

研究課題： 再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の確立に関する研究

課題番号： H19-がん臨床-021

主任研究者： （所属施設） 国立がんセンター中央病院

（氏 名） 森 谷 亘 皓

1. 本年度の研究成果

本研究は、平成 18 年 11 月に症例登録を完了した、JCOG0205MF「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」の追跡調査、および次期臨床試験の計画立案である。JCOG0205 試験では現在全例において抗癌剤治療が終了し、プロトコールに規定された追跡調査を実施している。平成 19 年 8 月 27 日に JCOG データセンターより報告された 2007 年度前期定期モニタリングレポートによると予備的データであるが、極めて良好な治療成績が確認された。すなわち、主評価項目である無病生存期間は 2007 年 5 月 21 日の集計において、両群合わせて 1 年無病生存割合は 91.9%(95%信頼区間 90.1-93.4%)、2 年無病生存割合は 83.5%(80.8-85.8%)、3 年無病生存割合は 79.5%(76.4-82.3%)であった。また、副評価項目である生存期間は、1 年生存割合で 99.4%(95%信頼区間 98.7-99.7%)、2 年生存割合は 97.1%(95.7-98.0%)、3 年生存割合は 94.0%(91.6-95.7%)であった。観察期間の中央値は 2 年強であり、まだ追跡継続が必要であるが、CRF はほぼ全例集計することができており、これら評価項目のデータは信頼性の高い成績と考えられる。さらに、国内大腸癌手術に国際的標準術後補助療法の成績を初めて確認することができ、当初プロトコールで計画した点滴静注群の 5 年無病生存割合 75-85%の範囲内に収まる可能性が高い。プロトコール治療完遂率は両群合わせて 71%であり、術後補助療法としては耐容可能と判断された。有害事象による中止、及び有害事象に伴う患者拒否はそれぞれ 8.4%、5.4% であり、有害事象による中止例は予想に反して経口剤群に多く認められた。また、術後補助療法における二次癌の報告は 31 例(2.8%)であり、大腸癌以外では胃癌、乳癌、肺癌、前立腺癌などが報告された。本試験の第 2 回中間解析は 2008 年 3 月に予定している。最終報告は 2011 年 11 月が追跡終了であり、その後に実施される。

次期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。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。

2. 前年度までの研究成果

本研究は平成 13 年から開始された「21 世紀型医療開拓推進事業」および平成 14 年および 15 年度の「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」において計画、研究開始が実施された、JCOG0205MF を、平成 16 年度からの 3 年間の「がん臨床研究事業」として継続した臨床試験である。平成 15 年 1 月 10 日に JCOG 臨床試験審査委員会より承認を受け、2 月

17日より症例登録を開始した。参加施設は全国の大腸癌治療専門施設44施設からなり、平成18年11月で予定の1,101例の症例登録を完了した。2003年265例、2004年328例、2005年330例、2006年178例の内訳である。なお、2005年10月17日にJCOG効果安全性評価委員会にて中間解析が実施され、審議の結果、「試験の継続を認める」という審査結果が示された。現在、定期的な追跡を実施している。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

大腸癌は現在罹患数、死亡数とも急激に増加しており、今後癌治療成績向上の上で極めて重要な癌腫と考えられる。術後補助療法は、治癒切除後の再発予防を目的として実施される抗癌剤治療であり、現在の標準治療は5-FU+ロイコボリン併用であるが、本研究により経口抗癌剤による補助療法の意義を検証することができる。さらに、本研究において国内大腸癌専門施設を中心とした臨床試験グループを組織育成することは、今後臨床導入が試みられる新規抗癌療法を国内臨床現場で科学的に、且つ迅速に評価する基盤整備を行なうことになる。本研究班は、全国規模のグループであり、臨床試験によるエビデンスを地方の医療機関に周知させるという、癌医療の均てん化の意義でも大きく貢献できると確信する。

