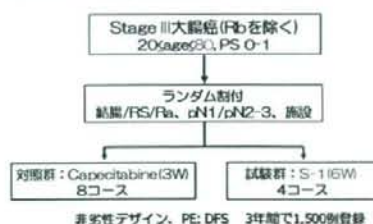
6) JCOG0205 の総括 (2009/03/27 時点)

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。予備的データではあるが主評価項目、副評価項目とも十分な成績が実現されており、最終報告が待たれる。2011 年 11 月が追跡終了であり、その後に最終報告予定である。

II 次期試験について

次期術後補助療法の試験デザインに関しては、数回に亘り班会議で検討し、最終的には、医療経済的視点を考慮して、Capecitabine 単独を対照群に、S-1 単独を試験群として、投与期間はともに術後 6 ヶ月とするデザインがグループ内で承認された。

CAPS: Capecitabine vs. S-1



Capecitabine 単独は海外 RCT である X-ACT 試験により 5FU/LV との非劣性が検証された唯一の経口剤である。グループ内では、国内における Stage III 大腸癌の手術成績を考慮して、経口抗がん剤の術後補助療法での選択順位を検討することを優先する意見が多く、上記のデザインとなった。海外での標準治療のひとつであるオキサリプラチン併用療法の検討は、良好な国内外科治療成績やオキサリプラチンの蓄積性神経毒性、医療費を考慮して、今回の検討候補からは除かれた。

特に次期試験における対照群をどのように規定するかについて議論され、JCOG0205 との継続性も含めて検討が行われた。UFT/LV、カペシタビン、S-1 の 3 剤の経口剤の比較検討、5-FU/LV の実施上の複雑さの問題、国内手術の良好な成績などから、経口剤を対照に置くことが検討された。しかしながら、LV 錠の高薬価が、今後急増するであろう大腸癌術後補助療法患者数を考慮すると膨大な額になることが推測され、薬価も考慮した薬剤選択を余儀なくされた。また、JCOG0205 試験の最終結果まで 3 年以上あるため、試験群である UFT/LV を対照とすることは問題と考えられた。このため、海外 X-ACT 試験成績や

海外での経口薬剤の使用状況を考慮して、あえてカペシタピンを対照群に設定することにした。議論のなかで実施可能性、医療費などが重要な論点と認識され、MOSAICなどのデータをそのままの外挿することについては慎重であるべきとのコンセンサスが得られた。

医療費に関しては、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った。経口抗がん剤の新しい薬剤としてS-1やカペシタピ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。LV錠の特許も2016年まで継続されることから薬価変更の可能性はないと考えた。

CAPS試験案については、JCOG-PRCにて討論された後、2008年9月6日JCOG運営委員会にてコンセプトが承認された。プロトコールをJCOGデータセンターと共同で作成中であり、2009年4月には最終審査提出予定である。

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見え、再発高危険群であるリンパ節転移陽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JCOG0205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。

本研究で構築された臨床試験グループにより、臨床試験成績の国内一般臨床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JCOG0205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行っている。

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) Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. Patterns of Local Recurrence in Rectal Cancer: A Single-Center Experience. *Ann Surg Oncol* 2009;16:289-296, 2009

2) Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Kusters M, Moriya Y. Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period. *Surgery* 2009;145(2): 189-195

3) Onouchi S, Matsushita H, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Hasegawa H, Kitagawa Y, Matsumura Y. New method colorectal cancer diagnosis based on SSCP analysis of DNA from exfoliated colonocytes in naturally evacuated feces. *Anticancer Res* 2008;28:145-150

4) Yamamoto S, Fujita S, Ishiguro S, Akasu T, Moriya Y. Wound infection after a laparoscopic resection for colorectal cancer. *Surgery Today* 2008;38: 618-622

5) Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Outcome of patients with clinical stage II or III rectal cancer treated without adjuvant radiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(11):1073-1079

6) Tsukamoto S, Fujita S, Yamaguchi T, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Taniguchi H, Simoda T. Clinicopathological characteristics and prognosis of rectal well-differentiated

neuroendocrine tumors. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(11):1109-1113

7) Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Ishiguro S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y, Nakanishi Y.

Intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma: univariate and multivariate analyses of risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2668-2676

8) Koga Y, Yasunaga M, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Koza T, Baba H, Matsumura Y. Detection of colorectal cancer cells from feces using quantitative real-time RT-PCR for colorectal cancer diagnosis. *Cancer Sci.* 2008; Oct;99(10):1977-83

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. 分担研究報告書

研究要旨 当科で手術された p Stage II 大腸癌 785 例を結腸癌と直腸癌にわけ、再発群、非再発群の 2 群間で臨床病理学的事項を多変量解析し比較検討したところ、結腸癌では組織型、深達度、リンパ管侵襲。直腸癌では組織型、間質が再発のリスクファクターとしてあげられた。これらのリスクファクター陽性の症例では今後、術後補助化学療法を検討する必要性があると思われた。

A. 研究目的

現在、大腸癌治療ガイドラインにおいて、Stage III および再発の可能性の高い Stage II に対して術後補助化学療法を行うと記載されているが、Stage II 症例での再発危険因子については明らかなものは示されていない。そこで Stage II 症例を再発群と非再発群にわけ臨床病理学的に比較検討し再発危険因子を明らかにした。

B. 研究方法

1982～2005年に当科で手術を行った p Stage II 大腸癌 785 例（異時性多発癌は除く）を対象とした。結腸癌 506 例、直腸癌（Rs を含む）279 例で各々再発群、非再発群にわけ、2 群間で比較検討した。進行度は大腸癌取り扱い規約第 7 版に準じた。多変量解析は Cox 比例ハザード回帰モデルを使用。累積 5 年全生存率および累積無再発 5 年生存率は Kaplan-Meier 法、有意差は Logrank 検定でもとめた。

（倫理面への配慮）

過去の手術例に対する retrospective な検討であり、また個人情報を表記するものでもないため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

結腸癌の累積 5 年全生存率は 80.5%、累積無再発 5 年生存率は 89.8%、再発率は 13.0%、直腸癌の累積 5 年全生存率は 81.1%、累積無再発 5 年生存率は 85.6%、再発率は

16.1%であった。結腸癌、直腸癌で差は認めなかった。

結腸癌で再発群 66 例と非再発群 440 例に分け、単変量解析を行った。検討項目は、年齢・性別・術前 CEA 値・CA19-9 値・AFP 値・イレウス穿孔の有無・占拠部位・肉眼型・腫瘍最大径・術後補助化学療法の有無・環周率・リンパ節郭清度・術前リンパ節転移程度・深達度・組織型（優勢）・先進部組織型・リンパ管侵襲・静脈侵襲・間質・INF の 20 項目とした。これらのうち有意差を認めたものは、術前 CEA 値・イレウス穿孔の有無・術後補助化学療法の有無・環周率・深達度・組織型（優勢）・リンパ管侵襲・静脈侵襲の 8 項目だった。これらについて多変量解析を行うと組織型（優勢）・深達度・リンパ管侵襲が独立した予後規定因子として選択された。この 3 項目全てを含む例を再発高リスク群、この 3 項目を全く含まない例を再発低リスク群とすると、再発高リスク群（78 例）での累積 5 年全生存率は 66.8%、累積無再発 5 年生存率は 78.8%、再発低リスク群（368 例）での累積 5 年全生存率は 85.3%、累積無再発 5 年生存率は 92.7%でいずれも再発高リスク群で有意に低かった。

直腸癌について同様の検討をすると、単変量解析では術前 CEA 値・肉眼型・深達度・組織型（優勢）・間質の 5 項目が選択され、多変量解析では組織型（優勢）・間質の 2 項目が選択された。この 2 項目を全く含

