厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者　木村　秀幸　岡山済生会総合病院副院長

研究要旨

StageⅢの大腸がん治癒切除患者に対して術後補助療法として、5FU+LV 療法を基準として経口剤の併用療法 UFT+LV 療法の臨床的有用性（非劣性）を検証するために、多施設共同研究（JCOG0205）に参加して症例の登録し、追跡調査研究中である。

A.研究目的

StageⅢの大腸がん治癒切除患者に対して術後補助療法として、5FU+LV 療法を基準として経口剤の併用療法 UFT+LV 療法の臨床的有用性（非劣性）を検証する。

B.研究方法

多施設共同研究（JCOG0205）に参加して、症例の登録をした。

（倫理面への配慮）

IRB で妥当性の審査を受け、実施した。

C.研究結果

現在登録した症例は 18 例で、すでに薬剤の投与は終了しているので定期検査で追跡中である。

D.考察

登録した 18 例中、治療中止例も含めて追跡中である。今年度のイベントはなく、定期の追跡検査を続けている。

E.結論

現在、登録症例の追跡途中であるが有害事象は許容範囲である。今後は追跡を継続し、できるだけ早く症例の集計結果がでることが望まれる。

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

H.知的財産権の出現・登録状況（予定含）

1.特許取得　なし

2.実用新案登録　なし

3.その他　なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
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

研究分担者　　岡島　正純　　広島大学大学院内視鏡外科学講座　教授

研究要旨　StageⅢ大腸がんに対する術後補助化学療法の有用性検証を目的として、JCOG0205MF（StageIII 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+l-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）を実施した。症例集積が完了し現在追跡調査中である。広島大学病院の登録症例 15 例において認められた有害事象・転移/再発について検討した。全登録症例 15 例（うち治療完遂１３例）中２例に転移・再発を認めた。

A. 研究目的

StageⅢ治癒切除大腸がんに対する 5FU+アイソボリン対 UFT/ロイコボリン（LV）の術後補助療法の有用性検証のための臨床試験 JCOG0205MF を現在 43 施設で実施中である。本試験は Disease-free survival を主評価項目、Over-all survival と有害事象発生割合を副評価項目として、いずれの抗がん剤治療も約 6 ヶ月間実施するものである。平成 16 年 2 月から症例登録開始となり現在までに広島大学病院では 15 例の症例登録を行った。治療法に伴う有害事象は術後補助療法では重要な評価項目である。これまでの報告において４例の有害事象を報告したが、その後は有害事象発生を認めなかった。また、これまでの報告において２例の転移・再発を報告したが、その後は新たな転移再発例は認めていない。

B. 研究方法

StageⅢ治癒切除大腸がん患者を対象とし、リンパ節転移数（3 個以下／4 個以上）、腫瘍占拠部位（結腸／直腸）、施設の３因子で前層別を行い、上記２治療法にランダム割付を行う非劣性試験である。6 ヶ月間の治療期間の後、定期的な経過観察を実施し、再発を画像診断にて確認する。また安全性については抗がん剤治療実施中、理学所見、自他覚症状、CBC、生化学検査などを実施し、安全性について観察する。試験中に発生した有害事象は適宜施設内でモニターし、規定に沿って JCOG 効果安全性評価委員会に報告し、施設内及び厚生労働省に報告することになっている。

（倫理面への配慮）

説明同意文書を作成し、JCOG 臨床試験審査委員会と広島大学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 16 年 2 月 18 日の登録開始以降、広島大学病院で 15 例の登録が行われた。4 例において有害事象を認めた（これらは平成１７年度報告書において報告済みである）。その後は有害事象発生を認めていない。

また現在までの観察期間中に登録 15 例中２例に転移再発を認めた。

1）688　M　B 群 UFT/LV　大動脈周囲リンパ節転移

大腸癌手術後１１ヶ月、UFT/LV プロトコール終了後４ヶ月の CT において大動脈周囲リンパ節腫大を認め、さらに PET CT 検査でも陽性となり転移と判断した。現在も CPT-11＋TS-1 を用いた化学療法を継続中で long SD を得ている。

2）855　M　B 群 UFT/LV　肝転移

大腸癌手術後８ヶ月、UFT/LV プロトコール終了後２ヶ月の CT において肝腫瘍を認め、

さらにPET CT検査でも陽性となり肝転移と判断した。肝S2＋S8部分切除を行い、肝切除術後は5-FU肝動注を行った。さらにその後に肝転移を認め切除を行い、再肝切除術後にはCapecitabin内服を行った。

D. 考察

術後補助療法は再発抑制を目的とした治療であり、補助療法無しでも一定の生存期間が得られる症例を治療対象としている。したがって、治療に伴う有害事象はできる限り少なく、特に治療関連死、入院、重篤化などは避ける必要がある。しかしながら抗がん剤治療の効果を強化することにより、それに伴う有害事象も避けがたい。転移性大腸癌で得られた有害事象の特徴を考慮し、術後補助療法での安全性の確保を行うことは重要である。今回は、約3年間で15例の症例登録を行ったがそのうち、4例において有害事象が確認された。そのうち2例は短期間で改善し治療継続が可能であった。急性骨髄性白血病と胆嚢炎によるプロトコール中止例を経験したがいずれも発症とプロトコール施行との間の因果関係は低いと考える。

