

201015048A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

大腸癌におけるオキサリプラチンの末梢神経障害に対する漢方薬：

牛車腎気丸の有効性に関する多施設共同二重盲検ランダム化

比較検証試験（臨床第Ⅲ相試験）

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 掛地 吉弘

平成23（2011）年 4月

目次

I . 総括研究報告	
大腸癌におけるオキサリプラチンの末梢神経障害に対する漢方薬：牛車腎気丸の 有用性に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較検証試験（臨床第Ⅲ相試験） 掛地 吉弘	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・別刷	15

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
統括研究報告書

大腸癌におけるオキサリプラチンの末梢神経障害に対する漢方薬：牛車腎気丸の有用性に関する
多施設共同二重盲検ランダム化比較検証試験（臨床第Ⅲ相試験）

研究代表者 掛地 吉弘 九州大学大学院医学研究院 准教授

研究要旨 漢方薬である「牛車腎気丸」は、これまでの観察研究において、抗がん剤パクリタキセルやオキサリプラチンの末梢神経障害に対する有用性が示されている。本研究では標準的大腸癌化学療法におけるオキサリプラチンに起因する末梢神経障害に対する「牛車腎気丸」の有効性を検証する。統合医療のエビデンス創出を目指し、日本発の独創的研究成果として国内外に発信していく。がん医療の面からも、がん対策基本法に謳われた緩和医療、がん患者の症状緩和、QOLの向上、世界中の患者が悩まされている末梢神経障害の克服からも重要な観点と考えられる。本試験を開始するにあたり、試験プロトコルの作成の中で、選択基準、除外基準など、試験結果の精度に関する議論を十分に重ねてきた。本試験では、化学療法未施行の大腸癌根治切除症例を対象として、mFOLFOX6＋牛車腎気丸併用群 155 例と mFOLFOX6＋プラセボ併用群 155 例、合計 310 例を目標症例数に設定し、二重盲検ランダム化比較検証臨床第 III 相試験を実施する。主要評価項目を Grade2 (CTCAE v4.0) 以上の末梢神経障害の発現までの時間 (TTN)、副次的評価項目を L-OHP を休薬および中止判断した症例割合、L-OHP dose intensity、末梢神経障害発生割合、末梢神経障害以外の有害事象発生割合とする。インターネットを利用した Electron Data Capture (EDC) システムを構築し、平成 22 年 10 月 22 日から症例登録が始まった。平成 23 年 4 月 1 日現在、登録症例数は 47 例となっている。早期の症例集積に向けて、各施設で症例登録を鋭意進めている。本試験では登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、最終解析のほか、予定登録数の 1/2 の登録が得られた時点（150 例が登録された時点）のデータを用いて有効性に関する中間解析を 1 回実施する予定であるが、臨床試験の性格上、結果は症例登録終了、結果解析後である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

前原 喜彦	九州大学大学院消化器・総合外科教授	河野 透	旭川医科大学消化器病態外科准教授
大石 了三	九州大学病院薬剤部教授	小寺 泰弘	名古屋大学医学部消化器外科准教授
加藤 広行	獨協医科大学第一外科教授	小林 道也	高知大学医学部医療管理学教授
桑野 博行	群馬大学大学院病態総合外科教授	島田 光生	徳島大学消化器・移植外科教授
鴻江 俊治	九州大学大学院外科分子治療学客員教授	猶本 良夫	川崎医科大学総合外科学教授

夏越 祥次	鹿児島大学大学院消化器外科教授	富田 尚裕	兵庫医科大学下部消化管外科教授
馬場 秀夫	熊本大学大学院消化器外科学教授	小島 宏	愛知県がんセンター愛知病院消化器外科 部長
藤井 雅志	日本大学医学部消化器外科准教授	小坂 健夫	金沢医科大学一般・消化器外科教授
森 正樹	大阪大学大学院消化器外科教授	古畑 智久	札幌医科大学外科学第一講座准教授
吉田 和弘	岐阜大学大学院腫瘍外科学教授	坂井 義治	京都大学医学研究科消化管外科教授
竹内 正弘	北里大学薬学部臨床統計学教授	平川 弘聖	大阪市立大学大学院腫瘍外科教授
赤澤 宏平	新潟大学医歯学総合病院医療情報部 教授	藤田 文彦	長崎大学大学院移植・消化器外科助教
山中 竹春	九州がんセンター臨床研究部腫瘍統計学研究室 室長	白水 和雄	久留米大学医学部外科学教授
森田 智視	横浜市立大学臨床統計学・疫学教授	前田耕太郎	藤田保健衛生大学下部消化管外科教授
江見 泰徳	九州大学病院消化管外科特任准教授	大下 裕夫	岐阜市民病院外科外科部長
藤原 俊義	岡山大学大学院消化器・腫瘍外科教授	今野 弘之	浜松医科大学外科学第二講座教授
調 憲	九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 講師	袴田 健一	弘前大学大学院消化器外科教授
森田 勝	九州大学病院消化管外科講師	三浦 康	東北大学病院胃腸外科講師
坂口 善久	九州がんセンター消化器外科部長	西村 元一	金沢赤十字病院外科副院長
沖 英次	別府医療センター消化器外科外科医師	山口 明夫	福井大学医学部附属病院第一外科教授
池口 正英	鳥取大学医学部病態制御外科教授	権 雅憲	関西医科大学外科学教授
瀧内比呂也	大阪医科大学化学療法センターセンター長・教授	石田 秀行	埼玉医科大学総合医療センター消化器・一般外科 教授
室 圭	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部 部長	森田 隆幸	青森県立中央病院外科外科部長
西巻 正	琉球大学大学院消化器・腫瘍学教授	滝口 伸浩	千葉県がんセンター消化器外科臨床検査部長
木村 修	米子医療センター消化器外科臨床研究部長	岡島 正純	広島大学大学院内視鏡外科教授
加藤 健志	箕面市立病院下部消化管外科外科部長	渡邊 昌彦	北里大学医学部外科学教授
國崎 主税	横浜市立大学附属市民総合医療センター外科 教授		
永安 武	長崎大学大学院腫瘍外科教授		
緒方 裕	久留米大学医学部附属医療センター消化器外科 教授		

A. 研究目的

大腸癌は増加が著しい悪性腫瘍の一つであり、新しい抗がん剤の開発は、患者の生存期間の延長に貢献している半面、副作用で苦しめられている患者は著しく増加している。オキサリプラチンの末梢神経障害もその一つであり、世界中で問題となっており、この症状の克服は、がん患者のQOL向上にとって福音である。わが国では西洋医学を中心とした医療の中に、東洋医学である漢方薬を取り入れた独自の医療、統合医療が進展しつつあるが、これまでは、その有効性に客観的データが乏しいことも事実である。研究目的は次の二つである。

