

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 金光 幸秀 愛知県がんセンター中央病院 消化器外科医長

研究要旨：Stage II大腸癌における補助化学療法の適応は明確ではない。通常の臨床病理学的因子を用いて、補助化学療法の候補となるStage IIでのハイリスク群の抽出が可能かどうかを検討した。pStage IIIの1466例を対象に全生存期間（OS）をエンドポイントとして、年齢、性、腫瘍発生部位、壁深達度、腫瘍径、組織型、郭清リンパ節個数、ly、v、術前CEA値の共変量をCox比例ハザードモデルに含めて予後因子解析を行った。多変量解析では、①年齢、②性、③郭清リンパ節個数、④深達度、⑤lyがOSの独立した予後因子であり、以上の因子を統合してOSを予測する多変量モデル（ノモグラム）を作成した場合、c-indexは0.685に上昇し、単一因子による予測精度を向上させることができた。

A. 研究目的

現在、Stage II大腸癌における補助化学療法の使用にあたっては、適応が明確ではない。通常の臨床病理学的因子を用いて、Stage IIでのハイリスク群の抽出が可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

多施設集積データ 4824 例中、重複・多発癌を除外し、十分な解析が可能な pStage II の 1466 例を対象とした。全生存期間（OS）をエンドポイントとして、年齢、性、腫瘍発生部位、壁深達度、腫瘍径、組織型、郭清リンパ節個数、ly、v、術前CEA値の共変量をCox比例ハザードモデルに含めて予後因子解析を行った。予後因子の予測精度をc-index（予測と実際の生存が一致している確率、ROC曲線下面積=AUCに近似、c-index 0.5=worthless・1.0=perfect）で評価した。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」（平成

16年厚生労働省告示第459号）に従って本試験を実施する。

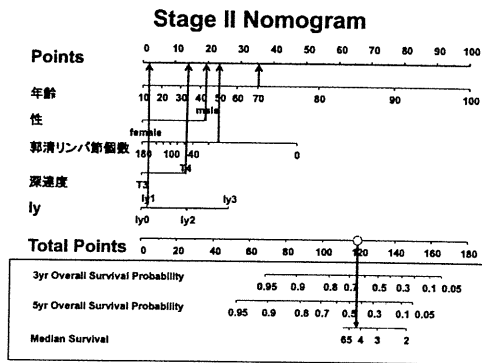
C. 研究結果

5年OS率は86.4%であった。単変量解析にて、年齢(p<0.0001、c-index=0.639)、性(p<0.0001、c-index=0.572)、郭清リンパ節個数(p<0.0001、c-index=0.611)、深達度(p=0.0004、c-index=0.557)、ly(p=0.0100、c-index=0.530)、術前CEA値(p=0.0397、c-index=0.521)がOSの有意な予後因子であった。多変量解析では、①年齢、②性、③郭清リンパ節個数、④深達度、⑤lyがOSの独立した予後因子であった。

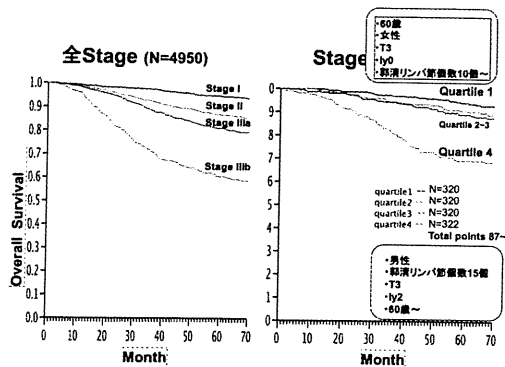
OS予後因子解析 N=1466

	単変量解析		多変量解析		
	P	C-index	P	C-index	
年齢	<0.0001	0.639	<0.0001		} 0.685
性	<0.0001	0.572	<0.0001		
原発部位	NS		-		
組織型	NS		-		
郭清リンパ節個数	<0.0001	0.611	0.0030		
郭清リンパ節12個未満	<0.0001	0.557	-		
腫瘍最大径	NS		-		
深達度	0.0004	0.557	0.0108		
ly	0.0100	0.530	0.0448		
v	NS		-		
CEA	0.0397	0.521	NS		

以上の因子を統合してOSを予測する多変量モデル(ノモグラム)を作成した場合、c-indexは0.685に上昇し、単一因子による予測精度を向上させることができた。



ノモグラムによるリスクグループの作成が可能であり、Stage III全集団を4分位点で均等に分けると(Quartile 1~4)、4グループの実際の生存曲線はバランスをもって層別化され( $p < 0.0001$ )、ハイリスク群(Quartile 4)の抽出が可能であった。



#### D. 考察

単一のままでは情報量の少ない予後因子を統合することで、Stage II大腸癌の中からより予後不良なサブグループを抽出することが可能であった。

#### E. 結論

Stage IIのうちQuartile 4に属するハイリスクグループは補助化学療法の候補になりうると思われた。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
一覧表に記載

#### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 金光幸秀、平井 孝、小森康司、清水泰博、佐野 力、伊藤誠二、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、加藤知行：解剖学的層構築を意識した重点領域に対する側方郭清術. 第66回日本消化器外科学会総会. 2011年7月. 名古屋
2. 金光幸秀、小森康司、石黒成治、清水泰博、佐野力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、植村則久：右側結腸癌に対する non-touch isolation technique. 第73回日本臨床外科学会総会. 2011年11月. 東京
3. 金光幸秀、小森康司、石黒成治、清水泰博、佐野力、伊藤誠二、安部哲也、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、植村則久：右側結腸癌に対する non-touch isolation technique. 第73回日本臨床外科学会総会. 2011年11月. 東京
4. 金光幸秀、小森康司、石黒成治：StageIV 大腸癌手術治療対象例の予後予測モデル. 第75回大腸癌研究会. 2011年7月. 東京
5. 金光幸秀、小森康司、石黒成治：郭清効果およびリンパ節転移予測からみた側方郭清適応規準の妥当性. 第74回大腸癌研究会. 2011年1月. 福岡

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

分担研究者 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

研究要旨：StageⅢ大腸癌に対する術後補助化学療法 of 臨床的有用性の検証を目的とした JCOG0205[5FU+アイソボリン(静注群) 対 UFT+ロイコボリン(経口群)]、JCOG0910 (CAPS試験) [カペシタビン内服群 対 S1内服群]の参加1施設として研究を行っている。JCOG0205は本年度で観察期間も終了した。JCOG0910は症例登録中である。

A. 研究目的

StageⅢ大腸癌に対する術後補助化学療法 of 臨床的有用性の検証を目的とした無作為比較試験 JCOG0205 と JCOG0910 (CAPS 試験) の参加1施設として研究を行っている。

B. 研究方法

研究実施計画書に基づき、適格症例に対して研究への参加を依頼し、同意を得た方を症例登録した。

(倫理面への配慮)

患者さんには本研究の必要性、重要性を十分に説明して理解していただき、信頼関係を構築した上で同意を得た。

C. 研究結果

JCOG0205 は平成 17 年 10 月から平成 18 年 11 月までに 7 例の登録を行った。本年度で観察期間が終了した。JCOG0910 (CAPS 試験) では平成 22 年 6 月から平成 24 年 1 月までに 23 例の登録を行った。

D. 考察

プロトコルを順守して治療、経過観察を順調に行えている。

E. 結論

JCOG0205 は観察期間が終了し最終解析となる。JCOG0910 (CAPS 試験) は登録中である。順調に研究を継続している。

F. 研究発表

1. 論文

畑 啓昭 山口 高史ほか：腹腔鏡下大腸手術における予防的抗菌薬投与法の標準化を目指して：化学的腸管処置の効果の検討. 日本外科学会感染症学会雑誌 8 巻 2 号 Page 99~104 2011

Satoshi Ogiso · Takashi Yamaguchi ほか  
:Evaluation of factors affecting the difficulty of laparoscopic anterior resection for rectal cancer: “narrow pelvis” is not a contraindication  
Surg Endosc(2011) 25:1907-1912

2. 学会発表

山口高史 福田明輝ほか：直腸低位前方切除術における縫合不全防止の工夫. 第 111 回日本外科学会. 2011

山口高史 坂井 義治ほか：直腸 DST 吻合における吻合部出血回避の工夫. 第 66 回 日本消化器外科学会. 2011

福田明輝 山口高史ほか：StageⅣ 大腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除術の検討. 第 66 回日本消化器外科学会. 2011

谷正樹 山口高史ほか：大腸癌術後に発症した寄生虫感染による肝腫瘍の一例. 第 73 回日本臨床外科学会. 2011

山口高史 福田明輝ほか：ステージ 3 大腸癌術後補助化学療法としてのカペシタビン療法の検討.

第 49 回日本癌治療学会学術集会. 2011

山口高史 福田明輝ほか：直腸癌術後縫合不全の原因. 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会. 2011

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

研究分担者 大植 雅之 大阪府立成人病センター消化器外科 部長

研究要旨：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(Stage III)術後補助療法として、S-1療法とカペシタビン療法の臨床的有用性を比較検討中である

#### A. 研究目的

S-1療法の術後補助療法としての臨床的有用性を、標準治療であるカペシタビン療法を対象として比較評価（非劣性）する。

#### B. 研究方法

Stage IIIの結腸癌(C, A, T, D, S)、直腸癌(RS, Ra)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。Primary endpointは無病発生存期間であり、Secondary endpointは全生存期間、無再発生存期間、有害事象発生割合、治療関連死発生割合、早期死亡割合、Grade4の非血液毒性発生割合、Grade2以上の手足皮膚反応発生割合である。

（倫理面への配慮）

院内倫理委員会で倫理面の問題がないと判断され承認を得た。

#### C. 研究結果

平成24年2月3日時点で812例(目標症例1,550例)を登録した。その内、当施設からは30例を登録しているが、現時点で重篤な有害事象は経験していない。

#### D. 考察

現在のところ、研究は安全に遂行されている。登録数は目標症例数の約半数であり、更なる登録が必要である。

#### E. 結論

プロトコールを遵守してさらなる症例集積を継続していく。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, Tanaka K, Shingai T, Noura S, Ohue M, Kodama K. Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. Am J Surg. 2011; 202(4):419-426.

