

200925021A

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21年度 研究報告書

研究代表者 森谷 亘皓

平成22 (2010) 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（総括） -----	1
森谷 亘皓	

II. 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（分担） -----	8
佐藤 敏彦	
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（分担） -----	12
松井 孝至	
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（分担） -----	14
長谷 和生	
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（分担） -----	16
八岡 利昌	
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（分担） -----	19
小西 文雄	
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（分担） -----	22
齋藤 典男	
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（分担） -----	28
滝口 伸浩	
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（分担） -----	30
正木 忠彦	
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（分担） -----	32
青木 達哉	
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（分担） -----	33
高橋 慶一	
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（分担） -----	34
長谷川 博俊	
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（分担） -----	41
杉原 健一	
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（分担） -----	42
斉田 芳久	

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（分担）	-----	45
赤池 信		
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（分担）	-----	48
渡邊 昌彦		
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（分担）	-----	53
工藤 進英		
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（分担）	-----	56
藤井 正一		
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（分担）	-----	62
瀧井 康公		
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（分担）	-----	65
伴登 宏行		
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（分担）	-----	67
齊藤 修治		
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（分担）	-----	69
平井 孝		
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（分担）	-----	72
山口 高史		
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（分担）	-----	74
大植 雅之		
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（分担）	-----	76
福永 睦		
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（分担）	-----	78
加藤 健志		
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（分担）	-----	79
村田 幸平		
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（分担）	-----	84
木村 秀幸		
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（分担）	-----	85
岡島 正純		
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（分担）	-----	91
久保 義郎		
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（分担）	-----	93
北野 正剛		

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（分担） ----- 96
島田 安博

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 99

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

研究代表者 森谷 亘皓 国立がんセンター中央病院 大腸外科

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+レボホリナート（静注群）対 UFT+ロイコボリン（経口群）の無作為化比較試験 JCOG0205 を完了した。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 として、経口抗がん剤の比較試験 JCOG0910(CAPS) 試験の研究計画書を完成した。国内の医療環境に配慮した標準治療の確立を目指す。

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 外科医長、
手術部副部長、
松井 孝至・栃木県立がんセンター 第一
病棟部副部長、
長谷 和生・防衛医科大学校 教授、
八岡 利昌・埼玉県立がんセンター 医長、
小西 文雄・自治医科大学附属 さいたま
医療センター 教授、
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・杏林大学医学部附属病院 准
教授、
青木 達哉・東京医科大学病院 教授、
高橋 慶一・東京都立駒込病院 外科部長、
長谷川 博俊・慶應義塾大学医学部 講師、
杉原 健一・東京医科歯科大学大学院医歯
学総合研究科 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 副院
長・消化器外科部長、

渡邊 昌彦・北里大学医学部 教授、
工藤 進英・昭和大学横浜市北部病院消化
器センター 教授、
藤井 正一・横浜市立大学附属市民総合医
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、
伴登 宏行・石川県立中央病院 消化器外
科 診療部長、
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
消化器外科部長、
山口 高史・独立行政法人国立病院機構京
都医療センター 外科医長、
大植 雅之・独立行政法人大阪府立病院機
構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・市立吹田市民病院 主任部長、
外科部長、
木村 秀幸・岡山済生会総合 副院長、
岡島 正純・国立大学法人広島大学大学院

医歯薬学総合研究科 教授、
 久保 義郎・独立行政法人国立病院機構四
 国がんセンター 医長、
 北野 正剛・国立大学法人大分大学医学部
 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、31名。

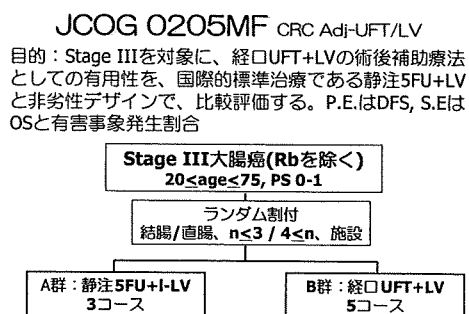
A. 研究目的

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+I-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+レボホリナート (I-LV) 静注併用療法：5FU 500mg/m², レボホリナート 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

