

副委員長	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	下山正徳	国立名古屋病院/国立がんセンター中央病院
委員	飛内賢正	国立がんセンター中央病院
委員	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科生物統計学
委員	大倉久直	茨城県立中央病院
委員	岡田周一	国立がんセンター中央病院
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	高上洋一	国立がんセンター中央病院
委員	松村保広	国立がんセンター中央病院
委員	江口研二	国立病院四国がんセンター
委員	佐野 武※	国立がんセンター中央病院
委員	池田 恢	国立がんセンター東病院
委員	石倉 聡	国立がんセンター東病院
委員	手島昭樹	大阪大学医学部
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	吉田茂昭	国立がんセンター東病院
委員	笹子 充※	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員会事務局長	安藤正志	国立がんセンター中央病院

ただし、※印の委員は胃がん外科グループのメンバーのため審査には直接加わらない。

JCOG 委員会事務局 効果・安全性評価委員会事務局長 安藤正志

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 第2薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (内線 2616)

FAX : 03-3542-7006

16.8. データセンター

JCOG データセンター

国立がんセンター研究所がん情報研究部内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374 (登録)

E-mail: JCOGdata@jcog.res.ncc.go.jp

代表 (データセンター長) : 福田治彦

統計担当 : 山本精一郎

データマネージャー : 加幡晴美、本郷恭子

ケースレポートフォーム作成 : 加幡晴美、新美三由紀

17. 研究結果の発表

本試験終了後、研究代表者は速やかにその結果をまとめ、参加者の了解の後しかるべき英文誌および学会に発表する。全研究協力者は List of authors として論文に掲載する。

18. 参考文献

1. がんの統計編集委員会編. がんの統計 (1999年版). がん研究振興財団、東京、1999
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. J Am Med Assoc 1991;265:1287-9.
3. Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y, Kitajima M. Does incidence of carcinoma of the oesophagogastric junction increase? J Jap Surg Soc 1998;99:542-6
4. Okabayashi T, Gotoda T, Kondo H, Inui T, Ono H, Saito D, et al. Early carcinoma of the gastric cardia in Japan: is it different from that in the West? Cancer 2000;89:2555-9.
5. 日本胃癌学会編. 胃癌取扱い規約 (第13版). 金原出版、東京、1999
6. Fujii M, Sasaki J, Nakajima T. State of the art in the treatment of gastric cancer: from the 71st Japanese Gastric Cancer Congress. Gastric Cancer 1999;2:151-157
7. Sasako M, Sano T, Katai H, et al. Surgical treatment. In: Sugimura T, Sasako M ed. Gastric Cancer. Oxford University Press, London, 1997
8. 金井弘, 胃癌に対する脾体尾部切除脾合併手術の意義. 日癌治会誌 1967;328-338
9. Okajima K, Isozaki H. Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. World J Surg 1995;19: 537-40
10. Toge T, Hamamoto S, Itagaki E, et al. Concanavalin-A induced and spontaneous suppressor cell activities in spleen cells from gastric cancer patients. Cancer 1983;52:1624
11. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K. Pancreas-preserving

- total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 1995;19:532-6.
12. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, et al. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg* 1991;126: 359-64
 13. Wanebo H.J., Kennedy B.J, Winchester D.P, et al. Role of Splenectomy in gastric cancer surgery: Adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *J Am Coll Surg* 1997;185: 177-84
 14. Kodera Y, Yamamura Y, Shimuzu Y, et al. Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal- third gastric carcinoma. *World J Surg* 1997;21:622-8
 15. Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, et al. Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric cancer. *Cancer* 1991;67: 3006-9
 16. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*. 1995;345(8952):745-8.
 17. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group*. *Br J Cancer* 1999;79(9-10):1522-30.
 18. 小野寺時夫、五関謹秀、神前五郎. Stage IV, V 消化器癌の非治癒切除・姑息手術に対する TPN の適応と限界. *日外会誌* 85:1001-1005, 1984

19. 付表

- ・胃癌取扱い規約リンパ節分類および群分類
- ・説明文書・同意書
- ・ヘルシンキ宣言（和訳）
- ・ケースレポートフォームドラフト

付表 1

胃癌取扱い規約第 13 版におけるリンパ節の番号と名称

No.1	右噴門リンパ節
No.2	左噴門リンパ節
No.3	小弯リンパ節
No.4sa	大弯リンパ節左群（短胃動脈）
No.4sb	大弯リンパ節左群（左胃大網動脈に沿う）
No.4d	大弯リンパ節右群（右胃大網動脈に沿う）
No.5	幽門上リンパ節
No.6	幽門下リンパ節
No.7	左胃動脈幹リンパ節
No.8a	総肝動脈前上部リンパ節
No.8p	総肝動脈後部リンパ節
No.9	腹腔動脈周囲リンパ節
No.10	脾門リンパ節
No.11p	脾動脈幹近位リンパ節
No.11d	脾動脈幹遠位リンパ節
No.12a	肝十二指腸間膜内リンパ節（肝動脈に沿う）
No.12b	肝十二指腸間膜内リンパ節（胆管に沿う）
No.12p	肝十二指腸間膜内リンパ節（門脈に沿う）
No.13	臍頭後部リンパ節
No.14v	上腸間膜静脈に沿うリンパ節
No.14a	上腸間膜動脈に沿うリンパ節
No.15	中結腸動脈周囲リンパ節
No.16a1	腹部大動脈周囲リンパ節 a1
No.16a2	腹部大動脈周囲リンパ節 a2
No.16b1	腹部大動脈周囲リンパ節 b1
No.16b2	腹部大動脈周囲リンパ節 b2
No.17	臍頭前部リンパ節
No.18	下臍リンパ節
No.19	横隔下リンパ節
No.20	食道裂孔部リンパ節
No.110	胸部下部食道リンパ節
No.111	横隔上リンパ節
No.112	後縦隔リンパ節

