

of syringes for single incision laparoscopic  
cholecystectomy. HepatoGastroenterology  
2012 59: 120 Page 2407-2409

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

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 田中 康博 大阪府立急性期・総合医療センター 副院長

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試験を開始されている。当センターは2011年10月から登録開始し、2012年度末までに合計9例の登録を実施した。特に問題となる有害事象の症例はなかった。また、分担研究として症例登録推進のために独自の工夫を行った。

A. 研究目的

約3割の再発率が報告されているStage III大腸がんに対する術後補助化学療法の標準治療法を大規模RCT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確立を目的とした研究である。

B. 研究方法

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

1) JCOG0910 試験

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10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、経口抗瘍剤S-1療法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。ある。
- 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が開始できる。
- 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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

大阪府立急性期・総合医療センターでは、平成24年度末まで9例(24年度は5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。

#### 2) 分担研究としての活動

当施設では2011年10月からJCOG大腸がんグループに参加した新規参入施設である。症例登録やCRF作成などを円滑、かつ正確に行うべく、担当医、CRCが協力して登録からCRF作成までのシステムを作成し実施している。

#### 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がが国の標準治療法は、5Fu+1-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DFSにおける非劣性が検証されたことから、経口抗がん剤による術後補助療法が代替可能であることを示すことができた。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た。

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性が発生している。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、継続的なRCTを実施することにした。

臨床試験グループにおける症例登録数の推進は大きな課題であるが、分担研究者は研究事務局と頻繁で有意義な情報交換することにより研究者の興味と協力体制を継続することができた。

#### 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、JCOG0910試験を計画実施し、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す。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

松田 宙、田中康博、ほか；結腸癌術後補助化学療法におけるCapecitabine投与の忍容性について：癌と化学療法 第40巻 第3号 327-330、2013

##### 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

研究要旨 StageⅢ治癒切除後大腸癌（Rbを除く）に対する経口抗がん剤での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（JCOG0910）に参加し症例集積中である。

#### A. 研究目的

StageⅢの結腸癌とRbを除く直腸癌の治癒切除後の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。

#### 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、ランダムに割り付けられたカペシタビンまたはS-1による経口抗がん剤による治療を行う。（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25年2月現在例（A群例、B群例）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

JCOG0205の解析では本邦でのStageⅢ治癒切除+術後補助化学療法症例の5年生存率が示された。UFT/LVと同等であると考えられるS-1とカペシタビンの投与結果が待たれるとともに、国内外でのL-OHP併用補助化学療法と比較することにより、経口抗がん剤での術後補助化学療法の位置づけが明確になるものと思われる。本試験では、手足症候群などの予想される有害事象の予防に努めることや適切な減量が治療継続に重要と思われる。

#### E. 結論

経口抗がん剤による治癒切除大腸癌術後補助化学療法の実立に向けて、引き続きJCOG0910の症例登録を行い、症例集積を継続する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 松下亜子、武元浩新、池田正孝、棟方哲、福永睦、川端良平、山本為義、尾田一之、岸本朋乃、今村博司、大里浩樹：直腸癌術後局所再発に対して化学放射線療法でpCRを得た一例。癌と化学療法 2012. 39：2261-2263

##### 2. 学会発表

1) 福永睦、武元浩新、川端良平、山本為義、尾田一之、岸本朋乃、今村博司、大里浩樹：当院における高齢者進行・再発大腸癌に対するXELOX療法の検討 第77回大腸癌研究会 東京 2012. 7. 6

2) 村田幸平、畑泰司、福永睦、山本浩文、上村佳央、福崎孝幸、太田博文、大植雅之、大西直、田中伸生、池田正孝、水島恒和、根津理一郎、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10回日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪 2012. 7. 26-28

3) 福永睦、山本浩文、村田幸平、加藤健志、大西直、上村佳央、太田博文、田中伸生、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：高齢者の進行・再発大腸癌に対するUFT/LV療法の第II相臨床試験 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪 2012. 7/26-7/28

4) 福永睦、武元浩新、古川陽菜、藤原進一、川端良平、山本為義、尾田一之、岸本朋乃、今村博司、大里浩樹：進行・再発大腸癌に対する2次治療としてのXELOX療法の検討 第50回日本癌治

療学会学術集会 横浜 2012. 10. 25-27

5) 裕 彰一、岩城 健、絹笠祐介、中村将人、根津理一郎、佐藤敏彦、山口茂樹、小島 宏、福永睦、吉川幸伸、福田 敬、石黒めぐみ、坂本純一、佐治重豊、富田尚裕 : カペシタビンによる結腸癌術後補助化学療法の患者QOLへの影響 : JFMC37 付随研究 第50回日本癌治療学会学術集会 横浜 2012. 10. 25-27

6) 金光幸秀、島田安博、中村健一、水澤純基、長谷和夫、山田哲司、福永 睦、杉原健一、尾崎仁、正木忠彦、土田明彦、工藤進英、藤井正一、木村秀幸、益子博幸 : StageⅢ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相比較試験 (JCOG0205) 第50回日本癌治療学会学術集会 横浜 2012. 10. 25-27

