

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）

研究分担者 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 木村秀幸 岡山済生会総合病院 副院長

研究要旨：Stage IIIの大腸癌治癒切除患者に対して術後補助療法として、カペシタビン療法を基準として蛍光剤のS-1療法の臨床的有用性（非劣性）を検証するための、多施設共同研究（JCOG0910）に参加して症例の登録を行い、追跡調査中である。

A. 研究目的

Stage IIIの大腸癌治癒切除患者に対して術後補助療法として、カペシタビン療法を基準として蛍光剤のS-1療法の臨床的有用性（非劣性）を検証する。

る。今後は適格症例の積極的な登録を進めて行く予定である。

B. 研究方法

多施設共同研究（JCOG0910）に参加して、症例の登録をした。
（倫理面への配慮）
IRBで妥当性の審査を受け、実施した。

E. 結論

現在、まだ症例登録中であるが、早期に目標症例の登録完了が望まれる。

C. 研究結果

現時点までに2例の登録を行った。1例目は53歳女性R_sでカペシタビン療法になり、2例目は54歳女性R_sでS-1療法になった。2例ともまだ投与期間が2カ月以内ではあるが、治療を要する有害事象は発生していない。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

D. 考察

IRBの承認が遅れたので症例の登録がまだ少ないが、近く登録可能な症例も出てきてい

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

研究分担者 岡島 正純 広島大学大学院内視鏡外科学講座 教授

研究要旨：StageIII大腸がんに対する術後補助化学療法の有用性検証を目的として、JCOG0205MF（StageIIIの治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての5-FU+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）を実施した。症例集積が完了し現在追跡調査中である。広島大学病院の登録症例15例において認められた有害事象・転移/再発について検討した。全登録症例15例（うち治療完遂13例）中2例に転移・再発を認めた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

委員会に報告し、施設内及び厚生労働省に報告することになっている。

（倫理面への配慮）

説明同意文書を作成し、JCOG 臨床試験審査委員会と広島大学倫理審査委員会において審査承認された文書で登録前に患者本人に対して十分な説明を行い、文書で同意を得て症例登録を行う。

C. 研究結果

平成16年2月18日の登録開始以降、広島大学病院で15例の登録が行われた。4例において有害事象を認めた（これらは平成17年度報告書において報告済みである）。その後は有害事象発生を認めていない。

また現在までの観察期間中に登録15例中、プロトコール中止の1例が他病死（急性骨髄性白血病）し、2例に転移再発を認めた。再発例のうち1例は死亡、他の1例は肝切除後に再発なく生存している。

1) 688 M B群 UFT/LV 大動脈周囲リンパ節転移

大腸癌手術後11ヶ月、UFT/LVプロトコール終了後4ヶ月のCTにおいて大動脈周囲リンパ節腫大を認め、さらにPET CT検査でも陽性となり転移と判断した。CPT-11+TS-1を用いた化学療法でlong SDを得ていたがPDとなり、術後4年8ヶ月目に原病死した。

2) 855 M B群 UFT/LV 肝転移

大腸癌手術後8ヶ月、UFT/LVプロトコール終了後2ヶ月のCTにおいて肝腫瘍を認め、さらにPET CT検査でも陽性となり肝転移と判断した。肝S2+S8部分切除を行い、肝切除術後は5-FU肝動注を行った。さらにその後に肝転移を認め切除を行い、再肝切除術後にはCapecitabine内服を行った。

現在、無再発生存中。

D. 考察

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

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

また現在までに15例中2例で転移を認めたので報告した。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大毛宏喜、岡島正純、檜井孝夫、池田 聡、末田泰二郎：消化器外科術後に関する新