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 21 年度は、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 22 年 3 月 25 日の 2009 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 13 施設、167 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 7 施設、54 例であった。2009 年 3 月 25 日モニタリングレポート解析時には、1 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	A群(550)	B群(551)	LN郭清度	A群	B群
男性	295	255	D2	121	148
年齢(中央値)	61	61	D3 75%	428	403
PS 0	519	522			
癌種			組織型		
結腸癌	368	368	高分化腺癌	194	181
直腸癌	182	183	中分化腺癌	317	322
組織学的LN転移陽性			低分化腺癌	24	27
3個以下	398	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	138	120
S	161	177	si	21	16
Rs	114	104			
Ra	67	79			
Rb	1	0			

4) プロトコール治療の完遂率：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
(登録された治療例1,100例)

組織学的LN転移	A群	B群	治療経過要約(N=1,101)	A群	B群	
n1(+)	75%	409	415	治療中	1	0
n2(+)	22%	126	121	治療終了または中止	549	551
n3(+)		13	15			
n4(+)		1	0	終了または中止の理由		
LN転移陽性割合			治療完了	437	421	
中央値	2	2	疾病の増悪	11	8	
最小-最大	1-19	1-37	有害事象による中止	29	66	
組織学的浸透度			有害事象に伴う患者拒否	42	26	
A	548	550	有害事象と関連のない患者拒否	11	10	
B	1	1	その他	19	20	
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				

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 5.0%、GOT 2.9%、GPT 4.7% 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、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
(2009/7/31までに血収された患者全数1,083例)

	%Grade3/4		%Grade3/4
白血球	0.7	発熱	0
ヘモグロビン	1.0	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	9.0
総ビリルビン	0.6	悪心	3.0
ALP	0.2	口内炎/咽頭炎	0.6
GOT	2.9	嘔吐	1.3
GPT	4.7	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

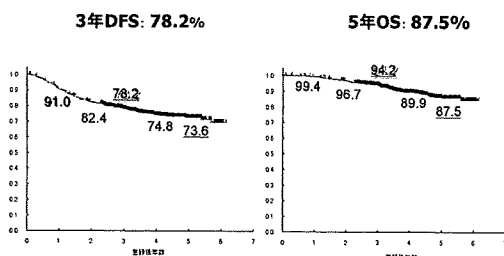
治療関連死亡: 0例
治療期間中および最終治療日から30日以内の死亡: 0例

5) 無病生存割合、全生存割合:

2009年12月4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74.8%、5年73.6%、全生存割合は3年94.2%、4年89.9%、5年87.5%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。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。

0205MF 評価項目
(登録患者1,101例)

2009年12月現在



MOSAIC/XELOXA vs JCOG 0205
Stage III Colon

Trials	N	3Y DFS	5Y OS
MOSAIC -LV5FU2	675	65% HR 0.78	68%(6Y) HR 0.80
MOSAIC -FOLFOX4	672	72% +7% P=0.005	72%(6Y) +4% P=0.023
XELOXA -Bolus FL	942	67% HR 0.80	74% HR 0.87
XELOXA -XELOX	944	71% +4% P=0.0045	78% +4% P=0.148
JCOG 0205 -FL or UFT/LV	1,101	78% +13-9%	88% +10-9%

Andre T. N Engl J Med 2004;350:2343-51, Andre T. JCO 2009, 27:3109-16
Hallor D. ESMO 2009

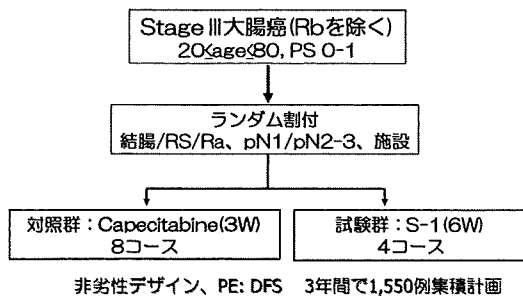
6) JCOG0205の総括

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JCOG0910(CAPS)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。