2) Kondo J, Endo H, Okuyama H, Ishikawa O, Iishi H, Tsujii M, Ohue M, Inoue M. Retaining cell-cell contact enables preparation and culture of spheroids composed of pure primary cancer cells from colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 208(15):6235-6240.

3) Goranova TE, Ohue M, Shimoharu Y, Kato K. Dynamics of cancer cell subpopulations in primary and metastatic colorectal tumors. Clin

Exp Metastasis. 2011;28(5):427-435.

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）

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

研究分担者 三嶋 秀行 大阪医療センター 外科医長

研究要旨：当院におけるカペシタビンの腎機能と有害事象について検討した。カペシタビンの有害事象は、クレアチニンクリアランスが50～70ml/minと腎機能が軽度低下している症例に多く認められた。JCOG0910に登録されたのは25例であり、重篤な有害事象は1例であった。

A. 研究目的

大阪医療センターにおけるカペシタビンの腎機能と有害事象について検討した。

B. 研究方法

2011年5月1日から2012年12月28日までに当院で進行再発大腸癌に処方されたカペシタビンを含む化学療法において、腎機能とG3以上の非血液毒性について検討した。

C. 研究結果

カペシタビン+オキサリプラチン±分子標的薬が17例、カペシタビン+分子標的薬が23例であった。G3以上の非血液毒性は7例で、すべてクレアチニンクリアランス70ml/min以下であった。

D. 考察

カペシタビンやTS1などの経口抗がん剤の有害事象は、腎機能低下例で増悪することが知られている。クレアチニンクリアランスが50ml/min以上であっても、70ml/min以下であればG3の有害事象が発現する可能性が高いので、注意して使用することが重要である。

E. 結論

カペシタビンやTS1などの経口抗がん剤を安全に使用するには、腎機能を指標とすることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koji Oba, Masaki Matsuoka, Taroh Satoh, Kei Muro, Noboru Oriuchi, Junichi Sakamoto, Hideyuki Mishima : Multicentre Phase II Study of XELOX with Bevacizumab in Late-stage Elderly Patients with Unresectable Advanced/Recurrent Colorectal Cancer: An ASCA Study ; JJCO 41(1) 134-138, 2011
- 2) Hideyuki Mishima, Koji Oba, Junichi Sakamoto, Kei Muro, Takayuki Yoshino, Ichinosuke Hyodo, Yoshihiko Maehara : FOLFIRI plus Bevacizumab 5 mg/kg Versus 10 mg/kg as Second-line Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Have Failed First-line Bevacizumab Plus Oxaliplatin-based Therapy: A Randomized Phase III Study (EAGLE Study) JJCO. 42(2): 134-138 2012



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 福永 睦 市立堺病院 がんセンター長

研究要旨：StageⅢ治癒切除後大腸癌（Rbを除く）に対する術後補助化学療法の有用性を検討するため、標準治療であるカペシタビンとS-1のランダム化比較試験を実施中である（JCOG0910, CRC Adj-CAPS）。

A. 研究目的

術後補助化学療法としてのS-1療法の有用性を調べるために、標準治療であるカペシタビン療法とランダム化比較し、非劣性を検証する。

JCOG-0205-MFと比較すると、有害事象、特に手足症候群を多く認めている。本試験では、予想される有害事象の予防に努めることが重要と思われる。

B. 研究方法

StageⅢの結腸癌（C、A、T、D、S）、直腸癌（RS、Ra）の治癒切除患者を対象としてJCOG0910のプロトコールに従い適格症例の登録を行い、カペシタビンまたはS-1による治療を行う。

（倫理面への配慮）

院内自主研究審査委員会の承認を得ている。登録前に十分なインフォームドコンセントを行い文書による同意を得ている。

C. 研究結果

平成22年7月よりJCOG0910の登録を開始し、平成24年2月現在18例（A群9例、B群9例）を登録した。有害事象による減量、中止例もあったが、全例フォローアップ中である。