しい考え方 3.鏡視下手術がもたらした
もの 3)大腸切除術. 日本外科学会雑誌.2010;111(1):18-22

- 2) M. Yoshida, S. Ikeda, D. Sumitani, Y. Takakura, M. Yoshimitsu, M. Shimomura, M. Noma, M. Tokunaga, M. Okajima, H. Ohdan : Alterations in portal vein blood pH, hepatic functions, and hepatic histology in a porcine carbon dioxide pneumoperitoneum model. Surgical Endoscopy.2010;24(7):1693-1700
- 3) 吉満政義、岡島正純：腹腔鏡下大腸切除術. 消化器外科ナーシング.2010;15(7):64-70
- 4) 恵木浩之、岡島正純、漆原 貴、檜井孝夫、高倉有二、川口康夫、下村 学、徳永真和、安達智洋、服部 稔、板本敏行、大段秀樹：イレウスの手術術式 腹腔鏡下手術の適応と手技上の工夫. 消化器外科. 2010;33(10):1583-1590
- 5) 岡島正純、檜井孝夫、池田 聡、恵木浩之、吉満政義、徳永真和：アクセス方法と機器開発. 消化器単孔式腹腔鏡下手術.2010.27-36.
- 6) H. Egi, M. Okajima, T. Kawahara, M. Yoshimitsu, D. Sumitani, M. Tokunaga, H. Takeda, T. Itamoto, H. Ohdan: Scientific assessment of endoscopic surgical skills. Minim invasive ther allied technol. 2010;19(1):30-34
- 7) 恵木浩之、岡島正純、檜井孝夫、高倉有二、川口康夫、下村 学、徳永真和、安達智洋、服部 稔、三口真司、大段秀樹：右側結腸癌に対する腹腔鏡手術のコツ. 外科治療 2010;103(6)619-623

2. 学会発表

- 1) 下村 学、池田 聡、川口康夫、徳永真和、竹田春華、住谷大輔、高倉有二、吉満政義、檜井孝夫、川堀勝史、岡島正純、大段秀樹：治癒切除後 StageIII 大腸癌における予後とリンパ説転移度との関連. 第72回大腸癌研究会. 福岡.2010.1.15
- 2) M. Okajima, T. Hinoi, S. Ikeda, M. Yoshimitsu : Laparoscopic Radical

- Lymphadenectomy for Advanced Right Sided Colon Cancer— Bidirectional Approach. 24th Biennial Congress of International Society of University Colon and Rectal Surgeons (ISUCRS). Seoul, South Korea. 2010.3.19-23
- 3) 岡島正純、檜井孝夫、池田 聡、吉満政義: 右側結腸癌に対する腹腔鏡手術のこつ. 第 110 回日本外科学会定期学術集会. 愛知. 2010.4.8-10
 - 4) 下村 学、池田 聡、川口康夫、徳永真和、竹田春華、住谷大輔、高倉有二、吉満政義、檜井孝夫、岡島正純、大段秀樹. StagIII 結腸癌におけるリンパ節転移度と再発についての検討. 第 110 回日本外科学会定期学術集会. 愛知. 2010.4.8-10
 - 5) 岡島正純、檜井孝夫、池田 聡、恵木浩之、吉満政義、住谷大輔、高倉有二、竹田春華、下村 学、川口康夫、徳永真和. 結腸癌に対する腹腔鏡手術 コツと注意点. 第 64 回手術手技研究会. 大阪. 2010.5.22
 - 6) 川口康夫、吉満政義、岡島正純、檜井孝夫、池田 聡、高倉有二、住谷大輔、大段秀樹. 直腸癌に対する内視鏡外科手術の標準化の取り組み. 第 65 回日本消化器外科学会総会. 山口 下関. 2010.7.14-16
 - 7) 高倉有二、岡島正純、川口康夫、檜井孝夫、池田 聡、吉満政義、住谷大輔、下村 学、徳永真和、大段秀樹. 内肛門括約筋部門切除術(partial ISR) の機能的、腫瘍学的評価. 第 65 回日本消化器外科学会総会. 山口 下関. 2010.7.14-16
 - 8) 吉満政義、岡島正純、檜井孝夫、池田 聡、住谷大輔、高倉有二、川口康夫、下村 学、徳永真和、大段秀樹. 大腸癌に対する内視鏡外科手術の標準化に向けて～横行結腸癌～. 第 65 回日本消化器外科学会総会. 山口 下関. 2010.7.14-16
 - 9) 三口真司、恵木浩之、檜井孝夫、高倉有二、川口康夫、下村 学、徳永真和、安達智洋、岡島正純、大段秀樹. 当科における直腸癌に対する腹腔鏡下手術手技の現状. 第 175 回広島外科会、第 31 回日本臨床外科学会広島県支部学術集会. 広島. 2010.8.7
 - 10) 恵木浩之、岡島正純、檜井孝夫、高倉有二、川口康夫、下村 学、徳永真和、竹田春華、安達智洋、漆原 貴、板本敏行、大段秀樹. 単孔式腹腔鏡下結腸切除術における手技上の工夫と短期成績. 第 85 回中国四国外科学会総会. 香川. 2010.9.3-4
 - 11) 徳永真和、岡島正純、恵木浩之、服部 稔、檜井孝夫、高倉有二、川口康夫、下村 学、安達智洋、大段秀樹. 内視鏡外科手術客観的技術評価法の確立に向けて HUESAD 追加研究. 第 23 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2010.10.18-20
 - 12) 下村 学、岡島正純、安達智洋、川口康夫、徳永真和、竹田春華、高倉有二、恵木浩之、檜井孝夫、大段秀樹. 開腹手術と比較したリンパ節転移陽性大腸癌に対する腹腔鏡手術の妥当性. 第 23 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2010.10.18-20
 - 13) 岡島正純、檜井孝夫、恵木浩之、池田 聡、吉満政義. 腹腔鏡下大腸癌手術、特にリンパ節郭清におけるフレキシブルスコープの有用性. 第 23 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2010.10.18-20
 - 14) 恵木浩之、岡島正純、檜井孝夫、高倉有二、川口康夫、下村 学、徳永真和、竹田春華、安達智洋、漆原 貴、板本敏行、大段秀樹. 結腸早期癌に対する単孔式内視鏡外科手術の手技上の工夫と短期成績. 第 23 回日本内視鏡外科学会総会. 横浜. 2010.10.18-20
 - 15) 岡島正純. 直腸癌に対する腹腔鏡下超低位前方切除術. 第 72 回日本臨床外科学会総会. 横浜. 2010.11.21-23
 - 16) 恵木浩之、岡島正純、吉満政義、吉田 誠、住谷大輔、徳永真和、竹田春華、檜井孝夫、高倉有二、下村 学、川口康夫、安達智洋、大段秀樹. 技術評価システム (HUESAD) を中心とした内視鏡外科手術の教育・トレーニング. 第 65 回日本大腸