1:オキサリプラチンを含む大腸癌標準化学療法における漢方製剤：牛車腎気丸の末梢神経障害軽減における有効性を検証する。

2:漢方製剤の有効性を、プラセボを用いることにより多施設共同二重盲検ランダム化比較試験で科学的・客観的に比較検証する。

本研究の成果は、①統合医療のエビデンス創出法の範となるばかりではなく、西洋医学の範囲である抗がん剤の副作用軽減に対して漢方薬併用の統合医療が確立される。②患者のQOL・ADLを著しく損なう抗がん剤オキサリプラチンの末梢神経障害を軽減できることは、患者満足度を向上させる。③抗がん剤オキサリプラチンの末梢神経障害を軽減可能になるとオキサリプラチンの投与可能性が高まり、癌抑制効果、ひいては無増悪生存期間、全生存期間の延長にもつながる。④さらに内服薬である牛車腎気丸は頻回の通院が不要であり、患者の社会活動の確保に対する効果も期待でき医療経済的效果も極めて大きいと考える。

B. 研究方法

試験デザイン：プラセボコントロール（二重盲検）、多施設共同ランダム化比較検証試験（第III相試験）

対象疾患：化学療法未施行の大腸癌根治切除症例

試験薬：漢方製剤 ツムラ牛車腎気丸エキス顆

粒（医療用）およびプラセボ：プラセボは（株）ツムラが既に設計・開発している。試験薬（実薬およびプラセボ）は、研究協力組織（株）ツムラより納入。

試験薬の管理：研究参加施設である九州大学病院に試験薬中央管理部門（治験管理室）を置く。試験薬中央管理責任者は、割付調整結果に従い、各実施施設の試験薬管理責任者に（株）ヤマトロジスティックを通じて試験薬を送付する。各研究参加施設は、試験薬管理責任者（薬剤部、治験管理室等）を指名し、試験薬管理責任者は、臨床試験計画書ならびに各施設の管理規定に従いながら試験薬を管理し、被験者に処方する。試験責任（分担）医師は、被験者に服薬日誌を記入してもらい、未内服の試験薬は回収する。

試験群：

A群：FOLFFOX12コース+牛車腎気丸（試験治療群）155例

B群：FOLFFOX12コース+プラセボ（コントロール群）155例

割付調整因子：施設、pStage（最小化法）

評価項目：主要評価項目：Grade2(CTCAE v4.0)以上の末梢神経障害の発現までの時間(TTN)

副次評価項目：L-OHPの用量、有害事象など
症例数の設定根拠：プラセボ群の累積発生率を40%、牛車腎気丸群の累積発生率を25%、 $\alpha = 0.025$ （片側）、 $1 - \beta = 0.80$ と設定したとき、ログランク検定を行なうための必要イベント数は95件、これを症例あたり6ヶ月の追跡期間で達成するための症例は291例と計算される。以上の考察、および打ち切り例などの発生も考慮して、計310例を予定登録数とした。

登録・データ収集：（株）イーピーエスと契約を行った。インターネットを利用したElectron Data Capture (EDC) システムを構築し、Web上でデータモニタリングを行い、被験者の安全性を担保するとともに、試験実施全体の品質管理を行う。

選択基準：

1) 本臨床試験の参加について本人により文書にて同意が得られている。

- 2) 試験責任医師が本臨床試験の対象として適当と判断した症例。
- 3) 組織学的に大腸癌と診断されている（虫垂癌は除く）。腫瘍下縁が腹膜翻転部より口側にある。
- 4) 組織学的所見における病期が pStageⅢa、pStageⅢb である。
- 5) 根治度 A（CurA）の手術がなされたと判断されている。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
- 7) Performance Status（ECOG）が 0-1 である。
- 8) 手術後 8 週以内である。
- 9) 主要臓器の機能が保持されている。

研究期間：症例登録期間：登録開始から 2.5 年間
主要評価項目追跡期間：最終症例の登録から 6 カ月

年次計画：平成 22 年度：臨床試験計画書の策定および EDC システムの構築、臨床試験計画書の確定とともに各施設での倫理委員会での承認を得る。試験薬の管理体制の確立とともに平成 22 年 10 月 1 日症例登録を開始する体制を構築した。平成 23-24 年度は症例登録の継続と最終症例登録後 6 カ月時点で、主要評価項目を含む、「主たる解析」を行う。その他、無病生存期間や全生存期間は、継続観察を行う。

（倫理面への配慮）

本試験に関与するすべての者は最新の「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。説明文書・同意書（様式）および同意撤回書は試験責任医師が作成する。また、作成した説明文書・同意書（様式）および試験実施計画書は試験開始前に所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をはらう。試験責任医師および試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。登録・データセンターが

医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師および試験分担医師が管理する被験者識別コードおよびデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。

C. 研究結果

（プロトコール）

平成 22 年度の当該研究課題「大腸癌におけるオキサリプラチンの末梢神経障害に対する漢方薬：牛車腎気丸の有用性に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較検証試験（臨床第Ⅲ相試験）」の採択に際して、当研究のプロトコールの細部に関して推敲を重ねてきた。まず、平成 22 年 6 月 25 日に東京で開催された班会議において、研究代表者、研究分担者により具体的なプロトコールの内容について審議を行い、その後もプロトコール委員とのメール会議にて内容を吟味し、最終的には平成 22 年 10 月 6 日にプロトコール第 1.1 版が完成した。各研究分担者へ発送し、現在各研究施設の倫理審査委員会へ申請中である。（平成 23 年 4 月 1 日現在 46 施設中 42 施設が承認された。）代表施設として九州大学において COI 委員会で承認された。

（症例登録およびデータマネジメント）

上記の確定とともに、臨床試験遂行にあたり症例登録・モニタリング・データマネジメントを外部機関に委託することを決定した。データマネジメント部分を研究担当者から切り離し、データの質および信頼性を確保する目的である。

（品質保証・管理）

イーピーエス株式会社と契約を進め、Web システム(EDCシステム)による症例登録、データ収集管理構築を誠意進めている。また、臨床試験のプロトコールは大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)「臨床試験登録システム」に登録を行った。

すでに倫理審査で承認された施設へは、EDCシステムへ入るためのパスワード等を付与し、症例登録が始まっている。

各症例の治療結果の報告は、化学療法のコース（2週）毎にEDCシステムを利用した報告を義務付け、被験者の安全ならびに試験全体の精度の向上を目的に中央モニタリングを行う体制を構築した。その上で、安全性・精度のさらなる向上のために、必要に応じた訪問モニタリングも可能な規定としている。

（試験薬（プラセボおよび実薬）の作成）

研究協力組織の（株）ツムラにより、法規・規定に沿って作成され、本研究に対して納入された。

（試験薬管理（中央）・発送）

今回は試験薬（プラセボおよび実薬）を使用した臨床試験のため、ヤマトロジスティック株式会社と契約をし、試験薬の保管・管理や発送業務について委託することとした。管理薬剤師の元、試験薬の管理に問題ないことを確認している。この業務も Web システム(EDC システム)で管理体制を構築している。