7) 古川 陽菜、福永 睦、武元 浩新、棟方 哲、松下 亜子、松嶋 祐子、天野 浩司、川端 良平、神垣 俊二、山本 為義、川瀬 朋乃、大里浩樹 同時性肺転移を認めた大腸SM癌の1例 日本臨床外科学会 東京 2012. 11. 29-12. 01

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とカペシタビンの有用性について比較検討している。

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  
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16症例に対して説明を行い、7例の同意を得て、登録を行った。2013年3月現在31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

研究要旨 JCOG0910の組み入れ基準に該当しない76才以上の高齢者ステージ3大腸癌患者に対する術後補助療法の実態をレトロスペクティブに検討した。71.4%に何らかの補助化学療法が行われ、完遂率はUFT/LV 70%、Capecitabine 25%であり、UFT/LVの有害事象が少ない傾向があった。

#### A. 研究目的

2012年の当院における大腸癌手術の平均年齢は69.7才であり、JCOG0910の組み入れ基準である75才を上回る症例が多数ある。年齢を理由に補助療法を行わないことはガイドラインでも推奨されていない。

高齢者の場合、検査データは正常でも、骨髄抑制をはじめとした有害事象が出やすい傾向があり、至適な方法を選ぶことが求められる。当院で行われた高齢者ステージ3大腸癌に対する補助化学療法の実態を検討した。

#### B. 研究方法

2007年から2011年の5年間に手術された76才以上のステージ3大腸癌35例の術後補助療法の状況を検討。

（倫理面への配慮）

レトロスペクティブな研究であり、倫理的な問題は無いと考えられる。臨床研究に参加した症例については、各研究のICを取得している。

#### C. 研究結果

35例の内訳は男性14例、女性21例。年齢の中央値は80歳（76-89）。IIIa 23例、III b 12例。10例（28.6%）は、本人希望や、認知症を含む全身状態の低下で、補助化学療法が行えず。臨床研究参加10例、臨床研究参加拒否1例、参加できる臨床研究なしが24例であった。補助療法を開始した25例の内容は、UFT/LV 10例（うち臨床研究参加2例、以下同様）、Cape 8例（2例）、UFT/PSK 4例（3例）、UFT単剤2例（2例）、TS-1 1例（1例）であった。注射薬による補助療法はなかった。25例中12例が予定された治療を完遂。1例はUFT/PSKから肝機能障害にて5FU/LVに変更し計6ヶ月投与。完遂率はUFT/LVは7例（70%）、Capeは2例（25%）であった。再発や、介護者の事情

等以外の、いわゆる有害事象で中止した症例はUFT/LVで2例（20%、食思不振、口内炎各1例）、Capeで5例（63%、HFS 3例、血小板減少、高ビリルビン血症各1例）であった。

#### D. 考察

高齢者に対する補助化学療法は、有害事象に対する細心の注意が必要である。特に内服薬では、コンプライアンスが悪いケースだけでなく、逆に、有害事象が出ても自己判断で中止せずに内服し続けるケースもあるため、開始時に家族も含めた十分な指導を行うことが重要である。今回の検討からは、本邦高齢者に対しては、Capeの2500mg/m<sup>2</sup>/dayという補助療法での用量は、毒性が強いことが示唆された。いったん有害事象が出ると高齢者の場合減量して再開することには困難であり、特に初回投与時は慎重な観察が必要であろう。

#### E. 結論

本邦における高齢者に対する補助化学療法のエビデンスを構築する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 村上昌裕、村田幸平、三上恒治、玉井正光、永野浩昭、衣田誠克 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が有用であった直腸癌肝転移の1例，外科，74(8);902-905. 2012

2) Yamamoto H, Tei M, Uemura M, Takemasa I, Uemura Y, Murata K, Fukunaga M, Ohue M, Ohnishi T, Ikeda K, Kato T, Okamura S, Ikenaga M, Haraguchi N, Nishimura J, Mizushima T, Mimori K, Doki Y, Mori M. Ephrin-A1 mRNA is associated with poor prognosis of colorectal cancer, Int J Oncol, 42 ;549-555. 2012

3) Takeda Y., Shinzaki S, Okudo K, Moriwaki K, Murata K, Miyoshi E. Fucosylated Haptoglobin is a Novel Type of Cancer Biomarker Linked to the Prognosis After an Operation on Colorectal Cancer, *Cancer*, 118;3036-3043. 2012

4) 岡明美、米川ゆみ子、須磨一夫、村田幸平、「化学療法パスポート」—外来化学療法患者のための薬薬連携情報共有ツール、*癌と化学療法*, 39(13);2581-2583. 2012

5) 岡村修、村田幸平、和田佑馬、加藤亮、牧野俊一郎、大和田善之、西垣貴彦、村上昌裕、岡田一幸、柳沢哲、戎井力、横内秀起、衣田誠克、原発巣切除と全身化学療法が著効した腹膜播種進行結腸癌の1例、*癌と化学療法*, 39(12);2270-2272. 2012

