

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除
大腸癌術後補助療法の確立に関する研究
(H22-がん臨床-一般-027)

平成22年度 研究報告書
研究代表者 森谷 亘皓

平成23（2011）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (総括)
森谷亘皓 --- 1

II. 分担研究報告

1. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
佐藤敏彦 --- 8
2. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
長谷和生 --- 10
3. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
八岡利昌 --- 12
4. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
小西文雄 --- 14
5. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
齋藤典男 --- 17
6. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
滝口伸浩 --- 24
7. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
正木忠彦 --- 27
8. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
青木達哉 --- 28

9. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
高橋慶一 --- 29
10. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
長谷川博俊--- 30
11. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
杉原健一 ---- 38
12. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
斉田芳久 ---- 40
13. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
赤池 信 --- 42
14. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
渡辺昌彦 --- 44
15. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
工藤進英 --- 47
16. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
藤井正一 ---- 51
17. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
瀧井康公 ---- 54
18. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
伴登宏行 ---- 57

19. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
絹笠祐介 ---- 58
20. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
金光幸秀 ---- 60
21. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
山口高史 ---- 63
22. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
大植雅之 ---- 65
23. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
三嶋秀行 ---- 66
24. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
福永 睦 ---- 67
25. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
加藤健志 ---- 69
26. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
村田幸平 ---- 70
27. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
木村秀幸 ---- 75
28. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
岡島正純 ---- 76
29. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)
久保義郎 --- 80

30. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)

北野正剛 ---- 82

31. 国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立 (分担)

島田安博 --- 85

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 89

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 106

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

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立

研究代表者 森谷亘皓 国立がん研究センター中央病院 下部消化管外科長

研究要旨 新規術後補助療法 RCT として、経口抗がん剤の比較試験 JCOG0910(CAPS) 試験の症例登録を開始した。2011 年 4 月末現在 455 例の登録が行われている。JCOG0205 試験で示された優れた治療成績の基礎となる国内外科手術成績を基礎として標準治療の確立を目指す。先行の JCOG0205 (5FU+アイソボリン対 UFT+ロイコボリン) 試験は平成 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。

研究分担者の氏名・所属機関名及び職名：

佐藤 敏彦・山形県立中央病院 手術部副部長、

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・独立行政法人国立がん研究センター東病院 下部消化管外科長、

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 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 専任講師、

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、

絹笠 祐介・静岡県立静岡がんセンター 大腸外科部長、

金光 幸秀・愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部医長、

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 副部長、

三嶋 秀行・独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 外科医長

福永 睦・市立堺病院がんセンター長、

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、

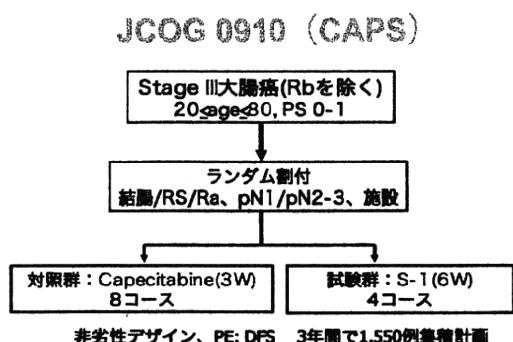
久保 義郎・独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 医長、

北野 正剛・国立大学法人大分大学医学部 教授、

島田 安博・独立行政病院国立がん研究センター中央病院 消化管内科長、
以上、31名。

I 新規 JCOG0910 (CAPS) 試験

A. 試験デザイン：新規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。



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。UFT/LV は北米では未承認である。グループ内では、国内における Stage III 大腸癌の手術成績を考慮して、経口抗がん剤の術後補助療法での選択順位を検討することを優先する意見が多く、上記のデザインとなった。海外での標準治療のひとつであるオキサリプラチン併用療法の検討は、良好な国内外科治療成績やオキサリプラチンの蓄積性神経毒性、医療費を考慮して、今回の検討候補からは除かれた。

特に本試験における対照群をどのように規定するかについて議論され、JCOG0205 との継続性も含めて検討が行われた。UFT/LV, カペシタビン, S-1 の3剤の経口剤の比較検討、5-FU/LV の実施上の複雑さの問題、国内手術の良好な成績などから、経口剤を対照群に置くことで了承された。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。