（試験薬管理（各施設））

試験責任・分担者とは独立に、試験薬管理責任者を各施設に設置し、試験薬の受領・保管・処方・数量管理等を行う体制を確立した。この業務もWebシステム(EDCシステム)で管理体制を構築している。

上記進捗状況をふまえ、平成 22 年 10 月 22 日から症例登録が始まった。平成 23 年 4 月 1 日現在、47 例が登録されている。臨床試験の性格上、結果は症例登録終了、結果解析後である。ただし、最終解析のほか、本試験では登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、予定登録数の 1/2 の登録が得られた時点（150 例が登録された時点）のデータを用いて有効性に関する中間解析を 1 回実施する予定である。

D. 考察

臨床試験の性格上、結果は症例登録終了後、結果解析後である。

E. 結論

早期の症例集積に向けて、全施設で登録中である。研究予定期間内の登録を完了し解析結果を出せる進捗状況である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松原長秀、富田尚裕 大腸がん 看護学テキスト NiCE 疾病と治療Ⅱ 南江堂 83-89, 2010
- 2) Takeji Y, Morita M, Maehara Y. Strategies for treating liver metastasis from gastric cancer. Surg Today 40(4):287-294, 2010
- 3) Zhao Y, Oki E, Ando K, Morita M, Takeji Y, Maehara Y. The impact of a high-frequency microsatellite instability phenotype on the tumor location-related genetic differences in colorectal cancer. Cancer Genetics and Cytogenetics 196(2):133-139, 2010
- 4) Ando K, Takeji Y, Kitao H, Iimori M, Zhao Y, Yoshida R, Oki E, Yoshinaga K, Matumoto T, Morita M, Sakaguchi Y, Maehara Y. High expression of BUBR1 is one of the factors for inducing DNA aneuploidy and progression in gastric cancer. Cancer Sci 101(3):639-645, 2010
- 5) Saeki H, Masuda T, Okada S, Ando K, Sugiyama M, Yoshinaga K, Endo K, Sadanaga N, Emi Y, Takeji Y, Morita M, Yamashita N, Maehara Y. Impact of perioperative peripheral blood values on postoperative complications after esophageal surgery. Surg Today 40(7):626-631, 2010
- 6) Saeki H, Morita M, Harada N, Harimoto N, Nagata S, Miyazaki M, Koga T, Oki E, Takeji Y, Maehara Y. A survey of the effects of sivelestat sodium administration on patients with postoperative respiratory dysfunction. Surg Today 40(11):1034-1039, 2010
- 7) Shibahara K, Orita H, Koga T, Kohno H, Sakata H, Takeji Y, Maehara Y. Curative surgery improves the survival of patients with perforating colorectal cancer. Surg Today 40(11):1046-1049, 2010
- 8) Egashira N, Hirakawa S, Kawashiri T, Yano T, Ikesue H, Oishi R. Mexiletine reverses

- oxaliplatin-induced neuropathic pain in rats. *J Pharmacol Sci* 112(4):473-476, 2010
- 9) Mihara Y, Egashira N, Sada H, Kawashiri T, Ushio S, Yano T, Ikesue H, Oishi R. Involvement of spinal NR2B-containing NMDA receptors in oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats. *Mol Pain* 7(1):8(1-7), 2011
 - 10) Mochiki E, Yanai M, Ohno T, Kuwano H. The effect of traditional Japanese medicine (Kampo) on gastrointestinal function. *Surg Today* 40(12):1105-1111, 2010
 - 11) 持木彫人、矢内充洋、小川敦、豊増嘉高、大野哲郎、桑野博行 抗がん剤治療の副作用に対する漢方治療 外科治療 103(6):590-596, 2010
 - 12) 矢内充洋、持木彫人、小川敦、森田廣樹、豊増嘉高、大野哲郎、桑野博行 消化器外科における漢方の役割 消化器外科 33(10):1615-1622, 2010
 - 13) 持木彫人、矢内充洋、桑野博行 消化管運動と漢方 G. I. Research 18(4):276-282, 2010
 - 14) Kono T, Satomi M, Chisato N, Ebisawa Y, Suno M, Asama T, Karasaki H, Matsubara K, Furukawa H. Topical application of hangeshashinto (TJ-14) in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis. *World J Oncol* 1(6):232-235, 2010
 - 15) Kono T, Kaneko A, Hira Y, Suzuki T, Chisato N, Ohtake N, Miura N, Watanabe T. Anti-colitis and -adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. *J Crohns Colitis* 4(2):161-170, 2010
 - 16) Kono T, Mamiya N, Chisato N, Ebisawa Y, Yamazaki H, Watari J, Yamamoto Y, Suzuki S, Asama T, Kamiya K. Efficacy of Goshajinkigan for Peripheral Neurotoxicity of Oxaliplatin in Patients with Advanced or Recurrent Colorectal Cancer. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2011:1-8, 2011
 - 17) Kono T. Endogenous calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin are target peptides for Daikenchuto (Da-Jian-Zhong-Tang), an extracted traditional Japanese medicine. -New possibility for Crohn's disease management- Basics of Evidences-Based Herbal medicine 2010:123-138, 2010
 - 18) 河野 透 消化管血流と漢方 G. I. Research 18(4):268-275, 2010
 - 19) 河野 透 外科臨床に取り入れたい漢方治療とエビデンス 外科治療 103(6):539-544, 2010
 - 20) Koderu Y, Ishiyama A, Yoshikawa T, Kinoshita T, Ito S, Yokoyama H, Mochizuki Y, Ito H, Tsuburaya A, Sakamoto J, Nakao A. A feasibility study of postoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin (CDDP) for gastric carcinoma (CCOG0703). *Gastric Cancer* 13(3):197-203, 2010
 - 21) Ito S, Koderu Y, Mochizuki Y, Kojima T, Nakanishi H, Yamamura Y. Phase II clinical trial of postoperative S-1 monotherapy for gastric cancer patients with free intraperitoneal cancer cells detected by real-time RT-PCR. *World J Surg* 34(9):2083-2089, 2010
 - 22) Nishioka M, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Kono T. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol Epub*, 2011
 - 23) Kurita N, Shimada M, Iwata T, Nishioka M, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Nakao T. Intraperitoneal infusion of paclitaxel with S-1 for peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: phase I study. *J Med Invest* 58(1-2):134-139, 2011
 - 24) Iwahashi S, Ishibashi H, Utsunomiya T, Morine Y, Lkhaguva Ochir T, Hanaoka J, Mori H, Ikemoto T, Imura S, Shimada M. Effect of histone deacetylase inhibitor in combination with 5-fluorouracil on pancreas cancer and cholangiocarcinoma cell lines. *J Med Invest* 58(1-2):106-109, 2011
 - 25) Nishi M, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Hanaoka J, Bando Y. Role of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase expression in immunohistochemistry of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatol Res* 41(1):64-70, 2011
 - 26) 宇都宮徹、島田光生、森根裕二、居村暁、三宅秀則、栗田信浩 術後障害に対する漢方治療 外科治療 103(6):576-583, 2010
 - 27) 森大樹、島田光生、森根裕二、居村暁、吉川幸造、宇都宮徹 肝・胆・膵手術と漢方