6) 大和田善之、岡村修、村田幸平、腹腔鏡下大腸切除術後2年で手術創に再発した1例、*癌と化学療法*, 39(12);2273-2274. 2012

7) 村田幸平、岡村修、和田佑馬、牧野俊一郎、加藤亮、西垣貴彦、大和田善之、村上昌裕、岡田一幸、戎井力、横内秀起、衣田誠克、肛門管扁平上皮癌鼠径リンパ節再発に対する治療、*癌と化学療法*, 39(12);2275-2277. 2012

8) 加藤亮、村田幸平、岡村修、和田佑馬、牧野俊一郎、西垣貴彦、大和田善之、村上昌裕、岡田一幸、戎井力、横内秀起、衣田誠克、大腸癌両側卵巢転移に対し切除によりQOL改善に至った1例、*癌と化学療法*, 39(12);2278-2279. 2012

9) 牧野俊一郎、村田幸平、村上昌裕、和田佑馬、加藤亮、西垣貴彦、大和田善之、岡田一幸、柳沢哲、岡村修、戎井力、横内秀起、衣田誠克、中込奈美、玉井正光、大腸癌術後補助化学療法としてのFOLFOX療法後肝転移切除例における肝障害、*癌と化学療法*, 39(12);2222-2224. 2012

## 2. 学会発表

1) 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

2) 加藤健志、大西直、鈴木玲、池永雅一、山上裕子、水野均、奥山正樹、村田幸平、小森孝通、團野克樹、藤井眞、林太郎、森田俊治、鄭光善、関本貢嗣、根津理一郎、土岐祐一郎、森正樹、腹膜転移症例の検討—大阪大学消化器外科共同研究会関連施設へのアンケート調査結果、第76回大腸癌研究会, 2012

3) 安井昌義、畑泰司、村田幸平、奥山正樹、大植雅之、池田正孝、上島成幸、木谷光太郎、長谷川順一、玉川浩司、藤井眞、大川淳、加藤健志、森田俊治、福崎孝幸、水島恒和、関本貢嗣、根津理一郎、土岐祐一郎、森正樹、フォンダパリヌクスナトリウムによる大腸癌手術施行患者の静脈血栓塞栓症の予防に対する有効性と安全性の検討、第112回日本外科学会定期学術集会, 2012

4) 牧野俊一郎、村田幸平、村上昌裕、岡村修、和田佑馬、加藤亮、大和田善之、西垣貴彦、岡田一幸、柳沢哲、戎井力、横内秀起、衣田誠克、中込奈美、玉井正光、補助療法FOLFOX療法12コース後に発見された大腸癌肝転移の一例、第34回日本癌局所療法研究会, 2012

5) 岡村修、村田幸平、減量手術と全身化学療法が著効した腹膜播種進行結腸癌の1例、第34回日本癌局所療法研究会, 2012

6) 大和田善之、岡村修、村田幸平、牧野俊一郎、加藤亮、西垣貴彦、村上昌裕、岡田一幸、柳沢哲、戎井力、横内秀起、衣田誠克、中込奈美、玉井正光、腹腔鏡下大腸切除術後2年で手術創に再発した1例、第34回日本癌局所療法研究会, 2012

7) 村田幸平、和田佑馬、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、岡村修、戎井力、横内秀起、衣田誠克、化学放射線照射後の肛門管扁平上皮癌そけいリンパ節転移切除例、第34回日本癌局所療法研究会, 2012

8) 加藤亮、村田幸平、岡村修、中込奈美、玉井正光、大腸癌両側卵巢転移に対し切除によりQOL改善に至った1例、第34回日本癌局所療法研究会, 2012

9) 村田幸平、斉藤健治、福村恵民、岡明美、竹村充代、高田史、松本伸子、森谷由美子、岡村修、戎井力、柳沢哲、在宅緩和ケアの地域連携をめざして、第17回日本緩和医療学会学術大会, 2012

10) 村田幸平、岡村修、和田佑馬、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、高齢者大腸癌に対する補助化学療法、第77回大腸癌研究会, 2012

11) 岡村修、村田幸平、高齢者の切除不能進行再発大腸癌症例に対する当院での全身化学療法の検討、第77回大腸癌研究会, 2012

12) 上島成幸、大植雅之、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、水島恒和、池田正孝、関本貢嗣、根津理一郎、土岐祐一郎、森正樹、高齢者の進行・再発大腸癌に対するUFT/LV療法の第II相臨床試験、第77回大腸癌研究会、2012

13) 村田幸平、畑泰司、福永睦、山本浩文、上村佳央、福崎孝幸、太田博文、大植雅之、大西直、田中伸生、池田正孝、水島恒和、根津理一郎、土岐祐一郎、森正樹、進行再発大腸癌に対するS-1+CPT-11併用療法(IRIS)の第二相臨床試験(大阪大学消化器外科共同研究会大腸疾患分科会)、第10回日本臨床腫瘍学会学術集会、2012