D. 考察

L-OHPが術後補助化学療法に適応となったが、適格症例には全例ICを行う予定である。

E. 結論

JCOG0910に対して登録を行い、症例集積を継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Okihide Suzuki, Kohei Murata, Mutsumi Fukunaga, Hiroyoshi Takemoto, Masayuki Ohue, Rikuko Ikeda, Satoru Wada, Hidetaka Eguchi, Naohiro Tmita, Masahiko Watanabe Hideyuki Ishida, Masahiko Nishiyama : Exploration for possible predictive biomarkers for individual response to mFOLFOX6 in colorectal cancer patients : AACR 2011 Annual Meeting, Orlando Florida 2011

2) 畑 泰司, 福永睦、村田幸平、山本浩文、上村佳央、福崎孝幸、大田博文、大植雅之、大西直、田中伸夫、関本貢嗣、池田正孝、水島恒和、土岐祐一郎、森正樹. 進行・再発大腸癌に対する

S-1+CPT-11併用化学療法（IRIS）の第Ⅱ相臨床試験. 第49回 日本癌治療学会学術集会. 名古屋.  
2011. 10. 27-29

3)村田幸平, 山本浩文、福永睦、加藤健志、大西直、上村佳央、大田博文、木村文彦、大植雅之、根津理一郎、関本貢嗣、池田正孝、水島恒和、土岐祐一郎、森正樹. 高齢者進行・再発大腸癌に対するUFT/LV療法の第Ⅱ相臨床試験. 第49回 日本癌治療学会学術集会. 名古屋. 2011. 10. 27-29

4)武元浩新, 福永睦、藤井千賀 藤野美佐子 川端良平 神垣俊二 山本為義 尾田一之 岸本朋乃 今村博司 大里浩樹 古河洋. 市中病院におけるパニツムマブ投与症例の検討.  
第49回 日本癌治療学会学術集会. 名古屋.  
2011. 10. 27-29

5)福永睦, 武元浩新 梶原淳 川端良平 神垣俊二 山本為義 尾田一之 岸本朋乃 今村博司 大里浩樹 古河洋. 3次治療以降のオキサリプラチン再投与例におけるアレルギー発現についての検討. 第49回 日本癌治療学会学術集会. 名古屋. 2011. 10. 27-29

6)梶原淳, 福永睦、松下亜子、木村賢二、松嶋祐子、古川陽菜、谷崎慶子、川端良平、山本為義、武元浩新、尾田一之、岸本朋乃、今村博司、大里浩樹、古河洋. 1次治療にCetuximabを併用した化学療法にて切除可能となった大腸癌肝転移の1例.  
第73回 日本臨床外科学会総会. 東京.  
2011. 11. 17-19

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 池田 公正 箕面市立病院 外科部長

研究要旨：StageIII結腸癌、直腸癌（RS, Ra）に対する治癒切除後の抗癌剤投与においてS-1のカペシタビンに対する有用性について検討している。

A. 研究目的

StageIII結腸癌、直腸癌（RS, Ra）に対する治癒切除後の抗癌剤投与においてS-1のカペシタビンに対する有用性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

20歳から80歳でPS0-1のR0手術されたStageIII大腸癌（Rb、Pを除く）症例をA群カペシタビン（1コース3週間） 8コースとB群S-1（1コース6週間） 4コースにランダム化し、比較検討する。

Primary endpoint：無病生存期間

Secondary endpoints：全生存期間、無再発生存期間、有害事象発生割合、治療関連死発生割合、早期死亡

割合、Grade4の非血液毒性発生割合、Grade 2以上の手足皮膚反応発生割合

（倫理面への配慮）

JCOGデータセンターによる中央登録方式で、箕面市立病院の患者情報は当院の症例番号により暗号化されている。

C. 研究結果

現在登録開始後、1年間に32症例に対して説明を行い、10例の同意を得て、登録を行った。2012年2月現在23例の登録を行っている。

D. 考察

本邦の標準治療はI～III期に対しては外科的切除であり、組織学的リンパ節転移を有するIII期は術後の補助化学療法が行われる。症例集積中の現段階では副作用による入院はなく、再発症例も認められていない。

E. 結論

現在症例登録中である。

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 村田 幸平 市立吹田市民病院 外科主任部長

研究要旨：経口抗癌剤による術後補助療法を安全に行うためには、院外保険薬局による指導や有害事象の観察も重要である。しかしながら、院外薬局は患者の病態に関する情報を得る手段がない。がん患者の情報共有ツールとして「化学療法パスポート」を考案し、病院と院外薬局の情報交換への有用性を検討した。

#### A. 研究目的

大腸癌では近年いわゆる注射経口併用レジメンが、進行再発癌に対する治療法だけでなく、術後補助療法でも増加してきている。

患者は新しいレジメンでの治療開始時に、病院において医師及び薬剤師からレジメンの内容、副作用の説明を受けるが、院外薬局が適切な服薬指導、相互作用チェック、副作用チェックを行うには、患者の病態、治療内容の情報を知ることが必要である。