次期試験 JCOG 0910 (CAPS)



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、経口抗癌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外された。

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、JCO0205 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、5FU/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、あえてカペシタビ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。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し、2010 年 3 月に最終承認を受けた。施設 IRB 承認を順次得ながら症例登録を推進している。

JCOG 0910 (CAPS) 進捗状況

- 2008/5/15 JCOG データセンター事前面談
- 2008/6/26 JCOG-PRC PC0803開催
- 2008/9/06 JCOG運営委員会コンセプト承認
- 2008/11/22, 2009/5/23 班会議において検討
- 2009年8月28日 JCOGプロトコール審査委員会の一次審査提出
- 2009/12/5 班会議にて進捗報告
- 2009/12/16 二次審査提出
- JCOG承認後に、各施設IRB申請、承認
- 2010年4月 登録開始予定

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見しており、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 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 JCOG0910(CAPS) 試験のプロトコルを完成し、症例登録を開始した。

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. 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* 16:289-296, 2009.
2. Ishiguro S, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, 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* 145(2): 189-195, 2009.
3. Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, with focus on the patterns of local recurrence. *Annals of Surgery* 249(2):229-235, 2009.
4. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Risk factors of lateral pelvic lymph node metastasis in advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 24: 1085-1090, 2009.
5. Kobayashi Y, Fujita S, Yamaguchi T, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Optimum lymph node dissection in

- clinical T1 and clinical T2 colorectal cancer. Dis colon Rectum 52: 942-949, 2009.
6. Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, Shimada Y, Nakamura K, Sato A, Moriya Y. for the colorectal cancer study group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy folowed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. Jpn J Clin Oncol 39(6): 406-409, 2009.
7. Nakanishi Y, Fujii G, Akishima-Fukasawa Y, Moriya Y, Kanai Y, Watanabe M, Hirohashi S. Podoplanin expression identified in stromal fibroblasts as a favorable prognostic marker in patients with colorectal carcinoma. Oncology 77: 53-62, 2009.
8. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y. Male urinary and sexual function after mesorectal excision alone or in combination with extended lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer. Ann Surg Oncol 10: 2779-2786, 2009.
9. Takashima A, Shimada Y, Hamaguchi T, Ito Y, Masaki T, Yamaguchi S, Kondo Y, Saito N, Kato T, Ohue M, Higashino M, Moriya Y. Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Current therapeutic strategies for anal squamous cell carcinoma in Japan. Int J Clin Onco 14(5):416-420, 2009.
- 10.
2. 学会発表
なし
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 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

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 佐藤 敏彦 山形県立中央病院 外科

研究要旨 大腸癌術後補助化学療法としてカペシタビンの投与が承認され投与例が増加しているが、有害事象として Grade2~3 の手足症候群も高率に認めるため治療継続に支障をきたしている。対象：過去 1 年間に手術施行例 223 例中 Stage3 は 71 例、カペシタビン投与例 47 例の有害事象と対策について検討した。結果：年齢 64 歳(27~83)、男性 22 例、女性 25 例。結腸 42 例、直腸 5 例。Stage1 は 1 例、2 は 5 例、3 a 29 例、3b 11 例、4 は 1 例。投与 line 2nd 2 例で UFT/UZEL、FOLFOX の有害事象後に施行。投与回数 7 回(2~12 回)、8 回以上施行 14 例。投与中止 4 例（手足症候群 2 例、肝再発 1 例、自己中断 1 例）。Grade2~3 の有害事象は血液毒性 WBC、好中球、PLT 減少各々 1 例(2.5%)、下痢 1 例、色素沈着 2 例(5%)と入院療養は認めず。手足症候群 Grade0/1/2/3 が 5/27(63%)/7(17.5%)/3(7%)と比較的良好。支持療法として保湿剤とビタミン B6 内服を治療開始時より投与した早期群 39 例と 2~3 回投与後症状出現時より開始した後期群 8 例とでは手足症候群は Gra0/1/2/3 は 4/2 5/5/0 と 1/1/3/3 で Gra2~3 は 8 例(21.1%)と 6 例(75%)と早期投与群が良好であった。Gra3 症例 2 例は 2 回目までに出現後早期に悪化した。1 例は 8 回目に認めた。Gra1 症状出現時にも受診を勧めている。結語：X-ACT 試験の結果よりカペシタビン投与例は投与の継続と手足症候群の出現による効果の可能性も示唆されており、支持療法を投与開始時より施行することでコントロールも比較的良好に治療継続も可能思われた。