B. 進捗状況：JCOG0910 試験案については、JCOG-PRC (プロトコルコンセプト・コミッティー) 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。症例登録開始日は 2010/3/1 である。

2011/4/30 時点で 455 例の登録を完了し、現在研究参加施設を増やして月間 50 例以上の症例登録を目指している。

症例登録数は、国立がん研究センター中央病院 47 例、静岡県立静岡がんセンター 38 例、愛知県がんセンター中央病院 30 例、横浜市立大学附属市民総合医療センター 23 例、新潟県立がんセンター新潟病院 23 例が上位 5 施設である。現在参加 47 施設のうち 45 施設から症例登録が行われており、全施設の研究参加意欲が伺われる。

現在までに治療関連死亡などの重篤な有害事象の報告はない。

II JCOG0205 試験

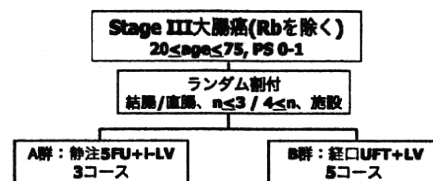
A. 研究目的

大腸がん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+アイソボリン（1-LV）静注併用療法：5FU 500mg/m²、アイソボリン 250mg/m² を週 1 回、6 週連続、2 週休薬を 1 コースとして、3 コース繰り返す。UFT+ロイコボリン（LV）錠経口併用療法：UFT 300mg/m²/日、ロイコボリン 75mg/日 分 3、28 日間内服、7 日間休薬を 1 コースとして、5 コース繰り返す。6 ヶ月間の治療期間の後、定期的な経過観察・検査を実施し、再発を画像診断にて確認する。

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 22 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 4 月 4 日の 2010 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、971 枚の追跡調査依頼が実施され、督促を行った施設数は 17 施設、143 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 10 施設、83 例であった。2011 年 4 月 4 日モニタリングレポート解析時には、1 施設 6 枚 CRF が督促され回収された。なお登録確認票

は1施設2枚が未回収のままである。

- 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

(登録例1,101例)

性	A群 (550)	B群 (551)	LN転移度	A群	B群
男性	295	302	D2	122	148
年齢(中央値)	61	61	D3 75%	428	403
PS 0	519	522			
癌種			組織型		
結腸癌	367	368	高分化腺癌	196	181
直腸癌	183	183	中分化腺癌	317	322
組織学的LN転移特性			低分化腺癌	24	27
3個以下	368	401	粘液癌	12	17
4個以上	182	150	印細胞癌	2	4
主占層部位	N=550	N=551	組織学的浸透度		
C	47	47	sm	29	40
A	78	79	mp	57	59
T	45	38	ss	303	314
D	38	27	se	138	120
S	161	177	sl	21	18
Ra	114	104			
Rb	97	79			
Rc	1	0			

2010年度後援メタ分析レポート1011/4/4

- 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内と考えられた。

0205 背景因子2

(登録例1,101例)

組織学的LN転移	A群	B群	治療完遂率(N=1,101)	A群	B群
n1(+)	410	415	治療中	0	0
n2(+)	126	121	治療終了または中止	560	551
n3(+)	13	15			
n4(+)	1	0	終了または中止の理由		
			治療完了	437	421
LN転移特性指数			原病の増悪	11	8
中央値	2	2	治療による中止	22	26
最小-最大	1-19	1-37	治療による中止	44	28
			有害事象と関連のない患者拒否	10	10
組織学的浸透度			その他	19	20
A	549	550			
B	1	1	治療完遂率: 78 %		
C	0	0			
組織学的病期			有害事象関連の治療中止: 15 %		
IIIa	410	415			
IIIb	139	136			
IV	1	0			

2010年度後援メタ分析レポート1011/4/4

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79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21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。7%の発見頻度であり、追跡期間が長くなると予想よりも高い頻度であった。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。

0205MF 有害事象

(回収された登録例1,094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	0.6
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