14) Okamura S, Ide Y, Murata K, SIGNIFICANCE OF REPAIRING MESENTERIC DEFECT AFTER LAPAROSCOPIC COLECTOMY, 20th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery, 2012

15) 森脇俊和、坂東英明、高島淳生、山崎健太郎、江崎泰斗、三宅泰裕、山下啓史、福永睦、加藤誠之、大関瑞治、馬場英司、吉田茂正、村田幸平、佐々木徹、兵頭一之介、L-OHP+FU/CPT-11+FU治療後にBevasizumab+FOLFIRI/FOLFOX併用療法を受けた切除不能大腸癌患者におけるPFS、OSに影響を与える因子、第10回日本臨床腫瘍学会学術集会、2012

16) Kawaguchi Y, Hinoi T, Hattori M, Okajima M, Ohdan H, Yamamoto S, Hasegawa H, Horie H, Murata K, Yamaguchi S, Sugihara K, Watanabe M. Multicancer matched case-control study comparing laparoscopic surgery with open surgery for elderly colon and rectal cancer patients., 2012 ASCO Annual Meeting, 2012

17) 和田佑馬、岡村修、村田幸平、超高齢者(85歳以上)大腸癌手術症例の検討、第67回日本消化器外科学会総会、2012

18) 西垣貴彦、岡村修、村田幸平、当院における大腸癌肝転移治療方針の検討、第67回日本消化器外科学会総会、2012

19) 岡村修、井出義人、村田幸平、大腸癌イレウスに対するイレウス管減圧後、待機的腹腔鏡下切除術の積極的導入に関する検証、第67回日本消化器外科学会総会、2012

20) 村田幸平、岡村修、和田佑馬、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、腹腔鏡下大腸癌手術における腸間膜修復(Is Repair

of Mesenteric Defect Necessary after Laparoscopic Colectomy?), 第71回日本癌学会学術総会、2012

21) 中山小太郎純友、森脇健太、今井拓、下村真由香、新崎信一郎、鎌田佳宏、村田幸平、三善英知、ヒト大腸癌組織におけるフコシル化欠損とGMDSの変異(Loss of fucosylatuin through GMDS mutation in human colon cancer tissue)、第71回日本癌学会学術総会、2012

22) 新崎信一郎、武田百合、奥戸久美子、森脇健太、村田幸平、竹原徹郎、三善英知、フコシル化ハプトグロビンは大腸がん術後の予後に関連した有用なバイオマーカーである(Fucosylated haptoglobin is a novel biomarker linked to the prognosis after an operation in colorectal cancer.)、第71回日本癌学会学術総会、2012

23) 村田幸平、岡村修、村上昌裕、岡田一幸、衣田誠克、高齢者大腸癌に対する術後補助化学療法、第67回日本大腸肛門病学会学術集会、2012

24) 岡村修、村田幸平、イレウス管留置、術前腸管内減圧による大腸癌イレウスに対する腹腔鏡下切除術の積極的導入、第67回日本大腸肛門病学会学術集会、2012

25) 岡村修、村田幸平、大腸癌肝転移に対するRFAの安全性、有用性についての検討、第67回日本大腸肛門病学会学術集会、2012

26) 村田幸平、齊藤健治、在宅緩和ケアの地域連携をめざして、第20回日本消化器関連学会週間、2012

27) 村田幸平、岡村修、和田佑馬、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、下部進行直腸癌に対するXELOXによる術前化学放射線療法、第78回大腸癌研究会、2013

28) 岡村修、村田幸平、和田佑馬、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、戎井力、衣田誠克、腹腔鏡下大腸癌切除術におけるReduced Port Surgery—直刺し細径鉗子の導入、第78回大腸癌研究会、2013

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 加藤健志 関西労災病院 下部消化器外科部長

研究要旨 stageIII結腸癌、直腸癌（RS, Ra）の治癒切除術後の補助化学療法としてのS-1療法の有効性を、標準療法であるカペシタビン療法と、無病生存期間において非劣性であることをもって証明する。

A. 研究目的

stageIII 結腸癌、直腸癌（RS, Ra）の治癒切除術後の補助化学療法としてのS-1療法の有効性を、標準療法であるカペシタビン療法と、無病生存期間において非劣性であることをもって証明する。

B. 研究方法

インホームドコンセントの得られた大腸癌（stageIII）治癒切除後の症例を対象とし、術後5カペシタビン療法又はUFT+LV内服投与をランダム化割付し、（両群とも6ヶ月間）、無病生存期間（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、関西労災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

平成24年3月15日までに14例が登録された。化学療法完遂後に再発した症例はない。投与前治療中止が1例、grade3の皮疹と倦怠を認め、治療の継続を拒否された。その他の症例は全員が外来通院治療の続行が可能であった。

D. 考察

stageIII大腸癌に対する補助化学療法として、カペシタビンの有効性は海外で証明され、日本でも標準療法として承認されている。一方S-1は日本での治療経験は豊富だが、有効性を証明した報告はない。今回の研究では、補助化学療法としても腫瘍学的治療効果や副作用が同等であれば、S-1の補助化学療法での有効性が証明されれば、治療の選択肢を増やすことができる。