A. 研究目的

2009 年版大腸癌治療ガイドラインにより本邦における大腸癌術後補助化学療法は 5Fu / LV 療法、UFT / UZEL 療法、カペシタビン療法が推奨されている。カペシタビンの有害事象として手足症候群は開発時の第 II 相試験にて約 50%の発現率を認めている。発生機序は明らかではないが、手、足、爪に好発し高度な場合、疼痛により日常生活に影響をきたすことも多く、治療継続が不可能となるため適切なマネジメントが必要である。今回我々は、大腸癌術後のカペシタビン投与 47 症例における有害事象、特に手足症候群について検討し、カペシタビン療法の安全性及び対策について検討した。

B. 研究方法

対象症例：2008 年 4 月～2009 年 6 月までに

当科にて施行された大腸癌手術症例 253 例中、術後補助化学療法としてカペシタビンを投与された 47 症例を対象とした。

1. 治療方法

術後 8 週間以内に体表面積に合わせカペシタビン 2500mg / m² / 日 / 分 2、2 週投与 1 週休薬(又は分 2、第 1~14 日、3 週毎)の 3 週毎の内服とした。投与方法として Grade1 の有害事象においては継続投与とし、Grade2 の有害事象に対しては初回時には Grade0~1 に軽快するまで休薬し、回復後治療前の用量にて再開した。2 回目以降及び、Grade3 に対しては Grade0~1 まで回復後、減量規定に従い 1 段階ずつ減量して治療再開した。支持療法としてカペシタビン

投与時よりビタミン B6 製剤内服と保湿剤（ケラチナミン軟膏や、ステロイド剤塗布）を併用した。

2. 検討項目

投与症例の臨床病理学的背景と有害事象について検討し、特に手足症候群について検討した。予防対策として支持療法の意義について検討した。患者データはカルテ調査により retrospective な検討とした。有害事象については CTCAE v 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0) と Blum らの分類に従った。外来にて各医師が診察時に有害事象について聴取するとともに、手足の観察を施行している。帰宅後も手足症候群において有痛性の症状を認めた際には外来に連絡をするようにし、来院可能であれば来院して頂き、診察後または電話にて投薬継続について相談している。Grade2 以上では皮膚科医師に診察を依頼している。

(倫理面への配慮)

標準療法として行われている術後補助化学療法であるが、行う際には患者の同意のもと治療を行った。また、解析に際しては個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

年齢は中央値で 64 歳 (27~83 歳)。男性 22 例、女性 25 例であった。占居部位 C/A/ T/ D/S/Rs は 9/11/8/2/5/7 例、直腸 Ra/Rb は 2/3 例であり、占居部位の適格症例は 42 例であった。組織型は高分化型 14 例、中分化型 31 例、低分化型 2 例であり、深達度は sm 3 例、mp 6 例、ss15 例、se24 例であった。リンパ節転移状況は n0 7 例、n1 29 例、n2 10 例、n3 1 例で、Stage では I 1 例、II 5 例、IIIa 29 例、IIIb 11 例、IV 1 例であり、StageI は低分化型腺癌で脈管侵襲陽性の症例であった。本来の適格症例 StageIII 症例は 40 例であった。

また、1st line 施行例は 45 例、2nd line 施行例は 2 例であり、3rd line 以降は認め

ていなかった。2nd line 症例の内訳は UFT/UZEL 内服症例の肝機能障害 Grade2 の後治療症例と、P2 症例の mFOLFOX6 4 コース施行後、末梢神経障害 Grade2 の後治療として施行された症例であった。投与回数は中央値で 8 コース (2~16 コース)、8 コース (6 ヶ月) 以上施行例は 16 例であった。投与中止例は 4 例 (有害事象 2 例、肝再発 1 例、自己中止例 1 例) であった。有害事象 2 例は手足症候群 Grade3 による症例であった。