- G. I. Research 18(4):313-320, 2010
- 28) Sawayama H, Hayashi N, Honda S, Baba Y, Toyama E, Watanabe M, Takamori H, Beppu T, Baba H. Treatment results of FOLFOX chemotherapy before surgery for lymph node metastasis of advanced colorectal cancer with synchronous liver metastasis: the status of LN metastasis and vessel invasions at the primary site in patients who responded to FOLFOX. *Int J Clin Oncol* 15(1):70-76, 2010
 - 29) Beppu T, Hayashi N, Masuda T, Komori H, Horino K, Hayashi H, Okabe H, Baba Y, Kinoshita K, Chikamoto A, Watanabe M, Takamori H, Baba H. FOLFOX enables high resectability and excellent prognosis for initially unresectable colorectal liver metastases. *Anticancer Res* 30(3):1015-1020, 2010
 - 30) Komori H, Beppu T, Baba Y, Horino K, Imsung C, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Ootao R, Watanabe M, Takamori H, Iyama K, Baba H. Histological liver injury and surgical outcome after FOLFOX followed by a hepatectomy for colorectal liver metastases in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 15(3):263-270, 2010
 - 31) Sawaki A, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, Doi T, Koseki M, Baba H, Sun YN, Murakami K, Nishida T. Phase II study of motesanib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors with prior exposure to imatinib mesylate. *Cancer Chemother Pharmacol* 65(5):961-967, 2010
 - 32) Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Takiguchi H, Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol* 11(9):853-860, 2010
 - 33) Baba H, Hayashi N, Emi Y, Kakeji Y, Egashira A, Oki E, Shirabe K, Toyama T, Ohga T, Yamamoto M. A multicenter phase II clinical study of oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil combination chemotherapy as firstline treatment for advanced colorectal cancer: a Japanese experience. *Surg Today* in press
 - 34) Yoshikawa T, Omura K, Kobayashi O, Nashimoto A, Takabayashi A, Yamada T, Yamaue H, Fujii M, Yamaguchi T, Nakajima T. A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by D2/D3 gastrectomy for clinically serosa-positive gastric cancer. (JACCRO GC-01 study) *Eur J Surg Oncol* 36(6):546-551, 2010
 - 35) Fujii M, Kochi M, Takayama T. Recent advances in chemotherapy for advanced gastric cancer in Japan. *Surg Today* 40(4):295-300, 2010
 - 36) Ikeguchi M, Yamamoto M, Arai Y, Maeta Y, Ashida K, Katano K, Miki Y, Kimura T. Fucoidan reduces the toxicities of chemotherapy for patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer. *Oncol Lett* 2(2):319-322, 2011
 - 37) 木村修、山本修、久光和則、山根成之、濱副隆一 イマチニブの少量長期投与により著明なPRが得られている直腸、胃 GIST の2例 癌と化学療法 37(12):2285-2287, 2010
 - 38) 三代雅明、飯島正平、間狩洋一、山口充洋、加藤文、阪本卓也、土井貴司、星美奈子、三宅泰裕、大島聡、加藤健志、黒川英司、吉川宣輝、小島治 胃癌化学療法中に発症したニューモシスチス肺炎の1例 癌と化学療法 37(12):2412-2414, 2010
 - 39) 大島聡、間狩洋一、飯島正平、加藤健志、三宅泰裕、星美奈子、土井貴司、三代雅明、阪本卓也、加藤文、黒川英司、吉川宣輝 残胃癌術後リンパ節再発に対して、CPT-11+CDDP 併用療法が奏功した1例 癌と化学療法 37(12):2455-2457, 2010
 - 40) 富田尚裕、野田雅史、松原長秀、外賀真、塚本潔、久野隆史、山岸大介 切除不能・再発癌に対する分子標的治療と最新化学療法 消化器外科 33(2):243-256, 2010
 - 41) 富田尚裕、野田雅史、松原長秀、外賀真、塚本潔、久野隆史、山岸大介 肝切除後の補助化学療法 外科 72(2):139-147, 2010
 - 42) 佐々木一晃、大野敬祐、佐々木寿誉、染谷哲史、古畑智久、平田公一 癌化学療法や放射線療法に併用する漢方薬治療 外科治療 103(6):584-589, 2010
 - 43) 古畑智久、沖田憲司、西舘敏彦、久木田和晴、

- 山口洋志、木村康利、水口徹、平田公一
原発巣切除 versus 非切除－根治切除不能
Stage IV 大腸癌に対する治療方針－
北海道外科雑誌 55(1):12-16, 2010
- 44) 小山基、村田暁彦、木村寛、坂本義之、
諸橋一、木村憲央、賀佐富二彦、佐藤淳也、
照井一史、栗津朱美、袴田健一 切除不能
進行・再発大腸癌に対する二次治療として
の Bevacizumab 併用化学療法
癌と化学療法 37(6):1069-1073, 2010
- 45) Akasaka H, Sato F, Morohashi S, Wu Y, Liu
Y, Kondo J, Odagiri H, Hakamada K, Kijima
H. Anti-apoptotic effect of claudin-1 in
tamoxifen-treated human breast cancer
MCF-7 cells. BMC Cancer
10:548(1-13), 2010
- 46) 木村洋平、五井孝憲、藤岡雅子、小練研司、
永野秀樹、村上真、廣野靖夫、飯田敦、
片山寛次、山口明夫 直腸癌術後肺転移再
発、癌性胸水に対し bevacizumab が著効し
た 1 例 日本外科系連合学会誌
35(5):750-753, 2010
- 47) Goi T, Kimura Y, Sawai K, Morikawa M,
Katayama K, Yamaguchi A. Response to
Modified TEGAFIRI in a Patient with
Synchronous Multiple Liver Metastases of
Colon Cancer. Case Rep Gastroenterol
5(1):95-99, 2011
- 48) 石橋敬一郎、岡田典倫、石畝亨、桑原公亀、
大澤智徳、横山勝、隈元謙介、芳賀紀裕、
森 隆、山田博文、三浦一郎、田丸淳一、
糸山進次、石田秀行 切除不能・再発大腸
癌における一次治療 mFOLFOX6 療法の治療
効果と TS/ERCC-1 蛋白発現の検討
癌と化学療法 37(12):2532-2535, 2010
- 49) 岡田典倫、石橋敬一郎、大澤智徳、傍島潤、
桑原公亀、石畝亨、天野邦彦、幡野哲、
外間尚子、田島雄介、石井正嗣、横山洋三、
山本梓、隈元謙介、芳賀紀裕、石田秀行
減量・休薬基準を明記した mFOLFOX6 療法の
試み 癌と化学療法
37(12):2588-2590, 2010
- 50) 山本梓、石橋敬一郎、田島雄介、幡野哲、
石畝亨、大澤智徳、岡田典倫、隈元謙介、
横山勝、芳賀紀裕、石田秀行 S 状結腸癌
術後孤立性腹膜外転移を切除し得た 1 例
癌と化学療法 37(12):2644-2646, 2010
- 51) 滝口伸浩 胃癌術後障害(QOL)の定量的測
定による術式評価と六君子湯の効果
漢方医学 34(3):242-243, 2010
- 52) Takakura Y, Hinoi T, Oue N, Sasada T,
Kawaguchi Y, Okajima M, Akyol A, Fearon