まない例を再発低リスク群とすると、再発高リスク群（56例）での累積5年全生存率は65.0%、累積無再発5年生存率は67.2%、再発低リスク群（164例）での累積5年全生存率は85.1%、累積無再発5年生存率は90.9%でいずれも再発高リスク群で有意に低かった。

D. 考察

結腸癌では再発危険因子として組織型（優勢）・深達度・リンパ管侵襲が、直腸癌では組織型（優勢）・間質があげられた。これらの項目を全て持つ症例はp StageII 結腸癌で15.4%(78/506)、直腸癌で20.1%(56/279)をしめていた。NCCNのガイドラインでは、結腸癌ではリンパ管侵襲、静脈侵襲、イレウス、リンパ節検索数。直腸癌ではリンパ管侵襲、静脈侵襲や組織型が再発危険因子としてあげられており、当科の結果は、ほぼ妥当なものと考えられた。

全ての項目を含むものとして再発高リスク群としてまとめたが、この群では結腸癌、直腸癌ともに累積5年全生存率、累積無再発5年生存率が低く、StageIIIに匹敵するものと考えられた。再発高リスク群の規定としては、再発危険因子のいずれかを含むものとする方法もあるが、今回はさらなる絞込みを行う意味合いで、全て含むものとした。再発高リスク群は全体の15.4%、20.1%であり、StageII症例での再発率（結腸癌：13.0%(66/506)、直腸癌：16.1%(45/279)に近い値となっていた。

再発高リスク群の予後は、他のStageII症例に比べ、予後不良であり術後の補助化学療法の適応になりうると考えられた。しかし、本来の術後補助化学療法の適応は今後の臨床試験によって決められるべきものと思われる。

E. 結論

StageII症例のうち結腸癌は組織型（優勢）・深達度・リンパ管侵襲が、直腸癌では組織型（優勢）・間質が再発危険因子としてあげられた。再発高リスク群は予後不良であり術後の補助化学療法の適応になりうると考えられた。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

研究分担者 固武健二郎 栃木県立がんセンター 研究所長

研究要旨：stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法の有効性を検証する目的で 5FU+I-LV(静注群)対 UFT+LV(経口群)の無作為化比較試験を実施している。本試験にこれまで 12 例登録した(A 群が 7 例、B 群が 5 例)。このうち B 群に再発を 1 例認めた。また有害事象のため A 群、B 群それぞれ 1 例ずつプロトコール治療中止となった。本試験を適切に遂行するためにも引き続き経過観察を継続する。

A. 研究目的

Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての 5FU+I-LV 静注療法と UFT+LV 経口療法とを比較する前向き無作為化試験。

B. 研究方法

Stage III 大腸癌治癒切除症例を対象に、術後補助療法として 5FU+I-LV 静注群と UFT+LV 経口群のいずれかに無作為に割り付け、DFS を primary endpoint として評価する非劣性試験。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコールはヘルシンキ宣言、臨床研究の倫理指針に則って作成され、当院の IRB の審査で承認された。試験の実施に当たってはプロトコールを遵守して行われている。

C. 研究結果

本試験にこれまで 12 例登録した。A 群が 7 例、B 群が 5 例である。このうち B 群に再発を 1 例認め、再発治療を行ったが原癌死された。また有害事象のため A 群、B 群それぞれ 1 例ずつプロトコール治療中止となった。

D. 考察

本邦での stage III 大腸癌を対象とした補助化学療法を確立するために欧米の試験をすべて追試するわけにはいかない。そこで NSABP C-06 の国内追試である本試験が企

画された。そしてこの試験をベースに現在進行中もしくはこれから行われる多くの臨床試験が設計されている。以上から本試験を適切に遂行することは大変重要である。

E. 結論

本試験の結論は未だ出ていないが試験の進捗は順調で近い将来わが国のエビデンスとして発表されることが期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