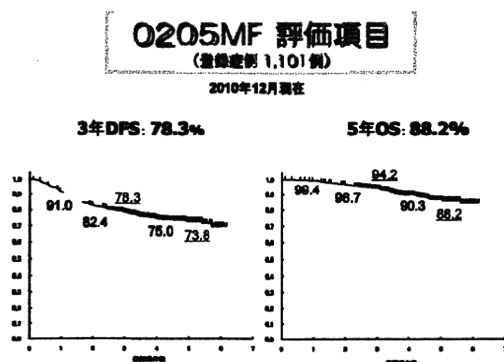
治療期間中および最終治療日から30日以内の死亡: 0例

2010年度後援メタ分析レポート1011/4/4

5) 無病生存割合、全生存割合：

2011年4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78.3%、4年75.0%、5年73.8%、全生存割合は3年94.2%、4年90.3%、5年88.2%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**

Trial	N	3Y DFS	HR	5Y OS	HR
MOSAIC -LVFU2	676	65%	0.78	66%(5Y)	0.80
MOSAIC -FOLFOX4	672	72% +7%	P=0.005	72%(5Y) +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% ±(12-13%)		88% ±(18-20%)	

Andre T. N Engl J Med 2004;350:2349-51, Andre T. JCO 2008; 27:3189-19
Hallor D. ESMO 2008

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、その後最終報告予定である。

D. 考察

大腸がん患者数は最近急激な増加を見ており、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。

2011年3月から症例登録を開始されたJCOG0910は順調に症例登録が実施されており、胃癌ACTS-GCで検証されたS-1の術後補助療法での有用性が大腸癌においても確認されるか大いに期待される。

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、新規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、順調に登録が進捗している。

F. 健康危険情報

治療関連死亡はない。JCOG 安全性情報ガイドラインに準拠して報告している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y. Risk Factors for Anastomotic Leakage Following Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg. J Gastrointest Surg* 14:104-111, 2010
2. Yamaguchi T, Yamamoto S, Fujita S,

Akasu T, Moriya Y.: Long-Term Outcome of Metachronous Rectal Cancer Following Ileorectal Anastomosis for Familial Adenomatous Polyposis. *J Gastrointest Surg* 14:500-505, 2010

3. Kok-Yang Tan, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Improving prediction of lateral node spreada in low rectal cancers – multivariate analysis of clinicopathological factors in 1,046 cases. *Langenvecks Arch Surg* 395: 545-549, 2010
4. Wakahara T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Onouchi S, Moriya Y. : A Case of advanced rectal adenocarcinoid tumor with long-term survival. *Jpn J Clin Oncol* 40(7): 690-693, 2010
5. Akishima-Fukasawa Y, Ino Y, Nakanishi Y, Miura A, Moriya Y, Kondo T, Kanai Y, Hirohashi S.: Significance of PGP9-5 expression in cancer-associated fibroblasts for prognosis of colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 134: 71-79, 2010
6. Shiomi A, Ito M, Saito N, Ohue M, Hirai T, Kubo Y, Moriya Y.: Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers. *Int J Colorectal Dis* 26(1) 79-87 2010
7. Kusters M, Moriya Y, Harm J.T. Rutten, Cornelis, J.H. van de Velde.: Total Mesorectal Excision and Lateral Pelvic Lymph Node Dissection. Rectal cancer : International Perspectives on Multimodality Management. Humana Press (出版社) , 2010
8. Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Baba H, Matsumura Y.: MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from

feces for colorectal cancer screening.

American Association for Cancer
Research(AACR), 3(11) 1435-42 , 2010

9. Yamada Y, Arao T, Matumoto K, Guqta V, Tan W, Fedynyshyn J, Nakajima T E, Shimada Y, Hamaguchi T, Kato K, Taniguchi H, Saito Y, Matsuda T, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, NishinoK.: Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: A predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. Cancer Science, 101(8): 1886-1890, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

研究分担報告書

国内外手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立

研究分担者 佐藤 敏彦 山形県立中央病院 手術部副部長

研究要旨：当科で手術し治癒切除が得られたStageII結腸癌において、低分化型腺癌、粘液癌、静脈侵襲、リンパ管侵襲、穿孔の各因子で3年および5年無病生存率を検討したところ、粘液癌例、静脈侵襲陽性例、穿孔例で低率であり、再発危険因子と考えられ、これらの因子を加味しながらStageII症例での術後補助化学療法の適応を考える必要があると思われた。

A. 研究目的

大腸癌StageIII症例に対する術後補助化学療法の有用性については、大腸癌治療ガイドライン（2011年改訂版）に記載されているように確立されている。しかし、StageII症例に対しては、術後補助化学療法の適応が未だ決められていない。ASCOのガイドラインではStageII症例の再発高危険群として・郭清リンパ節個数12個未満、・T4、・穿孔例、・低分化型腺癌、印環細胞癌、粘液癌が挙げられている。