付表2

原発巣の占居部位によるリンパ節群別一覧表（胃癌取扱い規約第13版）

占居部位 リンパ節 No.	LMU/MUL MLU/UML	LD/L	LM/M/ML	MU/UM	U	E+
1	1	2	1	1	1	
2	1	M	3	1	1	
3	1	1	1	1	1	
4sa	1	M	3	1	1	
4sb	1	3	1	1	1	
4d	1	1	1	1	2	
5	1	1	1	1	3	
6	1	1	1	1	3	
7	2	2	2	2	2	
8a	2	2	2	2	2	
8p	3	3	3	3	3	
9	2	2	2	2	2	
10	2	M	3	2	2	
11p	2	2	2	2	2	
11d	2	M	3	2	2	
12a	2	2	2	2	3	
12b/p	3	3	3	3	3	
13	3	3	3	M	M	
14a	M	M	M	M	M	
14v	2	2	3	3	M	
15	M	M	M	M	M	
16a2/16b1	3	3	3	3	3	
16a1/16b2	M	M	M	M	M	M
17	M	M	M	M	M	M
18	M	M	M	M	M	M
19	3	M	M	3	3	2
20	3	M	M	3	3	1
110	M	M	M	M	M	3
111	M	M	M	M	M	3
112	M	M	M	M	M	3

E+:食道に浸潤する癌 群分類の「M」は遠隔転

説明同意文書

研究名：JCOG 0110-MF「上部進行胃癌に対する胃全摘術における脾合併切除の意義に関するランダム化比較試験」

1) あなたの病状

担当医から説明がありましたように、あなたの胃にがんができています。あなたの胃がんは進行がんと考えられており、胃の入り口に近い部位に生じていて、完全に切除するためには胃を全部摘出すること（胃全摘）が必要です。ただし肝臓や遠くのリンパ節への転移は見つかっておらず、手術で根治が望める状態であると考えられています。胃がん手術後の予後は、がんの深さ、リンパ節転移の程度、腹膜や肝臓などへの転移の有無によって決まります。胃がんの進行程度を表すステージ（病期）は、ステージ 1A、1B、2、3A、3B、4 の 6 段階ありますが、これまでの検査の結果、あなたの胃がんはステージ 1B から 4 までの範囲にあると考えられ、予想される 5 年生存率も 20%から 90%と幅があります。最終的なステージは手術後の病理検索の結果で決まります。

2) 胃がんとリンパ節転移、リンパ節郭清、予後

胃がんはリンパ節に転移しやすいがんです。リンパ節転移が進むと、全身にがん細胞が広がります。早期胃がんでも約 10%、進行がんでは 50%以上の確率でリンパ節転移が認められます。胃がんのリンパ節転移は、胃のすぐそばのリンパ節（第 1 群リンパ節）に生じて徐々に離れた部位（第 2 群、3 群リンパ節）へと広がりますので、たとえ転移があってもこれを遠くから包み込むようにして十分に切除することにより、治癒する可能性が得られます。リンパ節に転移があるかどうかは手術中には正確に判断できず、摘出したリンパ節を術後に顕微鏡で検査して初めて転移の有無が判明します。リンパ節の切除（^{かくせい}郭清といいます）は、胃がんの手術において重要な部分を占めており、通常、第 2 群までのリンパ節が郭清されます。

3) 上部胃がんと脾臓

胃がんでは、がんが胃のどの位置にあるかによって、転移しやすいリンパ節の場所が変わります。「第 2 群リンパ節」といっても、胃の上部のがんと下部のがんでは範囲が異なるのです。胃の左背側には脾臓という握りこぶしくらいの大きさの臓器がありますが、胃上部のがんの場合、この脾臓のすぐそば（脾門部）のリンパ節にも転移することがあり、この脾門リンパ節も第 2 群に含まれています。したがって、胃上部の進行胃がんに対しては、胃と同時に脾臓も合併切除することが行われてきています。

4) 脾臓の役割

脾臓は、古くなった血小板などの血液成分を壊す働きがあります。また、体の免疫の調整に関しても一役を担っています。脾臓を摘出（脾摘）すると、一時的に血液中の血小板の数が増加しますが、やがて骨髄が代役を果たすようになりますので数ヶ月で血小板数は元に戻ります。また、免疫力が低下することがあり、肺炎球菌などの感染が起こりやすく

なるとされています。脾臓はまた、腫瘍に対する生体の免疫に関与するという研究がありますが、脾臓を摘出することが腫瘍の増殖とどう関係するかは、明確にされていません。

5) 胃全摘と脾摘

胃上部の進行がんでは胃全摘とともに脾摘も行われると述べましたが、実は脾臓を同時に摘出することの意義はきちんと証明されているわけではありません。脾門部のリンパ節に転移があった場合、脾摘を行うとこの転移を切除することができますが、一方で、脾摘操作により術中の出血量が増え、術後の合併症（脾臓のそばにある膵臓からの脾液の漏れや、腹腔内の感染）が生じやすくなったり、脾臓を失うことにより体の免疫力が低下して肺炎球菌という細菌の感染症が増えたりする可能性もあります。西洋諸国では、脾摘により術後の合併症率や手術死亡率が明らかに高くなるため、近年これを極力避けようという考えが支配的になっています。しかしわが国では、術後合併症は増えても手術死亡率が高くなるという事実はなく、むしろ転移リンパ節を切除する意義が注目されています。

これまでに胃上部進行がんで脾摘を行った記録を検討すると、約 15～20%の患者さんで脾門リンパ節に転移が見られ、その転移のある患者さんの 20～25%が 5 年以上生存しています。つまり脾摘をしたから助かった、と考えられる患者さんがいます。ところが一方、脾摘をした患者さん全体としなかった患者さん全体を比べると、脾摘をしなかった患者さんの生存率の方が高いという結果も出ています。ただしこれは、より進行したがんの場合ほど脾摘が行われることが多いため、脾摘患者さんの生存率が低く出てしまうとも解釈されています。

6) この臨床試験について

このように、胃上部の進行がんに対して胃全摘を行う場合に、同時に脾摘を行うことが生存の可能性を高めるかどうかは分かっていません。これまでも多くの学会で論じられてきましたが結論は出ていません。

この問題に科学的な結論を下すためには、きちんと計画された臨床試験が必須となります。本臨床試験は、がんの専門病院を中心に構成される日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の胃がん外科チームが厚生労働省の研究費を得て計画したもので、同じような病態の多数の患者さんに、脾摘を行うグループと行わないグループに分かれていただき、長期間経過を追って、どちらが優れた術式かを決めようというものです。この臨床試験で得られた結果は、将来、多くの胃がん患者さんが胃全摘を受ける際に、脾摘が行われるかどうかを決定する大変重要な根拠となるはずです。

