

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 の治癒切除大腸がんに対する術後補助化学療法としての 5-FU+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 試験では現在登録終了後 3 年が経過した。2009 年 9 月 24 日に JCOG データセンターより報告された 2009 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割合は 2009 年 6 月 15 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 82.4%(80.0-84.5%)、3 年無病生存割合は 78.3%(75.7-80.7%)、4 年無病生存割合は 74.3%(71.5-76.9%)、5 年無病生存割合は 72.6%(69.5-75.5%)であった。また、副評価項目である生存割合は、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 96.7%(95.5-97.6%)、3 年生存割合は 94.1%(92.5-95.4%)、4 年生存割合は 89.7%(87.6-91.5%)、5 年生存割合は 86.7%(83.9-89.0%)と優れた成績である。昨年度とほぼ再現性があり、3 年、5 年の評価時期のデータは海外の報告より 10%程度良好である。

次期術後補助療法の試験に関しては、現在問題となっている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で臨床試験計画案が作成された。2008 年 9 月 6 日 JCOG 運営委員会においてコンセプトが承認され、2009 年 8 月 28 日に一次審査に提出された。審査意見に対して回答及び修正を行い、12 月に二次審査提出予定である。

2. 前年度までの研究成果

本研究は平成 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。さらに次期試験について検討し、新規臨床試験計画を策定の準備を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

大腸がんは現在罹患数、死亡数とも急激に増加しており、今後がん治療成績向上の上で極めて重要ながん腫と考えられる。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がん剤治療であり、現在の標準治療は静注 5-FU+ロイコボリン併用であるが、本研究により経口抗がん剤による補助療法の意義を検証することができる。さらに次期研究によ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とともに、今後オキサリプラチンの対象となるより高危険再発群の特定を行う。本研究において国内大腸がん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がん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、がん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

本試験は、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. Kusters M, C.J.H. van de Velde, R.G.H. Beets-Tan, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. Patterns of local recurrence in rectal cancer: A single-center experience. *Ann Surg Oncol* 16:289-296, 2009
2. Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Kusters M, Moriya Y. Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period. *Surgery* 145(2): 189-195, 2009
3. Kusters M, Beets GL, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Marijnen CA, Rutten HJ, Putter H, Moriya Y. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, with focus on the patterns of local recurrence. *Annals of Surgery* 249(2):229-235, 2009
4. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y.: Risk factors of lateral pelvic lymph node metastasis in advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 24: 1085-1090, 2009
5. Kobayashi Y, Fujita S, Yamaguchi T, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Optimum lymph node dissection in clinical T1 and clinical T2 colorectal cancer. *Dis colon Rectum* 52: 942-949, 2009
6. Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, Shimada Y, Nakamura K, Moriya Y for the colorectal cancer study group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. *Jpn J Clin Oncol* 39(6): 406-409, 2009
7. Yamanashi T, Nakanishi Y, Fujii G, Akishima-Fukasawa Y, Moriya Y, Kanai Y, Watanabe M, Hirohashi S. Podoplanin expression identified in stromal fibroblasts as a favorable prognostic marker in patients with colorectal carcinoma. *Oncology* 77: 53-62, 2009
8. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y.: Male urinary and sexual function after mesorectal excision alone or in combination with extended lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 10: 2779-2786, 2009
9. Takashima A, Shimada Y, Hamaguchi T, Ito Y, Masaki T, Yamaguchi S, Kondo Y, Saito N, Kato T, Ohue M, Higashino M, Moriya Y. Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Current therapeutic strategies for anal squamous cell carcinoma in Japan. *Int J Clin Onco* 14(5):416-420, 2009

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 研 究 機 関 及 び 現 在 の 専 門 (研究実施場所) | ⑤ 所 属 研 究 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(骨盤外科) | 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の 確立に関する研究(分担) | 自治医科大学医学部、S60年卒 | 山形県立中央病院、消化器 外科 | 外科医長、手 術部副部長 |
| 松井 孝至 | 同上 | 慶応義塾大学医学部、H2年卒、外 科学 | 栃木県立がんセンター、外科 | 第一病棟部副 部長 |
| 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 | 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、S47年卒、医学 博士、S58年取得、外科学 | 自治医科大学附属 さいた ま医療センター、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 | 病棟部長 |
| 滝口 伸浩 | 同上 | 群馬大学医学部、S59年卒、千葉 大学大学院医学研究科博士課程 (外科第一) H4年卒、医学博士、 | 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 | 東京医科大学校、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、S59年卒、医学博士 (H13 東邦大学)、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、S62年卒、医学博 士、外科学 | 慶應義塾大学医学部、一般・ 消化器外科 | 講師 |
| 杉原 健一 | 同上 | 東京大学医学部、S49年卒、医学 博士、外科学 | 東京医科歯科大学大学院医 歯学総合研究科、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、消化器外科学 | 東邦大学医療センター大橋病院、 第3外科 | 准教授 |
| 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 | 副院長・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、S7年取得、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、H8年取得、消化器外科学 | 新潟県立がんセンター新潟病院、大腸外科 | 外科部長 |
| 伴登 宏行 | 同上 | 金沢大学大学院医学研究科、H2卒、医学博士、消化器外科学 | 石川県立中央病院、消化器外科 | 消化器外科診療長 |
| 齊藤 修治 | 同上 | 大阪市立大学医学部、H5年卒、消化器外科学 | 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、消化管外科学 | 愛知県がんセンター中央病院、消化器外科 | 消化器外科部長 |
| 山口 高史 | 同上 | 京都大学医学部、H6年卒、外科学 | 独立行政法人国立病院機構京都医療センター、外科（大腸骨盤外科） | 外科医師 |
| 大植 雅之 | 同上 | 大阪大学医学部、S62年卒、医学博士、H7年取得、消化器外科学 | 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 |
| 福永 睦 | 同上 | 関西医科大学、S61年卒、医学博士、大阪大学、H6年取得、消化器 | 市立堺病院、外科 | 外科部長 |
| 加藤 健志 | 同上 | 関西医科大学、H1年卒、医学博士、外科学 | 箕面市立病院、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、H6年卒博士課程修了、医学博士、外科学 | 市立吹田市民病院、外科 | 主任部長、外科部長、保健指導部長、地域医療連携部長、事務取扱 |
| 木村 秀幸 | 同上 | 岡山大学医学部、S47年卒、医学部大学院、S52年卒、医学博士、 | 岡山済生会総合病院、外科 | 副院長 |
| 岡島 正純 | 同上 | 広島大学医学部医学科、S56年卒、医学博士、消化器外科学 | 国立大学法人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、医学博士、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、消化器外科学（外科第一） | 教授 |
| 島田 安博 | 同上 | 岡山大学医学部、S56年卒、腫瘍内科学 | 国立がんセンター中央病院、消化器内科 | 胃科医長 |