有害事象 (手足症候群について)

2009 年 6 月以前は Grade2~3 の発現率は 10 例 (21.3%) であり、Grade3 発現率は 3 例 6.4% であった。カペシタビン投与第 II 相試験においては Grade2~3 の発現率は 46.3% であり、発現率は良好であった。しかしながら 6 月以降に Grade2 の発現率が上昇し、15 例 (31.9%) となった。Grade2 に増悪した 5 例の症例はいずれもサクランボ農家の患者さんであり、約 2 週間の休薬と仕事の軽減にて全例 Grade1 以下に改善し、治療再開した。

初期の症例のうち Grade3 症例 (3 例中 2 例) が治療開始後 2 コース以内に出現したため、支持療法 (ビタミン B6 製剤内服と保湿剤塗布) を投与開始時より施行した。早期投与例 39 例と、治療開始後 2~3 コース施行後の早期非施行例 5 例、有害事象出現後支持療法施行例 3 例の発現頻度を比較すると Grade2 以上の症状の発現率が各々 39 例中 8 例 (20.5%)、5 例中 2 例 (40.0%)、3 例中 3 例 (100%) であり、早期の支持療法群は低頻度であった。

D. 考察

Hand-foot syndrome (手足症候群) は 1974 年に Zuehlke により palmar-planter erythrodyesthesia という名称にて報告された。その後、acral erythema, palmar-planter erythema, toxic erythema of the palms and soles, Burgdorfs reaction といった名称にても報告されている。その発生機序は明らかではないものの

表皮基底層を構成する基底細胞の増殖能が阻害されることや、四肢末端に多いエクリン腺から薬物が分泌されることなどが原因と考えられている。多くはフッ化ピリミジン系薬剤投薬後に認められ、累積投与量の多い場合や、1回投与量の多い場合など特に5Fuの持続静脈例に多いと報告されていた⁷⁾が、山崎らはカペシタビン投与例に高頻度に認めると報告されている。カペシタビンは2003年本邦において切除不能及び再発乳癌に適応となったが、日本で作られたフッ化ピリミジン系の薬剤である。5-FUのプロドラッグであるdoxifluridineの更にプロドラッグであるフルオロシチジン誘導体であり、消化管より吸収後、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5-DFCRに変換される。さらに腫瘍組織内でdoxifluridineに変換され、腫瘍内のPyNPase活性にて5-FUに変化して効果を発揮するため、従来の5-Fu系経口抗癌剤と異なり消化管毒性が少ないと言われている。手足症候群はNCI-CTCAEにgrade1~3と分類と示されているが、カペシタビンの場合は日常生活として知覚過敏や、歩行困難など機能障害をきたすこともあるためBlumらの分類を加えて判定されている。

治療法は発生機序が明らかでないため対症療法が中心である。有痛性の皮膚症状を認めるgrade2と判定された場合は症状がgrade0~1に改善するまで休薬し、grade3の有害事象では休薬と再開時の減量を必要とする。手足は日常生活の中で常に外的な刺激を受けており、休薬とともにこれらを極力避けるように十分に安静と保護が必要とされる。手仕事の際に手袋の装着や、足の腫脹には挙上と、熱感にはcoolingを要する。更に局所療法として保湿を目的とした尿素軟膏やへパリン類似物質製剤、保湿クリームなどとともに炎症所見の強い場合

はステロイド軟膏を塗布する。全身療法としてpyridoxine(ビタミンB6)の内服などが行われ、手足症候群の発症を遅延させ、長期投与が可能であるなどその有効性が示されている。