今回、大腸癌StageII症例での術後補助化学療法の適応となる基準を考察するために、再発危険因子について検討した。

B. 研究方法

当科で1985年～2007年に治癒切除された単発結腸癌（Rsを除く）StageII症例：412例を対象に、(1)低分化型腺癌、(2)粘液癌、(3)静脈侵襲、(4)リンパ管侵襲、(5)穿孔の各因子で3年および5年無病生存率（DFS）を検討した。

臨床病理学的記載は、大腸癌取り扱い規約第7版に従った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

治癒切除された単発結腸癌（Rsを除く）

StageII症例412例全体の3年DFS：86.7%、5年DFS：83.0%であった。優性組織型が低分化腺癌例は20例で3年DFS：95.0%、5年DFS：95.0%。粘液癌は13例で3年DFS：84.6%、5年DFS：76.9%。非粘液癌は399例で3年DFS：86.7%、5年DFS：83.2%。静脈侵襲陽性は42例で3年DFS：71.4%、5年DFS：69.0%。静脈侵襲陰性は370例で3年DFS：88.4%、5年DFS：84.6%。リンパ管侵襲陽性は141例で3年DFS：85.1%、5年DFS：80.1%。リンパ管侵襲陰性は271例で3年DFS：87.5%、5年DFS：84.5%。穿孔例は7例で3年DFS：42.9%、5年DFS：28.6%。非穿孔例は405例で3年DFS：87.4%、5年DFS：84.0%であった。

D. 考察

StageII症例全体と3年DFS、5年DFSにおいて比較してみると、粘液癌、静脈侵襲陽性例、穿孔例で低率であった。

ASCOガイドラインにおいては低分化癌、印環細胞癌、粘液癌が再発危険因子として挙げられているが、今回の検討では、印環細胞癌症例はなく、低分化型腺癌はDFSが高率であった。低分化型腺癌の予後が良好であった理由としては、いずれの症例も間質量が髄様型あるいは中間型を示しており、明らかな浸潤型が無かったためと考えられた。組織型だけでなく間質量も考慮する必要があると思われた。粘液癌はやや低率ではあったが、非粘液癌と比較しても明らかな差は認められなかった。

静脈侵襲陽性例は低率であり、再発危険因子として重要であると思われた。

穿孔例は症例数が少ないが、明らかに予後不良であった。7例のうち3年以内で2例が癌死、2例が無再発他病死、3～5年の間に1例で再発を認めていた。他病死例を除いたとしても全体に比べると穿孔例は予後不良であり、再発危険因子と考えられた。

E. 結論

当科で手術し治癒切除が得られたStageII結腸癌において、低分化型腺癌、粘液癌、静脈侵襲、リンパ管侵襲、穿孔の各因子で3年DFS、5年DFSを検討したところ、粘液癌例、静脈侵襲陽性例、穿孔例で低率であり、再発危険因子と考えられた。

今後、これらの因子を加味しながらStageII症例での術後補助化学療法の適応を考える必要があると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 高梨以美、佐藤敏彦、他：肛門扁平上皮癌に対する同時化学放射線療法例の検討。臨床放射線55：1121-1128 2010年

2) 須藤剛、佐藤敏彦、他：大腸癌術後補助化学療法としてのCapecitabine投与例の有害事象の検討。癌と化学療法 37:1729-1733 2010年

2. 学会発表

1) 須藤剛、佐藤敏彦、他：地方都市のがん拠点病院における大腸癌化学療法の現状と課題について。第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010年

2) 須藤剛、佐藤敏彦、他：高度な肝機能障害を伴い切除不能肝転移を有する大腸癌症例

に対する肝動注併用FOLFOX

(Bevacizumab)療法の検討。第73回大腸癌研究会、奄美大島、2010年

3) 須藤剛、佐藤敏彦、他：高齢者大腸癌における腹腔鏡下手術の検討。第23回日本内視鏡外科学会総会、横浜、2010年

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨：Stage分類に加えてリンパ節検索個数20個以上・未満を加味することで、より精密な治癒切除大腸癌術後補助療法の適応選択が可能である。