ER, Yasui W, Ohdan H. CDX2 Regulates
Multidrug Resistance 1 Gene Expression
in Malignant Intestinal Epithelium.
Cancer Res 70(17):6767-6778, 2010

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
松原長秀、 <u>富田尚裕</u>	大腸がん	松田 暉 荻原俊男 難波光義 鈴木久美 林 直子	看護学 テキスト NiCE 疾病と治療Ⅱ	南江堂	東京	2010	83-89

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
<u>Kakeji Y</u> , <u>Morita M</u> , <u>Maehara Y</u> .	Strategies for treating liver metastasis from gastric cancer.	Surg Today	40 (1)	287-294	2010
Zhao Y, <u>Oki E</u> , Ando K, <u>Morita M</u> , <u>Kakeji Y</u> , <u>Maehara Y</u> .	The impact of a high-frequency microsatellite instability phenotype on the tumor location-related genetic differences in colorectal cancer.	Cancer Genetics and Cytogenetics	196 (2)	133-139	2010
Ando K, <u>Kakeji Y</u> , Kitao H, Iimori M, Zhao Y, Yoshida R, <u>Oki E</u> , Yoshinaga K, Matumoto T, <u>Morita M</u> , <u>Sakaguchi</u> <u>Y</u> , <u>Maehara Y</u> .	High expression of BUBR1 is one of the factors for inducing DNA aneuploidy and progression in gastric cancer.	Cancer Sci	101 (3)	639-645	2010
Saeki H, Masuda T, Okada S, Ando K, Sugiyama M, Yoshinaga K, Endo K, Sadanaga N, <u>Emi</u> <u>Y</u> , <u>Kakeji Y</u> , <u>Morita M</u> , Yamashita N, <u>Maehara Y</u> .	Impact of perioperative peripheral blood values on postoperative complications after esophageal surgery.	Surg Today	40 (7)	626-631	2010
Saeki H, <u>Morita M</u> , Harada N, Harimoto N, Nagata S, Miyazaki M, Koga T, <u>Oki E</u> , <u>Kakeji Y</u> , <u>Maehara Y</u> .	A survey of the effects of sivelestat sodium administration on patients with postoperative respiratory dysfunction.	Surg Today	40 (11)	1034- 1039	2010
Shibahara K, Orita H, Koga T, Kohno H, Sakata H, <u>Kakeji Y</u> , <u>Maehara Y</u> .	Curative surgery improves the survival of patients with perforating colorectal cancer.	Surg Today	40 (11)	1046- 1049	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Egashira N, Hirakawa S, Kawashiri T, Yano T, Ikesue H, <u>Oishi R.</u>	Mexiletine reverses oxaliplatin-induced neuropathic pain in rats.	J Pharmacol Sci	112 (4)	473-476	2010
Mihara Y, Egashira N, Sada H, Kawashiri T, Ushio S, Yano T, Ikesue H, <u>Oishi R.</u>	Involvement of spinal NR2B-containing NMDA receptors in oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats.	Mol Pain	7 (1)	8 (1-7)	2011
Mochiki E, Yanai M, Ohno T, <u>Kuwano H.</u>	The effect of traditional Japanese medicine (Kampo) on gastrointestinal function.	Surg Today	40 (12)	1105-1111	2010
持木彫人、矢内充洋、小川 敦、豊増嘉高、大野哲郎、 <u>桑野博行</u>	抗がん剤治療の副作用に対する漢方治療	外科治療	103 (6)	590-596	2010
矢内充洋、持木彫人、小川 敦、森田廣樹、豊増嘉高、大野哲郎、 <u>桑野博行</u>	消化器外科における漢方の役割	消化器外科	33 (10)	1615-1622	2010
持木彫人、矢内充洋、 <u>桑野博行</u>	消化管運動と漢方	G. I. Research	18 (4)	276-282	2010
<u>Kono T</u> , Satomi M, Chisato N, Ebisawa Y, Suno M, Asama T, Karasaki H, Matsubara K, Furukawa H.	Topical application of hangeshashinto (TJ-14) in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis.	World J Oncol	1 (6)	232-235	2010
<u>Kono T</u> , Kaneko A, Hira Y, Suzuki T, Chisato N, Ohtake N, Miura N, Watanabe T.	Anti-colitis and -adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model.	J Crohns Colitis	4 (2)	161-170	2010
<u>Kono T</u> , Mamiya N, Chisato N, Ebisawa Y, Yamazaki H, Watari J, Yamamoto Y, Suzuki S, Asama T, Kamiya K.	Efficacy of Goshajinkigan for Peripheral Neurotoxicity of Oxaliplatin in Patients with Advanced or Recurrent Colorectal Cancer.	Evidence Based Complementary and Alternative Medicine	2011	1-8	2011
<u>Kono T.</u>	Endogenous calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin are target peptides for Daikenchuto (Da-Jian-Zhong-Tang), an extracted traditional Japanese medicine.-New possibility for Crohn's disease management-	Basics of Evidences-Based Herbal medicine	2010	123-138	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>河野 透</u>	消化管血流と漢方	G. I. Research	18 (4)	268-275	2010
<u>河野 透</u>	外科臨床に取り入れたい漢方治療とエビデンス	外科治療	103 (6)	539-544	2010
<u>Kodera Y</u> , Ishiyama A, Yoshikawa T, Kinoshita T, Ito S, Yokoyama H, Mochizuki Y, Ito H, Tsuburaya A, Sakamoto J, Nakao A.	A feasibility study of postoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin (CDDP) for gastric carcinoma (CCOG0703).	Gastric Cancer	13 (3)	197-203	2010
Ito S, <u>Kodera Y</u> , Mochizuki Y, Kojima T, Nakanishi H, Yamamura Y.	Phase II clinical trial of postoperative S-1 monotherapy for gastric cancer patients with free intraperitoneal cancer cells detected by real-time RT-PCR.	World J Surg	34 (9)	2083-2089	2010
Nishioka M, <u>Shimada M</u> , Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Kono T.	The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen.	Int J Clin Oncol		Epub	2011
Kurita N, <u>Shimada M</u> , Iwata T, Nishioka M, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Nakao T.	Intraperitoneal infusion of paclitaxel with S-1 for peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: phase I study.	J Med Invest	58 (1-2)	134-139	2011
Iwahashi S, Ishibashi H, Utsunomiya T, Morine Y, Lkhaguva Ochir T, Hanaoka J, Mori H, Ikemoto T, Imura S, <u>Shimada M</u> .	Effect of histone deacetylase inhibitor in combination with 5-fluorouracil on pancreas cancer and cholangiocarcinoma cell lines.	J Med Invest	58 (1-2)	106-109	2011