そこで、当院は吹田市薬剤師会と協力して、病院、患者、院外薬局が情報を共有するためのツール「化学療法パスポート」（以下、パスポート）を作成した。

#### B. 研究方法

##### 1. パスポートの内容

A5 サイズバインダーを使用。その中に化学療法レジメン、投与スケジュール、副作用説明書、体調チェックシート、クリアーポケットを綴じた。クリアーポケットには検査値一覧やお薬手帳を収納する。最初のページはパスポートの説明とし、体調チェックシートの記載、院外薬局への提示を促した。

##### 2. パスポートの運用

院外薬局へ周知するために、研修会を開催し、薬剤師会ホームページにパスポートの紹介を掲載した。また、パスポートを適応する患者毎に当該院外薬局に事前に連絡し、協力を要請した。院内では、医師が診察時にパスポートの説明を患者に行い、同意を得た上でパスポートを交付、病院薬剤師は外来点滴センターで化学療法の説明を行い、説明用紙をパスポートに綴じこむこととした。

##### 3. パスポートの適応

2010年3月から試行的に運用開始した。適応患者は、注射経口併用レジメンを始める大腸癌患者で、吹田市内にかかりつけ薬局を持つ者とした。

##### 4. 電話調査

パスポートの効果を調べる為に、患者のパスポート提示、患者から院外薬局薬剤師への相談の有無、院外薬局から病院へのフィードバックの有無の3項目について病院近隣の薬局に電話調査した。

（倫理面への配慮）

患者への説明と同意のもとに行われており、プライバシーの保護には十分な配慮をおこなっており、倫理的問題はないと判断する。

## C. 研究結果

2011年8月までの1年半で計18名にパスポートを適応した。応需した院外薬局は吹田市全域に分散し、病院近隣の3薬局に10名、その他8薬局に各々1名であった。

電話調査できた病院近隣の3院外薬局では、10人中8人の患者がパスポートを提示していた。患者からの院外薬局薬剤師への相談や院外薬局から病院へのフィードバックはなかった。

院外薬局からパスポートの効果として以下の意見があった。「パスポートを基に患者毎の化学療法のカレンダーを作成して服薬スケジュールを管理した」、「パスポートに基づき積極的な服薬指導ができた」等。

患者からの相談がなかった理由については以下の意見があった。「病院でしっかり聞いている印象がある」、「他の利用者が薬局内にいる状況では相談しにくいのではないか」等。

その他、「パスポートを持っていない患者の化学療法の情報が分からなくて困る」、「レジメンは分かったがそれ以外の活用（副作用チェック等）ができていない」という意見もあった。

## D. 考察

外来化学療法患者が、院外薬局において、個々のレジメに対応した十分な服薬指導、副作用チェックをうけられないことは、化学療法の安全性と有効性を損なうことにもつながりかねないと考えられる。パスポートを薬局に提示するかどうかは患者、家族の判断に委ねられているが、よりよい治療を受けるためには、病院、患者、薬局間の情報の共有が重要であることを、医療者だけでなく患者・家族にも啓蒙する必要があると考えられた。

## E. 結論

「化学療法パスポート」を利用した化学療法レジメン情報の共有は、これからの薬薬連携のひとつのかたちとして、意義深い試みであると考えられた。今後、薬局、患者の反応を基にパスポートを改訂し、より多くの外来化学療法患者に配布していきたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

村田幸平, 井出義人, 吉川正秀, 岡明美, 椿尾忠博, 大腸癌治療における地域連携-QOL向上のために, 日本臨床, 69(3);599-602. 2011

Noura S, Ohue M, Shingai T, Kano S, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Takenaka A, Murata K, and Kameyama M. Effects of Intraperitoneal Chemotherapy with Mitomycin C on the Prevention of Peritoneal Recurrence in Colorectal Cancer Patients with Positive Peritoneal Lavage Cytology Findings, Ann Surg Oncol, 2011(18);396-404. 2011

加藤亮, 横内秀起, 村田幸平, 大腸癌ダグラス窩転移に対して精嚢前立腺尿道合併切除した症例, 癌と化学療法, 38(12);1975-1977. 2011

牧野俊一郎, 井出義人, 村田幸平, 鼠径リンパ節転移を伴う肛門管腺癌に対する術前化学放射線(XELOX+RT)療法, 癌と化学療法, 38(12);2048-2050. 2011

村田幸平, 保本卓, 横内秀起, 井出義人, 岡村修, 衣田誠克, 大腸癌肺転移に対する肺動脈内抗癌剤注入療法, 癌と化学療法, 38(12);1981-1983. 2011

## 2. 学会発表

村田幸平, 大和田善之, 井出義人, 村上昌裕, 三上恒治, 当院における腹腔鏡下直腸切除術の経験と工夫, 第 97 回日本消化器病学会総会, 2011

西垣貴彦, 井出義人, 村田幸平, 大腸癌肝転移に対する化学療法後の肝切除例の検討, 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 2011

