

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～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 森谷 亘皓

平成22 (2010) 年 3月

## 目 次

### I. 総合研究報告

再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法確立に関する研究 森谷 亘皓	-----	1
--	-------	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	9
--------------------	-------	---

III. 研究成果の刊行物	-----	31
---------------	-------	----

「JCOG 0205-MF プロトコール（2006年12月18日改訂第4版）」

「JCOG 0910-CAPS プロトコール（2010年2月3日）」

# I . 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総合研究報告書  
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 of 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：

H21 年度

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・岡山済生会総合病院 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。

#### H20 年度

佐藤 敏彦・山形県立中央病院 外科医長、  
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  
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・杏林大学消化器外科 准教授、  
青木 達哉・東京医科大学病院外科 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、  
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、  
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、  
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 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・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 消化器外科医長、  
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、32名。

#### H19 年度

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。

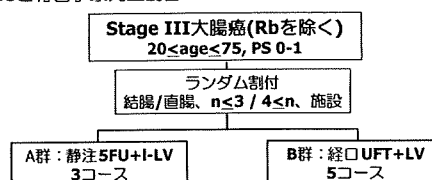
#### B. 研究方法

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+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+レボホリナート (1-LV) 静注併用療法：5FU 500mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート 250mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>/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。

#### JCOG 0205MF CRC Adj-UFT/LV

目的：Stage III を対象に、経口UFT+LVの術後補助療法としての有用性を、国際的標準治療である静注5FU+LVと非劣性デザインで、比較評価する。P.E.はDFS, S.E.はOSと有害事象発生割合



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 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：

**0205 背景因子1**  
(登録症例1,101例)

性	A群 (550)	B群 (551)	LN転移度	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	組織型		
癌種			高分化腺癌	194	181
結腸癌	368	368	中分化腺癌	317	322
直腸癌	182	183	低分化腺癌	24	27
組織学的LN転移陽性			粘液癌	12	17
3個以下	398	401	印環細胞癌	2	4
4個以上	152	150	組織学的浸透度		
主占部位	N=549	N=551	sm	29	40
C	47	47	mp	58	59
A	78	79	ss	303	314
T	45	38	se	138	120
D	36	27	si	21	18
S	161	177			
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**

(回収された登録症例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		
			治療完了	437	421	
LN転移陽性数			原病の増悪	11	8	
中央値	2	2	有害事象による中止	29	66	
最小-最大	1-19	1-37	有害事象に伴う患者拒否	42	26	
組織学的根治度			有害事象と関連のない患者拒否	11	10	
A	548	550	その他	19	20	
B	1	1				
C	0	0				
			治療完遂率: 78 %			
組織学的病期			有害事象関連の治療中止: 15 %			
IIIa	409	415				
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。

**0205MF 有害事象**

(2009/7/31までに回収された登録症例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

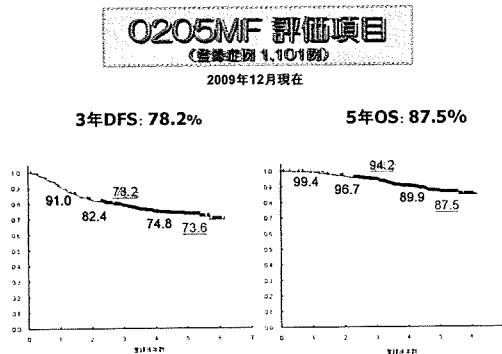
治療関連死亡: 0例  
治療期間中および最終治療日から30日以内の死亡: 0例

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、膵癌、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、経過観察を定期的に行う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。

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。

MOSAIC/XELOXA vs JCOG 0205

Stage III Colon

Trials	N	3Y DFS	HR	5Y OS	HR
MOSAIC -LV5FU2	675	65%	0.78	68%(6Y)	0.80
MOSAIC -FOLFOX4	672	72% +7%	P=0.005	72%(6Y) +4%	P=0.023
XELOXA -Bolus FL	942	67%	0.80	74%	0.87
XELOXA -XELOX	944	71% +4%	P=0.0045	78% +4%	P=0.148
JCOG 0205 -FL or UFT/LV	1,101	78% ±(13-8%)		86% ±(18-9%)	