このようなデータは、術後補助療法においても十分な投与量で実施することにより、有害事象頻度は必ずしも少ないとは言えないということを示していると考えられた。しかしながら、十分な観察により適格に対応することにより重症化は避けることができると考えられた。術後補助化学療法は外来治療として実施されており、詳細な症状観察、自宅での自他覚症状の報告などを元に、発生した症状への迅速な対応が重要と考えられる。

また現在までに 15 例中2例で転移を認めたので報告した。

E. 結論

JCOG0205MF に広島大学病院から 15 例の症例登録を実施した。そのうち4例に有害事象が発生した。内訳は発症との因果関係が低いと考えられる急性骨髄性白血病と胆嚢炎を1例づつと肝機能障害・下痢であった。また現在までに2例の転移を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 池田　聡、岡島正純、吉満政義、檜井孝夫、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、竹田春華：S状結腸・直腸進行癌に対する腹腔鏡下手術の手技のポイント．日本内視鏡外科学会雑誌 2008.13(1):83-88

2) H.Egi, M.Okajima, M.Yoshimitsu, S.Ikeda, Y.Miyata, H.Masugami, T.Kawahara, Y.Kurita, M.Kaneko, T.Asahara: Objective assessment of endoscopic surgical skills by analyzing direction-dependent dexterity using the Hiroshima University Endoscopic Surgical Assessment Device (HUESAD). Surgery Today 2008. 38:705-710

2. 学会発表

1) 高倉有二、岡島正純、池田　聡、檜井孝夫、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、竹田春華、赤山幸一、宮田義浩、浅原利正：大腸癌肺転移切除症例の検討―その予後因子と免疫染色による原発性肺癌との鑑別―．第68回大腸癌研究会．福岡．2008.1.25

2) 岡島正純：大腸．第8回学ぶ会 Winter Seminar 2008 in YUBARI～困難を乗り越えろ～．夕張．2008.3.7-9

3) M.Fukunaga,N.Miyajima,M.Watanabe,J.Tanaka,J.Okuda,M.Okajima,F.Konishi: A MULTICENTER STUDY ON 1057 CASES OF LAPAROSCOPIC SURGERY FOR RECTAL CANCER.

SAGES08(Surgical Spring Week).Philadelphia, U.S.A. 2008.4.9-12

4) M.Yoshida,T.Hinoi,S.Ikeda,Y.Takakura,D.Sumitani,H.Takeda,K.Kawahori, M.Okajima: AUDIO-VISUAL TRAINING SYSTEM IS SIMPLE AND USEFUL METHOD FOR TRAINEES WITH VARIOUS SKILL LEVELS IN LAPAROSCOPICALLY ASSISTED SURGERY. SAGES08(Surgical Spring Week).Philadelphia, U.S.A. 2008.4.9-12

5) M.Uchida,M.Kurayoshi,N.Haruta,M.Okajima,M.Yamamoto: IS THE RIGHT-CURVED FORCEPS ALWAYS RIGHT TO USE WITH RIGHT HAND? - THE OPPOSITE HANDLING OF NEEDLE HOLDERS FOR STRESS FREE SUTURING -. SAGES08(Surgical Spring Week).Philadelphia, U.S.A. 2008.4.9-12

6) 高倉有二、岡島正純、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、竹田春華、川堀勝史、浅原利正：下部直腸腫瘍に対する究極の肛門温存手術　―内肛門括約筋切除術（ＩＳＲ）の取り組み―. 第110回広島消化器病研究会. 広島. 2008.4.19

7) 岡島正純：最新の大腸癌外科治療. 第 110 回広島消化器病研究会. 広島. 2008.4.19

8) 吉田　誠、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、高倉有二、住谷大輔、竹田春華、川堀勝史、岡島正純：アドバイス同時録音手術ビデオの手技向上における有効性の検討. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎. 2008.5.15-17

9) 高倉有二、岡島正純、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、竹田春華、川堀勝史、浅原利正：下部直腸腫瘍に対する内肛門括約筋切除術（ISR）の成績と術後排便機能の検討. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎. 2008.5.15-17

10) 檜井孝夫、岡島正純、浅原利正、Aytekin Akyol、Eric Fearon：大腸癌の遺伝子レベルでの解明と分子標的治療へのとりくみ. 第 108 回日本外科学会定期学術集会. 長崎. 2008.5.15-17

11) M.Yoshida,T.Hinoi,S.Ikeda,M.Yoshimitu,D.Sumitani,Y.Takakura,H.Takeda,M.Okajima: IMPACT OF AUDIO-VISUAL TUTORING SYSTEM FOR LAPAROSCOPICALLY ASSISTED SURGERY. 16th International Congress of EAES. Stockholm, Sweden. 2008.06.11-14

12) D.Sumitani,H.Egi,T.Hinoi,S.Ikeda,M.Yoshimitsu,M.Yoshida,Y.Takakura,H.Takeda,T.Kawahara,M.Okajima: PROOF OF THE IMPORTANCE OF COAXIAL SET UP IN ENDOSCOPIC SURGERY BY UTILIZING THE NEWLY DEVELOPED EVALUATION SYSTEM. 16th International Congress of EAES. Stockholm, Sweden. 2008.06.11-14

13) M.Yoshimitsu,M.Okajima,T.Hinoi,S.Ikeda,M.Yoshida,D.Sumitani,Y.Takak

ura,H.Takeda,T.Kurihara: LAPAROSCOPIC ASSISTED RECTAL SURGERY WITH CONVENTIONAL DOUBLE STAPLING TECHNIQUE THROUGH THE MINIMUM INCISION. 16th International Congress of EAES. Stockholm, Sweden. 2008.06.11-14