7) この臨床試験の実際の手順

あなたがこの臨床試験への参加に同意されたとしましょう。手術が始まり、通常の手順で腹腔内が検索されます。腹膜転移や肝転移がないことが確認され、腹膜洗浄細胞診も行われます。大動脈周囲などの胃から離れた部位のリンパ節に転移がないこと、さらに脾門部にも明らかに腫脹したリンパ節はないことが確認されます。胃全摘を行えばがんは取り切れそうだ、という段階にきました。ここまで確認して初めて、臨床試験に登録するかと

うか決定されます。以上のうちどれか一つでも当てはまらない場合は、臨床試験には入らずに、担当医が最良と考える治療が行われます。

臨床試験に登録されると、胃全摘に加えて脾摘を行うかどうか決定されることとなります。二つのグループで患者さんの特徴に偏りが生じないように、病院とは独立した JCOG のデータセンターが、ランダム割付けと呼ばれる方法で決定します。この結果にしたがって手術が行われます。あなたは手術後に、担当医から脾摘が行われたかどうかを知らされますが、その後の治療や経過観察は脾摘の有無にかかわらずまったく同じように行われます。この臨床試験には、合計 500 人の患者さんの登録を予定しています。

進行胃がんの手術後に、再発を予防したいという考えから抗がん剤が使われることがあります。しかしこれまでの多くの臨床試験でも、手術でがんを取りきれたと考えられる場合に抗がん剤を使うこと（補助化学療法といいます）で再発が予防されるという結論は得られていません。本臨床試験では、補助化学療法を行わずに経過を観察することになります。不幸にも再発が判明した時は、抗がん剤をはじめとするあらゆる手段で対処します。もしあなたが初めから補助化学療法を希望される場合はこの臨床試験には参加できませんので、担当医にお知らせください。

8) その他の治療法について

あなたの胃がんを治療するには、内視鏡的切除では不十分で、手術が必要です。また、抗がん剤や放射線療法だけでは治癒は望めません。手術方法としては、ご説明しました胃全摘術の他に、胃の下部を残す噴門側胃切除術という方法があります。ただし、あなたの胃がんでは十分な範囲の胃とリンパ節を切除する必要があるため、たとえ胃の下部を残しても十分な機能は望めず、むしろ食べ物の流れが悪くなる場合もありますので、胃全摘が望ましいと考えられています。リンパ節の郭清範囲では、ご説明しました第 2 群までの郭清が現在標準的に行われていますが、さらに遠くの第 3 群までの郭清も技術的には可能です。ただし第 3 群までの郭清が胃がんの治癒に貢献するかどうかは分かっておらず、現在臨床試験が進められています。

9) この臨床試験に参加することの利益と不利益

この臨床試験に参加することで、医療費の免除などの直接的な利益は得られません。もちろん従来から行われている手術ですので、経済的負担が増えるということもありません。

臨床試験に登録されるかどうかは、手術中に腹腔内を十分検索してから決定されますので、この試験に同意したからといって無理やり無用な手術が行われるということもありません。脾摘を行うことも行わないことも、外科医には十分に慣れた手順ですから、新しい種類の合併症が生じるということもありません。

この臨床試験では術後 5 年間にわたる経過追跡の内容が詳細に規定されていますので、試験に参加しない場合よりも細かいフォローアップが行われることになるでしょう（そのために若干医療費が増える可能性があります）。

10) この臨床試験への参加に同意されなかった場合、および同意の撤回

この臨床試験への参加に同意されなかった場合でも、あなたはいかなる不利益も受けることはありません。また一旦同意しても、いつでもこれを撤回することができます。

11) 人権およびプライバシーの保護、データの二次利用

この臨床試験に参加した場合、あなたのお名前や個人情報は厳重に保護されます。データセンターのデータベースにも、あなたのお名前は登録されません。

この試験が適正かつ安全に実施され、患者さんの人権が守られており、かつ検査や診断の結果が正しく報告されていることを確認する目的で、JCOG 委員会の指名する他の医療機関や研究機関の研究者（医師など）が、あなたのカルテや検査記録を直接見にくる調査を行うことがあります。この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られ、外部に漏れることはありません。

また、JCOG 委員会が承認した場合に限り、あなたの個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があります（本臨床試験と同様の目的で行われた他の試験と、総合的に解析する場合、など）。この場合もあなたの個人的情報は厳重に守られます。

12) 質問の自由

この臨床試験の内容や治療の内容について、ご不明な点がありましたらご質問ください。

この臨床試験の当院における研究責任者、担当医は、

**** です。（各施設で記入）

この臨床試験の研究代表者および研究事務局は以下の通りです。

研究代表者：笹子 充、研究事務局：佐野 武

連絡先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター中央病院外科

TEL 03-3542-2511 FAX 03-3542-3815

同意書

病院長 殿

カルテ番号 _____

患者氏名 _____

臨床研究名：JCOG 0110-MF「上部進行胃癌に対する胃全摘術における脾合併切除の意義に関するランダム化比較試験」

説明内容：

- 病名、病状、予後
- 本研究が臨床試験であること。厚生省研究助成金に基づく公的研究であること。
- 試験の背景、目的、意義
- 治療の内容
- 治療法がランダム割付されること
- 治療により期待される効果と予測される副作用
- 費用が保険制度に従った自己負担であること
- 本試験に参加しなかった場合に受けられる他の治療法
- 試験参加に伴って生じる利益と不利益
- 試験に参加しない場合でも不利益を受けないこと
- 試験への参加に同意した後でも随時これを撤回できること
- 第三者による病歴の直接閲覧の可能性、データ二次利用の可能性
- プライバシーは守られること
- 現状に応じた変更の可能性（緊急の場合等の医学的処置）
- 質問の自由

上記の臨床試験について、担当医から説明を受けよく理解しましたので、試験に参加します。

患者本人署名： _____

署名年月日： 平成 年 月 日

私は、今回の試験について上記の項目を説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医署名： _____