E. 結論

現段階における当院での治療症例においては、再発高危険群に対する治癒切除後の補助療法において、前記の両レジメンは治療の継続性においてほぼ同等であり、副作用も軽微である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Uchiyama, C., Kato, T., Tomida, K., Suzuki, R., Nakata, K., Hamanaka, M., Kanemura, T., Izumi, M., Tamura, S., Fatal hypermagnesemia induced by preoperative colon preparation in an elderly woman: report of a case. Clinical Journal of Gastroenterology, 2013: 1-6

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

研究要旨 JCOG大腸癌グループの最初の術後補助化学療法の臨床試験であるJCOG0205試験は最終解析が終了し、昨年（2012年）の米国臨床腫瘍学会（ASCO）にて、その結果が報告された。その後を受けて、新たな経口抗がん剤の有用性を検証すべく、2010年3月にJCOG0910試験が開始されたが、当施設は本臨床試験にも積極的に参加して症例登録を行い、研究期間内の症例集積を目指している。

#### A. 研究目的

大腸癌治癒切除後の再発率は臨床病期によって異なり、我が国の場合、約 10-30%の再発率が報告されている StageIII が術後補助化学療法の適応とされている。しかしながら、化学療法の内容については、現行の大腸癌治療ガイドラインにおいていくつかのレジメンが列挙されているのみで、明確な標準治療は存在せず、また、StageIIIa, IIIb 別の標準治療の推奨もない現状である。本研究は、術後の再発・生存等の予後データ、および、術後のサーベイランスなどが海外と全く異なっている我が国の大腸癌診療における我が国独自の標準治療の確立を目指して行うものである。

#### B. 研究方法

, T, D, S)、および直腸 S 状部癌 (Rs)、上部直腸癌 (Ra) の StageIII、治癒切除 (R0) 症例を対象として、経口抗がん剤 S-1 療法と術後補助化学療法としての臨床的有用性を capecitabine 療法とのランダム化比較での非劣性の検証において証明する。

治療：コントロールアームの A 群 (capecitabine 群) では、capecitabine 2,500 mg/m<sup>2</sup>/day、分 2 を 14 日間連続投与後 7 日間の休薬として、3 週/コースを計 8 コース施行する。一方、試験アームの B 群では、S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day、分 2 を 28 日間連続投与後 14 日間の休薬として、6 週/コースを 4 コース施行する。

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；6 年、総研究期間；9 年

もし非劣性が証明された場合は、内服方法の簡便性、また capecitabine に比較的多く認められる手足症候群 (Hand-foot syndrome) が少ない等の利

研究方法：新規試験である JCOG0910 においては、大腸癌術後補助化学療法で使用が推奨されるレジメンの中で、海外でのデータが多くエビデンスが確立して国際標準薬剤の一つともなっている capecitabine の 6 か月投与をコントロールアームとし、それに対して胃癌・膵癌等の化学療法における標準治療ともなっている S-1 の 6 か月投与を試験アームとして、その非劣性を無病生存率 (disease free survival :DFS) を主要評価項目 (primary endpoint) として検証することとなっている。JCOG0910 (CAPS) 試験として研究計画書が作成され、2011 年 3 月から症例登録が開始されている。研究方法の詳細は研究計画書 (プロトコール) 通りであるが、概略を以下に記す。

#### 目的：結腸癌 (C, A

点から、経口抗がん剤選択の幅が大きく改善されることとなり、我が国の標準治療の確立にも大きな一助となることが期待される。

(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・変更基準などを適切かつ厳格に定めており、臨床試験参加による不利益は最小限になると考えられる。また、臨床試験全般にわたって、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。また、データの取り扱いに関しては、患者氏名等の個人が直接同定できる情報は一切用いず、データベースのセキュリティーを確保して、個人情報保護を徹底することとしている。

#### C. 研究結果

分担研究者として、積極的に症例登録を行っている。現時点での登録症例数は 14 例であり、その内訳は、A 群 (capecitabine 群) 7 例、B 群 (S-1 群) 7

表1

☆A群 (Capecitabine群): 7例			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3
粘膜炎	2/7 28%	3/7 42%	1/7 14%
色素沈着	3/7 42%		1/7 14%
悪心	1/7 14%		
手足皮膚反応	3/7 42%		
嘔吐	1/7 14%		
便秘	1/7 14%		
下痢	1/7 14%		
☆B群(S-1群): 7例			
悪心	2/7 28%	1/7 14%	1/7 14%
		血液毒性 〔血小板減少 ヘモグロビン減少〕	血液毒性 (白血球減少)
☆全体: 14例			
粘膜炎	2/14 14%	3/14 21%	1/14 7%
色素沈着	3/14 21%	1/14 7%	1/14 7%
悪心	3/14 21%		1/14 7%
手足皮膚反応	3/14 21%		
嘔吐	1/14 7%		
便秘	2/14 14%		
下痢	1/14 7%		