14) T.Kurihara,T.Hinoi,M.Okajima,S.Ikeda,M.Yoshimitsu,M.Yoshida,Y.Kawaguchi,T.Asahara: A GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF ILEUM TREATED WITH LAPAROSCOPIC SURGERY. 16th International Congress of EAES. Stockholm, Sweden. 2008.06.11-14

15) Y.Miyata,S.Yoshioka,M.Okada,S.Shibata,R.Okita,Y.Kawasaki,K.Akayama,M.Yamaki,T.Yamaguchi,T.Mimura,H.Yamamoto,M.Okajima: EVOLUTIONAL APPLICATION OF THORACOSCOPIC SURGERY TO SUB-DIAPHRAGMATIC ORGANS - THORACOSCOPIC TRANSDIAPHRAGMATIC APPROACH. 16th International Congress of EAES. Stockholm, Sweden. 2008.06.11-14

16) 岡島正純：大腸癌に対する腹腔鏡手術ー現状と将来の展望ー．第 6 回東京外科系臨床研究会フォーラム．東京．2008.6.21

17) 岡島正純：内視鏡手術トレーニングと医工連携．第 20 回大分内視鏡外科研究会．大分．2008.6.28

18) 徳永真和、池田　聡、住谷大輔、檜井孝夫、吉満政義、吉田　誠、高倉有二、竹田春華、川口康夫、下村　学、大段秀樹、岡島正純：当科における外科切除大腸 pMP 癌の転移・再発例の検討．第 69 回大腸癌研究会．横浜．2008.7.4

19) 住谷大輔、池田　聡、徳永真和、檜井孝夫、吉満政義、吉田　誠、高倉有二、竹田春華、川口康夫、下村　学、川堀勝史、大段秀樹、岡島正純：当科における外科切除大腸 pSP 癌の転移・再発例の検討．第 69 回大腸癌研究会．横浜．2008.7.4

20) 下村　学、池田　聡、川口康夫、徳永真和、竹田春華、高倉有二、住谷大輔、吉田　誠、吉満政義、檜井孝夫、川堀勝史、岡島正純：216 番リンパ節へ跳躍転移した S 状結腸 sm 癌の 1 例．第 69 回大腸癌研究会．横浜．2008.7.4

21) 岡島正純：若い消化器外科医に期待すること，若い消化器外科医から学ぶこと．第 63 回日本消化器外科学会総会．札幌．2008.7.16-18

22) 吉田　誠、池田　聡、檜井孝夫、吉満政義、住谷大輔、高倉有二、竹田春華、岡島正純：S 状結腸・直腸進行癌に対する腹腔鏡下手術に必要な解剖学的要点．第 63 回日本消化器外科学会総会．札幌．2008.7.16-18

23) 吉満政義、檜井孝夫、池田　聡、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、竹田春華、川堀勝史、岡島正純：腹腔鏡下大腸切除術の技術継承の工夫～技術を受け継ぐ者の試み～．第 63 回日本消化器外科学会総会．札幌．2008.7.16-18

24) 住谷大輔、岡島正純、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、

高倉有二、竹田春華、川堀勝史、浅原利正：外科切除 pSM 大腸癌の術前内視鏡的摘除の有無別の長期成績の検討. 第 63 回日本消化器外科学会総会. 札幌. 2008.7.16-18

25) 高倉有二、岡島正純、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、竹田春華、浅原利正：大腸癌肺転移切除症例の検討―適切な手術のタイミングは？―. 第 63 回日本消化器外科学会総会. 札幌. 2008.7.16-18

26) 池田　聡、吉満政義、檜井孝夫、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、竹田春香、川堀勝史、浅原利正、岡島正純：進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術定型化への試み―確実な郭清と若手医師育成―. 第 63 回日本消化器外科学会総会. 札幌. 2008.7.16-18

27) 竹田春華、吉満政義、池田　聡、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、檜井孝夫、岡島正純、浅原利正、有広光司：盲腸癌の子宮転移・側方リンパ節転移の 1 例. 第 63 回日本消化器外科学会総会. 札幌. 2008.7.16-18

28) 岡島正純：内視鏡手術集約化の必要性とその方法. 第 48 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会. 神奈川. 2008.7.31-8.2

29) 岡島正純、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、竹田春華、川口康夫、下村　学、徳永真和：内視鏡手術が直腸癌手術を変えた狭く深い術野におけるフレキシブルスコープと拡大視効果の有用性. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2008.9.2-5

30) 徳永真和、池田　聡、檜井孝夫、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、川口康夫、下村　学、竹田春華、岡島正純：腹腔鏡補助下回盲部切除を行った長径 11cm の虫垂粘液嚢胞腺腫の 1 例. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2008.9.2-5

31) 下村　学、池田　聡、檜井孝夫、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、竹田春華、川口康夫、徳永真和、岡島正純：腹腔鏡補助下に切除した小腸 GIST の二例. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2008.9.2-5

32) 川口康夫、吉満政義、檜井孝夫、池田　聡、吉田　誠、高倉有二、住谷大輔、竹田春華、下村　学徳永真和、岡島正純、大段秀樹：多発大腸癌の手術における腹腔鏡手術の役割. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2008.9.2-5

33) 高倉有二、岡島正純、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、川口康夫、下村　学、徳永真和、大段秀樹：横行結腸癌における Hybrid-HALS の有用性. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2008.9.2-5

34) 池田　聡、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、竹田春華、川堀勝史、檜井孝夫、大段秀樹、浅原利正、岡島正純：S 状結腸・直腸進行癌に対する腹腔鏡下手術の工夫と定型化. 第 21 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2008.9.2-5

35) M.Yoshimitsu, M.Okajima, T.Hinoi, S.Ikeda, M.Yoshida, D.Sumitani,

Y.Takakura, H.Takeda, Y.Kawaguchi, M.Shimomura, M.Tokunaga, K.Kawahori, H.Ohdan: A LAPAROSCOPIC-ASSISTED ULTRA-LOW ANTERIOR RESECTION WITH INTRACORPOREAL PARTIAL ISR (INTERSPHINCTERIC RESECTION). 11th WCES (World Congress of Endoscopic Surgery). Yokohama, Japan. 2008.9.2-5.