井出義人, 村田幸平, 衣田誠克, 進行大腸癌に対する irinotecan を含む全身化学療法の安全性と UGT1A1 遺伝子多型との関係, 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 2011

大和田善之, 井出義人, 村田幸平, 大腸癌肝転移に対する化学療法後ラジオ波焼灼療法 (RFA) の有効性と適応, 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 2011

村田幸平, 保本卓, 横内秀起, 大腸癌肺転移に対する肺動脈内抗癌剤注入療法, 第 33 回日本癌局所療法研究会 2011, 2011

牧野俊一郎, 村田幸平, 向井亮太, 岡田一幸, 井出義人, 柳沢哲, 戎井力, 村上昌裕, 横内秀起, 衣田誠克, そけいリンパ節転移を伴う肛門管腺癌に対する術前化学放射線療法, 第 33 回日本癌局所療法研究会 2011, 2011

加藤亮, 横内秀起, 村田幸平, 大腸癌ダグラス窩転移に対して精嚢前立腺尿道合併切除した症例, 第 33 回日本癌局所療法研究会 2011, 2011

西垣貴彦, 村田幸平, 三上恒治, 井出義人, 大和田善之, 長瀬博次, 向井亮太, 桃實徹, 村上昌裕, 岡田

一幸, 柳沢哲, 戎井力, 横内秀起, 衣田誠克, 大腸癌肝転移に対する腹腔鏡補助下ラジオ波焼灼術, 第 33 回日本癌局所療法研究会 2011, 2011

井出義人, 井上信之, 村田幸平, 大腸癌イレウスに対する腹腔鏡手術, 第 66 回日本消化器外科学会総会, 2011

大和田善之, 井出義人, 村田幸平, 大腸癌肝転移に対する化学療法後ラジオ波焼灼法 (RFA) の有効性, 適応と手技の工夫, 第 66 回日本消化器外科学会総会, 2011

西垣貴彦, 井出義人, 村田幸平, パニツムマブ使用症例の検討, 第 66 回日本消化器外科学会総会, 2011

村田幸平, 井出義人, 戎井力, 岡田一幸, 村上昌裕, 向井亮太, 長瀬博次, 大和田善之, 西垣貴彦, 衣田誠克, 患者のための大腸がん地域連携パス普及をめざして, 第 66 回日本消化器外科学会総会, 2011

長瀬博次, 井出義人, 村田幸平, 高齢者結腸癌に対する腹腔鏡手術の意義, 第 66 回日本消化器外科学会総会, 2011

村上昌裕, 三上恒治, 村田幸平, 井出義人, 長瀬博次, 向井亮太, 岡田一幸, 戎井力, 衣田誠克, 大腸癌肝転移に対する EOB 造影 MRI 検査の有用性の検討, 第 66 回日本消化器外科学会総会, 2011

村田幸平, 井出義人, 横内秀起, 大腸癌術後補助化学療法の新しい展開, 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2011

福村惠民, 松本伸子, 斎藤健治, 森谷由美子, 村田幸平, 「かん患者カウンセリング」の導入, 第 16 回日本緩和医療学会学術集会, 2011

Hata T, Yasui M, Murata K, Okuyama M, Ohue M, Ikeda M, Ueshima S, Kitani K, Hasegawa J, Tamagawa H, Fujii M, Ohkawa A, Kato T, Morita S, Fukuzaki T, Mizushima T, Sekimoto M, Nezu R, Doki Y, Mori M. Safety and Efficacy of Fondaparinux for the Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) in Japanese Patients undergoing Colorectal Cancer Surgery, 57th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH, 2011

岡村修, 井出義人, 村田幸平, 大腸癌治療切除後 adjuvant chemotherapy の治療メニュー選択の検討, 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011

村田幸平, 岡村修, 村上昌裕, 岡田一幸, 井出義人, 衣田誠克, 大腸癌ダグラス窩転移に対して精嚢前立腺尿道合併切除した症例, 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011

中山小太郎純友, 森脇健太, 今井拓, 新崎信一郎, 金田佳宏, 村田幸平, 三善英知, ヒト大腸癌由来転移巣における GMD S 遺伝子変異の発見, 第 90 回日本癌学会学術集会, 2011

村田幸平, 加藤亮, 牧野俊一郎, 西垣貴彦, 大和田善之, 村上昌裕, 岡田一幸, 柳沢哲, 井出義人, 岡村修, 戎井力, 横内秀起, 衣田誠克, 大腸癌に対する術後補助化学療法, 第 19 回日本消化器関連学会週間, 2011