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

6) JCOG0205 の総括

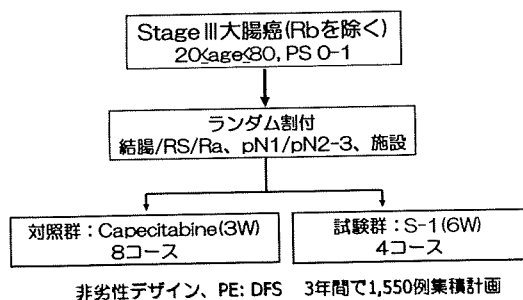
本研究は、経口抗がん剤による大腸癌術後補助療法の臨床評価を目的として多施設共同研究を開始した。当初はLV錠の未承認問題、静注抗がん剤の外来投与問題、有害事象への対応など多くの問題点を抱えて開始されたが、研究者の熱意と患者さんの協力により、予定登録期間を少し延期するだけで症例登録を完遂することが出来た。本研究により、術後補助療法の国内医療現場における実施可能性が確認され、且つ国際的な標準治療において海外に匹敵する治療成績を再現することがほぼ検証できた。予備的データではあるが主評価項目、副評価項目とも十分な成績が実現されており、最終報告が待たれる。2011年11月が追跡終了であり、その後に最終報告予定である。

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 5-FU/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、JCOG205 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、JCOG205 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) 試験のプロトコールを完成し、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* 2009;16:289-296
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* 2009;145(2):189-195
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* 2009;249(2):229-235
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* 2009;24:1085-1090
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 2009;52: 942-949
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 2009;39(6): 406-409
  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 2009;77: 53-62
  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 2009;10: 2779-2786
  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 2009;14(5):416-420
  10. 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
  11. 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
  12. 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  
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

研究成果の刊行に関する一覧表 (H21 年度)

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	海外の大腸癌ガイド ラインとの相違点	杉原健一	ガイドラ イン サポ ート ハン ドブ ック 大腸 癌 2009 年版	医薬ジ ャ ー ナ ル 社	東京	2010	27-35

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
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	48-53	2010
Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hmaguchi T, <u>Shimada Y</u>	Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and its metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy	Cancer Chemother Pharmacol	65(3)	467-471	2010
Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, <u>Moriya Y</u>	Patterns of local recurrence in rectal cancer: A single-center experience	Ann Surg Oncol	16	289-296	2009
Ishiguro S, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Kusters M, <u>Moriya Y</u>	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
Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, <u>Moriya Y</u>	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

Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Risk factors of lateral pelvic lymph node metastasis in advanced rectal cancer	Int J Colorectal Dis	24	1085-1090	2009
Kobayashi Y, Fujita S, Yamaguchi T, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Optimum lymph node dissection in clinical T1 and clinical T2 colorectal cancer	Dis colon Rectum	52	942-949	2009
<u>Kanemitsu Y</u> , Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, <u>Shimada Y</u> , Nakamura K, Sato A, <u>Moriya Y</u> . 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
Yamanashi T, Nakanishi Y, Fujii G, Akishima-Fukasawa Y, <u>Moriya Y</u> , 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
Akasu T, <u>Sugihara K</u> , <u>Moriya Y</u>	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
Takashima A, <u>Shimada Y</u> , Hamaguchi T, Ito Y, Masaki T, Yamaguchi S, Kondo Y, <u>Saito N</u> , Kato T, <u>Ohue M</u> , Higashino M, <u>Moriya Y</u> , for the Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group	Current therapeutic strategies for anal squamous cell carcinoma in Japan	Int J Clin Oncol	14	416-420	2009
固武健二郎、 <u>松井孝至</u> 、大木いずみ	ICに役立つ大腸癌の疫学データ	外科治療	101	427-434	2009
Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Ka	Timing of Relapse and Outcome after Curative Resection for Colorectal Cance	Digestive Surgery	26(2)	249-255	2009