36) M.Tokunaga, S.Ikeda, T.Hinoi, M.Yoshimitsu, M.Yoshida, D.Sumitani, Y.Takakura, Y.Kawaguchi, M.Shimomura, H.Takeda, M.Okajima: A CASE OF 11cm SIZED MUCINOUS CYSTADENOMA OF APPENDIX OPERATED BY LAPAROSCOPY ASSISTED ILEOCECAL RESECTION. 11th WCES(World Congress of Endoscopic Surgery). Yokohama, Japan. 2008.9.2-5.

37) M.Shimomura, S.Ikeda, T.Hinoi, M.Yoshimitu, M.Yoshida, D.Sumitani, Y.Takakura, H.Takeda, Y.Kawaguchi, M.Tokunaga, M.Okajima: LAPAROSCOPIC OPERATION FOR GIST OF THE SMALL INTESTINE: 2 CASES OF REPORT. 11th WCES (World Congress of Endoscopic Surgery). Yokohama, Japan. 2008.9.2-5.

38) Y.Kawaguchi, M.Yoshimitsu, T.Hinoi, S.Ikeda, M.Yoshida, Y.Takakura, D.Sumitani, H.Takeda, M.Shimomura, M.Tokunaga, M.Okajima, H.Ohdan: THE ROLE OF THE LAPAROSCOPIC SURGERY IN SYNCHRONOUS MULTIPLE COLORECTAL CANCERS. 11th WCES (World Congress of Endoscopic Surgery). Yokohama, Japan. 2008.9.2-5.

39) Y.Takakura, M.Okajima, T.Hinoi, S.Ikeda, M.Yoshimitsu, M.Yoshida, D.Sumitani, Y.Kawaguchi, M.Shimomura, M.Tokunaga, H.Ohdan: EFFICACY OF HYBRID-HALS FOR TRANSVERSE COLON CANCER. 11th WCES (World Congress of Endoscopic Surgery). Yokohama, Japan. 2008.9.2-5.

40) T.Hinoi, M.Okajima, S.Ikeda, M.Yoshimitsu, H. Ohdan, M.Watanabe: EFFECT OF LEFT COLONIC ARTERY PRESERVATION ON ANASTOMOTIC LEAKAG IN LAPAROSCOPIC ANTERIOR RESECTION FOR MIDDLE AND LOW RECTAL CANCER. ELSA2008 (Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia). Yokohama, Japan. 2008.9.5-6.

41) 吉満政義、岡島正純、檜井孝夫、池田　聡、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、竹田春華、川口康夫、下村　学、徳永真和、川堀勝史、大段秀樹:腹腔鏡下大腸切除術の技術継承の工夫.第 13 回中国四国内視鏡外科研究会．愛媛.2008.9.25-26.

42) 高倉有二、岡島正純、宮田義浩、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、川口康夫、下村　学、徳永真和、川堀勝史、

大段秀樹：大腸癌肺転移に対する至適手術時期の検討ー切除後残存肺再発症例の検討からー．第63回日本大腸肛門病学会学術集会．東京．2008.10.17-18

43) 住谷大輔、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、高倉有二、竹田春華、川口康夫、下村　学、徳永真和、川原知洋、大段秀樹、岡島正純：当院における外科切除ｐSM 大腸癌の臨床病理と手術術式の検討．第63回日本大腸肛門病学会学術集会．東京．2008.10.17-18

44) 平田雄三、吉岡伸吉郎、小野栄治、岡島正純：当院における早期下部直腸癌に対する LAP-ISR の経験．第 63 回日本大腸肛門病学会学術集会．東京．2008.10.17-18

45) 下村　学、岡島正純、川口康夫、徳永真和、竹田春華、住谷大輔、高倉有二、吉田　誠、吉満政義、池田　聡、檜井孝夫、川堀勝史、大段秀樹：大動脈周囲リンパ節への跳躍転移を来したＳ状結腸ｓｍ癌の１例．第63回日本大腸肛門病学会学術集会．東京．2008.10.17-18

46) 川口康夫、高倉有二、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、竹田春華、下村　学、徳永真和、板本敏行、岡島正純、大段秀樹：大腸癌肝転移の予後因子と肝動注療法の有効性についての解析．第63回日本大腸肛門病学会学術集会．東京．2008.10.17-18

47) 徳永真和、池田　聡、檜井孝夫、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、川口康夫、下村　学、竹田春華、恵美　学、大段秀樹、岡島正純：肛門扁平上皮癌に対する放射線化学療法の検討．第46回日本癌治療学会総会．名古屋．2008.10.30-11.1

48) 高倉有二、岡島正純、檜井孝夫、池田　聡、吉満政義、吉田　誠、住谷大輔、竹田春華、川口康夫、下村　学、徳永真和、大段秀樹：化学療法中に下肢の壊死性筋膜炎を発症したＳ状結腸癌の１例．第46回日本癌治療学会総会．名古屋．2008.10.30-11.1

49) M.Okajima, T.Hinoi, S.Ikeda, M.Yoshimitu, M.Watanabe: Trend of Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer in Japan. The 18th HCS International Symposium. Hiroshima, Japan. 2008.11.9.