Nishi M, <u>Shimada M</u> , Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Hanaoka J, Bando Y.	Role of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase expression in immunohistochemistry of intrahepatic cholangiocarcinoma.	Hepatol Res	41 (1)	64-70	2011
宇都宮徹、 <u>島田光生</u> 、森根裕二、居村 暁、三宅秀則、栗田信浩	術後障害に対する漢方治療	外科治療	103 (6)	576-583	2010
森 大樹、 <u>島田光生</u> 、森根裕二、居村 暁、吉川幸造、宇都宮徹	肝・胆・膵手術と漢方	G. I. Research	18 (4)	313-320	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sawayama H, Hayashi N, Honda S, Baba Y, Toyama E, Watanabe M, Takamori H, Beppu T, <u>Baba H.</u>	Treatment results of FOLFOX chemotherapy before surgery for lymph node metastasis of advanced colorectal cancer with synchronous liver metastasis: the status of LN metastasis and vessel invasions at the primary site in patients who responded to FOLFOX.	Int J Clin Oncol	15 (1)	70-76	2010
Beppu T, Hayashi N, Masuda T, Komori H, Horino K, Hayashi H, Okabe H, Baba Y, Kinoshita K, Chikamoto A, Watanabe M, Takamori H, <u>Baba H.</u>	FOLFOX enables high resectability and excellent prognosis for initially unresectable colorectal liver metastases.	Anticancer Res	30 (3)	1015-1020	2010
Komori H, Beppu T, Baba Y, Horino K, Imsung C, Masuda T, Hayashi H, Okabe H, Ootao R, Watanabe M, Takamori H, Iyama K, <u>Baba H.</u>	Histological liver injury and surgical outcome after FOLFOX followed by a hepatectomy for colorectal liver metastases in Japanese patients.	Int J Clin Oncol	15 (3)	263-270	2010
Sawaki A, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, Doi T, Koseki M, <u>Baba H.</u> , Sun YN, Murakami K, Nishida T.	Phase II study of motesanib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors with prior exposure to imatinib mesylate.	Cancer Chemother Pharmacol	65 (5)	961-967	2010
Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, <u>Baba H.</u> , Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Takiguchi H, Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K.	Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study).	Lancet Oncol	11 (9)	853-860	2010
<u>Baba H.</u> , Hayashi N, Emi Y, Kakeji Y, Egashira A, Oki E, Shirabe K, Toyama T, Ohga T, Yamamoto M.	A multicenter phase ii clinical study of oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil combination chemotherapy as firstline treatment for advanced colorectal cancer: a japanese experience.	Surg Today			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshikawa T, Omura K, Kobayashi O, Nashimoto A, Takabayashi A, Yamada T, Yamaue H, <u>Fujii M</u> , Yamaguchi T, Nakajima T.	A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by D2/D3 gastrectomy for clinically serosa-positive gastric cancer. (JACCRO GC-01 study)	Eur J Surg Oncol	36 (6)	546-551	2010
<u>Fujii M</u> , Kochi M, Takayama T.	Recent advances in chemotherapy for advanced gastric cancer in Japan.	Surg Today	40 (4)	295-300	2010
<u>Ikeguchi M</u> , Yamamoto M, Arai Y, Maeta Y, Ashida K, Katano K, Miki Y, Kimura T.	Fucoidan reduces the toxicities of chemotherapy for patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer.	Oncol Lett	2 (2)	319-322	2011
木村 修、山本 修、久光和則、山根成之、濱副隆一	イマチニブの少量長期投与により著明なPRが得られている直腸、胃 GIST の2例	癌と化学療法	37 (12)	2285-2287	2010
三代雅明、飯島正平、間狩洋一、山口充洋、加藤 文、阪本卓也、土井貴司、星美奈子、三宅泰裕、大島 聡、 <u>加藤健志</u> 、黒川英司、吉川宣輝、小島 治	胃癌化学療法中に発症したニューモシスチス肺炎の1例	癌と化学療法	37 (12)	2412-2414	2010
大島 聡、間狩洋一、飯島正平、 <u>加藤健志</u> 、三宅泰裕、星美奈子、土井貴司、三代雅明、阪本卓也、加藤 文、黒川英司、吉川宣輝	残胃癌術後リンパ節再発に対して、CPT-11+CDDP 併用療法が奏功した1例	癌と化学療法	37 (12)	2455-2457	2010
富田尚裕、野田雅史、松原長秀、外賀 真、塚本 潔、久野隆史、山岸大介	切除不能・再発癌に対する分子標的治療と最新化学療法	消化器外科	33 (2)	243-256	2010
富田尚裕、野田雅史、松原長秀、外賀 真、塚本 潔、久野隆史、山岸大介	肝切除後の補助化学療法	外科	72 (2)	139-147	2010
佐々木一晃、大野敬祐、佐々木寿誉、染谷哲史、 <u>古畑智久</u> 、平田公一	癌化学療法や放射線療法に併用する漢方薬治療	外科治療	103 (6)	584-589	2010
<u>古畑智久</u> 、沖田憲司、西舘敏彦、久木田和晴、山口洋志、木村康利、水口 徹、平田公一	原発巣切除 versus 非切除－根治切除不能 Stage IV 大腸癌に対する治療方針－	北海道外科雑誌	55 (1)	12-16	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小山 基、村田暁彦、 木村 寛、坂本義之、 諸橋 一、木村憲央、 賀佐富二彦、佐藤淳也、 照井一史、栗津朱美、 <u>袴田健一</u>	切除不能進行・再発大腸癌に 対する二次治療としての Bevacizumab 併用化学療法	癌と化学療法	37 (6)	1069- 1073	2010
Akasaka H, Sato F, Morohashi S, Wu Y, Liu Y, Kondo J, Odagiri H, <u>Hakamada K, Kijima H.</u>	Anti-apoptotic effect of claudin-1 in tamoxifen-treated human breast cancer MCF-7 cells.	BMC Cancer	10	548 (1-13)	2010
木村洋平、五井孝憲、 藤岡雅子、小練研司、 永野秀樹、村上 真、 廣野靖夫、飯田 敦、 片山寛次、 <u>山口明夫</u>	直腸癌術後肺転移再発、癌性 胸水に対し bevacizumab が著 効した 1 例	日本外科系連合学 会誌	35 (5)	750-753	2010
Goi T, Kimura Y, Sawai K, Morikawa M, Katayama K, <u>Yamaguchi A.</u>	Response to Modified TEGAFIRI in a Patient with Synchronous Multiple Liver Metastases of Colon Cancer.	Case Rep Gastroenterol	5 (1)	95-99	2011
石橋敬一郎、岡田典倫、 石畝 亨、桑原公亀、 大澤智徳、横山 勝、 隈元謙介、芳賀紀裕、 森 隆、山田博文、 三浦一郎、田丸淳一、 糸山進次、 <u>石田秀行</u>	切除不能・再発大腸癌におけ る一次治療 mFOLF0X6 療法の 治療効果と TS/ERCC-1 蛋白発 現の検討	癌と化学療法	37 (12)	2532- 2535	2010
岡田典倫、石橋敬一郎、 大澤智徳、傍島 潤、 桑原公亀、石畝 亨、 天野邦彦、幡野 哲、 外間尚子、田島雄介、 石井正嗣、横山洋三、 山本 梓、隈元謙介、 芳賀紀裕、 <u>石田秀行</u>	減量・休業基準を明記した mFOLF0X6 療法の試み	癌と化学療法	37 (12)	2588- 2590	2010
山本 梓、石橋敬一郎、 田島雄介、幡野 哲、 石畝 亨、大澤智徳、 岡田典倫、隈元謙介、 横山 勝、芳賀紀裕、 <u>石田秀行</u>	S 状結腸癌術後孤立性腹膜外 転移を切除し得た 1 例	癌と化学療法	37 (12)	2644- 2646	2010
<u>滝口伸浩</u>	胃癌術後障害(QOL)の定量的 測定による術式評価と六君 了湯の効果	漢方医学	34 (3)	242-243	2010
Takakura Y, Hinoi T, Oue N, Sasada T, Kawaguchi Y, <u>Okajima M.</u> Akyol A, Fearon ER, Yasui W, Ohdan H.	CDX2 Regulates Multidrug Resistance 1 Gene Expression in Malignant Intestinal Epithelium.	Cancer Res	70 (17)	6767- 6778	2010