A. 研究目的

リンパ節検索個数の予後への影響を分析し、Stage 分類よりも精密な術後補助化学療法の適応基準を確立する。

B. 研究方法

1978-2002年に根治度Aの手術が施行された進行結腸癌998例（虫垂癌は含まず、Rs癌を含む）。平均観察期間 2197日、手術時平均年齢63歳。再発の危険因子としてリンパ節郭清数、リンパ節転移陽性個数をとりあげ、ROC曲線(Receiver-operating characteristic curve)、AUC(area under the curve)による再発予測因子としての評価とcut-off値の設定を試みた。さらに、壁深達度を加えて予後についての多変量解析をおこなった。

（倫理面への配慮）

本研究は匿名化されたデータベースに対するretrospective studyであり、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

ROC, AUC解析では、リンパ節郭清個数(面積 0.552, 95%信頼区間 0.509-0.596),リンパ節転移陽性個数(面積 0.683, 95%信頼区間 0.640-0.725)といずれも再発と有意に関連しており、郭清個数が少ないほど、転移陽性個数が多いほど再発の頻度が高かった。再発に対する感度+特異度が最も大きい値をcut-off値とした場合、リンパ節郭清個数は20個が、リンパ節転移陽性個数は1個が選択された。リンパ節郭清20個未満(n=507) vs.20個以上

(n=491)の5年生存率(disease specific survival)は68% vs. 88% (p=0.0002), リンパ節転移陽性(n=448) vs. 陰性(n=550)では72% vs. 93% (p<0.0001)であった。そこで、リンパ節転移郭清個数20個未満、リンパ節転移陽性(1個以上)、壁深達度pT4についてCoxの比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、いずれも有意で独立な予後因子(p<0.0001)として選択された。

D. 考察

StageIII症例は従来術後補助化学療法の適応とされてきたが、20個以上のリンパ節郭清をされた症例では、予後良好であり、症例によって補助化学療法を行わないか、有害事象の少ない経口抗がん剤による補助化学療法の適応となると考えられる。一方、これら予後良好のStage III症例に対して、近年普及してきているFOLFOXのような有害事象の頻度の高い経静脈的化学療法を行う必要はないと考えられる。

E. 結論

リンパ節郭清個数は、リンパ節転移、壁深達度とは独立な有意な予後因子であり、20個以上が郭清された症例は予後良好である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Annals of Surgery 251(5):872-881, 2010

2. 学会発表

第23回国際大学結腸直腸外科医会

international Society of University Colon and
Rectal Surgens, ソウル, 2010

第109回日本外科学会定期学術集会. 日本
外科学会雑誌 110:90,2009

第71回日本臨床外科学会総会。日本臨床外科
学会雑誌70:627, 2009

第64回日本消化器外科学会総会 日本消化
器外科学会誌42(7):1035, 2009

G. 知的所有権の取得状況

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）

研究分担報告書

国内外科手術成績を基礎とした経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助療法の確立

研究分担者 八岡利昌 埼玉県立がんセンター 消化器外科医長

研究要旨: Microsatellite instabilityがStage IIならびにIII における予後因子である可能性が推測され、さらにMAPK pathwayに存在するBRAFの状態も大腸癌の予後に関係があり、分子マーカーを指標とした術後補助化学療法の投与基準の確立において今後有用であると思われた。

A. 研究目的

Microsatellite instability (MSI) がStage IIならびにIII における予後因子であり、大腸癌化学療法の効果予測因子となる可能性があることが海外で報告された。われわれも大腸癌におけるMSI, KRAS, BRAFを継続して測定しており、単一施設での結果について報告する。

B. 研究方法

1999年7月から2004年12月まで当センターで外科的切除された大腸癌719例の組織を用いて検討した。Bethesda panelを用いてMSI検査を実施した。KRAS遺伝子はDGGE法及びシーケンスにて、BRAF遺伝子(codon 600)はPCR-RFLP法およびシーケンシング法にて変異解析を行った。さらに統計解析は、SPSSを用いて行った。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って研究を実施した。担当医による口頭の説明と同時に、十分なインフォームドコンセント (IC) を行い、説明同意書で同意を取得した。