説明年月日： 平成 年 月 日

署名年月日： 平成 年 月 日

JCOG-0212

臨床病期 II、III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験実施計画書 (ME vs ANP-D3)

大腸がん外科研究グループ代表者

森谷 宜皓

国立がんセンター中央病院 大腸外科 手術部長

研究代表者

赤須 孝之

国立がんセンター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(内線:2314、PHS:7003)

FAX:03-3542-3815

E-mail: takasu@ncc.go.jp

研究事務局

藤田 伸

国立がんセンター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511(内線:2284、PHS:7089)

FAX:03-3542-3815

E-mail: sfujita@ncc.go.jp

赤須孝之

国立がんセンター中央病院 大腸外科

2001年12月25日 プロトコールコンセプト承認(PC114)

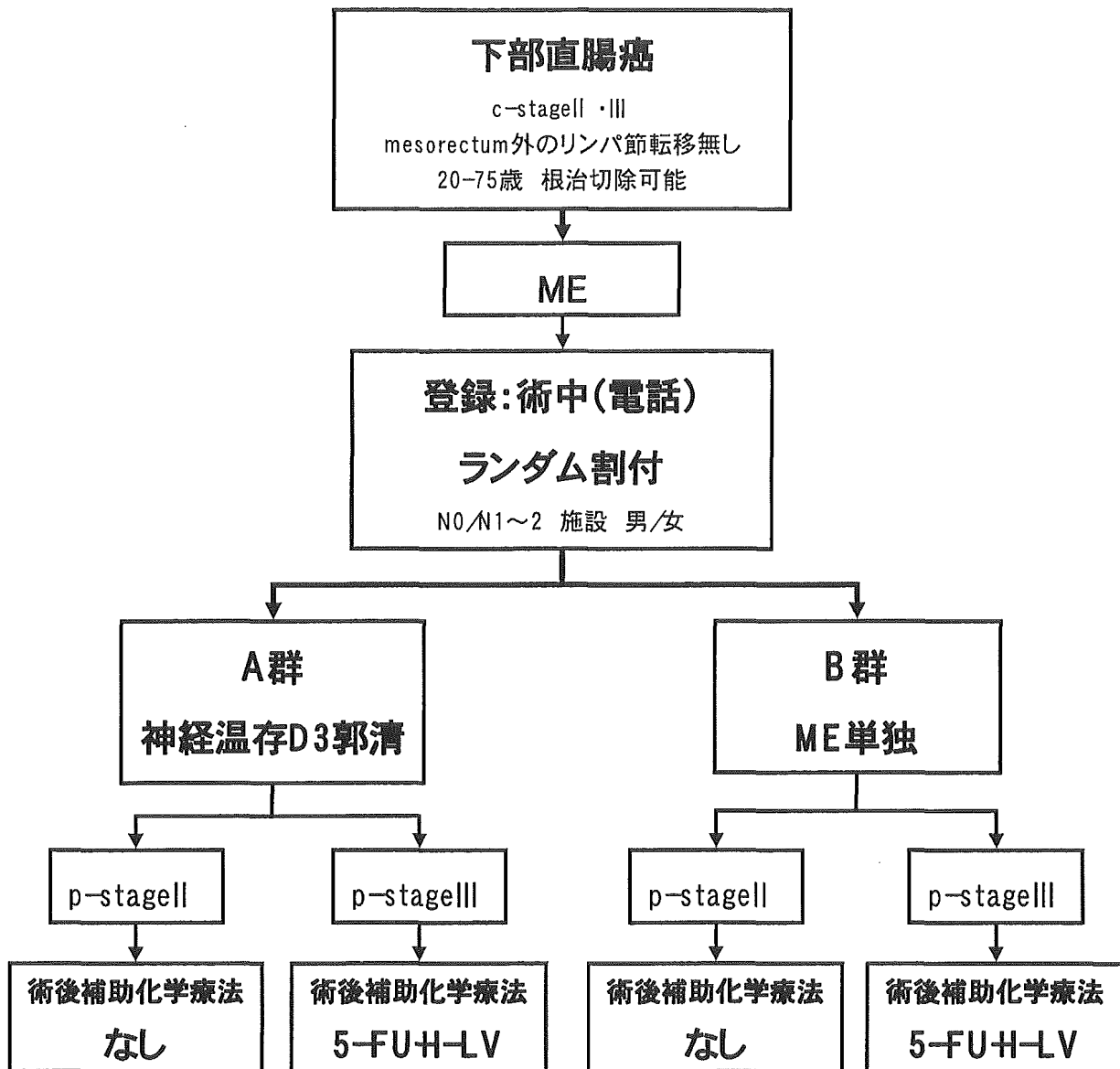
2002年12月27日 計画書第1版作成

2002年12月27日 一次審査提出

2003年4月4日 二次審査提出

O. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

術前画像診断および術中開腹所見にて、あきらかな側方骨盤リンパ節転移を認めない clinical stage II・III の治療切除可能な下部直腸癌の患者を対象として、国際標準手術である mesorectal excision (ME 単独)の臨床的有用性を、国内標準手術である自律神経温存 D3 郭清術(神経温存 D3 郭清)を対照として比較評価する。

Primary endpoint : 無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)

Secondary endpoints : 生存期間 Overall survival (OS), 局所無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術時間、出血量、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合

0.3. 対象

術前の確認項目

- 1) 直腸原発腫瘍の生検にて、組織学的に直腸癌が証明されている。
- 2) 術前所見で臨床病期が II 期または III 期である。
- 3) 術前画像診断・触診所見で、以下のすべてを満たす。
 - i) 腫瘍の主占居部位が Rs, Ra, Rb, P のいずれかである。
 - ii) 腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。
 - iii) slice 幅 5mm 以下の術前 CT で mesorectum の外に転移の疑われる短径 10mm 以上の腫大結節がない。
 - iv) slice 幅 5mm 以下の術前 CT で mesorectum 外の臓器への直接浸潤がない。
- 4) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 5) PS (ECOG): 0, 1 のいずれかである。
- 6) 他のがん種に対する治療も含めて、化学療法、直腸切除術(ただし局所切除を除く)、骨盤リンパ節郭清、骨盤放射線照射のいずれの既往もない。
- 7) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

術中の確認項目

- 8) mesorectal excision (ME) が終了している。
- 9) 術中視触診所見で、以下のすべてを満たす
 - i) 腫瘍の主占居部位が Rs, Ra, Rb, P のいずれかである。
 - ii) 腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。
- 10) ME 終了後の術中視触診所見より mesorectal excision (ME) のみにて肉眼的根治度 A (Cur A) の切除が可能であると推定される。

0.4. 治療

開腹手術にて ME を行い、ME 終了後に術中登録・割り付けを行う。

A 群: 神経温存 D3 郭清群

骨盤内自律神経系を完全に温存しつつ、両側の D3 リンパ節郭清を追加する。すなわち神経を損傷しない範囲で、273, 272, 262, 282 番リンパ節の郭清を完全に行う。その後外科的再建術を行い、手術を終了する。

B 群: ME 単独群

外科的再建術を行い、手術を終了する。

術後補助化学療法:

切除標本の組織学的検索の結果、pathological (p-) stage III、すなわち、リンパ節転移陽性と診断された患者に対し、術後補助化学療法としての 5-FU + I-LV 静注療法を、8 週 1 コースとして(6 週投与、2 週休薬)計 3 コース行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 合計 600 例。

登録期間: 5 年。追跡期間: 登録終了後 5 年。総研究期間: 10 年。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、手術の治療変更規準等、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、17.5)

術後補助化学療法の治療変更規準等、臨床的判断を要するもの: 補助化学療法研究事務局(17.6)

登録手順、記録用紙(CRF)記入等: JCOG データセンター(17.10)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(17.9)

目 次

0.	概要	2
0.1.	シエーマ	2
0.2.	目的	3
0.3.	対象	3
0.4.	治療	3
0.5.	予定登録数と研究期間	3
0.6.	問い合わせ先	3
1.	目的	7
2.	背景と試験計画の根拠	7
2.1.	対象	7
2.2.	対象に対する標準治療	9
2.3.	治療計画設定の根拠	12
2.4.	試験デザイン	13
2.5.	試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	15
2.6.	本試験の意義	15
2.7.	手術手技の品質管理	16
2.8.	附随研究	16
3.	薬剤情報	17
3.1.	FLUOROURACIL (5-FU): フルオロウラシル	17
3.2.	LEVOFOLINATE CALCIUM (I-LV): レボホリナートカルシウム	18
4.	本試験で用いる規準・定義	22
4.1.	解剖学的事項	22
4.2.	病期分類	23
4.3.	直腸癌手術法の分類	25
5.	患者選択規準	27
5.1.	適格規準(組み入れ規準)	27
5.2.	除外規準	27
6.	登録・割付	28
6.1.	登録の手順	28
6.2.	登録に際しての注意事項	28
6.3.	ランダム割付と割付調整因子	28
7.	治療計画と治療変更規準	29
7.1.	プロトコール治療	29
7.2.	プロトコール治療中止・完了規準	29
7.3.	手術療法(「神経温存 D3 郭清」・「ME 単独」)	30
7.4.	術後補助化学療法	39
7.5.	併用療法・支持療法	41
7.6.	後治療	41
8.	予期される有害反応	42
8.1.	有害事象/有害反応の評価	42
8.2.	予期される有害反応	42
9.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	44

9.1.	登録前評価項目(全登録例)	44
9.2.	術中・術後の評価項目(全登録例)	44
9.3.	術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目(全術後化学療法治療例)	45
9.4.	国際勃起機能スコア (INTERNATIONAL INDEX OF ERECTILE FUNCTION5: IIEF5) (男性のみ)	46
9.5.	スタディカレンダー	49
10.	データ収集	50
10.1.	記録用紙の種類と提出期限	50
10.2.	記録用紙の送付方法	50
11.	有害事象の報告	51
11.1.	報告義務のある有害事象	51
11.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	51
11.3.	研究代表者／研究事務局の責務	52
11.4.	効果・安全性評価委員会での検討	52
12.	再発の判定とエンドポイントの定義	53
12.1.	再発および再発日の定義	53
12.2.	局所再発および局所再発日の定義	53
12.3.	解析対象集団の定義	53
12.4.	エンドポイントの定義	53
13.	統計的事項	57
13.1.	主たる解析と判断規準	57
13.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	57
13.3.	中間解析と試験の早期中止	58
13.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	59
13.5.	最終解析	59
14.	倫理的事項	60
14.1.	患者の保護	60
14.2.	インフォームドコンセント	60
14.3.	プライバシーの保護と患者識別	61
14.4.	プロトコルの遵守	61
14.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	61
14.6.	プロトコルの内容変更について	61
15.	モニタリングと監査	63
15.1.	定期モニタリング	63
15.2.	施設訪問監査	64
16.	特記事項	64
16.1.	手術の妥当性に関する中央判定	64
16.2.	再発の中央判定	64
16.3.	ビデオによる手術術式の検討	64
16.4.	附随研究	64
17.	研究組織	65
17.1.	JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	65
17.2.	指定研究以外の研究班	65
17.3.	JCOG 代表者	65
17.4.	研究グループとグループ代表者	65

17.5.	研究代表者	65
17.6.	研究事務局	66
17.7.	補助化学療法研究事務局	66
17.8.	参加施設	66
17.9.	JCOG 臨床試験審査委員会	67
17.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会	68
17.11.	データセンター	68
17.12.	プロトコール作成	69
18.	研究結果の発表	70
19.	参考文献	71
20.	付表 APPENDIX	75
	説明文書・同意書	
	ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)	
	Performance status scale	
	体表面積表	
	毒性規準(NCI-CTCVER2.0 日本語訳 JCOG 版またはその抜粋)	
	国際勃起機能スコア(IIEF5)	
	ケースレポートフォーム一式	

1. 目的

術前画像診断および術中開腹所見にて、あきらかな側方骨盤リンパ節転移を認めない clinical stage II・III の治療切除可能な下部直腸癌の患者を対象として、国際標準手術である mesorectal excision (ME 単独)の臨床的有用性を、国内標準手術である自律神経温存 D3 郭清術(神経温存 D3 郭清)を対照として比較評価する。

Primary endpoint : 無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)

Secondary endpoints : 生存期間 Overall survival (OS), 局所無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術時間、出血量、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

本研究は、平成 13 年度厚生科学研究費補助金「21 世紀型医療開拓推進研究事業」のひとつである「外科的手術手技の技術評価および標準化のための研究—消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清の意義に関する研究」および、平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業—消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清の意義に関する研究」(主任研究者:佐野武)として計画されたものである。

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

本邦に於ける、大腸癌(結腸癌+直腸癌)の年齢調整罹患率、年齢調整死亡率はともに年々増加している。厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」平成 12 年度報告書¹によれば、1996 年の大腸癌の罹患患者数は 85,054 人であり、その内直腸癌は 29,558 人であった。また、厚生労働省統計表データベースシステム・厚生統計要覧²によれば、2001 年の大腸癌の死亡数は 36,947 人であり、その内直腸癌は死亡数 12,511 人で全悪性新生物死亡数のそれぞれ 12.3%、4.2%を占めている。北川、津熊らの推計³によると、2015 年には大腸癌の患者数は 193,692 人で、その内直腸癌は 57,298 人に達すると予測され、この予測によれば大腸癌は胃癌、肺癌を抜いて癌患者数の第一位となる。その為、直腸癌を含め大腸癌に対する予防・診断・治療への対策が急務であると考えられる。

現在、大腸癌治療の基本は外科的切除術である。2002 年版の大腸癌全国登録(1994 年切除症例)⁴によると、pathological (p) stage I, II, III の治療切除例での術後 5 年生存率は、結腸癌でそれぞれ 93.4%、84.5%、74.0%、直腸癌でそれぞれ 93.9%、79.8%、64.7%であった。これらから、結腸癌では p-stage III、直腸癌では p-stage II および III の予後が不良(80%未満)と考えられる。国立がんセンターの直腸癌治療成績の報告(表 1)⁵⁻⁷でも、p-stage I (pT1, pT2 を含む)の 5 年生存率は 85-98%と良好であるのに対し、p-stage II および III の成績は不良(5 年生存率 59-88%)⁷⁻⁹であった。

また、直腸癌では腫瘍の占居部位によっても予後に差のあることが知られている。腫瘍の占居部位が Rs、Ra の場合の予後は、結腸癌のそれとほぼ同等であるが、腹膜翻転部以下(Rb より肛門側)に腫瘍下縁を有する下部直腸癌(腫瘍主占居部位が Rs,Ra,Rb,Rb,P)の予後は前者に比べ不良である。以上より、「p-stage II・III」と「下部直腸癌」が、比較的予後の良い大腸癌の中にあっても予後不良因子と考えられる。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

以下に、本試験において上記の対象集団を選択した根拠を示す。

下部直腸癌が、比較的予後の良い大腸癌の中で予後不良である原因の一つとして、側方骨盤リンパ節(262 番(中直腸根リンパ節)、272 番(内腸骨リンパ節)、273 番(総腸骨リンパ節)、282 番(閉鎖リンパ節))転移の存在が挙げられる。

下部直腸癌以外の大腸癌では、主幹腸間膜動脈に沿ってリンパ節転移が起こるため、手術時に主幹腸間膜動脈周囲リンパ節の郭清が容易であるのに対して、下部直腸癌では主幹腸間膜動脈周囲リンパ節以外の側方骨盤リンパ節に転移が起きる為、郭清が困難となる。更に、側方骨盤リンパ節は、排尿機能および性機能に重要な骨盤自律神経系の外側に存在する為、このリンパ節を郭清する際に骨盤自律神経系を損傷し、排尿機能および性機能に重い障害を残す可能性がある。

これら側方骨盤リンパ節の郭清を行う手術として、原発巣を含む腸管の切除に加え mesorectum(直腸間膜:直腸を全周性に取り囲むリンパ管、血管、脂肪組織、神経組織)のみを切除する mesorectum excision(以下:ME)に加えて、自律神経を温存しつつ側方骨盤リンパ節の郭清を行う自律神経温存 D3 郭清術がある。

Moriya¹⁰の報告によれば、側方骨盤リンパ節転移の頻度は、深達度 T2 では 5.5%、T3 では 16.7%、T4 では 23.1%

であった。また、全リンパ節転移陽性例の中で、側方リンパ節転移へ転移が見られたのは、T2 では 18.4%、同 T3 では 29.7%、同 T4 では 40.0%であった。したがって、TNM 分類の c-stage I (T2N0 以下) の症例における側方骨盤リンパ節転移頻度は極めて低いと推測される。実際に Akasu らの報告では⁵pT2 直腸癌症例 74 例に対し、側方骨盤リンパ節郭清を行わない ME が行われた結果、5 年生存率は 97%であった。したがって、c-stage I (TNM 分類) 症例の治療においては、自律神経温存 D3 郭清を行う効果は低く、ME のみで十分であると考えられる。

また、p-stage IV は予後不良であり、2002 年版の大腸癌全国登録(1994 年切除症例)⁴ にも、p-stage IV の 5 年生存率は 7.9%と不良である。これらの症例では側方骨盤リンパ節転移が存在しても、郭清にて局所コントロールを行う効果は低いと考えられる。

以上より、側方骨盤リンパ節転移頻度の低い c-stage I と予後不良群である c-stage IV を除いた、c-stage II または III を対象集団に選択した。

Sugihara らの報告¹¹によれば、腫瘍下縁が腹膜翻転部以下にあった 339 例の中で、組織学的に側方骨盤リンパ節転移陽性であった症例は 56 例(16.5%)であったのに対し、腫瘍下縁が腹膜翻転部より上にあった 124 例のうち側方骨盤リンパ節転移のあった症例は 9 例(7.3%)であった。このように、腫瘍下縁が腹膜翻転部より上にある症例の側方骨盤リンパ節転移の頻度は低く、側方骨盤リンパ節郭清を行う効果は少ないと考えられる。その為、腹膜翻転部以下に腫瘍下縁を有する下部直腸癌を対象とした。

また、表 1(9)に示すごとく、側方骨盤リンパ節転移陽性例では神経温存 D3 郭清を行った場合でも 5 年 RFS は 43%であり、その様な患者に対しては側方リンパ節廓清を行わない ME を行った場合は郭清が不十分となる。同様に、mesorectum の外の臓器への直接浸潤のある患者では、ME のみでは不十分な治療となる。その為、mesorectum の外の臓器への直接浸潤のある患者と、明らかな側方骨盤リンパ節転移の認められる患者を対象から除いた。

直腸切除術(ただし局所切除を除く)、骨盤リンパ節郭清、骨盤放射線照射の既往歴を有する患者では、自律神経温存 D3 郭清が行い得ないため対象からは除いた。

また、「2.3.2 直腸癌に対する、欧米と日本の術式の比較」で述べるように、術後補助化学療法の有用性が確立されているのは p-stage III のみで有り、本試験では術後病理所見において p-stage III (大腸癌取扱い規約: 第 6 版)であった場合には術後補助化学療法を行う。

表 1: 国内の直腸癌治療成績(1)

報告者	部位	p-stage	N	治療法	% OS	% RFS	% CSS
Akasu T (5)	直腸				5 年 OS		
NCCH	Ra,Rb,P	T1	45	局所切除/ME	98		
2000		T2	74	ME	97		
Akasu T (7)	直腸				5 年 OS	5 年 RFS	局所再発率
NCCH	Ra,Rb,P	I	99	選択的神経温存 D3/ME	87	95	2
1996		II	63	選択的神経温存 D3	78	80	3
		III	114	選択的神経温存 D3	71	59	15
		I-II	276	選択的神経温存 D3/ME	78	76	7
Mori T (9)	直腸				5 年 OS	5 年 RFS	
TMKH	Rb-P	III	157	D3/神経温存 D3	59	-	
		I-III	803	D3/神経温存 D3	78	-	
		側方転移陽性	40	D3/神経温存 D3	37	43	

ME=mesorectal excision, CS=conventional surgery, D3=extended lateral pelvic lymph node dissection, D4=D3+resection of internal iliac artery and vein, TME=total ME, RT=adjuvant radiation therapy. OS=overall survival, RFS=relapse free survival, CSS=cancer specific survival

2.1.3. 腫瘍関連合併症

下部直腸癌においては、腫瘍による腸管閉塞によるイレウスが約 2~3%、腫瘍からの慢性の出血が約 3%、希ではあるが腫瘍による直腸穿孔がみられる場合がある。

2.1.4. 再発/増悪形式

再発形式は遠隔再発と局所再発に分けられる。遠隔再発には、肝転移、肺転移、遠隔リンパ節転移(膨大動脈リンパ節転移等)、腹膜転移、骨転移、等がある。局所再発には、吻合部再発、傍直腸リンパ節再発、側方骨盤リンパ節再発、再発部位の特定できない骨盤内再発、等がある。赤須らの報告では⁷、神経温存 D3 郭清を行った患者で、局所再発が 7%、遠隔再発 17%(肝再発 8%、肺再発 7%、その他 2%)の合計 24%に再発が認められた。また、Zaheer らの報告¹⁸では、ME を行った患者にて、局所再発 7%、遠隔再発 11%、局所+遠隔再発 3%の合計 21%に再発が認められた。また、再発の 84%は 3.5 年以内に、92%は 5 年以内に現れると報告されている。¹⁶

術前ヘリカル CT で短径 10 mm 未満であった側方骨盤リンパ節が、術後に増大してくる等が増悪を示す所見であ

る。

2.1.5. 予後因子/予測因子

予後因子は、遠隔転移の有無、遠隔転移個数、リンパ節転移の有無、リンパ節転移個数、壁進達度、⁵⁸ 等である。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 直腸癌に対する、欧米と日本の標準的手術療法

欧米での標準的手術療法

米国においては、Deddishら⁵⁹およびBaconら⁶⁰が1950年代に、直腸癌に対して側方骨盤リンパ節郭清(側方郭清)を行うことによって、局所再発率の減少および生存率の向上させる可能性について初めて報告した。両グループ報告では、側方郭清を行った群では、通常の直腸切除術を行ったヒストリカル・コントロールに比べ、5年生存割合で8%(Deddish: 肛門縁から20 cm 以内の直腸癌、46%→54%)および5%(Bacon: 55%→60%)の改善が報告されたが有意差は認められなかった。また、側方郭清群では高度の排尿障害がみられ、男性患者のほぼ全員がインポテンスになった。

英国では、Glassら⁶¹が内腸骨血管までの側方郭清の成績を通常手術(ヒストリカル・コントロール)と比較し、合併症発生率、生存率とも差はないと1986年に報告した(通常手術(55例)vs. 拡大郭清(2266例)、5年生存割合: p-stage I; 82%vs. 100%, p-stage II; 66%vs. 78%, p-stage III; 37%vs. 29%)。

以上のような経緯から、欧米では近年直腸癌に対する側方郭清はほとんど行われなくなっていたが、1993年に英国のHealdら¹⁶(表2)は直腸固有間膜(mesorectum)のみを完全切除するtotal mesorectal excision (TME、4章参照)を提唱し良好な成績を報告した(根治切除された肛門縁から12 cm 以内の直腸癌135例、5年無再発生存割合: Aster Coller B2 (≡p-stage II) 85%, C (≡p-stage III) 68%)。Enkerら¹⁷(表2)もそれとほぼ同様のautonomic nerve-preserving pelvic sidewall dissectionを提唱し良好な成績を報告した。また、Pembertonら¹⁸(表2,3)は腫瘍下縁から3±2 cmのmesorectumを切除するtumor-specific mesorectal excisionを提唱し、TMEと同等の治療成績とTMEより低い合併症頻度が得られたと報告した。

このような情勢の中で、2000年に米国のNational Cancer Instituteがスポンサーとなり直腸癌手術に関するガイドライン(Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery)²⁴が作成された。この中で、直腸癌手術においては、腫瘍下縁から4 cmまでのmesorectal excision (ME)を行うべきであるとの勧告(level of evidence III, grade of recommendation C)がなされ、また骨盤リンパ節転移に対しては、臨床的に側方骨盤リンパ節転移が疑われる場合に側方郭清を試みるべきであるとの勧告(level of evidence IV, grade of recommendation C)がなされた。しかし今後の課題として、ME、側方郭清の効果について臨床試験で評価すべきとされた。

上記のように、欧米ではランダム化比較試験は行われていないものの、TMEおよびその亜型が標準手術として受け入れられつつある趨勢である。

表2: 国外の直腸癌治療成績

報告者	部位	p-stage	N	治療法	%	P	%	%
Heald RJ (16)	直腸						5年 RFS	局所再発率
Basingstoke	AV 0-12cm	II (B2)	62 T	ME			85	-
1993		III	73 T	ME			68	-
		II(B2)-III	135	TME			78	5
Enker WE (17)	直腸				5年 OS			局所再発率
MSKCC	AV 0-12cm	T3N0M0	99 M	E	86.7			4
1995		T1-3N1,2M0	147	ME	64			12
		II-III	246	ME	74.2			7.3
Pemberton JH (18) Mayo	直腸				5年 OS		5年 RFS	局所再発率
1998	DL cm: N	I	272	ME	85		88	4
	0-5: 204	II	111	ME	65		66	9
	6-10: 209	III	63 M	E	34		60	10
	11-15: 70	IV	68 M	E	5		-	-
	>15: 16	I-IV	514	ME	64		79	7

ME=mesorectal excision, CS=conventional surgery, D3=extended lateral pelvic lymph node dissection, D4=D3+resection of internal iliac artery and vein, TME=total ME, RT=adjuvant radiation therapy. OS=overall survival, RFS=relapse free survival, CSS=cancer specific survival

表3: 国外の直腸癌外科切除後の合併症

報告者	部位	p-stage	N	治療法	mortality%	morbidity%	leak%	腸閉塞%	impotence%	排尿障害%
Pemberton JH (18) Mayo 1998	直腸	I-IV	514	ME	2.3	46	5	5.8	-	15

日本での標準的手術療法

本邦においても、1970 年台により側方郭清が行われるようになり、その後種々の改良が行われて来た。Hojo ら¹³ (表 4)は、p-stage II・III の直腸癌に側方骨盤リンパ節郭清を行い、通常手術群(ヒストリカル・コントロール)に比べ、それぞれ 14% (74%→88%)および 18% (43%→61%)の 5 年生存割合の改善がみられたと報告している。また、Moriya ら¹²(表 4)は、側方骨盤リンパ節郭清に内腸骨血管合併切除(4 章参照)を加えることにより、側方郭清のみの場合に比べ、有意差はないものの 5 年無再発生存割合で p-stage II で 3.6% (83%→86.7%)、p-stage III で 23.4% (43.7%→68%)の改善を報告した。更に側方骨盤リンパ節転移陽性例でも 43%という高い 5 年 RFS を報告している。しかし、Hojo ら¹³(表 5)の報告では、側方骨盤リンパ節郭清群の 80%に排尿障害がみられ、男性の 76%にインポテンスが発生した。この様に側方骨盤リンパ節郭清は生存割合ではよい成績を示したが、高率に骨盤自律神経障害に基づく機能障害が発生した。

このような機能障害を防止する目的で、本邦独自の術式である、骨盤内自律神経を温存しつつ側方郭清を行う骨盤自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清(自律神経温存 D3 郭清術)が 1980 年台に考案された。本術式では、p-stage II・III でそれぞれ 5 年生存割合 78%・71%と、良好な成績が報告されており、84%の患者が2ヶ月以内に自排尿可能、65 才以下の男性患者でのインポテンスの発生率は 36%との結果であった。この様に生存のみでは無く、機能面での良好な成績も報告されている(表 5)。

これらの結果を受けて、現在本邦の大腸外科専門医の間では、c-stage II・III の下部直腸癌に対しては、自律神経温存 D3 が標準術式となっている。

しかし、自律神経温存 D3 郭清を標準手術というには、なお以下のような問題が残されていると考えられる。

- ① 本術式と ME でのランダム化比較試験が行われておらず、有効性および手術に関連する合併症(縫合不全、腸閉塞、排尿機能、性機能等)の発生率等が検討されていない。
- ② ①の理由により、本術式の効果に疑問を抱いている大腸外科専門医が少なからず存在する。
- ③ 複雑な手術であるため、本術式を行わない大腸外科専門医がなお存在する。また、一般市中病院では本術式はほとんど行われていない。
- ④ 各施設で独自に試行錯誤が行われたため、適応、郭清範囲、術式、郭清手技、等が統一されていない。

実際、JCOG 大腸がん外科グループにてアンケート調査を行った結果も、側方郭清の適応、リンパ節切除範囲、自律神経温存の方法等に各施設間でばらつきが認められ④を裏付ける内容であった。

表 4: 国内の直腸癌治療成績 (2)

報告者	部位	p-stage	N	治療法	%	P	%	P	%	P
Moriya Y (12) NCCH 1989	直腸 Ra,b,P	II	65	D3			5 年 RFS 83			
		II	19	D4			86.7			
		III	83	D3			43.7 n		s	
		III	31	D4			68			
Hojo K (13) NCCH 1989	直腸 Ra,R,b,P	II	64	CS	5 年 OS 74	<0.05			局所再発率 21.8	<0.05
		II	80	D3	88				6.3	
		III	85	CS	43	<0.05			32.9	<0.05
		III	89	D3	61				23.6	
Nagawa H (22) UTH 2001	直腸 Rb	II+III	22	ME+RT50Gy+HCFU	5 年 OS 74		5 年 RFS 75		局所再発率 0	
		II+III	23	D3+RT50Gy+HCFU	77		60		9	

and vein, TME=total ME, RT=adjuvant radiation therapy, OS=overall survival, RFS=relapse free survival, CSS=cancer specific survival

表 5: 国内の直腸癌外科切除後の合併症

報告者	部位	p-stage	N	治療法	mortality%	morbidity%	leak%	腸閉塞%	impotence%	排尿障害%
Akasu T (7) NCCH 1996	直腸 Ra,R,b,P	I-III	276	選択的神経温存 D3/ME	0.4	26	10	4	36	16
Hojo K (13) NCCH 1989	直腸 Ra,R,b,P	I-III	245	CS	1.2	-	16.9	4.1	37.5	57.8
		I-III	192	D3	2.1	-	22.8	4.2	76	80.4