50) S.Ikeda, M.Yoshimitu, T.Hioni, M.Yoshida, D.Sumitani, Y.Takakura, H.Takeda, M.Shimomura, Y.Kawaguchi, M.Tokunaga, K.Kawahori, H.Ohdan, M.Okajima: SUBCLASSIFICATION OF COLORECTAL MUCINOUS CARCINOMAS AND GENETIC ANALYSES OF BETA-CATENIN, KI-RAS AND P53. The 18th HCS International Symposium. Hiroshima, Japan. 2008.11.9.

51) Y.Miyata, Y.Takakura, K.Akayama, Y.Kawasaki, T.Mimura, R.Okita, H.Yamamoto, M.Yoshimitsu, S.Ikeda, T.Hinoi, H.Ohdan, M.Okajima, M.Okada: SURGICL INDICATION FOR PURMONARY METASTASES FROM COLORECTAL CANCER. The 18th HCS International Symposium. Hiroshima, Japan. 2008.11.9.

52) 吉満政義、岡島正純、檜井孝夫、池田　聡、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、竹田春華、川口康夫、下村　学、徳永真和、奥田　浩、川堀勝史、大段秀樹：当科における腹腔鏡下右側結腸癌 D3 郭清. 第 70 回日本臨床外科学会総会. 東京. 2008.11.27-29.

53) 池田　聡、吉満政義、檜井孝夫、吉田　誠、住谷大輔、高倉有二、竹田春華、下村　学、川口康夫、徳永真和、川堀勝史、恵美　学、大段秀樹、岡島正純：腹腔鏡下および開腹大腸癌手術のコスト比較と補助化学療法のコスト試算. 第 70 回大腸癌研究会. 東京. 2009.1.16.

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者　久保義郎　四国がんセンター　消化器外科医長

研究要旨　StageⅢの治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法として，5-FU+l-LV 静注療法と UFT+LV 経口療法とのランダム化第Ⅲ相比較臨床試験（JCOG0205）に参加した．当院より登録した 24 例の有害事象や予後について検討した．

A．研究目的

StageⅢの大腸癌治癒切除症例に対する術後補助化学療法として，標準治療の 5-FU+l-LV 静注療法と比較して UFT+LV 経口療法の臨床的有用性（非劣性）を検証する．

B．研究方法

当院での治癒切除が行われた大腸癌術後症例において，JCOG0205 のプロトコールに定められた適格基準に従い登録し，プロトコールに準じて化学療法や検査を施行した．当院より登録した 24 例の有害事象や予後について検討した．

（倫理面への配慮）

IRB で審査承認された文書で十分な説明を行い，文書で同意を得て登録を行った．

C．研究結果

当院より登録を行った 24 例の内訳は，占居部位が結腸 14 例，直腸 10 例で，組織型は高分化腺癌 4 例，中分化腺癌 16 例，低分化腺癌 3 例，粘液癌 1 例で，壁深達度は粘膜下層（sm）2 例，筋層（mp）1 例，漿膜下（ss）12 例，漿膜面に露出（se）9 例であった．リンパ節転移個数は 3 個までが 17 例，4 個以上が 7 例（そのうち 2 例は 3 群まで転移）であった．治療は 5-FU+l-LV 静注療法（A 群）が 12 例，UFT+LV 経口療法（B 群）が 12 例に割り付けられた．

Grade3 以上の有害事象は 4 例（16.7%）に認め，点滴群が 3 例，経口群が 1 例で，血液毒性が 2 例，消化器症状が 2 例であった．血液毒性の 2 例は休薬するも回復が遅れ，プロトコール規定により中止となった．消化器症状の 2 例は，休薬にて回復するも，患者が以後の治療を拒否したため中止となった．その他 3 例（A 群 1 例，B 群 2 例）に肝機能異常のため休薬を要したが，改善し，減量もなく治療を継続できた．治療期間中の再発 1 例を含め合計 5 例（A 群 4 例，B 群 1 例）にプロトコール治療は中止となったが，残りの 19 例（79%）には治療が完遂できた．B 群のうち 2 例で，治療期間中に患者による薬の飲み忘れがあった．観察期間は 49±14（28～69）か月で，現在まで 3 例に再発を認め，2 例が癌死した．

D．考察

本試験（JCOG0205）にて，標準治療である 5-FU+l-LV 静注療法に対して，経口剤（UFT+LV）の非劣性が証明できれば，これまでエビデンスのないまま我が国で使われてきた経口抗がん剤による術後補助化学療法の妥当性を明らかにすることができる．経口剤であれば，来院頻度が少なくてすみ，静脈確保による苦痛がなく，点滴による時間的拘束が不要となるなど，患者側にとってもメリットは多い．

当院では腫瘍内科医ではなく，外科医が治療を行った．有害事象に対しても休薬で対応でき，約 8 割の症例でプロトコール通りに治療することができ，両治療法とも外来で安全に施行可能と思われた．