C. 研究結果

MSI-H は 45 例 (6.3%) であり、MSI-L は 55 例 (7.6%)、MSS は 619 例 (86.1%) であった。MSI-H は早い病期の症例が多く、しかも 5 年 RFS と OS は MSI-L および MSS に比べて有意差はないものの非常に良好であった。

さらに MSS の補助化学療法施行群の 5 年 RFS と OS は、MSS の非投与群に比べて有意に

良好であった (P=0.0218)。BRAF V600E 変異は 33 例 (4.6%) に認めた。男女比は 18:24 と女性に多く、80%以上は右半結腸に存在し、低分化腺癌または粘液癌が 1/4 を占めていた。BRAF 変異を MSI-H と MSS に分けて比較すると、手術時平均年齢は MSI-H では、70 歳であるのに対し、MSS では 59 歳であった。また、進行度も Dukes C,D の割合は、MSI-H では 22% であるのに対し、MSS では 76% であった。特に Dukes D では、MSI-H では 0% であるのに対し、MSS では 48% と約半数が遠隔転移をしていた。

D. 考察

症例数が少なく統計学的に有意な差を認めなかったものの、MSIがStage IIならびにIII における強い予後因子である可能性が推測された。さらにMAPK pathwayに存在するBRAFの状態も予後に関係していると思われた。

E. 結論

分子マーカーを指標することにより、経口抗がん剤を主体とした術後補助化学療法が必要な患者の基準が明らかになれば、個別化治療を行う上での臨床的意義は大きい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Amikura K, Sakamoto H, Yatsuoka T, Kawashima Y, Nishimura Y, Tanaka Y. Surgical management for a malignant bowel obstruction with recurrent gastrointestinal carcinoma. J Surg Oncol. 101(3) 228-32. 2010

2. 学会発表

八岡利昌, 赤木究, 他. 遺伝性大腸癌と散発性大腸癌の分子マーカー マイクロサテライト不安定性と MAP kinase pathway. 第 73 回大腸癌研究会. 2010.07, 奄美

八岡利昌, 赤木究, 他. BRAF V600E 変異を有する大腸がんの臨床病理学的特徴. 第 73 回大腸癌研究会. 2010.07, 奄美

八岡利昌, 坂本裕彦, 網倉克己, 他. 肝転移を伴う StageIV 大腸癌における原発巣切除の現況. 第 22 回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 2010.05, 仙台

八岡利昌, 松信哲朗, 佐藤弘晃, 他. 癌治療向上のための translational research 大腸癌専門治療施設における translational research の現況. 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 2010.04, 名古屋

八岡利昌, 佐藤弘晃, 横山康行, 他. JSCCR と改訂 TNM(7thed)規約におけるリンパ節分類と予後との関係. 第 72 回大腸癌研究会. 2010.1, 久留米

Yatsuoka T, Nishimura Y, Yokoyama Y, et al. Lymph node ratio is a prognosis factor for stage III colon cancer but the total number of lymph nodes retrieved is independent for survival. 第 24 回国際大学直腸結腸外科学会議(ISUCRS). 2010.3, ソウル

Nishimura Y, Yatsuoka T, Yokoyama Y, et al. The longterm results after resection of the peritoneal metastasis of colorectal cancer. 第 24 回国際大学直腸結腸外科学会議(ISUCRS). 2010.3, ソウル

Yokoyama Y, Nishimura Y, Yatsuoka T, et al. Benefit of pelvic sidewall dissection for advanced low rectal cancer. 第 24 回国際大学直腸結腸外科学会議(ISUCRS). 2010.3, ソウル

Yatsuoka T, Kiwamu A, Nishimura Y, et al. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer according to Microsatellite Instability Status 第 15 回欧州外科腫瘍学会議(ESSO). 2010.9, ボルドー

Nishimura Y, Yatsuoka T, Yokoyama Y, et al. The long-term survival after interspincteric resection for very low rectal cancer. 第 12 回中日韓大腸癌研究会. 2010.12, 上海

Yokoyama Y, Nishimura Y, Yatsuoka T, et al. Correlation between lateral lymph node metastasis and mesorectal lymph node metastasis. 第 12 回中日韓大腸癌研究会. 2010.12, 上海

Kikuchi I, Nishimura Y, Yatsuoka T, et al. Four cases of recurrence after more than 5 years from colorectal cancer resection. 第 12 回中日韓大腸癌研究会. 2010.12, 上海

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし