

201119050A

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的确立

(H22-がん臨床-一般-027)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森谷 宜皓

平成 24 (2012) 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 宜皓 ----- 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)

益子 博幸 ----- 9

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)

佐藤 敏彦 ----- 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)

尾嶋 仁 ----- 13

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)

長谷 和生 ----- 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)

八岡 利昌 ----- 16

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)

小西 文雄 ----- 18

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)

齋藤 典男 ----- 20

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)

滝口 伸浩 ----- 25

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)

正木 忠彦 ----- 28

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)

杉原 健一 ----- 29

- 1 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)  
齊田 芳久 ----- 32
- 1 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)  
赤池 信 ----- 35
- 1 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)  
工藤 進英 ----- 38
- 1 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)  
藤井 正一 ----- 43
- 1 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)  
龍井 康公 ----- 46
- 1 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)  
伴登 宏行 ----- 50
- 1 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)  
絹笠 裕介 ----- 52
- 1 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)  
金光 幸秀 ----- 55
- 1 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)  
山口 高史 ----- 58
- 2 0. 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 ----- 60
- 2 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)  
三嶋 秀行 ----- 62
- 2 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)  
福永 睦 ----- 64
- 2 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)  
池田 公正 ----- 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)

村田 幸平 ----- 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)

久保 義郎 ----- 72

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)

北野 正剛 ----- 76

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)

島田 安博 ----- 79

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 83

# 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 試験の症例登録を 2010 年 3 月から開始した。2012 年 3 月末現在 873 例/1550 例予定の登録が行われている。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、平成 23 年 11 月 DFS での UFT/LV の非劣性が検証された。無再発生存割合や生存期間は、極めて良好である。JCOG0205 試験で示された優れた治療成績から国内外科手術成績を基礎とした国内標準治療の確立の必要性が示された。

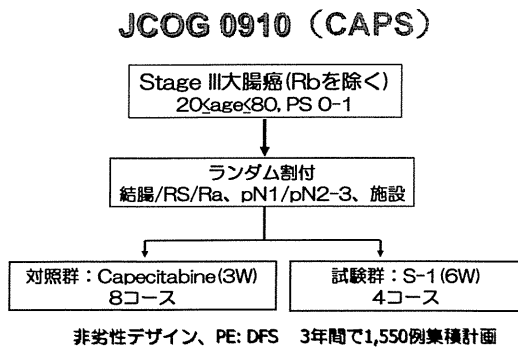
研究分担者の氏名・所属機関及び職名：

益子 博幸・札幌厚生病院 外科部長、  
佐藤 敏彦・山形県立中央病院 手術部副部長、  
尾嶋 仁・群馬県立がんセンター 消化器外科部長、  
長谷 和生・防衛医科大学校 外科学講座教授、  
八岡 利昌・埼玉県立がんセンター 消化器外科医長、  
小西 文雄・自治医科大学附属さいたま医療センター 副センター長、  
齋藤 典男・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 消化器外科学教授、  
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 副院長・消化器外科部長、  
工藤 進英・昭和大学横浜市北部病院 消化器センター長、  
藤井 正一・昭和大学横浜市北部病院消化器センター 消化器内視鏡教授、  
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 消化器外科医長、  
山口 高史・国立病院機構 京都医療センター 外科医長  
大植 雅之・大阪府立成人病センター消化器外科部長、  
三嶋 秀行・大阪医療センター 外科医長、  
池田 公正・箕面市立病院 がん診療推進部長、  
福永 睦・市立堺病院 がんセンター長  
村田 幸平・市立吹田市民病院 外科主任部長、  
久保 義郎・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・大分大学 学長、  
島田 安博・国立がん研究センター中央病院 消化管内科長、以上 27 名

## I 新規 JCOG0910 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かれた。

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特に議論され、JCO0205 との継続性も含めて検討が行われた。UFT/LV、カペシタビン、S-1 の 3 剤の経口剤の比較検討、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 試験は、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、登録開始日は 2010/3/1 である。2012/3/31 時点で 873 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。

多数症例登録数は、国立がん研究センター中央病院、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、新潟県立がんセンター新潟病院が上位 5 施設である。現在参加 47 全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

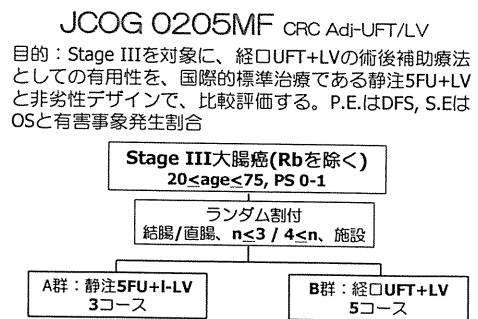
大腸がん切除標本においてリンパ節転移を有する Stage III では、再発により 5 年生存割合は約 70% と報告されている。これに対して、術後に抗

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+i-LV 静注併用療法と UFT+LV 錠経口併用療法とのランダム化第Ⅲ相比較臨床試験」研究計画書に従い、臨床試験を実施した。StageⅢ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 (i-LV) 静注併用療法：5FU 500mg/m<sup>2</sup>, アイソボリン 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。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、平成 23 年 11 月に全症例の再発・生存の追跡調査を完了した。

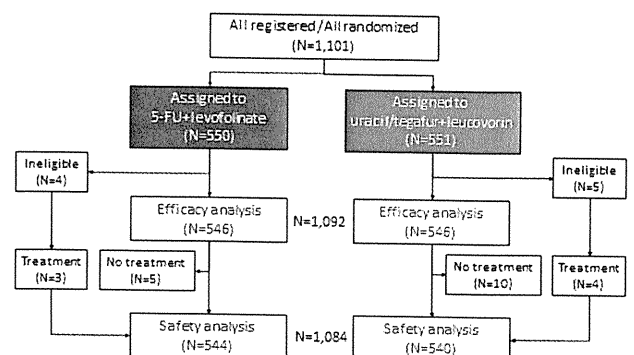
平成 24 年 4 月 17 日の最終解析レポートにて報告された試験成績を以下に示す。

### 1) 追跡調査における CRF 回収状況

47 施設、951 例の最終追跡調査依頼が実施され、督促を行った施設数は 11 施設、213 例であったが、全施設から回答を得ることができた。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 (4 例は適格)

### CONSORT Diagram





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郭清度	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	組織型		
癌腫			高分化腺癌	195	181
結腸癌	367	368	中分化腺癌	317	322
直腸癌	183	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			
主占居部位			組織学的深達度		
C	47	47	sm	30	40
A	78	79	mp	57	59
T	45	38	ss	303	314
D	36	27	se	138	120
S	161	177	si	21	18
Rs	114	104			
Ra	68	79			
Rb	1	0			

最終報告レポート 2011/12/23より

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, 治療要約

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%	410	415	550	551
n2(+)	22%	126	121		
n3(+)		13	15		
n4(+)		1	0		
LN転移陽性個数			終了または中止の理由		
中央値	2	2	原病の増悪	11	8
最小-最大	1-19	1-37	有害事象による中止	27	66
組織学的根治度			有害事象に伴う患者拒否	44	26
A	549	550	有害事象と関連のない患者拒否	10	10
B	1	1	その他	20	18
C	0	0			
組織学的病期			治療完遂率: 78 %		
III a	410	415	有害事象関連の治療中止: 15 %		
III b 25%	139	136			
IV	1	0			

最終報告レポート 2011/12/23より

5) 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。UFT/LV 群で優れた 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。両群間での差は認めていないが、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、海外試験である NSABP C-06 での下痢の頻度は 30%弱であり、3 倍程度の頻度差があることも確認された。

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。経過観察を定期的実施することで頻度が高くなった可能性がある。抗がん剤治療との明らかな因果関係は現時点では不明である。

0205 有害事象

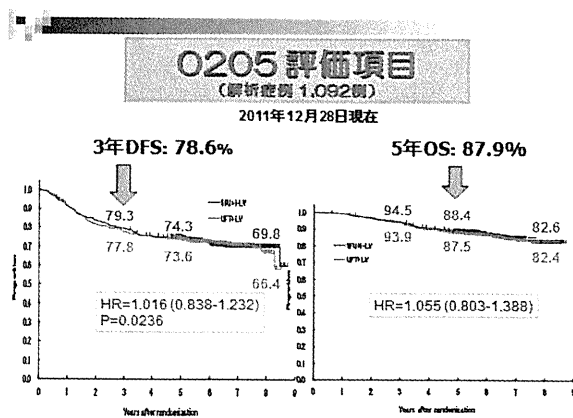
(化学療法が施行された症例1,084例)

有害事象 (Grade)	A群 (n=550)	B群 (n=534)	合計 (n)
白血球	1.3	0.2	0.7
好中球	8.4	1.5	5.0
ヘモグロビン	0.7	1.3	1.0
総ビリルビン	0.2	1.1	0.6
GOT	0.2	5.6	2.9
GPT	0.7	8.7	4.7
低カリウム血症	1.1	1.5	1.3
食欲不振	4.0	3.7	3.9
下痢	9.6	5.5	9.0
悪心	2.8	3.1	3.0
嘔吐	1.3	1.3	1.3
手足皮膚反応	1.5	0.2	0.8
G3/4の好中球減少性発熱	0.4	0	0.2

6) 無病生存割合、全生存割合:

2011年11月17日現在の全適格例 1,092 例の成績を示す。無病生存割合は 3年 78.6%、4年 75.2%、5年 73.9%、全生存割合は 3年 94.2%、4

年 90.3%、5年 87.9%であった。両群の無病生存曲線、生存曲線をスライドに示すが、本試験の主評価項目の無病生存割合での UFT/LV の非劣性は HR 1.016、P=0.0236 となり検証された。また、生存期間での HR も 1.055 であり、非劣性と結論できた。追跡期間は 72 ヶ月であり、これらの数字は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 DFS 73%)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。



NSABP C-06 vs. JCOG 0205

	C-06 F-FULV	C-06 UFT/LV	NSABP C-06	0205 F-FULV	0205 UFT/LV	JCOG 0205
Study period	97/02-99/03 (26M)			03/02-06/11 (46M)		
N of Pts	803 770	805 781	1,608 (1,551)	550 546	551 546	1,101 (1,092)
Stage II	357	365	47%	—	—	0%
Stage III	413	416	53%	549	551	100%
≥4 positive nodes	15.6%	16.3%		152 27.8%	150 27.5%	
3Y DFS (%)	74.5%	74.5%	HR 1.004 0.847-1.190	79.3%	77.8%	HR 1.016 0.828-1.232
5Y DFS (%)	68.2%	67.0%		74.3%	73.6%	
5Y OS (%)	78.7% 87.0 (II) 71.5 (III)	78.5% 88.4 (II) 69.6 (III)	HR 1.014 0.825-1.246	88.4%	87.5%	HR 1.055 0.803-1.388

上記に NSABP C-06 との比較表を作成した。時代経過もあり、再発から死亡までの期間の延長

が認められ、術後フォローアップによる再発病巣の早期発見や、転移再発後の最近の抗がん剤治療の効果が延命に寄与している可能性が推測される。

#### 7) 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検証できた。最終データでは主評価項目、副評価項目とも十分な成績が実現されており、ASCO2012 の Poster Discussion で採択された。論文作成中である。

#### 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

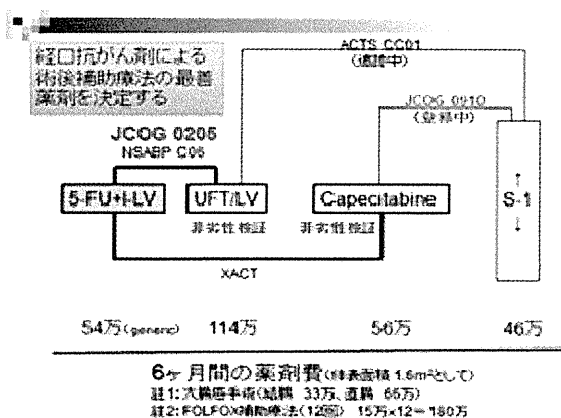
JCOG0205 を登録完了し、最終結果を得た。

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。今回 0205 試験の最終解析レポートでの DFS や OS の数値は海外試験成績に劣らない優れた成績であり、比較検討が必要である。

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。



上記に経口抗がん剤による術後補助療法の研究方針についてスキーマを記載する複数の RCT によるエビデンスの積み重ね、及び同等の治療効

果であれば安価で有害事象の軽減された治療選択を行うべきと考える。また、医療経済を加味する必要があり、基本となる手術療法の保険点数を参考にした議論が必要である。得られる治療効果とそれに支払われる医療費、さらに国家全体での医療費再分配を十分に視野に入れた治療開発が必要と考える。

本研究で構築された臨床試験グループにより、臨床試験結果の国内一般臨床へのスムーズな導入、移行が可能となり、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。

最終解析において、UFT/LV の DFS での非劣性が検証され、静注 5-FU/LV に置き換えることが可能と考える。また、新規術後補助療法の比較試験として JCOG0910(CAPS) 試験への症例登録は、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

- 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 2011, 26(1): 79-87.
- Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y, The NSAS-CC Group. Final results of randomized trials by the

- National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011, 67:587-596.
3. Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Takawa M, Moriya Y. Short-Term outcomes of laparoscopic intersphincteric resection for lower rectal cancer and comparison with open approach. *Digestive Surgery (Dig Surg)* 2011, 28: 404-409.
  4. Matsumoto T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Cecal schwannoma with laparoscopic wedge resection: Report of case. *Asian J Endosc Surg* 2011, 4: 178-180.
  5. Moriya Y. Intersphincteric resection for very low rectal cancer. R. Schiessel and P. Metzger (eds), *Intersphincteric resection of low rectal tumors*, Springer New York, in press
  6. 石黒成治, 上原圭介, 稲田 涼, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷亘皓. : 7. 腹会陰式直腸切断術, 特集 はじめての手術手技-どのように教えるか- 外科 73: 373-378, 2011
  7. 森谷亘皓, 島田安博, 濱口哲弥(JCOG 大腸がんグループ 国立がん研究センター中央病院). : 大腸癌の外科治療に関するわが国の臨床試験, 特集 いま必要な外科治療に関する臨床試験の最新知識, *臨床外科* 66: 610-616, 2011
  8. 森谷亘皓, 赤須孝之, 藤田 伸, 山本聖一郎, 稲田 涼, 高和 正. : 6. 下部直腸癌側方リンパ節転移の治療 - JCOG0212 から JCOG XXへ -, *直腸癌治療の最近の動向*, *日本外科学会雑誌*, 112(5): 325-329, 2011
2. 学会発表
    1. Moriya Y. Lateral lymph node dissection in rectal cancer treatment: myths and reality, Fifth International Conference - Russian School of Colorectal Surgery - , Moscow(Russia), 23-24, June 2011
    2. Moriya Y. 1. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for low rectal cancer (Lecture) 2. Intersphincteric resection for very low rectal cancer(Lecture). 3. Surgical treatment for local recurrence (Lecture). 4. Intersphincteric resection: Surgical Treatment for Local Recurrence (Videos). The X Congress of the Brazilian Society of Surgical Oncology, Brazil (Rio de Janeiro) 13-14, October 2011
    3. 森谷亘皓. 各種エネルギーデバイスを用いた郭清術、その是非と手技 - 批判的立場から-, (モーニングセミナー 主題 I-1) 第 65 回手術手技研究会、東京、9.9-10, 2011
    4. Moriya Y. Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer, 21<sup>st</sup> World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, TOKYO, November 9-12, 2011.
    5. 森谷亘皓. 《総会特別企画1》次世代へのメッセージ - 達人の手術に学ぶ -, C: 《直腸》 1. 超低位直腸癌に対する ISR: 手技の実際と成績, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 11.17-19, 2011.
    6. 森谷亘皓. 《ビデオシンポジウム5》《特別発言》 : 大腸癌に対する開腹手術と内視鏡下

手術 - 現況と今後の展望 -第 73 回日本臨床外科学会総会, 11.17-19, 2011.

7. Moriya Y. 《Speaker》 Pelvic Node Dissection(PND c ANP) , 13<sup>th</sup> congress of APFCP, Thailand, 2-3, December, 2011
8. 稲田 涼, 藤田 伸, 赤須孝之, 山本聖一郎, 森谷亘皓, 谷口浩和.: P3-50 直腸肛門部悪性黒色腫の臨床病理学的検討, 第 74 回大腸癌研究会, 福岡, 1.21, 2011
9. 稲田 涼, 藤田 伸, 赤須孝之, 山本聖一郎, 高和 正, 森谷亘皓.: P2-19 大腸癌 Stage IV, 根治度 B 症例の転移臓器別予後, 第 75 回大腸癌研究会, 東京, 7.8, 2011
10. 稲田 涼, 赤須孝之, 藤田 伸, 山本聖一郎, 森谷亘皓.: PS-062-1 有症状および無症状(検診)で発見された大腸癌患者の治療成績の違い, 第 111 回日本外科学会, 誌上開催 5/25 (震災のため), 2011
11. 稲田 涼, 藤田 伸, 山本聖一郎, 赤須孝之, 森谷亘皓, 谷口浩和.: P62-1 当科における直腸肛門部悪性黒色腫の臨床病理学的検討, 第 66 回日本消化器外科学会, 名古屋 7.13-15, 2011
12. 赤須孝之, 山本聖一郎, 高和 正, 本橋英樹, 稲田 涼, 佐藤一仁, 藤田 伸, 森谷亘皓.: RV10-1 超低位直腸癌に対する ISR の適切な術式, 第 66 回日本消化器外科学会, 名古屋 7.13-15, 2011
13. 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 稲田 涼, 森谷亘皓.: P101-7 大腸癌に対する腹腔鏡手術で、創感染による退院延期は必要か?, 第 66 回日本消化器外科学会, 名古屋 7.13-15, 2011
14. 岸野貴賢, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 稲田 涼, 森谷亘皓.: P60-5 同時性多発大

腸癌に対して一期的に腹腔鏡下に 2ヶ所の腸切除術を施行した症例の検討, 第 66 回日本消化器外科学会, 名古屋 7.13-15, 2011

15. 大城泰平, 赤須孝之, 佐藤一仁, 稲田 涼, 山本聖一郎, 藤田 伸, 谷口浩和, 九嶋亮治, 森谷亘皓.: P62-6 切除治癒を行った結腸原発悪性黒色腫の 1 例, 第 66 回日本消化器外科学会, 名古屋 7.13-15, 2011
16. 堀 周太郎, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 稲田 涼, 森谷亘皓.: P96-7 悪性リンパ腫との鑑別を要した小腸間膜脂肪織炎の 1 例, 第 66 回日本消化器外科学会, 名古屋 7.13-15, 2011
17. 本橋英明, 赤須孝之, 飯沼 元, 山本聖一郎, 藤田 伸, 高和 正, 佐藤一仁, 森谷亘皓.: O11-3 新しい直腸癌前病期診断に基づく外科治療: 高解像度 MRI, 拡散協調 MRI, CT の比較検討, 第 66 回日本消化器外科学会, 名古屋 7.13-15, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## II. 分担研究報告

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 益子 博幸 札幌厚生病院 外科部長

研究要旨 Stage III 大腸癌治癒切除患者に対する術後補助化学療法の有用性検証を目的とした JCOG0910 試験に参加している。当院で現在まで 22 例の登録をおこなった。治療完遂例はカペシタビン群 4/7、S-1 群 9/9 で現在のところ、S-1 群での治療中止例は認めていない。再発はカペシタビン群の 2 例に認め、肺 1 例、卵巣 1 例で、いずれも切除した。

A. 研究目的

Stage III の結腸癌、直腸癌の治癒切除患者を対象として、術後化学療法としての S-1 療法の有用性を、標準治療であるカペシタビン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。

B. 研究方法

JCOG0910 のプロトコールに従い適格症例の登録を行い治療する。A 群はカペシタビンの内服を 8 コース、B 群は S-1 の内服を 4 コース行い、比較検討する。

（倫理面への配慮）

本試験はヘルシンキ宣言に従って実施され、当院の倫理委員会の審査で承認されている。

C. 研究結果

2012 年 2 月まで、当院で 22 例が登録された。A 群 10 例、B 群 12 例で、登録後 6 ヶ月以上経過した症例は、A 群 7 例、B 群 9 例である。このうち治療完遂例は、A 群 4 例、B 群 9 例である。A 群のうち、2 例は副作用のため、1 例は再発のため中止となった。現在まで再発例を 2 例に認めた。いずれも A 群で、再発部位は肺 1 例、卵巣 1 例で、それぞれ切除をおこなった。

D. 考察

カペシタビンは本邦における大腸癌術後補助化学療法の標準治療である。S-1 はカペシタビンの際に問題となる手足症候群の発生頻度が少なく、本試験の結果により S-1 療法の有用性が証明されれば、患者にとってより毒性が少なく、かつ、経口剤という利便性を兼ね備えた治療を標準治療として受けることが可能となる。

E. 結論

2012 年 2 月まで当院で 22 例の登録をおこなった。治療完遂例は A 群 4/7、B 群 9/9 で現在のところ、B 群での治療中止例は認めていない。引き続き症例の登録を行っていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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 佐藤 敏彦 山形県立中央病院 手術部副部長

研究要旨：大腸癌StageII症例に対する術後補助療法の適応は未だ決められていない。今回、当科での1999～2004年に治癒切除された進行単発大腸癌205例を傍神経浸潤の有無で予後を比較したところ、StageIII症例では5年累積生存率に差を認めなかったが、StageII症例では有意に、傍神経浸潤陽性例で予後不良であった。StageII症例において傍神経浸潤の有無は予後規定因子になり得ると考えられた。

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、粘液癌の因子が記述され、同様にESMOガイドラインでは上記に加えて脈管侵襲、腸閉塞、傍神経浸潤、高CEA血症が挙げられている。

一方、大腸癌研究会プロジェクト研究において「大腸癌における神経周囲浸潤の意義」として討議が進められ、神経浸潤の定義も案として提示された。

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、予後規定因子としての傍神経浸潤について検討した。

B. 研究方法

当科で1999～2004年に手術された初発単発大腸癌、pMP以深、根治度A症例 205例を対象とした。男性111例、女性94例、年齢の中央値は男性66才、女性70才であった。

傍神経浸潤の定義は大腸癌研究会プロジェクト研究案「筋層間神経叢領域および固有筋層より深部において、癌胞巣が神経束に浸潤するか、神経束に接して進展する所見を神経侵襲（ni）とする。ただし、筋層間神経叢領域における癌進展部では神経束を同定できない場合も多く、侵襲を受けた神経束が明瞭でない場合でも、筋層間を水平方向に進展する特徴的な形態を壁内niと判定する。固有筋層より深部におけるni（壁外ni）の判定に際しては、癌胞巣が結合織の介在なく神経束に接する所見を重視する。」に従った。

臨床病理学的記載は大腸癌取り扱い規約第7版に従い、累積生存率はKaplan-Meier法で表しWilcoxon法で検定した。

（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

全ni症例は61例(29.7%)であった。内訳は壁内ni(+)/壁外ni(-):45例、壁内ni(-)/壁外ni(+):5例、壁内ni(+)/壁外ni(+):11例。

全ni(+)  
症例をni(+)  
例とni(-)  
例に分けて検討すると、占拠部位の分布に差はなく、最大径の中央値は各々48mmで差はなかった。肉眼型はni(+)  
例2型:73.8%、3型:14.5%、他:11.7%、ni(-)  
例2型:81.9%、3型:6.9%、他:11.2%。主組織型はni(+)  
例tub1:72.1%、tub2:24.6%、他:3.3%、ni(-)  
例tub1:86.1%、tub2:9.7%、他:4.2%。深達度はni(+)  
例T2:1.6%、T3:88.6%、T4:9.8%、ni(-)  
例T2:12.5%、T3:77.8%、T4:9.7%。リンパ節転移程度はni(+)  
例pN0:36.1%、pN1:47.5%、pN2:16.4%、ni(-)  
例pN0:58.3%、pN1:31.9%、pN2:9.8%。組織学的Stageはni(+)  
例I:1.6%、II:34.4%、IIIa:47.5%、IIIb:16.5%、ni(-)  
例I:10.4%、II:47.9%、IIIa:31.9%、IIIb:19.8%であった。

5年累積生存率を比較すると、全症例ではni(+)  
例:78%、ni(-)  
例:89%( $p=0.004$ )と有意にni(+)  
例で予後不良であった。StageII症例ではni(+)  
例:72%、ni(-)  
例:92%( $p=0.001$ )と有意にni(+)  
例で予後不良であった。Stage IIIa症例ではni(+)  
例:86%、ni(-)  
例:88%( $p=0.771$ )。StageIIIb症例ではni(+)  
例:72%、ni(-)  
例:66%( $p=0.819$ )と差がなかった。

### D. 考察

ni(+)  
例とni(-)  
例とを臨床病理学的に比較すると、占拠部位、最大径に差はなかったが、ni(+)  
例では主組織型tub2の割合が高くなり、またリンパ節転移程度もpN1、pN2の比率が高くなっていった。

それに伴い組織学的Stageもni(+)  
例でIIIa、IIIbの症例が多くなっていった。ni(+)  
例はni(-)  
例に比べ浸潤性が強く、リンパ節転移率が高い可能性があった。

5年累積生存率をみると、StageII症例でのみni(+)  
例がni(-)  
例に比し有意に予後不良であった。リンパ節転移を伴うStageIIIa、IIIbでは差がなくなり、予後規定因子としての神経浸潤は、リンパ節転移よりも影響が少ない可能性があった。しかし、StageII症例ではこの神経浸潤は、有用な予後規定因子になりうると思われた。

### E. 結論

大腸癌研究会プロジェクト研究より提案された神経浸潤の定義(案)に従い、神経浸潤を当科の症例で検討したところ、StageII症例においての予後規定因子として有用である可能性があった。

### F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) 須藤剛、佐藤敏彦、他:大腸癌における腹腔内洗浄細胞診の臨床病理学的検討。第111回日本外科学会定期学術集会、誌上、2011年

2) 須藤剛、佐藤敏彦、他:当科における直腸局所切除術例の検討。第74回大腸癌研究会、福岡、2011年

3) 須藤剛、佐藤敏彦、他:大腸SM癌における先進部低分化胞巣の臨床病理学的検討。第75回大腸癌研究会、東京、2011年

4) 須藤剛、佐藤敏彦、他:当科における大腸癌洗浄細胞診と腹膜転移例の臨床病理学的検討。第66回日本消化器外科学会、名古屋、2011年

5) 須藤剛、佐藤敏彦、他:XELOX±ベバシ

ツマブ療法における注射部位反応と血管痛についての検討。第49回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2011年

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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的确立

研究分担者 尾嶋 仁 群馬県立がんセンター 消化器外科部長

研究要旨: Stage III 治癒切除大腸癌患者を対象にして、術後補助化学療法としてのCapecitabine療法とS-1療法とのランダム化第III相比較臨床試験を行い再発予防効果と安全性を検証する。

A. 研究目的

stage III 治癒切除大腸癌に対する経口抗がん剤による補助化学療法(Capecitabine, S-1)の有効性、安全性を検討する。

例(70, 6%)、Capecitabine群:8例/8例(100%), S-1群:4例/8例(50%)に出現した。口内炎は5例/17例(29, 4%) (Capecitabine群:4例、S-1群:1例)、下痢は4例/17例(23, 5%) (Capecitabine群:2例、S-1群:2例)であった。