例であり、それぞれの有害事象は次表に示す通りである。Grade3以上の有害事象は、A群で食欲不振1例、手足症候群1例、B群で白血球減少1例のみであり、全体では3例(21%)となるが、特

に重篤な有害事象はなく、臨床試験としては大きな問題なく、現在順調に遂行している。

(参照:表1)

#### D. 考察

治癒切除の行われた大腸癌に対する術後補助化学療法として、現在、欧米では Stage III を対象として、FOLFOX あるいは XELOX といった oxaliplatin を含む強力なレジメンが第一選択となっており、ガイドライン等でも推奨されている。一方、我が国においては、大腸癌治療ガイドライン 2010 年版では、同じく Stage III に対して、5-FU/LV の静注療法、UFT/LV、カペシタビンの経口抗がん剤、あるいは FOLFOX 療法といった 4 つのレジメンが示され、更に、その後、XELOX 療法も追加で紹介されているが、どのレジメンを第一選択とすべきかの推奨はない。欧米の臨床試験で示された欧米の大腸癌術後成績と比べて、従来から我が国の成績が良いことが報告されてきたが、JCOG0205 試験の最終解析で示された結果、すなわち術後補助化学療法として 5-FU のみを用いた我が国の大腸癌術後の 3 年 DFS, 5 年 OS は、oxaliplatin を含む強力な化学療法レジメンを用いた MOSAIC 試験、XELOX 試験等で示された欧米のそれよりも 10% 以上高いという事実は欧米の臨床試験結果をそのまま我が国に外挿することは適切ではないことを改めて明瞭に示すこととなった。すなわち、この術後成績のデータの比較からは、我が国の大腸癌 Stage III 全体に対して oxaliplatin を含む術後補助化学療法を行うことには大きな疑問があり、我が国における標準治療は恐らく 5-FU 単独が中心となることが現時点で妥当な考えであり、今後は、手術単独で良い（化学療法による予後改善がない）サブグループ、および、逆に oxaliplatin の上乘せが必要なサブグループの選別といった個別化治療の方向性が重要となってくると思われる。この個別化に関しては、従来の Stage IIIa, IIIb, あるいは、UICC 分類の Stage IIIA, IIIB, IIIC といったサブステージによる選別が簡便ではあるが、実際の癌の生物学的な本質を考えると、むしろ、個々の癌の性格に応じた選別がより合理的であり、遺伝子発現プロファイルなどのバイオマーカーを用いた個別化が今後重要になってくることが推測される。一方、5-FU が術後補助化学療法の主体と考えられる中で、標準治療としての最適の薬剤選択が必要となってくるが、簡便性その他からは注射薬に比して経口剤に一日の長があり、その薬剤の中でも、強度、価格、副作用その他種々の観点から、S-1 は有力な候補であり、本研究において、S-1 の

capecitabine に対する非劣性の検証が行われることは特に我が国において大きな臨床的意義があると思われる。

#### 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、0205 試験において UFT/LV が DFS で非劣性であることが確定した。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す。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Safety of UFT/LV and S-1 as adjuvant therapy for stage III colon cancer in phase III trial : ACTS-CC trial Mochizuki I., Takiuchi H., Ikejiri K., Nakamoto Y., Kinugasa Y., Takagane A., Endo T., Shinozaki H., Takii Y., Takahashi Y., Mochizuki H., Kotake K., Kameoka S., Takahashi K., Watanabe T., Watanabe M., Boku N., Tomita N., Matsubara Y., and Sugihara K. British Journal of Cancer 106(7), 268-1273 (2012)
- 2) Significance of ELF3 mRNA Expression for Detection of Lymph Node Metastases of Colorectal Cancer Nakarai C., Osawa K., Matsubara N., Ikeuchi H., Yamano T., Okamura S., Kamoshida S., Tsutou A., Takahashi. J., Ejiri K., Hirota S., Tomita N., and Kido Y. Anticancer Research 32(9), 3753-3758 (2012)
- 3) Study Protocol of the SACURA trial : a randomized phase III trial of efficacy and safety of UFT as adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer Ishiguro M., Mochizuki H., Tomita N., Shimada Y., Takahashi K., Kotake K., Watanabe M., Kanemitsu Y., Ueno H., Ishikawa T., Uetake H., Matsui S., Teramukai S., and Sugihara K. BMC Cancer 12, 281 (2012)
- 4) Circulating Tumor Cells as a Potential Biomarker in Selecting Patients for Pulmonary Metastasectomy from Colorectal Cancer : Report of a Case Hashimoto M., Tanaka F., Yoneda K., Kondo N., Takuwa T., Matsumoto S., Koroda A., Noda M., Tomita N., and Hasegawa S. Case Report in Oncology 5, 542-545 (2012)

5) Clinicopathological characteristics of rectal carcinoid patients undergoing surgical resection Yamagishi D., Matsubara N., Noda M., Yamano T., Tsukamoto K., Kuno T., Hamanaka M., Kobayashi M., Ikeuchi H., Matsuda I., Hirota S., and Tomita N.