肛門病学会学術集会. 静岡.

2010.11.26-27

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 久保義郎 四国がんセンター 消化器外科医長

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

Grade3以上の有害事象は4例（16.7%）に認

め、点滴群が3例、経口群が1例で、血液毒性が2例、消化器症状が2例であった。血液毒性の2例は休薬するも回復が遅れ、プロトコール規定により中止となった。消化器症状の2例は、

休薬にて回復するも、患者が以後の治療を拒否したため中止となった。その他3例（A群1例、B群2例）に肝機能異常のため休薬を要したが、改善し、減量もなく治療を継続できた。治療期間中の再発1例を含め合計5例（A群4例、B群1例）にプロトコール治療は中止となったが、残りの19例（79%）には治療が完遂できた。B群のうち2例で、治療期間中に患者による薬の飲み忘れがあった。予後は観察期間が69±19（33～93）か月で、3例（A群：1例、B群：2例）に再発を認め、そのうち2例（いずれもB群）が癌死した。また、他臓器の癌を2例（胃癌、乳癌）に認めた。5年の無再発生存率および累積生存率は87.5%（A群：91.7%、B群：83.3%）と91.7%（A群：100%、B群：83.3%）であった。

D. 考察

本試験（JCOG0205）にて、標準治療である5-FU+I-LV 静注療法に対して、経口剤

（UFT+LV）の非劣性が証明できれば、これまでエビデンスのないまま我が国で使われてきた経口抗がん剤による術後補助化学療法の妥当性を明らかにすることができる。経口剤であれば、来院頻度が少なくすみ、静脈確保による苦痛がなく、点滴による時間的拘束が不要と

なるなど、患者側にとってもメリットは多い。

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 枝園和彦, 久保義郎, 他: FDG-PET で集積亢進を呈したS状結腸間膜神経鞘腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2010. 71:541-545
- 2) 枝園和彦, 久保義郎, 他: FDG集積亢進を認めた成人小腸間膜リンパ管腫の1切除例. 日本臨床外科学会雑誌 2010. 71:1056-1060
- 3) Nozaki I, Kubo Y, et al : Risk Factors for Metachronous Gastric Cancer in the Remnant Stomach after Early Cancer Surgery. World J Surg 2010. 34:1548-1554
- 4) Hamamoto Y, Kubo Y, et al : Local Control of Metastatic Lung Tumors Treated with SBRT of 48Gy in Four Fractions : In Comparison with Primary Lung Cancer. Jpn J Clin Oncol 2010. 40:125-129
- 5) 豊崎良一, 久保義郎, 他 : 診断に苦慮した嚢胞を伴う膵腺房細胞癌の1例. 日本外科系連合学会誌 2010. 35:641-646
- 6) 豊崎良一, 久保義郎, 他 : ESD後局所再発