経口剤では自宅での治療となり，内服手帳に記入をお願いしているにもかかわらず，飲み忘れ症例もみられた．内服のコンプライアンスをあげるためには，服薬指導などにおいて更なる工夫が必要であると思われた．

E. 結論

当院より本試験に 24 例の登録を行った．両群の治療法とも有害事象は許容範囲であった．今後は追跡調査を定期的に行い，再発・予後を検討する．

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1．論文発表

1）小畠誉也，久保義郎，他：PET-CT にて高度進行大腸癌と診断した悪性リンパ腫を合併した上行結腸癌の 1 例．日本外科系連合会雑誌 33(2)：179-184，2008

2）Nozaki I, Kubo Y, et al : Laparoscopic colectomy for colorectal cancer patients with previous abdominal surgery. Hepatogastroenterology. 55: 943-6, 2008

2．学会発表

1）小畠誉也，久保義郎，他：帯下を主訴とし膣に高度に進展した直腸低分化腺癌の 1 手術例．第 63 回日本消化器外科学会総会 2008 年 7 月　札幌

2）久保義郎，他：ストーマケアにおけるクリニカルパスの運用．第 63 回日本消化器外科学会総会　2008 年 7 月　札幌

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者　北野正剛　大分大学医学部第１外科　教授

研究要旨　StageII 大腸がんにおける再発高危険群は未だ明らかにされていない。今回、StageII 大腸がんにおいて術後補助化学療法の適応となりうる再発高危険因子を明らかにする。当施設の Stage II 大腸癌（深達度 ss, se, a1, a2）104 例を対象とし、臨床病理組織学的因子および腫瘍細胞増殖能・微小血管新生・がん関連遺伝子タンパクの発現・微小リンパ節転移について調べた。多変量解析の結果、再発危険因子は微小リンパ節転移個数とリンパ管侵襲であった。微小リンパ節転移 4 個以上またはリンパ管侵襲陽性は再発リスクが高く、stageIII 同様に補助化学療法やフォローアップを考慮すべきである。

A. 研究目的

本班研究では、これまで大腸がん術後の再発高危険群として StageIII 大腸がんに対して、術後補助化学療法における経口抗がん剤と点滴静注抗がん剤の臨床的有用性の第 III 相試験を行ってきた（JCOG0205）。一方、StageII 大腸がんにおける再発高危険群は未だ明らかにされていない。今回、StageII 大腸がんにおいて術後補助化学療法の適応となりうる再発高危険因子を明らかにする。

B. 研究方法

当施設にて 1984 年から 2002 年まで治癒切除術を施行し、５年以上追跡した Stage II 大腸癌（深達度 ss, se, a1, a2）104 例を対象とした。臨床病理組織学的因子は、局在・腫瘍径・肉眼型・全周性狭窄の有無・リンパ管侵襲・静脈侵襲・組織型・先進部組織型・簇出・壁内進展・癌浸潤様式・筋層外浸潤距離・郭清リンパ節個数）および微小血管新生(CD34)・腫瘍細胞の抑制遺伝子蛋白(p53)・腫瘍細胞の浸潤能(CD10)・腫瘍細胞の増殖能(Ki-67)・C 微小リンパ節転移個数について、単・多変量解析を行い検討した。微小リンパ節転移の検索方法は、サイトケラチン抗体（CAM5.2）を用いた免疫組織化学法にて、１リンパ節につき 6-μm切片を５枚ずつ検索を行ない、その存在（なし/あり）、個数（３個以下/４個以上）、レベル（N1 以下/N2 以上）および転移パターン（ITC/micrometa）、間質反応を調べた。

倫理面への配慮；

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い遵守する。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

全症例の５年無再発生存率は 80%、再発率は 20%(21/104 例)であった。再発形式は肝転移が最も多かった(52%, 11/21 例)。単変量解析では、深達度（ss/a1 vs se/a2, 86% vs 64%）・全周性狭窄（有 vs 無, 71% vs 86%）（共に $p<0.05$）、微小リンパ節転移個数（4

個以上 vs 未満 50% vs 84%)・リンパ管侵襲（有 vs 無，33% vs 84%）（共に p<0.01）が再発危険因子であった。局在や腫瘍径、肉眼型、静脈侵襲・組織型・先進部組織型・簇出・壁内進展・癌浸潤様式・筋層外浸潤距離・郭清リンパ節個数）および微小血管新生(CD34)・腫瘍細胞の抑制遺伝子蛋白(p53)・腫瘍細胞の浸潤能(CD10)・腫瘍細胞の増殖能(Ki-67)には有意な差は認めなかった。多変量解析（Cox 回帰分析）では微小リンパ節転移個数とリンパ管侵襲が独立した再発危険因子であった（p=0.007/ HR 3.81，p=0.013/HR 3.71)。

D. 考察

現在、リンパ節転移陽性大腸がんに対する術後補助化学療法のわが国の標準治療法は、5Fu+lLV 点滴静注療法である。しかし、JCOG0205 の臨床試験の結果、UFT+lLV 経口抗がん剤の有用性が検証された場合、これまでわが国におけるエビデンスがないままに広く普及してきた経口抗がん剤による術後補助療法の妥当性を示すことができ、さらに来院頻度が少なくてすむ、静脈確保による苦痛がない、点滴時間の拘束が不要などという経口剤のメリットを有する標準治療を確立することができる。一方、リンパ節転移陰性大腸がん（stageII）においても約 15-20%の患者が再発をきたしており、再発高危険群を同定し術後補助化学療法行えば治療成績の向上が期待できる。今回は当施設の stage II 大腸がん患者の再発危険因子の検討を行なったところ、多変量解析にてリンパ管侵襲と微小リンパ節転移個数が有意な独立因子であることが示された。リンパ管侵襲や微小リンパ節転移個数の診断は、種々の判定基準があるため、今後は客観性と普及性を踏まえたそれぞれの判定法の確立、評価が必要と考える。