4. 倫理面への配慮

JCOG0205試験は、各施設での倫理審査委員会において、試験実施の妥当性について科学的、倫理的審査を受け、承認されたことを確認してから症例登録を開始した。試験実施にあたっては被験者の人権に配慮し、文書を用い適切な説明を被験者に対して行った上で同意を得ることとしている。また、重篤な有害事象など重要な情報については適宜被験者に伝えるとともに、必要であれば臨床試験計画書の改訂を行い、倫理委員会の承認を受ける。これら倫理的試験を実施するために、JCOG臨床試験検討委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会に依頼し、適切な試験運営が行われるように管理している。

5. 発表論文集

1. Akasu T, Yamaguchi T, Fujimoto Y, Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y. Abdominal sacral resection for posterior pelvic recurrence of recatal carcinoma: analyses of prognostic factors and recurrence patterns. *Ann Surg Oncol* 14:74-83, 2007
2. Uehara K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. Clinicopathological significance of fibrous tissue around the fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Br J Surg* 94(12):1530-1535, 2007
3. Uehara K, Nakanishi Y, Shimoda T, Taniguchi H, Akasu T, Moriya Y. Clinicopathological significance of microscopic abscess formation at the invasive margin of advanced low rectal cancer. *Br J Surg* 94:239-243, 2007
4. Uehara M, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y, Morisue A. Isolated right external iliac lymph node recurrence from a primary cecum carcinoma: Report of a case. *Jpn J Clin Oncol* 37(3):230-232, 2007
5. Nakajima T, Saito Y, Matsuda T, Hoshino T, Yamamoto S, Moriya Y, Saito D. Minute depressed-type submucosal invasive cancer; 5mm in diameter with intermediate lymph-node metastasis. Report of a Case. *Dis Colon Rectum* 50(5):677-681, 2007

6. Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Impact of Upward Lymph Node Dissection on Survival Rates in Advanced Lower Rectal Carcinoma. *Dig Surg* 24(5):375-381, 2007
7. Onouchi S, Matsushita H, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Hasegawa H, Kitagawa Y, Matsumura Y.: New method colorectal cancer diagnosis based on SSCP analysis of DNA from exfoliated colonocytes in naturally evacuated feces. *Anticancer Res* 2007 (in press)
8. Ishibashi Y, Yamamoto S, Yamada Y, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Laparoscopic resection for malignant lymphoma of the ileum causing ileocecal intussusception -Case Report-. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 17(5): 444-446, 2007

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
森谷 亘皓	再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法確立に関する研究(総括)	岡山大医学部・S46年卒・医博・外科学	国立がんセンター中央病院・大腸外科	特殊病棟部長
佐藤 敏彦	再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法確立に関する研究(分担)	自治医大医学部・S60年卒	山形県立中央病院・外科	手術部副部長
齋藤 典男	同上	千葉大医学部・S51年卒・医博・消化管外科	国立がんセンター東病院・大腸骨盤外科	外来部長
滝口 伸浩	同上	群馬大医学部・S59年卒・千葉大大学院医学研究科博士課程(外科第一)H4年卒・医博・外科学	千葉県がんセンター・消化器外科	消化器外科主任医長
赤池 信	同上	横浜市立大・S49年卒・医博	神奈川県立がんセンター・消化器外科	消化器外科部長
瀧井 康公	同上	新潟大医学部医学科・S60年卒・医博・一般消化器外科	新潟県立がんセンター新潟病院・大腸外科	外科部長
石井 正之	同上	自治医大医学部・H2年卒・外科	静岡県立静岡がんセンター・大腸外科	大腸外科医長
加藤 知行	同上	名古屋大医学部・S42年卒・医博・消化器外科学・外科腫瘍学	愛知県がんセンター中央病院・消化器外科	院長
大植 雅之	同上	大阪大医学部・S62年卒・医博・消化器外科	地方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・消化器外科	消化器外科副部長
加藤 健志	同上	関西医大・H1卒・医博・外科	箕面市立病院・下部消化管	外科副部長
岡村 修	同上	大阪大医学部・H1年卒・医博・消化器外科	関西労災病院・消化器外科	外科副部長
島田 安博	同上	岡山大医学部・S56年卒・消化器内科学	国立がんセンター中央病院・消化器内科	胃科医長