看護学テキスト
NICE

疾病と治療Ⅱ

消化器系／代謝・内分泌系／血液・造血器系／アレルギー／膠原病

総編集 松田 暉
萩原俊男
難波光義
鈴木久美
林 直子

New Integrated, Creative, Evidence-based

南江堂

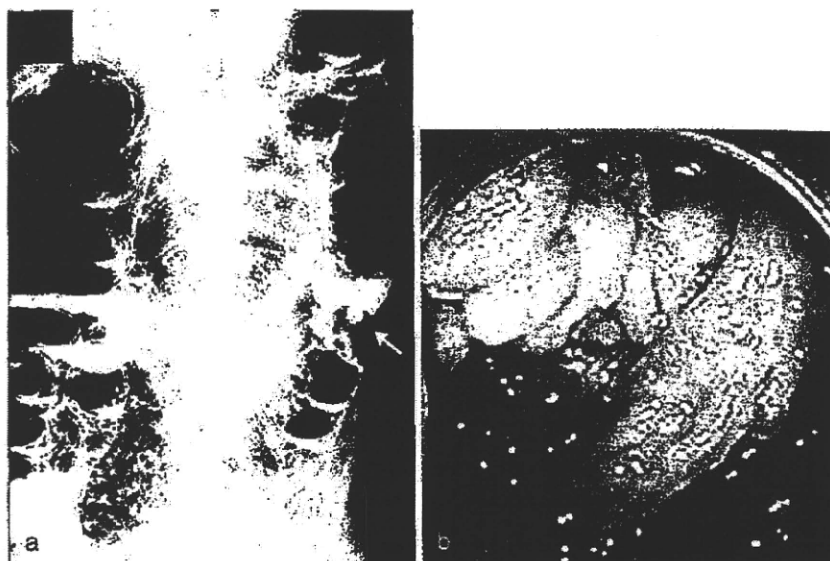


図1 家族性大腸腺腫症の検査所見

- a. 注腸造影検査にて、全大腸にびまん性に密生する微小ポリープを認める。下行結腸（矢印）には、進行大腸がんの合併による陰影欠損を認める。
b. 大腸内視鏡にて、多発する大小のポリープを認める。

●診断のすすめ方

下痢、腹痛、血便などの症状で疑われるが、随伴病変によって発見される場合もある。

大腸のポリポーシスの検査として、注腸造影、大腸内視鏡検査を行う（図1）。確定診断のためには、内視鏡検査下の生検病理組織学的検査が必須である。

ほかの消化管におけるポリープの存在診断のため、上部消化管内視鏡検査、小腸X線造影検査、小腸内視鏡検査などを行う。また、必要に応じて他臓器の合併症の検索が行われる。遺伝性を有する場合は、患者のみならず、家族も含めた遺伝子診断を考慮する。

●主な治療法

FAPは放置すればほぼ100%がん化をきたすと考えられており、患者への説明は社会的な問題も考慮したうえで、慎重に行う必要がある。がん化するまでに手術することが望ましく、予防的に全大腸切除を行うことが多い。

ポイツ・ジェガース症候群では、腸重積の原因となるような大きなポリープを内視鏡的に切除する。

V. 大腸がん

●大腸がんとは

大腸がん（colon cancer）とは、結腸（盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸S状部）および直腸（上部直腸、下部直腸）の粘膜面より発生する上皮由来の悪性腫瘍の総称である。厚生労働省の「人口動態統計」によると、男女とも増加傾向が続いている。平成19年度の報告によると、悪性新生物による死亡者のうち、大腸がんは20%を占めており、男性では第3位、女性では平成15年から胃がんを抜いて第1位である。好発年齢は60歳代である。直腸がん・結腸がんにおける罹患率・死亡率はいずれも男性に多い。

大腸の部位別では直腸がんがもっとも多く、大腸がん全体の60%ほどだったが、近年ではその割合が約40%と減少してきた。一方、S状結腸がんが増加している。現在では直腸がんとS状結腸がんだけで大腸がん全体の約70%を占める。今後も大腸がんの増加が予想されるため、医療に携わるものにとって、より身近な疾患として理解を深める必要がある。

●発症機序

大腸の発がんには、環境要因と遺伝的要因の

双方が関与するが、食生活などの環境要因や加齢の影響がより大きいとされる。近年、わが国において急速に大腸がんが増加してきたのは、食事の欧米化の影響が大きいと考えられる。高脂肪食は胆汁酸分泌を促進し、腸内細菌叢の変化により二次胆汁酸を増加させる。また、低繊維食は、便の通過時間を遅らせ、大腸粘膜への二次胆汁酸の曝露を増加させるとされる。大腸がん発生の危険因子には、食事のほかにアルコール、喫煙、肥満などがある。