E. 結論

Stage II 大腸癌における再発危険因子は微小リンパ節転移個数とリンパ管侵襲であった。微小リンパ節転移 4 個以上陽性例またはリンパ管侵襲陽性例は再発リスクが高く、stageIII と同様の補助化学療法やフォローアップを考慮すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1)猪股雅史，衛藤　剛，白石憲男，北野正剛，小西文雄，杉原健一，渡邊昌彦，森谷宣皓：進行結腸癌に対する腹腔鏡下手術ー厚労省班研究に基づく本邦の現況ー　日鏡外会誌 13(1)：47-53，2008

(2)白石憲男、吉住文孝、猪股雅史，安田一弘，北野正剛：鏡視下手術ー低侵襲性の臨床的エビデンスー、Surgery Frontier 15(1)：7-11，2008

(3)Kitano S, Inomata M: Is laparoscopic surgery acceptable for advanced colon cancer? Cancer Scinece 10: 1349-1354, 2008

2. 学会発表

(1)赤木智徳，猪股雅史，北野正剛，他：進行・再発大腸癌に対する FOLFOX4 の多施設共同第Ⅱ相試験（KSCC 0501/0502）―肝転移治療成績を中心に―．第 33 回日本大腸肛門病学会九州地方会　2008 年 11 月 15 日，宮崎

(2)KitanoS:Multicenter study of laparoscopic surgery for colon cancer in Japan. SAGES2008. April 12, 2008, Philadelphia, U.S.A.

(3)InomataM, Kitano S, Etoh T, et al, for the CCCG of JCOG: Multicenter study of laparoscopic surgery for advanced colon cancer in Japan. 16th International

Congress of EAES (June 13, 2008, Stockholm, Sweden).

June 13, 2008, Stockholm, Sweden.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

１．特許取得

特になし

２．実用新案登録

特になし

３．その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
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

研究分担者　島田　安博　国立がんセンター中央病院　第一領域外来部胃科医長

研究要旨　StageⅢ大腸がんに対する術後補助化学療法の有用性検証を目的として、JCOG0205 を実施し、現在追跡中である。両群を合わせた無再発生存割合や全生存割合は、海外の報告と比較して良好である。次期比較試験計画として CAPS 試験を立案し、研究計画書を作成中である。

A. 研究目的

再発高危険群とされる StageⅢ大腸がんに対して、術後補助化学療法の標準治療確立を大規模 RCT にて Evidence-based で樹立することを目指す。手術成績や再発に関するフォローアップが海外と異なる国内医療環境における標準治療評価を特徴とした研究である。

B. 研究方法

JCOG0205 試験は登録終了し、すでに予定の抗がん剤治療も投与が終わっている。現在追跡調査にて、再発、生存、二次がん発生などについて検討をしている。

次期試験のデザインについて班会議で検討した。

倫理面への配慮；

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い遵守する。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

本試験での主評価項目である無再発生存割合や全生存割合は、モニタリングレポートにより定期的に報告され、その内容は研究代表者の報告に記述されている。海外での治療成績と比較してもいづれも良好である。特に再発後の抗がん剤治療や転移切除により、再発から死亡までの期間が大幅に延長した事実が報告されている。

本年度は、次期 CAPS 試験のデザインについて研究事務局案を作成し、班会議で詳細について討論した。作成中の CAPS 研究計画書の概略を示す。

目的：

Stage Ⅲの結腸癌(C,A,T,D,S)、直腸 S 状部癌、直腸癌(Ra のみ)治癒切除(R0)患者を対象として、経口抗癌剤 S-1 療法の術後補助化学療法としての臨床的有用性を、国際的標準治療である capecitabine 療法とランダム化比較して、無病生存期間において非劣性であることを検証する。Primary endpoint：無病生存期間(Disease-free survival)、Secondary endpoints：全生存期間(Overall survival)、有害事象発生割合

対象：

1）手術標本の病理組織学的診断により大腸腺癌と診断されている。

2）手術所見および切除標本所見による主占居部位が盲腸から上部直腸（C.A.T.D. S.RS.Ra）と診断されている。
3）大腸癌取扱い規約（第7版）にて組織学的病期がStage Ⅲである。
4）組織学的壁深達度がpMP以深の同時性大腸多発癌がない。
5）D2あるいはD3の系統的リンパ節郭清を含む大腸切除術が行われた。
6）大腸切除術において R0 切除がなされている。
7）登録日の年齢が20歳以上80歳以下である。
8）PS（ECOG）：0、1である。
9）他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。
10）通常食の経口摂取が可能であり経口薬の内服ができる。
11）術後8週以内に術後補助化学療法が開始できる。
12）重要臓器機能が十分保持されている。
13）本試験参加について、本人からの文書による同意が得られている。

治療：

A群　(Capecitabine群)

1日capecitabine 2,500 mg/m²を14日間連日経口投与した後、7日間の休薬期間を設ける。1日量のcapecitabineを朝食後と夕食後30分以内の2回に分けて内服する（1コース=3週間）。計8コースの投与を行う。

B群　(S-1群)