meoka S, Saito Y, Takahashi K, <u>Hase K</u> , Ohya, M, Maeda K, Hira i T, Kameyama M., Shirouzu K., Sugihara, K.	r: A Japanese Multicenter Study				
Asaka S, Arai Y, Nishimura Y, Yamaguchi K, Ishikubo T, <u>Yatsuoka T</u> , Tanaka Y, Akagi K.	Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B	Carcinogenesis	30(3)	494-499	2009
Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, <u>Saito N</u> .	Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer	Br J Surg.	96(9)	1058-1065	2009
Okabayashi K, <u>Hasegawa H</u> , 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
石川敏昭、植竹宏之、 <u>杉原健一</u>	アジュバント／ネオアジュバント化学療法の進歩と未来	モダンフィジシャン	29	954-958	2009
植竹宏之、石川敏昭、 <u>杉原健一</u>	大腸がん術後補助療法における欧米と日本の相違点	臨床腫瘍プラクティス	5(3)	305-307	2009
小林宏寿、 <u>杉原健一</u>	大腸癌取扱い規約と大腸癌治療ガイドライン	医学のあゆみ	230(10)	959-964	2009
石黒めぐみ、石川敏昭、植竹宏之、 <u>杉原健一</u>	大腸がんの術後補助化学療法、今後の展望	Mebio	26(10)	116-123	2009
Shiozawa M, Sugano N, Tsutida K, Morinaga S, <u>Akaike M</u> , Sugimasa Y	A phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan(cpt-11) in patients with advanced colorectal cancer	J Cancer Res Clin Oncol	135	365-370	2009
Sato T, Oshima T, Yoshihara K, Yamamoto N, Yamada R, Nagano Y, Fujii S, Kunisaki C, Shiozawa M, <u>Akaike M</u> , Rino Y,	Overexpression of the fibroblast growth factor receptor-1 gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer	ONCOLOGY REPORTS	21	211-216	2009

Tanaka K, Masuda M and Imada T					
Noura S, <u>Ohue M</u> , Seki Y, Tanaka K, Motoori M, Kishi K, Miyashiro I, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Tsukuma H, <u>Murata K</u> , Kameyama M.	Second Primary Cancer in Patients with Colorectal Cancer after a Curative Resection	Dig Surg.	26	400-405	2009
Noura S, <u>Ohue M</u> , Seki Y, Yano M, Ishikawa O, Kameyama M.	Long-term prognostic value of conventional peritoneal lavage cytology in patients undergoing curative colorectal cancer resection	Dis Colon Rectum.	52	1312-20	2009
井出義人、三上恒治、 <u>村田幸平</u>	進行再発大腸癌に対する全身化学療法併用肝動注の検討	癌と化学療法	36(1 2)	2172-217 4	2009
<u>岡島正純</u> 、吉満政義、池田 聡、檜井孝夫	消化器癌の診断・治療 結腸癌 - 治療の実際 -	消化器外科	32 (5)	909-918	2009



研究成果の刊行に関する一覧表 (H20 年度)

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
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
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

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, <u>Moriya Y</u>	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, Kusters M, <u>Moriya Y</u>	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
Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, <u>Saito N</u>	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, <u>Hasegawa H</u> , 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, <u>Shimada Y</u> , 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, <u>Moriya Y</u> , 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