今回我々は大腸癌手術症例の補助化学療法としてカペシタビンの投与症例を47例に経験した。最高齢は84歳であり、2例は2nd lineとして使用していた。有害事象として手足症候群以外の血液毒性、非血液毒性ともにGrade3症例は認めておらず、外来にて安全に施行されていた。Vailらはpyridoxineの内服は手足症候群を遅らせると報告しており、当科でもカペシタビン投与時より保湿剤(ケラチナミン軟膏など)の塗布とpyridoxineの内服を早期の支持療法として併用することにより国内第2相試験と比較してgrade2~3症例の発生頻度は低率であった。しかし初期の症例では症状出現後や2~3コース施行後に併用したため、grade2~3の頻度は有害事象出現後支持療法施行例3例中3例(100%)、治療開始後2~3コース施行後の早期非施行例5例中2例(40%)に認められた。早期の支持療法施行例では39例中8例20.5%と低頻度であり、早期の支持療法の有効性が示唆された。更に、投与回数も中央値で8コース(最長16コース)と比較的長期に継続可能であった。また、患者さんには外来診察の際に、有痛性の症状が出現した場合、日中は外科外来、夜間休日は救命センターなどにすぐ連絡することを勧め、担当医の指示を仰ぎ、翌日の受診を勧めていたが、自己判断により内服を継続したため亀頭にびらんを認めるほどの全身症状に進展してしまった症例を認めた。その後は投与開始時に手足症候群対策を更に徹底するように指導した。本検討において手足症候群の発生頻度について6月を境にgrade2~3の発生頻度が10例

21.3%から 15 例 31.9%へと増加していた。患者さんの日常生活における変化など詳細に聞いていくと、grade2 に増悪した 5 例の患者さんはサクラノボ農家であり、この時期に収穫期を迎え手足への機械的刺激が増加したためであった。約 2 週間の休薬と仕事の軽減にて全例 grade1 以下に改善し、再開可能であったが、各患者さんの日常生活にも十分留意すべきと思われた。更に grade2~3 の症例出現頻度は第 II 相試験や Heo らにより 2~3 コース目に出現しやすいと述べられており、当科でも grade3 症例 3 例中 2 例は 2 コース目に認めたが、1 例は 8 コース目に出現し、出現時期にも十分注意が必要と考えられた。

StageIII 結腸癌における補助化学療法としての X-ACT 試験では適切な減量により治療期間を遂行することで治療効果に差が認められなかったと報告されている。しかしながらカペシタビンに特有な手足症候群は生命に危険を及ぼすような有害事象ではないものの、高度な場合患者さんの QOL (Quality of life) に大きな影響を与える。症状出現時から早期に進行する可能性があり、手足症候群になると治療意欲が低下し、医療従事者側も薬剤投与を敬遠しがちになり得ることからも症状出現前より予防的に全身、局所療法を施行することで症状出現を抑え、治療を継続していくことが重要と考えられる。藤井らは手足症候群の予防対策に対し、治療開始時に看護師、薬剤師による積極的な情報提供（手脚症候群、色素沈着、爪の変化など）と患者のセルフケアにより良好な予防効果を認め、外来化学療法のチーム医療としての重要性を述べている。

今後大腸癌における補助化学療法としてのカペシタビン及び、進行再発症例の BEV + XELOX 療法など手足症候群に対する予防対

策は益々重要性が増すと考えられる。医師の診察のみでは有害事象対策は限界もあるため、患者さん個々の症状に対し医師、看護師、薬剤師など医療スタッフ間での情報の共有と、病棟・外来・化学療法室でのさらなる注意深い観察が必要である。手足症候群に対する患者への適切な情報提供は有害事象の早期発見と、化学療法の継続及び治療効果につながると考えられた。

E. 結論

大腸癌の術後補助化学療法としてのカペシタビン療法は、重篤な有害事象がなく安全に施行できることが示唆された。また、治療を継続する上では、カペシタビン投与開始時から支持療法を施行し、手足症候群の発現を抑制することが重要と考えられた。

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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 松井 孝至 栃木県立がんセンター 外科

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+1-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+1-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+1-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

固武健二郎、松井孝至：IC に役立つ大腸癌の疫学データ．外科治療 101(4)：427-434, 2009

固武健二郎、松井孝至：結腸癌根治術．消化器外科 32(8)：1297-1306, 2009

松井孝至、固武健二郎：消化管症候群(第2版)下-その他の消化管疾患を含めて- VI 肛門腫瘍 肛門腺扁平上皮癌．別冊日本臨床 54(6)：755-758, 2009