松井孝至、固武健二郎：大腸癌治療ガイドラインの検証・海外との比較。癌の臨床 54(6)：447-451, 2008

固武健二郎：総論/大腸癌治療ガイドラインをめぐって。大腸癌 FRONTIER 1(1)：12-16, 2008

固武健二郎：再発大腸癌の診断と治療の諸問題。外科 70(8)：813-818, 2008

2. 学会発表

北村東介、岡田和丈、山田燕子、松井孝至、固武健二郎：SM・MP 癌の再発例の検討。第 69 回大腸癌研究会(2008.7.4、横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし
3. その他
なし

研究分担者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター 院長
鮫島 伸一 群馬県立がんセンター 第一外科部長

研究要旨 大腸癌原発巣と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現の相関について検討した。大腸癌原発部位と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現比に相関がみられた。

A. 研究目的

5-FU関連酵素の発現が、大腸癌化学療法施行時の薬剤選択に有用であるとの報告がある。転移巣では標本採取が困難なため、原発部位の発現で検討されている。大腸癌原発巣と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現の相関について検討した。

B. 研究方法

1996年から2006年に当院にて大腸原発部位および同時性、異時性肝転移を切除した43例を対象とした。男性28例、女性15例、平均年齢62.0才。同時性肝転移27例、異時性肝転移16例。大腸癌原発部位および肝転移のパラフィン切片を作成、癌部位をLaser captured micro-dissection法より採取。total RNAを採取後、TaqManプロンプを用いたリアルタイムRT-PCR法により、TS、DPD、TP、OPRTのmRNA発現量を定量した。内部標準である β -actin発現量に対する、発現比を計測した。

(倫理面への配慮)

全患者から文書でのIC取得した。

C. 研究結果

原発部位のTS、DPD、TP、OPRTのmRNA平均発現比は3.19、0.46、3.16、2.0であった。肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRTのmRNA平均発現比は3.98、0.45、2.72、2.16であった。TP発現のみ原発巣で肝転移より

有意に高かった。原発部位と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現比に相関が見られた($r=0.62, 0.50, 0.65, 0.50$)。DPDとTPの発現は、原発と肝転移においてともに相関が見られた。

D. 考察

大腸癌原発部位と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現比に相関がみられた。DPDとTPの発現は相関した。肝転移に対する5-FUの効果予測に、原発部位の5-FU関連酵素の測定を用いる妥当性が示された。

E. 結論

大腸癌原発部位と肝転移におけるTS、DPD、TP、OPRT mRNA発現比に相関がみられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sameshima S, Tomozawa S, Kojima M, et al.: 5-Fluorouracil-related gene expression in primary sites and hepatic metastases of colorectal carcinomas. *Anticancer Res* 2008, 28:1477-1481.
2. Sameshima S, Tomozawa S, Horikoshi et al.: 5-Fluorouracil-related gene

expression in hepatic artery infusion-treated patients with hepatic metastases from colorectal carcinomas. *Anticancer Res* 2008, 28:389-393.

3. Kojima M, Shimizu K, Sameshima S, et al. : Focal Lymphoid Hyperplasia of the Terminal Ileum Presenting Mantle Zone Hyperplasia with Clear Cytoplasm. A Report of Three Cases. *Pathol Oncol Res* 2008.

2. 学会発表

Sameshima S, Tomozawa S, Horikoshi et al. : 5-Fluorouracil-related Gene Expression in Primary Sites and Hepatic Metastases of Colorectal Carcinomas. International Society of University Colon & Rectal Surgeon XXII Biennial Congress, San Diego, CA, USA. 2008. 9. 24

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法確立に関する研究
「Mayo 法による stage III 結腸癌術後補助化学療法の予後改善効果の研究」