加藤亮, 岡村修, 村田幸平, 大腸癌ダグラス窩転移に対して精嚢前立腺尿道合併切除した症例, 第 19 回日本消化器関連学会週間, 2011

村田幸平, 山本浩文, 福永睦, 加藤健志, 大西直, 上村佳央, 太田博文, 木村文彦, 大植雅之, 根津理一郎, 関本貢嗣, 池田正孝, 水島恒和, 土岐祐一郎, 森正樹, 高齢者進行・再発大腸癌に対する UFT/LV 療法の第 II 相臨床試験, 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011

村田幸平, 岡村修, 加藤亮, 牧野俊一郎, 西垣貴彦, 大和田善之, 村上昌裕, 岡田一幸, 柳沢哲, 戎井力, 横内秀起, 衣田誠克, そけいリンパ節転移を伴う肛門管腺癌の治療, 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011

岡村修, 井出義人, 村田幸平, 当院での大腸癌術後補助化学療法レジメンの選択とその検討, 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011

吉野新太郎, 村田幸平, 岡明美, 上原哲, 今井兼貴, 出開豊子, 米川ゆみ子, 外来化学療法における味覚障害患者の把握, 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011

岡明美, 林真寿美, 村田幸平, チーム医療による癌臨床研究のサポート, 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011

岡村修, 井出義人, 村田幸平, 切除不能進行再発大腸癌に対する Panitumumab の使用経験と安全性の検討, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 2011



岡村修, 村田幸平, 姑息的手術後速やかに全身化学療法を行った結果, 切除不能腹膜播種の良好な病勢コントロールを得た進行結腸癌 2 症例, 第 76 回大腸癌研究会, 2012

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 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

研究要旨：StageⅢ治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法として、JCOG0205（5-FU+1-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）に登録した24例の予後とJCOG0910（Capecitabine療法とS-1療法とのランダム化第Ⅲ相比較臨床試験）に登録した12例の有害事象について検討した。

A. 研究目的

StageⅢ大腸癌治癒切除症例に対する術後補助化学療法として、経口療法（UFT+LV, S-1）の臨床的有用性（非劣性）を検証する。

B. 研究方法

当院で治癒切除が行われた大腸癌術後症例において、JCOG0205やJCOG0910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JCOG0205に登録した24例の予後やJCOG0910に登録した25例中治療が終了した12例の有害事象について検討した。

（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JCOG0205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+1-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。

治療完遂は19例（79%）で、プロトコール治療中止となった5例の内訳は治療期間中の再発1例（A群）、血液毒性による中止2例（A群1例、B群1例）、消化器症状による患者拒否が2例（いずれもA群）であり、有害事象はA群3例、B群1例でA群の点滴療法に多い傾向にあった。予後は観察期間が $82 \pm 19$ （33～105）か月で、4例（A群：2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。6年無再発生存率はA群：82.5%、B群：83.3%（ $p=0.902$ ）、6年累積生存率はA群：100%、B群：83.3%（ $p=0.1483$ ）であり、有意差は認めなかった。

JCOG0910に登録した12例の内訳は、占居部位が結腸7例、直腸5例で、組織型はすべて中分化腺癌、壁深達度は粘膜下層（sm）1例、筋層（mp）2例、漿膜下（ss）9例であった。リンパ節転移個数は3個までが9例、4個以上が3例であった。

治療はCapecitabine療法（A群）が7例、S-1療法（B群）が5例に割り付けられた。

血液毒性はGrade1の肝機能障害を2例に認めたのみであった。休薬を要した非血液毒性の有害事象を7例（A群4例、B群3例）に認め、そのうち6例（A群4例、B群2例）に減量処置を要した。また、そのうち3例（A群2例、B群1例）は患者希望で試験中止となった。Grade2以上の手足症候群はA群で2例（28.6%）に認めた。

#### D. 考察

本試験（JCOG0205）にて、標準治療である5-FU+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、医療従事者の負担も減り、患者側も来院頻度が少なくてすみ、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、利点は多い。

海外では術後補助療法において5Fu/LV+オキサリプラチン併用療法が標準治療とされているが、オキサリプラチンの上乗せ効果は4.4%と小さく、末梢神経障害が15.5%に観察されている。そのため、日本では術後補助化学療法へのオキサリプラチン導入については意見の分かれるところである。

当院では腫瘍内科医ではなく、外科医が術後補助療法を行っており、有害事象の少ない経口療法の方が使いやすい。また、S-1療法では、Capecitabine療法でみられる手足症候群の発現頻度が少ないため、日常生活に及ぼす影響も少なく安全で、社会復帰している患者にとってメリットは大きいと思われる。さらに、薬価を比較すると、体表面積1.6m<sup>2</sup>の患者が6か月間の治療で、