固武健二郎、松井孝至：今日の大腸がん治療のエッセンス．Mebio26(10)：26-33, 2009

松井孝至、固武健二郎：大腸癌治療ガイドラインの有効活用法．臨床外科 65(1)：48-53, 2010

松井孝至、固武健二郎：海外の大腸癌ガイドラインとの相違点．ガイドラインサポートハンドブック大腸癌 杉原健一(編)．医薬ジャーナル社. 27-35, 2010

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
術後経口補助化学療法の有用性についての検討

研究分担者 長谷 和生 防衛医科大学校外科 教授

研究要旨 Stage III 大腸癌治癒切除 626 例（1991-2006）を対象とし、経静脈的及び経口の術後補助化学療法の効果を比較した。経口 UFT/UZEL は経静脈的 5-FU+LV 療法に代わる Stage III 症例への術後補助化学療法として妥当である。

A. 研究目的

経口 UFT/LV 法の妥当性について、治療成績、副作用の発現程度の観点から検討する。

B. 研究方法

治癒切除を施行した Stage III 大腸癌 626 例（1991-2006）を対象とし、治癒切除後 Stage III（規約 6 版）大腸癌に対し、1999 年以降から系統的に行った Mayo 法（5-FU 400mg/m²+LV20mg/m²×5days、6クール）、2003 年からの PRMI 法（5-FU 500mg/m²+LV 250mg/m²/days、weekly 6 回、3クール）および経口 UFT/LV 法（UFT300mg/m²/day + LV75mg/m²/day ×4weeks、5クール）による術後補助化学療法の治療成績、有害事象について retrospective に検討した。

（倫理面への配慮）

抗癌剤の使用、検体標本の研究目的使用については説明と文書による同意を得た。

C. 研究結果

Mayo 法は 77 例（結腸癌 60 例、直腸癌 17 例）、RPMI 法は 20 例（結腸癌のみ）、経口 UFT/LV 法は 84 例（結腸癌 67 例、直腸癌 17 例）に施行した。1999 年以前の Stage 3 症例で系統的な補助化学療法を行わなかった症例（445 例）の 3 年無再発生存率が 67.6%であったのに対し、静注 5FU/LV では 83.3%、経口 UFT/LV 法では 79.3%と何れも有意に高値であった

（ $p=0.0013$ 、 $p=0.018$ ）。また、Stage 毎の検討では、Stage IIIa 症例（427 例）では 3 年無再発生存率に有意差は認めなかったが（3 年無再発生存率：静注 5 FU/LV=85.5%、経口 UFT/LV=83.9%、その他=71.4%）、Stage III b 症例（199 例）では 3 年無再発生存率が静注 5 FU/LV = 76.0%、経口 UFT/LV=70.0%、その他=43.0%と有意に系統的補助療法施行群で良好な結果であった（5 FU/LV vs. その他 $p=0.002$ 、UFT/LV vs. その他 $p=0.033$ ）。

系統的補助化学療法を行わなかった 1999 年以前を期間 A、静注 5 FU/LV が主体であった 1999 年 7 月から 2003 年 7 月を期間 B、経口 UFT/LV が主体であった 2003 年 8 月以降を期間 C とし、術前補助放射線化学療法施行の影響を除くため下部直腸癌を除外して年代別の検討を行うと、系統的な補助化学療法の施行率は期間 B で 52.1%、期間 C では 68.0%であった。また、期間ごとの無再発生存率は Stage III 症例では期間 A（225 例）で 68.8%、期間 B（146 例）で 73.7%、期間 C（128 例）で 79.5%と年代ごとに上昇している傾向を認めたが（期間 A vs. C, $p=0.075$ ）、同時期の Stage II 症例では期間 A（193 例）86.2%、期間 B（102 例）85.3%、期間 C（110 例）87.7%とほぼ同等の成績であり、Stage III 症例で