

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-一般-021

研究代表者： 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部長
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 CAPS 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、プロトコルに規定された追跡調査を実施している。平成 20 年 8 月 28 日に JCOG データセンターより報告された 2008 年度前期定期モニタリングレポートによると、極めて良好な治療成績が確認された。主評価項目の無病生存期間は 2008 年 5 月 26 日時点の集計において、両群合わせて 1 年無病生存割合は 91.0% (95%信頼区間 89.1-92.5%)、2 年無病生存割合は 82.1% (79.7-84.3%)、3 年無病生存割合は 77.9% (75.1-80.4%)、4 年無病生存割合は 74.1% (70.8-77.0%) 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 96.8% (95.5-97.7%)、3 年生存割合は 93.7% (91.9-95.2%)、4 年生存割合は 89.3% (86.6-91.5%) と優れた成績である。現在 18 例において転院などにより追跡情報が不明となっており、調査継続中である。術後補助療法における二次癌の報告は 48 例であり、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 1 日に登録終了後すべての登録患者のプロトコル治療が終了した 2007 年後期モニタリングにて実施され、試験継続が承認された。最終報告は 2011 年 11 月が追跡終了であり、その後実施される。

次期術後補助療法の試験に関しては、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。2008 年 9 月 6 日 JCOG 運営委員会において審議され本コンセプトが承認された。11 月 22 日班会議においてプロトコル案の最終検討が実施され修正の上、JCOG データセンターに提出予定となった。データセンターと相談し、IC や CRF を作成し、最終審査に提出予定である。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、2008 年 3 月 1 日に JCOG 効果安全性評価委員会にて第 2 回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。現在次期研究計画の検討中であり、国内医療環境に配慮した経口抗がん剤による術後補助療法の評価と標準治療の確立を目指す。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. 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* 28:145-150, 2008
2. Hara J, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. A case of lateral pelvic lymph node recurrence after TME for submucosal rectal carcinoma successfully treated by lymph node dissection with en bloc resection of the internal iliac vessels. -Case Report-. *Jpn J Clin Oncol* 38(4):305-307, 2008
3. Yamamoto S, Fujita S, Ishiguro S, Akasu T, Moriya Y. Wound infection after a laparoscopic resection for colorectal cancer. *Surgery Today* 38:618-622, 2008
4. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Outcome of patients with clinical stage II or III rectal cancer treated without adjuvant radiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 23(11):1073-1079, 2008
5. Tsukamoto S, Fujita S, Yamaguchi T, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Taniguchi H, Shimoda T. Clinicopathological characteristics and a prognosis of rectal well-differentiated neuroendocrine tumors. *Int J Colorectal Dis* 23(11):1109-1113, 2008
6. Ochiai H, Nakanishi Y, Fukasawa Y, Sato Y, Yoshimura K, Moriya Y, Kanai Y, Watanabe M, Hasegawa H, Kitagawa Y, Kitajima M, Hirohashi S. A new formula for predicting liver metastasis in patients with colorectal cancer: Immunohistochemical analysis of a large series of 439 surgically resected cases. *Oncology* 75:32-41, 2008
7. Ban D, Yamamoto S, Kuno H, Fujimoto H, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. A case of huge colon carcinoma and right renal angiomyolipoma accompanied by proximal deep venous thrombosis, pulmonary embolism and tumor thrombus in the renal vein. *Jpn J Clin Oncol* 38:710-714, 2008
8. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Ishiguro S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y,

Nakanishi Y. Intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma: univariate and multivariate analyses of risk factors for recurrence. Ann Surg Oncol 15:2668-2676, 2008

9. Koga Y, Yasunaga M, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Kozu T, Baba H, Matsumura Y. Detection of colorectal cancer cells from feces using quantitative real-time RT-PCR for colorectal cancer diagnosis. Cancer Sci. 2008 Oct; 99(10):1977-83.
10. Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujida S, Yamamoto S, Moriya Y. Patterns of Local Recurrence in Rectal Cancer: A Single-Center Experience. Ann Surg Oncol. 2008 Nov 18. [Epub ahead of print]
11. Suzuki H, Saito Y, Moriya Y, Shimoda T, Saito D. Suzuki H, Saito Y, Moriya Y, Shimoda T, Saito D. A superficial early colitic cancer that resembled a laterally spreading tumor on chromoendoscopy. Endosco 40 Suppl 2:E130-31, 2008