Yamamoto S, Fujita S, Ishiguro S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Wound infection after a laparoscopic resection for colorectal cancer	Surgery Today	3	618-622	2008
Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u> .	Outcome of patients with clinical stage II or III rectal cancer treated without adjuvant radiotherapy	Int J Colorectal Dis	23(11)	1073-1079	2008
Tsukamoto S, Fujita S, Yamaguchi T, Yamamoto S, Akasu T, <u>Moriya Y</u> , Taniguchi H, Simoda T.	Clinicopathological characteristics and prognosis of rectal well-differentiated neuroendocrine tumors	Int J Colorectal Dis	23(11)	1109-1113	2008
Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Ishiguro S, Yamaguchi T, Fujita S, <u>Moriya Y</u> , Nakanishi Y.	Intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma: univariate and multivariate analyses of risk factors for recurrence	Ann Surg Oncol	15	2668-2676	2008
Koga Y, Yasunaga M, <u>Moriya Y</u> , Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Kozu T, Baba H, Matsumura Y	Detection of colorectal cancer cells from feces using quantitative real-time RT-PCR for colorectal cancer diagnosis	Cancer Sci	99(10):	1977-1983	2008
須藤剛、池田栄一、高野成尚、石山廣志朗、 <u>佐藤敏彦</u>	切除不能肝転移を有する大腸癌症例に対し FOLFOTX 療法施行後に切除可能となった 2 例	日本大腸肛門病学会雑誌	第 61 巻	260-266	2008
松井孝至、 <u>固武健二郎</u>	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	447-451	2008
<u>固武健二郎</u>	再発大腸癌の診断と治療の諸問題	外科	70	813-818	2008
<u>Sameshima S</u> , Tomozawa S, Horikoshi H, Motegi K, Hirayama I, Koketsu S, Okada T, Kojima M, Kon Y, <u>Sawada T</u>	5-Fluorouracil-related gene expression in hepatic artery infusion-treated patients with hepatic metastases from colorectal carcinomas	Anticancer Res	28	389-93	2008
Kojima M, Shimizu K, <u>Sameshima S</u> , Saruki N, Nakamura N	Focal lymphoid hyperplasia of the terminal Ileum presenting mantle zone hyperplasia with clear cytoplasm. A report of three cases	Pathol Oncol Res	14	337-340	2008

Ueno H, Mochizuki Ha, Hashiguchi Yo, Ishiguro M, Kajiwara Y, Sato T, Shimazaki H, <u>Hase K</u> , Ian CT	Histological grading of colorectal cancer a simple and objective method	Annals of Surgery	247 (5)	811-818	2008
<u>長谷和生</u> 、上野秀樹、橋口陽二郎	横行結腸切除術	消化器外科	31 (12)	1827-1835	2008
野津 聡、 <u>八岡利昌</u> 、西村洋治	直腸癌リンパ節転移に対する MRI 拡散強調画像の有用性	日本大腸肛門病学会雑誌	61(7)	384-388	2008
Tsujinaka S, Kawamura Y J, <u>Konishi F</u> , Aihara H, Maeda T, Mizokami K	Pelvic drainage for anterior resection revisited: use of drains in anastomotic leaks	ANZ J Surg	78(6)	461-5	2008
Tsujinaka, S, <u>Konishi F</u> , Kawamura, Y, J, Saito, M, Tajima, N, Tanaka, O, Lefor, A T	Visceral obesity predicts surgical outcomes after laparoscopic colectomy for sigmoid colon cancer	Dis Colon Rectum	51 (12)	1757-1765	2008
Yamamoto, S, Yoshimura K, <u>Konishi F</u> , Watanabe M	Phase II trial to evaluate laparoscopic surgery for stage 0/1rectal carcionma	Jpn J Clin Oncol	38(7)	497-500	2008
Horie H, Togashi K, Kawamura YJ, Ohta M, Nakajima Y, Kihara M, Nagai H, Lefor AT, <u>Konishi F</u>	Colonoscopic stigmata of 1 mm or deeper submucosal invasion in colorectal cancer	Dis Colon Rectum	51 (10)	1529-34	2008
Horie H, Togashi K, Kawamura YJ, Ohta M, Nakajima Y, Kihara M, Nagai H, Lefor AT, <u>Konishi F</u> .	Promoter hypermethylation of tumor-related genes in sporadic colorectal cancer in young patients	J Exp Clin Cancer Res	26(4)	521-6	2008
Utano K, Endo K, Togashi K, Sasaki J, Kawamura HJ, Horie H, Nakamura Y, <u>Konishi F</u> , Sugimoto H	Preoperative T staging of colorectal cancer by CT colonography	Dis Colon Rectum	51(6)	875-81	2008
Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, <u>Saito N</u> .	Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic	Int J Colorectal Dis	23	703-707	2008