Oncology Letters 4, 910-914 (2012)

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

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、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27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、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、S-1療法の臨床的有用性（非劣性）を検証する。

#### B. 研究方法

当院で治癒切除が行われた大腸癌術後症例において、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。平成25年1月までにJCOG0910に登録した35例中治療が終了した27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

JCOG0910に登録した27例の内訳は、占居部位が結腸20例、直腸7例で、組織型は高分化腺癌1例、中分化腺癌25例、低分化腺癌1例で、壁深達度は粘膜下層（sm）1例、筋層（mp）4例、漿膜下（ss）19例、漿膜面に露出（se）2例、周辺臓器浸潤（si）1例であった。リンパ節転移個数は3個までが19例、4個以上が8例であった。治療はCapecitabine療法（A群）が13例、S-1療法（B群）が14例に割り付けられた。

血液毒性はGrade1の肝機能障害を2例（A群1例、B群1例）、Grade2の肝機能異常を1例（B群）、Grade2の白血球減少を1例（A群）に認めた。休薬を要した非血液毒性の有害事象を11例（A群7例（手足症候群4例と嘔気3例）、B群4例（皮疹2例と下痢2例））に認め、そのうち9例（A群6例、B群3例）に減量処置を要した。また、そのうち4例（A群3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4例（21.4%）に認めた。

#### D. 考察

JCOG0205にて、標準治療である5-FU+1-LV静注療法に対して、経口剤（UFT+LV）の非劣性が証明された。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

当院より本試験に35例の登録を行った。S-1療法の有害事象は少ない傾向にあったが、更なる症例登録と定期的な追跡調査を行い、S-1療法の非劣性を検討する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 榎殿公誉, 久保義郎, 他 : 小児胃 GIST の 1 例.  
日本臨床外科学会雑誌 73(5), 1094-1100, 2012

### 2. 学会発表

1) 小嶋誉也, 久保義郎, 他 : 85 歳以上の超高齢者  
に対する大腸癌手術に関する検討. 第 67 回日本  
消化器外科学会. (24 年 7 月 富山)

2) 久保義郎, 小嶋誉也, 他 : 腹腔鏡補助下結腸切  
除術における低侵襲性の評価. 第 112 回日本外科  
学会定期学術集会. (24 年 4 月 幕張)

3) 久保義郎, 小嶋誉也, 他 : 腹腔鏡下低位前方切  
除術における縫合不全の回避. 第 26 回四国内視  
鏡外科研究会. (24 年 2 月 高松)

4) 久保義郎, 小嶋誉也, 他 : 直腸癌低位前方切除  
における一時的ストーマ造設を回避するために.  
中国四国ストーマリハビリテーション研究会. (24 年 6 月 福  
山)

5) 久保義郎, 小嶋誉也, 他 : 高齢者 (76 歳以上)  
に対する術後補助化学療法の見直し. 第 77 回大腸  
癌研究会. (24 年 7 月 東京)

6) 久保義郎, 小嶋誉也, 他 : 腹腔鏡補助下大腸手  
術における腫瘍部位別による肥満の及ぼす影響  
についての検討. 第 67 回日本消化器外科学会総  
会. (24 年 7 月 富山)

## 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



研究要旨 リンパ節転移を有する大腸癌の治癒切除患者の再発予防として、術後化学療法は推奨されている。経口剤は利便性と毒性が少ないといった利点の治療法で、患者にとっても、医療側にとっても魅力的な薬剤である。経口抗がん剤による術後補助化学療法の確立は重要な課題の1つである。現在の標準治療とされる薬剤を用いて検証する。

#### 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もって検証する。

#### B. 研究方法

治癒切除後の適格症例を登録し、つぎのA群（カペシタビン療法：2,500 mg/m<sup>2</sup>/日）B群（S-1療法：80 mg/m<sup>2</sup>/日）にランダム化振分けを行い、登録後14日以内にプロトコル治療を開始する。

A群は投与量を朝食後と夕食後に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。ただしday1の夕から投与を開始した場合にはday15朝で投与を終了し、その後7日間休薬してday22の朝か夕より次コースを開始する。この3週を1コースとして8コース（24週）実施する。

B群は投与量を朝食後と夕食後に1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。ただしday1の夕から投与を開始した場合にはday29朝で投与を終了し、その後14日間休薬してday43の朝か夕より次コースを開始する。この6週を1コースとして4コース（24週）実施する。

Primary endpointは無病生存期間、Endpoints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とした。

（倫理面への配慮）患者が特定できないように連結可能匿名化とした。

#### C. 研究結果

現在のところ登録症例はA群8例、B群5例で投与後の特記すべき有害事象は認められず、再発した症例はない。

#### D. 考察

現時点では結果を検討できないが、カペシタビン療法は、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が、手足症候群の発生が問題となることがある。