B. 研究方法

JCOG0910の実施計画に基づいて、インフォームドコンセントの得られた大腸癌治癒切除後 stage IIIの症例を対象にして、Capecitabine群(2週投1週休、8コース)又はS-1群(4週投2週休、4コース)をランダム化割り付け行い再発予防効果と副作用について検討する。

D. 考察

生命を脅かすような重篤な有害事象は経験しないが、各群特有な有害事象があり、予防、対策が必要である。補助化学療法は完遂できるようにHFSに対する更なる説明が必要である。

(倫理面への配慮)

当センターにおけるIRBの承認を得た。

E. 結論

対象症例に対して更に登録を行い、JCOG0910ランダム化第III相比較臨床試験の解析結果を待ちたい。

C. 研究結果

2012年1月までに18例登録し、登録後開始前に補助化学療法を希望しなかった症例:1例、口内炎、HFS症状で本人の希望で中止した症例:1例であった。最終的に、補助化学療法完遂又は治療中は、Capecitabine群:8例、S-1群:8例であった。補助化学療法終了は14例で、2例は現在治療中である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

有害事象: Grade 3以上は2例(2例ともS-1群)で下痢と高ビリルビンであった。HFSは12例/17

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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 長谷 和生 防衛医科大学校 外科学講座教授

研究要旨：StageIII大腸癌治癒切除234例（1999-2005）を対象とし、術後補助化学療法の前予後改善効果とCD133発現の関連を検討した。切除検体のCD133測定により、術後補助化学療法の効果が予測できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

CD133は大腸癌幹細胞マーカーの一つとされ、その発現と放射線感性、抗癌剤感受性との関連が報告されている。今回、術後補助化学療法の前予後改善効果についてCD133発現の有無との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は1999年から2005年までの間に当科で手術を行ったpStageIII大腸癌234例。術後補助化学療法を完遂したChemotherapy(C)群149例と、高齢、合併疾患や本人希望により手術のみで治療の終了したSurgery alone(S)群85例との間で臨床病理学的所見、術後補助化学療法の種類、再発率および生存率について比較検討した。なお、C群にはMayo 65例、UFT-Uzel 67例、RPMI 9例、5FU-LV 8例が含まれ、術後化学療法未完遂は除外した。また、切除検体にCD133の免疫組織染色を施行し、染色陽性癌細胞の割合が面積的に10%以上の場合を高発現(H)症例、それ以下を低発現(L)症例と分類して、H症例あるいはL症例に限った場合の術後補助化学療法の有用性について検討を加えた。（倫理面への配慮）

抗癌剤の使用、検体標本の研究目的使用については説明と文書による同意を得た。

C. 研究結果

①対象症例の比較：C群とS群の臨床病理学的所見を比較すると、年齢がS群で有意に高齢で

( $p < 0.0001$ )、pStageIIIbの頻度はC群で有意に高率であった( $p < 0.0001$ )。性別、組織型、深達度、癌占居部位については両群間で差を認めなかった。②術後補助化学療法の前予後改善効果：C群( $n=149$ )とS群( $n=85$ )の5年無再発生存率は(77.6% vs. 64.6%,  $p=0.0331$ )であり、C群で有意に良好であった。③L症例( $n=153$ )での検討：C群( $n=102$ )の5年無再発生存率はS群( $n=51$ )に比べ有意に良好であった(92.0% vs 74.5%,  $p=0.0035$ )。④H症例( $n=81$ )での比較：C群( $n=47$ )とS群( $n=34$ )の5年無再発生存率はと差を認めなかった(47.5% vs. 52.9%,  $p=0.6653$ )。

D. 考察

本研究はRetrospective studyで、症例にある程度のバイアスが認められるものの、経口を含む5FU系抗癌剤による術後補助化学療法施行例の前予後は、CD133発現例では不良であった。その原因として、CD133の高発現を伴ったStageIII大腸癌では術後補助化学療法に抵抗性である可能性が示唆された。

E. 結論

1、StageIII大腸癌において術後補助化学療法の前予後改善効果が示された。2、切除検体のCD133測定により、StageIII大腸癌に対する術後補助化学療法の効果が予測できる可能性が示唆された。