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化学療法の確立に関する研究(総括)	岡山大学医学部・S46年卒・医学博士・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化学療法の確立に関する研究(分担)	自治医科大学医学部・S60年卒・消化器外科学	山形県立中央病院 消化器外科	副部長
固武健二郎	同上	慶応義塾大学医学部・S50年卒・医学博士・外科学	栃木県立がんセンター 消化器外科	研究所長
澤田 俊夫	同上	東京大学医学部・S48年卒・医学博士・消化器外科学	群馬県立がんセンター 消化器外科	院長
長谷 和生	同上	防衛医科大学校・S56年卒・医学博士・外科学	防衛医科大学校 外科学講座	教授
八岡 利昌	同上	東北大学大学院医学系研究科・H12年卒・医学博士・外科学	埼玉県立がんセンター 消化器外科	医長
小西 文雄	同上	東京大学医学部医学科・S47年卒・医学博士・外科学	自治医科大学附属大宮医療センター・消化器外科	教授
齋藤 典男	同上	千葉大学医学部・S51年卒・医学博士・外科学	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	群馬大学医学部・S59年卒・医学博士・外科学	千葉県がんセンター 消化器外科	臨床検査 部長
正木 忠彦	同上	東京大学医学部・S56年卒・医学博士・消化器外科学	杏林大学医学部附属病院 大腸肛門外科学	准教授
青木 達哉	同上	東京医科大学・S46年卒・医学博士・消化器外科学	東京医科大学病院 消化器・小児外科	教授
高橋 慶一	同上	山形大学医学部・S59年卒・医学博士・消化器外科学	東京都立駒込病院 外科・大腸外科	外科部長
長谷川博俊	同上	慶應義塾大学医学部・S62年卒・医学博士・外科学	慶應義塾大学医学部 消化器外科・大腸	専任講師
杉原 健一	同上	東京大学医学部医学科・S49年卒・医学博士・外科学	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科腫瘍外科学分野・消化器外科	教授
斉田 芳久	同上	東邦大学大学院・H4年卒・医学博士・外科学	東邦大学医療センター大橋病院第三外科・消化器外科	講師
赤池 信	同上	横浜市立大学医学部・S49年卒・医学博士・外科学	神奈川県立がんセンター 消化器外科	消化器外科 部長
渡邊 昌彦	同上	慶應義塾大学医学部・S54年卒・医学博士・外科学	北里大学医学部 外科	教授
工藤 進英	同上	新潟大学医学部・S48年卒・医学博士・外科学	昭和大学横浜市北部病院消化器センター・大腸癌	教授
藤井 正一	同上	鹿児島大学医学部・S63年卒・医学博士・外科学	横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター下部消化管外科	准教授

瀧井 康公	同上	新潟大学医学部・S60年卒・医学博士・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
山田 哲司	同上	金沢大学大学院医学研究科・S54年卒・医学博士・外科学	石川県立中央病院消化器外科	院長
石井 正之	同上	自治医科大学医学部・H2年卒・外科学	静岡県立静岡がんセンター大腸外科	大腸外科医長
平井 孝	同上	金沢大学医学部・S53年卒・医学博士・消化器管外科学	愛知県がんセンター中央病院消化器外科	外来部長
山口 高史	同上	京都大学医学部・H16年卒	独立行政法人国立病院機構京都医療センター・外科(大腸外科)	外科医師
大植 雅之	同上	大阪大学医学部・S62年卒・医学博士・消化器外科学	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・大腸外科	消化器外科副部長
福永 睦	同上	関西医科大学・S61年卒・医学博士・消化器外科学	市立堺病院外科	外科部長
加藤 健志	同上	関西医科大学・H元年卒・医学博士・外科学	箕面市立病院外科・下部消化管	外科部長
村田 幸平	同上	大阪大学医学部・S61年卒・医学博士・外科学	市立吹田市民病院外科	外科部長
木村 秀幸	同上	岡山大学医学部・S47年卒・医学博士・外科学	岡山済生会総合病院外科	副院長
岡島 正純	同上	広島大学医学部・S56年卒・医学博士・消化器外科学	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・内視鏡外科学講座	教授
久保 義郎	同上	岡山大学医学部・S58年卒・消化器外科学	独立行政法人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	同上	九州大学医学部・S51年卒・医学博士・外科学	国立大学法人大分大学医学部第一外科・消化器外科学	教授
島田 安博	同上	岡山大学医学部・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	医長