胃癌に対する胃切除後に肝転移をきたした1例. 日本外科系連合学会誌 2010. 35:582-587

- 7) 迫川賢士, 久保義郎, 他 : 肉眼的胆管内進展を伴う大腸癌肝転移の1切除例. 日本消化器外科学会雑誌 2010. 43:1234-1239
- 8) Shiomi A, Kubo Y, et al : Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers. Int J Colorectal Dis 2011. 26:79-87

2. 学会発表

- 1) 久保義郎, 小島誉也, 他 : 腹腔鏡下低位前方切除における手術時間の短縮. 第24回四国内視鏡外科学研究会. (平成22年2月 高知)
- 2) 小島誉也, 久保義郎, 他: 肛門周囲 pagetoid spread を伴った肛門管癌の1例. 第35回日本外科系連合会学術集会. (平成22年6月 千葉)
- 3) 小島誉也, 久保義郎, 他 : stoma 造設を伴う直腸切除症例の表層 SSI は, 創保護の更なる徹底により減少する. 第65回日本消化器外科学会. (平成22年7月 下関)
- 4) 久保義郎, 小島誉也, 他 : 腹腔鏡補助下大腸切除術における再発例の検討. 第65回日本消化器外科学会総会. (平成22年7月 下関)
- 5) 吉田素平, 久保義郎, 他 : 直腸癌術後に尿管総腸骨動脈瘻を発症し血管内治療にて救命し得た1例. 第64回愛媛外科集談会総会 (平成22年8月 宇和島)
- 6) 小林美恵, 久保義郎, 他 : 当院における80歳以上の高齢者に対する腹腔鏡手術の安全性の検討. 第15回中国四国内視鏡外科学研究会 (平成22年9月 高松)

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）

分担研究報告書

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

分担研究者 北野正剛 大分大学医学部第1外科 教授

研究要旨 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助化学療法に関する研究として、StageIII 大腸がん術後補助化学療法として経口剤の有用性評価(JCOG0910;第 III 相試験)および直腸癌 stage II 再発高危険群の臨床病理学的研究を行った。今年度、JCOG0910 登録は5例であり、TS1 群が2例、Cape 群が3例であった。直腸癌 stage II 再発高危険群の検討では、44例中再発は8例(18%)であった。再発危険因子は、Tumor Budding・先進部低分化傾向・神経浸潤の3因子であった。これらの3因子の存在する stage II 直腸癌に対しては、stage III 同様に補助化学療法を考慮すべきである。

A. 研究目的

本班研究では、これまで大腸がん術後の再発高危険群として StageIII 大腸がんに対して、術後補助化学療法における経口抗がん剤と点滴静注抗がん剤の臨床的有用性の第 III 相試験を行ってきた (JCOG0205)。一方、StageII 大腸がんにおける再発高危険群は、結腸がんに対しては多施設共同第 III 相臨床試験が行われているが、直腸がんに関するエビデンスはほとんどない。

今回、StageIII 大腸がんに対して術後補助化学療法における経口抗がん剤 TS1 およびカペシタピンの有用性を評価するとともに (JCOG0910)、StageII 直腸がんにおける再発高危険因子を明らかにする。

B. 研究方法

【StageIII 大腸がんに対して術後補助化学療法における経口抗がん剤の有用性】

大腸がん(結腸および直腸 S 状部、上部直腸)に対して治癒切除を行った症例の中で、組織学的に StageIII 症例を対象とした。術後補助化学療法は TS1 あるいはカペシタピンの6か月間の

投与を行い、主評価項目は無再発生存率、副評価項目は、全生存率・有害事象を評価する。(JCOG0910)

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

【StageII 直腸がんにおける再発高危険因子の臨床病理学的検討】

当施設にて1990年から2006年まで治癒切除術を施行し、5年以上追跡した Stage II 直腸癌(深達度 ss,se,a1,a2) 44例を対象とした。臨床病理組織学的因子は、局在・腫瘍径・肉眼型・全周性狭窄の有無・リンパ管侵襲・静脈侵襲・組織型・先進部組織型・Tumor Budding・癌浸潤様式・筋層外浸潤距離・郭清リンパ節個数について、単変量解析を行い検討した。

C. 研究結果

【StageIII 大腸がんに対して術後補助化学療法における経口抗がん剤の有用性】

登録症例は5例であり、TS1群が2例、Cape群が3例であった。全例ともGrade3以上の有害事象は認めておらず、無病生存期間および生存期間は現在追跡中である。

【StageII 直腸がんにおける再発高危険因子の臨床病理学的検討】

44例中再発は8例(18%)であった。再発形式は肝転移、肺転移、局所転移の順に認められた。単変量解析では、Tumor Budding・先進部低分化傾向・神経浸潤の3因子が有意な再発危険因子であった(それぞれ $P<0.05$)。

D. 考察

現在、リンパ節転移陽性大腸がんに対する術後補助化学療法のわが国の標準治療法は、5Fu+HLV点滴静注療法であり、JCOG0205の臨床試験の結果、UFT+HLV経口抗がん剤の有用性が検証された場合、これまでわが国におけるエビデンスがないままに広く普及してきた経口抗がん剤による術後補助療法の妥当性を示すことができる。さらに本臨床試験にて、カペシタビンとTS1の補助化学療法の腫瘍学的有用性、さらには副作用プロファイリングを明らかにすることができれば、標準治療法としての妥当性や抗癌剤選択の有用な情報となりえる。さらに来院頻度が少なくすむ、静脈確保による苦痛がない、点滴時間の拘束が不要などという経口剤のメリットを有する標準治療を確立することができる。

一方、リンパ節転移陰性直腸がん(stageII)においても約15-20%の患者が再発をきたしており、再発高危険群を同定し術後補助化学療法行えば治療成績の向上が期待できる。今回は当施設のstageII直腸がん患者の再発危険因子の検

討を行なったところ、再発危険因子は、Tumor Budding・先進部低分化傾向・神経浸潤の3因子であった。これらの3因子の存在するstageII直腸癌対しては、stageIII同様に補助化学療法を考慮すべきと考えられた。

E. 結論

再発高危険群の大腸がんに対する補助化学療法において、StageIII大腸がんに対する経口抗がん剤の抗腫瘍効果と有害事象プロファイリングを明らかにすることは重要であり、stageII直腸癌においては、Tumor Budding・先進部低分化傾向・神経浸潤の3因子の存在する場合は、stageIII同様に補助化学療法を考慮すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 猪股雅史、北野正剛、白石憲男：内視鏡外科治療の現況と展望。日本臨牀。68(7)。

1232-1238.2010

2) Anwar T, Shiraishi N, Ninomiya S, Tajima M, Inomata M, Kitano S. Activation of nuclear factor kappa B (NFkB) and induction of migration inhibitory factor (MIF) in tumors by surgical stress of laparotomy vs. CO2 pneumoperitoneum: an animal experiment.

Surg Endosc. 24(3) 578-583, 2010

3) Ali AT, Shiraishi N, Ninomiya S, Tajima M, Inomata M, Kitano S. Increased mRNA expression of epidermal growth factor receptor, human epidermal receptor, and survivin in human gastric cancer after the surgical stress of laparotomy versus carbon dioxide pneumoperitoneum in a murine model.

Surg Endosc. 24(6) 1427-1433, 2010

2.学会発表

1) 平塚孝宏、猪股雅史、河野洋平、増田崇、平下禎二郎、白石憲男、古賀寛教、萩原聡、北野正剛、野口隆之、 α リポ酸誘導体による制癌作用の発見とその機序の解明 第48回日本癌治療学会学術集会、京都、2010.10

2) 河野洋平、猪股雅史、平塚孝宏、増田崇、平下禎二郎、白石憲男、古賀寛教、萩原聡、北野正剛、 α リポ酸誘導体 DHLHZn の in vivo における制癌作用とその機序
第48回日本癌治療学会学術集会、京都、2010.10

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

研究分担者 島田 安博 国立がん研究センター中央病院 消化管内科長

研究要旨 2010年3月から Stage III 大腸がんに対する術後補助化学療法の有用性検証を目的として、JCOG0910 試験を開始した。また、静注療法と経口剤療法の比較試験である先行の JCOG0205 試験は現在追跡中である。本試験での無再発生存割合や全生存割合は、海外の報告と比較して良好である。また、有害事象報告に関して研究事務局として対応を行い、安全性情報の共有と伝達に努めた。

A. 研究目的

約3割の再発率が報告されている Stage III 大腸がんに対して、術後補助化学療法の標準治療確立を大規模 RCT Evidence-based で確立することを目指す。手術成績や再発に関するフォローアップが海外と異なる国内医療環境における標準治療評価を特徴とした研究である。

B. 研究方法

先行する JCOG0205 試験(5FU+I-LV 対 UFT+LV) は登録終了し、すでに予定の抗がん剤治療も投与が終わっている。現在追跡調査にて、再発、生存、二次がん発生などについて検討をしている。

新規試験である JCOG0910 (CAPS) 試験を検討し、研究計画書を作成し、2011年3月から症例登録を開始した。

倫理面への配慮；

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

セキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

JCOG0205 試験での主評価項目である無再発生存割合や全生存割合は、モニタリングレポートにより定期的に報告され、その内容は研究代表者の報告に記述されている。海外での治療成績と比較してもいづれも良好である。今後、5年以降無再発生存例の追跡調査を完了し、生存データを確定する予定である。特に再発後の抗がん剤治療や転移切除により、再発から死亡までの期間が大幅に延長した事実が報告されている。また、二次がんの可能性が追跡期間が長くなるに従い増加しており、背景としてがん罹患率の上昇が影響していると推定される。

本年度は、JCOG0910 試験の研究計画書を作成し、JCOG 臨床試験審査委員会、施設 IRB 承認を得て、2011年3月から症例登録を開始した。概略を以下に示す。

目的：

Stage III の結腸癌(C,A,T,D,S)、直腸 S 状部癌、直腸癌(Raのみ)治癒切除(R0)患者を対象として、経口抗がん剤 S-1 療法の術後補助化学療法としての臨床的有用性を、国際的

標準治療である capecitabine 療法とランダム化比較して、無病生存期間において非劣性であることを検証する。Primary endpoint：無病生存期間(Disease-free survival)、Secondary endpoints：全生存期間(Overall survival)、有害事象発生割合
試験の科学的根拠は、X-ACT での Capecitabine の標準治療としての位置づけ、胃癌 ACTS-GC での術後補助療法としての意義を考慮し、経口抗がん剤による最適な術後補助療法レジメンを確立することを目指す。

対象：

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

治療：

A 群 (Capecitabine 群)

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

B 群 (S-1 群)

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

予定登録数と研究期間：

予定登録患者数：1,550 名。

登録期間：3 年

追跡期間：登録終了後 6 年

総研究期間：9 年

国立がん研究センター中央病院では、2011 年 4 月末で 47 例の登録を実施し、特に問題となる有害事象の報告はない。

D. 考察

リンパ節転移陽性大腸がんに対する術後補助化学療法のわが国の標準治療法は、5Fu+I-LV 点滴静注療法である。JCOG0205 の臨床試験の結果、UFT+LV 経口抗がん剤の有用性が検証された場合、経口抗がん剤による術後補助療法の妥当性を示すことができ、さらに来院頻度が少なくすむ、静脈確保による苦痛がない、点滴時間の拘束が不要などという経口剤のメリットを有する標準治療を確立することができる。一方、抗がん剤薬価の高騰により、最近では医療費を含めた標準治療の確立を検討する必要が発生している。特に患者数の急激な増加をみ

ている大腸癌においては重要な視点と考える。JCOG0910 試験では、臨床現場での受容可能性、医療費を含めて、国内の優れた外科手術に追加すべき術後補助療法を検討することを目的とした。さらに、JCOG0205、JCOG0910 試験他の国内大規模 RCT 成績から、再発高危険群の絞り込みを行い、oxaliplatin 併用療法の治療対象を再度検討したい。その前段階として、経口抗がん剤の最適な薬剤を選出すべく、連続的な RCT を実施することにした。

E. 結論

Stage III 大腸癌における術後補助療法の確立のために、JCOG0205、JCOG0910 試験を計画実施している。国内医療環境、医療費を考慮した RCT を計画実行することにより、国内において最適な治療レジメンを確立することを目指している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato K, Inaba Y, Tsuji Y, Esaki T, Yoshioka A, Mizunuma N, Mizuno T, Kusaba H, Fujii H, Muro K, Shimada Y, Shirao K. A Multicenter Phase-II Study of 5-FU, Leucovorin and Oxaliplatin (FOLFOX6) in Patients with Pretreated Metastatic Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41(1): 63-68, 2011
2. Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hamaguchi T, Shimada Y. Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and metabolites in

advanced colorectal cancer patients receiving FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 65: 467-471, 2010

3. Yamada Y, Arao T, Matsumoto K, Gupta V, Tan W, Febynyshyn J, Nakajima T.E, Shimada Y, Hamaguchi T, Kato K, Taniguchi H, Saito Y, Matsuda T, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Nishio K. Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: a predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. *Cancer Sci* 101: 1886-1890, 2010
4. Nakajima T.E, Yamada Y, Hamano T, Furuta K, Matsuda T, Fujita S, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. *Cancer Sci* 101: 1286-1291, 2010
5. Hamaguchi T, Doi T, Nakajima T.E, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Fuse N, Ohtsu A, Matsumoto S, Takahashi M, Matsumura Y. Phase I Study of NK012, a Novel SN-38-Incorporating Micellar Nanoparticle, in Adult Patients with Solid Tumors. *Clinical Cancer Research* 16: 5058-5066, 2010
6. Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Takiuchi 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
randmised phase 2/3 non-inferiority
study (FIRIS study). *Lancet Oncol*
11: 853-860, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
長谷和生、上野秀樹	大腸癌の診断と治療方針.	幕内雅敏、菅野健太郎、工藤正俊編	今日の消化器疾患治療指針第3版	医学書院	東京	2010	510-513
上野秀樹、橋口陽二郎、長谷和生	5.大腸癌手術後のサーベイランス	杉原健一編	ガイドラインサポートハンドブック 大腸癌「大腸癌治療ガイドライン2009年版」	医薬ジャーナル社	大阪	2010	189-194
伊藤雅昭、角田祥之、甲田貴丸、齋藤典男、	3大腸がんにおけるPET/CT診断、A.大腸がん診断、1診断と治療	中郡聡夫、木下平、齋藤典男、西村光世編	消化器外科の基本手術手技	中外医学社	東京	2010	118-121
齋藤典男	6直腸がんに対する治療方針、B.大腸がん治療、1診断と治療	中郡聡夫、木下平、齋藤典男、西村光世編	消化器外科の基本手術手技	中外医学社	東京	2010	128-130
齋藤典男、	4低位前方切除、ハルトマン手術、2手術、	中郡聡夫、木下平、齋藤典男、西村光世編	消化器外科の基本手術手技	中外医学社	東京	2010	158-167
伊藤雅昭、齋藤典男、	5肛門近傍の下部直腸がんに対する手術－腹会陰式直腸切断術と内肛門括約筋切除を伴う直腸切除術－、2手術	中郡聡夫、木下平、齋藤典男、西村光世編	消化器外科の基本手術手技	中外医学社	東京	2010	168-184
伊藤雅昭、齋藤典男、山本聖一郎、伴登宏行、瀧井康公、久保義郎、平井孝、森谷亘皓	3. 大腸がんフォーアアップにおける経済効果の評価	武藤徹一郎監修、杉原健一、藤盛孝博、五十嵐正広、渡邊聡明編集	大腸疾患NOW	日本メディカルセンター	東京	187-195	2010

齋藤祐輔、岩下明德、工藤進英、小林広幸、清水誠治、多田正大、田中信治、鶴田修、津田純郎、平田一郎、藤谷幹浩、 <u>杉原健一</u> 、武藤徹一郎	微小大腸病変の取扱い	武藤徹一郎監修、杉原健一、藤盛孝博、五十嵐正広、渡邊聡明編集	大腸疾患NOW2010	日本メディカルセンター	東京	2010	123-132
岡志郎、田中信治、金尾浩幸、 <u>杉原健一</u> 、武藤徹一郎	大腸腺腫に対する大腸内視鏡治療後の局所遺残再発と穿孔例の実態に関する多施設共同研究（多施設アンケート調査より）	武藤徹一郎監修、杉原健一、藤盛孝博、五十嵐正広、渡邊聡明編集	大腸疾患NOW2010	日本メディカルセンター	東京	2010	161-169
植竹宏之、 <u>杉原健一</u>	Stage II 大腸癌に対する術後補助化学療法	杉原健一編集	大腸癌ガイドラインサポートハンドブック	医薬ジャーナル	東京	2010	133-134
齋田芳久	ステント留置術（悪性狭窄に対する拡張術）	齋藤裕輔、田中信治、渡邊聡明	大腸疾患診療のStrategy	日本メディカルセンター	東京	2010	283-288
<u>岡島正純</u> 、檜井孝夫、池田 聡、恵木浩之、吉満政義、徳永真和	アクセス方法と機器開発	北野正剛、木村泰三	消化器単孔式腹腔鏡下手術	南山堂	東京	2010	27-36

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
Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, <u>Moriya Y.</u>	Risk Factors for Anastomotic Leakage Following Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Adenocarcinoma.	J Gastrointest Surg	14	104-111	2010
Yamaguchi T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	Long-Term Outcome of Metachronous Rectal Cancer Following Ileorectal Anastomosis for Familial Adenomatous Polyposis	J Gastrointest Surg	14	500-505	2010

Kok-Yang Tan, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u>	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
Wakahara T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Onouchi S, <u>Moriya Y</u> .	A Case of advanced rectal adenocarcinoid tumor with long-term survival.	Jpn J Clin Oncol	40(7)	690-693	2010
Akishima-Fukasawa Y, Ino Y, Nakanishi Y, Miura A, <u>Moriya Y</u> , 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
Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, <u>Moriya Y</u> , 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)	1435-1442	2010
Shiomi A, Ito M, <u>Saito N</u> , <u>Ohue M</u> , Hirai T, <u>Kubo Y</u> , <u>Moriya Y</u> .	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
Yamada Y, Arao T, Matumoto K, Guqta V, Tan W, Fedynyshyn J, Nakajima T E, <u>Shimada Y</u> , Hamaguchi T, Kato K, Taniguchi H, Saito Y, Matsuda T, <u>Moriya Y</u> , 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
盛口佳宏, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷亘皓.	直腸癌骨盤内再発に対するの反復手術で長期生存を得られた1例,	日本臨床外科学会雑誌	71(1)	169-173	2010
山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 舟田知也, 稲田 涼, 森谷亘皓.	前方切除後の結腸嚢再建術	手術	64(10)	1525-1530	2010
Horita Y, Yamada Y, Hirashima Y, Kato K, Nakajima T, Hamaguchi T, <u>Shimada Y</u>	Effects of bevacizumab on plasma concentration of irinotecan and metabolites in advanced colorectal cancer patients receiving	Cancer Chemother Pharmacol	65	467-471	2010

	FOLFIRI with bevacizumab as second-line chemotherapy.				
Nakajima T.E, Yamada Y, Hamano T, Furuta K, Matsuda T, Fujita S, Kato K, Hamaguchi T, <u>Shimada Y.</u>	Adypocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer	Cancer Sci	101	1286-1291	2010
Muro K, Boku N, <u>Shimada Y.</u> Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Takiuchi 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	Lancet Oncol	11	853-860	2010
高梨以美、齊藤聖宏、江口真里子、須藤剛、 <u>佐藤敏彦</u>	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
須藤剛、石山廣志朗、矢吹皓、盛直生、井上亨悦、千葉真人、井川明子、渡邊利広、藤本博人、鈴木由美、菅原亮、齊藤智美、小林由佳、松田美樹子、池田栄一、 <u>佐藤敏彦</u> 、飯澤肇	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
Tsujimoto H, Ueno H, Hashiguchi Y, Ono S, Ichikura T, <u>Hase K</u>	Postoperative infections are associated with adverse outcome after resection with curative intent for colorectal cancer	Oncology Letters	1	119-125	2010
Sato T, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, Shimazaki H, <u>Hase K</u>	Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer.	American Journal of Surgical Pathology	34	454-462	2010
Hashiguchi Y, <u>Hase K.</u> Ueno H, Mochizuki H, Kaziwara Y, Ichikura T, Yamamoto J	.Prognostic significance of lymph nodes examination in colon cancer surgery-clinical application	Annals of Surgery	251	872-881	2010