1日S-1 80 mg/m²を28日間連日経口投与した後、14日間の休薬期間を設ける。1日量のS-1を朝食後と夕食後の2回に分けて内服する（1コース=6週間）。計4コースの投与を行う。

予定登録数と研究期間：

予定登録患者数：1,500名。
登録期間：3年
追跡期間：登録終了後6年
総研究期間：9年

D. 考察

リンパ節転移陽性大腸がんに対する術後補助化学療法のわが国の標準治療法は、5Fu+l-LV点滴静注療法である。JCOG0205の臨床試験の結果、UFT+LV経口抗がん剤の有用性が検証された場合、経口抗がん剤による術後補助療法の妥当性を示すことができ、さらに来院頻度が少なくてすむ、静脈確保による苦痛がない、点滴時間の拘束が不要などという経口剤のメリットを有する標準治療を確立することができる。一方、抗がん剤薬価の高騰により、最近では医療費を含めた標準治療の確立を検討する必要が発生している。特に患者数の急激な増加をみている大腸癌においては重要な視点と考える。次期試験計画では、臨床現場での受容可能性、医療費を含めて、国内の優れた外科手術に追加すべき術後補助療法を検討することを目的とした。さらに、JCOG0205、CAPS試験他の国内大規模RCT成績から、再発高危険群の絞り込みを行い、oxaliplatin併用療法の治療対象を再度検討したい。その前段階として、経口抗がん剤の最適な薬剤を選出すべく、連続的なRCTを実施することにした。

E. 結論

Stage Ⅲ大腸癌における術後補助療法の確立のために、JCOG0205、CAPS試験を計画実施している。国内医療環境、医療費を考慮したRCTを計画実行することにより、国内において最適な治療レジメンを確立することを目指している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahari D, Yamada Y, Okita NT, Honda T, Hirashima Y, Matsubara J, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, Shirao K, Shimada Y, Shimoda T. Relationships of insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor expression to clinical outcomes in patients with colorectal cancer. Oncology 2009;76(1):42-48

2) Nakajima TE, Yaasunaga M, Kano Y, Koizumi F, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y, Matsumura Y. Synergistic antitumor activity of the novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, combined with 5-fluorouracil in a mouse model of colorectal cancer, as compared with that of irinotecan plus 5-fluorouracil. Int J Cancer 2008;122(9):2148-2153

3) Yamada Y, Tahara M, Miya T, Satoh T, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A, Sasaki Y, Tanigawara Y. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2008;98(6):1034-1038

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

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
松井孝至、固武健二郎	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	ガイドラインサポートハンドブック大腸癌【改訂版】	医薬ジャーナル社	大阪	2008	21-26
Katsumata K, Aoki T	Correlation between metabolic enzyme of acid in colorectal cancer patients and FRNA/TSIR. prognostic factors	Alira Watanabe	Cancer Metastase Research	NOVA scie publishers	New York N	2008	133-145
高橋　慶一	(2) リンパ節新分類と新 Stage による予後	杉原健一 藤盛孝博 五十嵐正弘 渡邊　聡明	大腸疾患 NOW 2008	日本メディカルセンター	東京	2008	29-39
池原伸直、浜谷茂治、樫田博史、工藤進英	大腸鋸歯状病変における臨床病理学的検討と拡大内視鏡診断の有用性	武藤徹一郎（監修）	大腸疾患 NOW 2008	日本メディカルセンター	東京	2008	139-145
絹笠祐介、齊藤修治、石井正之	直腸の外科解剖（TME に必要な骨盤解剖）	渡邊　昌彦	DS NOW－小腸・結腸外科標準手術１～操作のコツとトラブルシューティング	メディカー社	東京	2008	10-17
金光幸秀、平井　孝、小森康司、加藤知行	大腸癌局所再発に対する治療 (2) 直腸癌	武藤徹一郎（監修）杉原健一（編集）藤盛孝博（編集）五十嵐正広（編集）渡邊聡明（編集）	大腸疾患 NOW 2009	日本メディカルセンター	東京	2009	105-115

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
Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujida S, Yamamoto S, Moriya Y	Patterns of local recurrence in rectal cancer: A single-center experience	Ann Surg Oncol	16	289-296	2009
Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Kasters 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:	145 (2)	189-195	2009
須藤剛、池田栄一、高野成尚、盛直樹、石山廣志朗、佐藤敏彦	他臓器重複大腸癌の臨床病理学的検討	日本大腸肛門病学会雑誌	62	82-88	2009
I to M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N	Influence of learning curve on short-term results after laparoscopic resection for rectal cancer	Surg Endosc.	23	403-408	2009
三浦世樹、滝口伸浩、早田浩明、永田松夫、山本宏、浅野武秀	4年間腸閉塞を繰り返した多発性狭窄を伴った特発性虚血性小腸炎の1例	日本消化器外科学会雑誌	42	72-77	2009
Okabayashi K, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Ochiai H, Kubota T, Kitagawa Y	Combination chemotherapy of biweekly irinotecan (CPT-11) plus tegafur/uracil (UFT) and leucovorin(LV) for patients with metastatic colorectal cancer: phase Ⅰ/Ⅱ study in Japanese patients	Cancer Chemother Pharmacol	63	501-507	2009
Takahari D, Yamada Y, Okita NT, Honda T, Hirashima Y, Matsubara J, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, Shirao K, Shimada Y, Shimoda T	Relationships of insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor expression to clinical outcomes in patients with colorectal cancer	Oncology	76(1)	42-48	2009
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	28	145-150	2008