Capecitabineは56万円、S-1は46万円となり、S-1の方が安価である。

経口剤は自宅での治療となるため、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る。

#### E. 結論

StageⅢ大腸癌に対する術後補助化学療法において経口療法は点滴療法に比べて有害事象も少なく、治療効果は同等であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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) 枝園和彦, 久保義郎, 他 : 治癒切除不能Stage IV大腸癌に対する腹腔鏡手術と開腹手術の比較検討. 日本内視鏡外科学会雑誌 2011. 16:181-186

- 3) 青野祥司, 久保義郎, 他 : 腸骨動脈尿管瘻に対してステントグラフトを用いて治療した1例. 臨床放射線 2011. 56 : 219-223

- 4) 野崎功雄, 久保義郎, 他 : 腹腔鏡補助下胃癌手術における手縫いBillroth I法再建. 日本内視鏡外科学会雑誌 2011. 16(5):631-636

##### 2. 学会発表

- 1) 野崎功雄, 久保義郎, 他 : 当院における胸部食道癌に対する術前化学療法（FP）の現状. 第31回四国食道疾患研究会. (23年1月 高松)
- 2) 久保義郎, 小島誉也, 他 : 腹腔鏡補助下結腸切除術の低侵襲性についての再検討. 第25回四

国内視鏡外科研究会. (23年2月 松山)

3) 吉田素平, 久保義郎, 他: . 4型胃癌に対する胃全摘術に脾合併切除は必要か. 第83回日本胃癌学会総会 (平成23年3月 三沢)

4) 羽藤慎二, 久保義郎, 他: 胃癌幽門側胃切除術におけるドレーン留置・非留置の判断の妥当性に関する検討. 第83回 日本胃癌学会総会 (23年3月 青森)

5) 野崎功雄, 久保義郎, 他: 同時性多発早期胃癌の危険因子. 第83回日本胃癌学会総会. (23年3月 三沢)

6) 栗田啓, 久保義郎, 他: 網嚢切除の手技を伝える. 第83回日本胃癌学会総会. (23年3月 三沢)

7) I.Nozaki, Y.Kubo, etc : Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for proximal gastric cancer. 9th International Gastric Cancer Congress. (23年4月 ソウル)

8) I.Nozaki, Y. Kubo, etc : Risk factors for metachronous gastric cancer in the remnant stomach after early cancer surgery. 9th International Gastric Cancer Congress. (23年4月 ソウル)

9) 羽藤慎二, 久保義郎, 他: 胃癌手術前の下部消化器管検査における同時性大腸病変に関する検討. 第111回日本外科学会定期学術集会. (23年5月 東京)

10) 野崎功雄, 久保義郎, 他: LADGにおける手縫いBillroth I法再建 -縫合不全を防ぐ工夫-. 第111回日本外科学会定期学術集会. (23年5月 東京)

11) 久保義郎, 小嶋誉也, 他: 腹腔鏡補助下大腸切除術における肥満の影響. 第111回日本外科学会定期学術集会 (23年5月 東京)

12) 栗田啓, 久保義郎, 他: 胃癌手術における幽

門保存胃切除の功罪. 第111回日本外科学会定期学術総会. (23年5月 東京)

13) 小林美恵, 久保義郎, 他: 当科における審査腹腔鏡の方法と有用性の評価. 第66回日本消化器外科学会総会 (23年7月 名古屋)

14) 大田耕司, 久保義郎, 他: 当院で経験したSolid-pseudopapillary neoplasm 4例の検討. 第66回日本消化器外科学会総会. (23年7月 名古屋)

15) 小嶋誉也, 久保義郎, 他: 当院における根治切除不能なstageIV大腸癌に対する姑息的原発巣切除症例の検討. 第66回日本消化器外科学会総会. (23年7月 名古屋)

16) 羽藤慎二, 久保義郎, 他: 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)後に追加手術を行った胃癌症例の経験. 第66回日本消化器外科学会総. (23年7月 名古屋)

17) 野崎功雄, 久保義郎, 他: 空腸間置再建を行った噴門側胃切除術の長期成績. 第66回日本消化器外科学会総会 (23年7月 名古屋)

18) 久保義郎, 小嶋誉也, 他: 腹腔鏡補助下結腸切除術における術後在院日数の検討. 第66回日本消化器外科学会総会. (23年7月 名古屋)

19) 栗田啓, 久保義郎, 他: 消化器癌における地域連携パス-なかなか進まない現状-. 第66回日本消化器外科学会総会 (23年7月 名古屋)

20) 野崎功雄, 久保義郎, 他: 術前5-FU/CDDP療法の治療成績と予後の検討. 第65回日本食道学会学術集会. (23年9月 仙台)

21) 野崎功雄, 久保義郎, 他: cT1bN0胸部食道癌の治療成績と予後の検討. 第65回日本食道学会学術集会. (23年9月 仙台)

22) 久保義郎, 小嶋誉也, 他: 下部直腸癌に対する腹腔鏡下低位前方切除術の検討. 第16回中国四国内視鏡外科研究会. (23年9月 広島)