一方、S-1では消化器症状といった問題点も残っている。しかしS-1の薬価は他の治療法に比べ安価であることから患者にとっては経済的なメリットもあると思われる。

このようなことを判定できるよう、症例の登録に協力することは、臨床的意義が高いと考えている。

#### E. 結論

今後の結果を待っての検討が必要である。

#### 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

研究要旨 大腸がんにおける再発高危険群同定のため、大腸がんの手術切除凍結検体24例をリンパ節転移の有無により2群に分け、マイクロアレイ解析により、リンパ節転移と関連のある遺伝子を同定した。さらに同定された遺伝子群の発現についてRT-PCRと免疫組織化学法にて検証した。リンパ節転移と関連する遺伝子24個が同定された。その中でリンパ節転移陰性群と比べ陽性群でmRNAの発現が有意に高かったVSNL-1に着目した。2001～2005年に当科で手術を施行した大腸がん症例143例の原発巣のホルマリン固定標本を用いてVSNL-1抗体にて免疫組織化学法を行い、VSNL-1蛋白の発現と病理組織学的因子および予後との関連について検討した。VSNL-1高発現群は、stageIIではリンパ管侵襲と、stageIIIではリンパ節転移個数と相関を認めた。また stageIIIにおいてVSNL-1高発現群は、低発現群と比べ、有意に低い全生存率を示した。予後因子を明らかにするため、stageIIとstageIII両方を含む143例を用いて、多変量解析を行ったところ、VSNL-1発現が、全生存率に関する独立予後因子であることが判明した。VSNL-1高発現のstageIIに対しては、stageIII同様に補助化学療法を施行することにより予後改善の可能性がある。

#### 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未だ明らかにされていない。今回大腸がんにおけるリンパ節転移の予測因子となる遺伝子を同定し、予後との関連を明らかにすることにより、StageII大腸がんにおいて術後補助化学療法の適応となりうる再発高危険因子を明らかにする。

#### B. 研究方法

大腸がんの手術切除凍結検体24例をリンパ節転移の有無により2群に分け、マイクロアレイ解析により、リンパ節転移と関連のある遺伝子を同定した。さらに同定された遺伝子群の発現について同検体を用いてRT-PCRにて検証した。それらの中でリンパ節転移との関連が示唆されたVisinin-like protein-1（VSNL-1）遺伝子の産物を免疫組織化学法にて検討した。次に2001～2005年に当科で手術を施行した大腸がん症例143例の

原発巣のホルマリン固定標本を用いてVSNL-1抗体にて免疫組織化学法を行い、VSNL-1蛋白の発現と病理組織学的因子および予後との関連について検討した。

#### （倫理面への配慮）

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。インフォームド・コンセントについて説明ののち文書にて同意を取得する。

#### C. 研究結果

マイクロアレイ解析により、リンパ節転移と関連する遺伝子24個が同定された。その中でリンパ節転移陰性群と比べ陽性群でmRNAの発現が有意に高かったVSNL-1に着目した。24例の切除標本を用いた免疫組織化学法において、VSNL-1蛋白は、リンパ節転移陽性群で高頻度に濃染され、その染色部位はがん細胞の細胞質であった。次に、大腸がん143症例におけるVSNL-1発現と臨床病理学的因子ならびに予後との関連について検討した。VSNL-1高発現群は、stageIIではリンパ管

侵襲と、stageIII ではリンパ節転移個数と相関を認めた。また stageIII において VSNL-1 高発現群は、低発現群と比べ、有意に低い全生存率を示した。予後因子を明らかにするため、stageII と stageIII 両方を含む 143 例を用いて、多変量解析を行ったところ、VSNL-1 発現が、全生存率に関する独立予後因子であることが判明した。

#### 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が国の標準治療法は、5Fu+1LV 点滴静注療法である。しかし、JCOG0205 の臨床試験の結果、UFT+1LV 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、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、リンパ節転移陰性大腸がん

(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。今回の研究より当施設の stage II および III 大腸がん患者 143 例の予後因子の検討を行なったところ、多変量解析にて VSNL-1 高発現が有意な独立因子であることが示された。VSNL-1 高発現の stageII に対しては、stageIII 同様に補助化学療法を施行することにより予後改善の可能性はある。

#### E. 結論

VSNL-1 高発現の stageII に対しては、stageIII 同様に補助化学療法を施行することにより予後改善の可能性はある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Akagi T, Inomata M, Kitano S, et al. Visinin-like protein-1 overexpression is an indicator of lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer patients. Int J Cancer. 2012. 131(6):1307-1317
- 2) Kono Y, Inomata M, Kitano S, et al. Antiproliferative effects of a new  $\alpha$ -lipoic acid derivative, DHL-HisZnNa, in HT29 human colon cancer cells in vitro. Expert Opinion On Therapeutic Targets. 2012 16(S1):S103-109

##### 2. 学会発表

- 1) 赤木智徳、中嶋健太郎、衛藤剛、猪股雅史、北野正剛 他.  
局所進行直腸癌に対する TS-1 を用いた術前化学放射線療法—他施設共同第 II 相臨床試験—  
第 50 回日本がん治療学会.  
2012. 10. 25-27 横浜

#### 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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表