研究分担者 長谷和生 防衛医科大学校外科 教授

研究要旨 Mayo 法による stage III 結腸癌術後補助化学療法導入前後の stage II, III 結腸癌長期成績を検討。Mayo 法による術後補助化学療法は stage III 結腸癌患者の予後を改善した。high risk stage II 症例の術後補助化学療法も考慮されて良いと考えられる。

A. 研究目的

Mayo 法による stage III 結腸癌術後補助化学療法導入前後の stage II, III 結腸癌長期成績を検討し、臨床的意義を検証した。

B. 研究方法

75 歳以下で根治度 A の stage II, III 結腸癌手術症例を対象とし、Mayo 法導入前の 1995～1999 年(前期: stage II 98 例, stage III 128 例)及び導入後の 2000～2002 年(後期: stage II 64 例, stage III 95 例, うち Mayo 法施行 58 例)について、その長期予後を比較した。前期には術後補助化学療法は行っていない。Mayo 法(5-FU400mg/m² + LV20mg/m² × 5days, 6 クール)は 2000 年 2 月～2002 年 12 月まで、重篤な併存症のない同意を得た stage III 患者に施行した。(倫理面への配慮)

本研究は一般臨床における治療の retrospective な解析である。Mayo 法による術後補助化学療法施行の際は、面接と文書による説明を行い、文書による同意を得られた症例のみに施行した。

C. 研究結果

前期と後期を比較すると、5 年疾患特異的生存率(DSS)は stage II 症例では 95.4% vs. 93.2%と有意差はなかったが、stage III 症例では 70.6% vs. 89.5%と有意な予後の改善を認めた。また、前期の stage III 症例は後期の Mayo 法施行例に比べ DSS が不良であった(70.6% vs. 92.7%, p=0.0150)が、後期の非施行例とは有意差を認めなかった。特に stage IIIb 症例では前期(39 例)の DSS が 46.6%に対して後期 Mayo 施行例(23 例)では 95.5%と著しい改善を認めた。一方、予

後良好な Stage II 症例を深達度別に 2 群(SS vs. SE)に分けた場合の DSS は前期で 96.3% vs. 83.3%、後期で 94.4% vs. 80.0%といずれも SE 群で予後不良であったが、前後期の差は認められなかった。

D. 考察

Mayo 法は RPMI 法より低コスト、簡便であり、欧米では広く普及していた。

stage III 結腸癌に対する術後補助化学療法として、5-FU/高用量 LV(RPMI 法)および 5-FU/低用量 LV(Mayo 法)はいずれも有効であることが RCT で示されている。また、欧米における大規模 RCT では stage II 及び III 結腸癌に対し、RPMI 法と Mayo 法では disease free survival, overall survival とともに有意差はない。現在では、RPMI 法と経口 UFT/LV 法が同等の効果があることが示され、本邦では経口法がより普及しつつあるが、その妥当性は明かではない。大腸癌手術後の治療成績は本邦が欧米より 10%以上良好な報告が多く、本邦での補助化学療法の妥当性についてのエビデンスに乏しい。しかし、本検討では Mayo 法によって stage III 患者の予後が有意に 19%も改善しており、stage III に対する補助化学療法の妥当性が確認されたと考えられる。一方、stage II 結腸癌に対しては、meta-analysis の結果、全例に補助化学療法を行っても生存率に有意差はないことが報告されているが、SE(T4)や低分化症例のような high risk stage II 症例には補助化学療法を考慮してよいと考えられている。本研究では stage II 患者の予後の改善法として壁深達度 SE の患者への補助化学療法の施行が考慮されて

よいと考えられた。

E. 結論

Mayo法による術後補助化学療法は stage III 結腸癌患者の予後を改善した。high risk stage II 症例の予後改善のために術後補助化学療法が考慮されて良いと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 22 回関越 DIF 研究会 東京, 2008

第 109 回日本外科学会定期学術集会,

日本外科学会雑誌 110・432・2009

第 109 回日本外科学会定期学術集会,

日本外科学会雑誌 110・434・2009

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