大腸の壁の構造は、内側より粘膜層、粘膜筋板、粘膜下層、固有筋層(2層)、漿膜下層、漿膜であり、大腸がんは粘膜から発生する(図1)。粘膜以外より発生する悪性腫瘍にはカルチノイド、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、平滑筋肉腫などがあるが、その頻度はきわめて低い。大腸がんは前駆病変を経て発生すると考えられている。大腸粘膜上皮細胞のがん関連遺伝子に異常が蓄積し、いわゆる多段階発がんにより、大腸ポリープ(腺腫)を経て発がんすることが知られている(adenoma-carcinoma sequence, 腺腫がん相関)。近年、腺腫以外の鋸歯状ポリープの一部からの発がんが指摘されており、また、前がん病変を認めず、正常粘膜から生じる例(*de novo* 発がん)も報告されている。

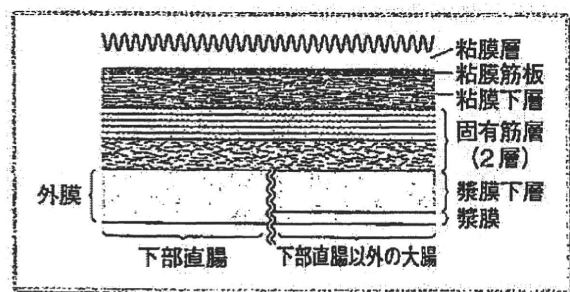


図1 大腸壁の構造

遺伝性大腸がんは5%以下と少ないが、家族性大腸腺腫症(FAP)とリンチ症候群(遺伝性非ポリポーシス大腸がん)が、発がん高危険群としてきわめて重要である。これらは大腸以外の臓器に発生する重複がんのハイリスク群としても注意が必要である。一方、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患の長期経過例に大腸がんが発症しやすいことが知られている。

●症状

大腸がんの早期には自覚症状に乏しいことが多いが、進行すると下血や、腹痛・嘔吐などの腸閉塞症状を呈するようになる。しかし、右側にできた大腸がんは管腔が広く、通過する腸内容も流動性なのでがんが大きくなるまで症状が出にくい。

●大腸がんの分類

大腸がんの肉眼分類は、胃がんの分類を参考に作られ、表1に示すとおりである。しかし、進行がんはほとんど同じ形で、潰瘍限局型(2型)が多い。早期がんはがん浸潤が粘膜下層に留まるものと定義され、リンパ節転移の有無を問わない。したがって、早期がんでもリンパ節転移の有無によって治療法が異なる。早期がん(主として表在型)の肉眼形態も胃がんにならって表1に示すように細かく定義されているが、隆起型(I型: Ip, Isp, Is)のものが約70%を占める。

●大腸がんの特徴

大腸がんは多発する傾向がある。大腸多発がんとは、大腸に原発性のがん腫が2個以上発生したものである。1年未満の期間に診断されたがんを同時性がんとし、大腸がん全体の7%を占める。1年以上の期間に診断されたがんを異時性がんとする。病理組織形態は高分化から

表1 大腸がん肉眼型分類

0型：表在型	0型(表在型)の亜分類
1型：隆起腫瘍型	I：隆起型 Ip：有茎性
2型：潰瘍限局型	Isp：亜有茎性
3型：潰瘍浸潤型	Is：無茎性
4型：びまん浸潤型	II：表面型 IIa：表面隆起型
5型：分類不能	IIb：表面平坦型
	IIc：表面陥凹型

[大腸癌取り扱い規約，第7版補訂版，大腸癌研究会(編)，9頁，金原出版，2009より転載]

表2 大腸がんの進行度分類

進行度	深達度	リンパ節転移	遠隔転移
0	粘膜まで	なし	なし
I	筋層まで	なし	なし
II	他臓器浸潤まで	なし	なし
IIIa	深達度に関係なし	N1 まで	なし
IIIb	深達度に関係なし	N2, N3	なし
IV	深達度に関係なし	N に関係なし	あり

N1: 腸管傍リンパ節および中間リンパ節に転移 3 個以下
N2: 腸管傍リンパ節および中間リンパ節に転移 4 個以上
N3: 主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める

[大腸癌取り扱い規約, 第7版補訂版, 大腸癌研究会 (編), 16 頁, 金原出版, 2009 より一部改変して転載]

中分化腺がんがほとんどであり, ほかのがん腫に比べると比較的小となしいがんといえる。

病期分類は, がんの壁深達度とリンパ節転移・遠隔転移によって決まる (表2)。手術後5年間, 再発なく生存していればほぼ治癒したと考えられる。治療成績は病期分類と密接な関係があるが, 遠隔転移がない病期IIIまでの治療成績はかなりよく, 治癒切除例の累積5年生存率は, 病期Iで90%, 病期IIで80%, 病期IIIaで70%, 病期IIIbで56%であり, 決して治癒が困難ながんではない。しかし, 遠隔転移 (病期IV) があると5年生存率は急激に低下し, 10~20%となる。

●診断のすすめ方

●スクリーニング検査

大腸がん検診として, 一般的に便潜血検査が用いられるが, 偽陽性率・偽陰性率がともに高く, 検出率は低い。わが国では平成4年より40歳以上を対象に便潜血2日法により実施されているが, 受診率は18%に留まり, 要精検率は7%前後で推移している。要精検者のうち大腸がんが見つかるのは約2%である。

血液検査では, 腫瘍マーカーとしてCEAとCA19-9が使用される。CEAとCA19-9は病期が進むに従って上昇するが, 進行がんでも陰性の場合がある。また, 炎症や喫煙でも陽性になることがあり, スクリーニングや早期診断には有用でない。

●確定診断

大腸がんが疑われた場合, 確定診断は大腸内視鏡検査における生検で得られる。内視鏡検査および注腸検査 (またはCTコロノグラフィ) で腫瘍の局在・深達度診断を行うが, 大腸多発がん, ポリープなどの併存病変の有無の検索も重要である。また, 腹部骨盤・胸部CT検査などで肝臓・肺などへの遠隔転移の有無, リンパ節転移の有無, 腫瘍の周囲臓器への浸潤の有無を検索する。直腸がんの骨盤内他臓器への進展, リンパ節転移の診断にはMRIも有効である。最近普及が進んだFDG-PET/CTも遠隔転移の全身検索などに有用なことがある。

また, 手術を行うにあたり, 胸部・腹部X線検査, 心電図, 肺機能検査, 血液検査などにて全身状態をチェックする必要がある。

●主な治療法

手術療法 (開腹, 腹腔鏡補助下) が基本であるが, ほかに内視鏡的治療, 化学療法, 放射線療法などがあり, がんの進行度・患者の状況などに応じて種々に選択し, またこれらを組み合わせた集学的治療が行われる。この際, わが国では大腸がん研究会で編集された, 大腸がん治療ガイドラインが1つの目安となる。

●大腸がん治療の基本的な考え方

遠隔転移をきたしていない大腸がん治療の基本は手術療法であり, 化学療法, 放射線療法などの治療法に比較して治療効果がもっとも高い。基本的には腫瘍を含めた腸管の切除と, が