

20030417

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

進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の 根治性に関する比較研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北野 正剛

平成16 (2004) 年4月

目 次

I. 総括研究報告

進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の根治性に関する比較研究----- 1

北野正剛

大分大学医学部第1外科

(資料) プロトコールコンセプト

II. 分担研究報告

1. 森谷宜皓 ----- 17

国立がんセンター中央病院大腸外科

2. 小西文雄 ----- 20

自治医科大学大宮医療センター外科

3. 杉原健一 ----- 24

東京医科歯科大学消化機能再建学

4. 渡辺昌彦 ----- 28

北里大学医学部外科

5. 斎藤典男 ----- 30

国立がんセンター東病院骨盤外科

6. 正木忠彦 ----- 33

杏林大学医学部消化器一般外科

7. 白水和雄 ----- 35

久留米大学医学部外科

8. 工藤進英 ----- 39

昭和大学横浜市北部病院消化器センター

9. 谷川允彦 ----- 42

大阪医科大学一般・消化器外科

10. 炭山嘉伸 ----- 45

東邦大学医学部附属大橋病院外科学第三講座

1 1. 宮島伸宜	-----	47
帝京大学医学部附属溝口病院外科		
1 2. 福永正氣	-----	50
順天堂大学附属浦安病院外科		
1 3. 山田英夫	-----	53
東邦大学医学部附属佐倉病院内視鏡治療センター		
1 4. 岡島正純	-----	60
広島大学大学院先進医療開発科学講座外科学		
1 5. 山口茂樹	-----	63
静岡がんセンター大腸外科		
1 6. 長谷川博俊	-----	65
慶應義塾大学医学部外科		
1 7. 宗像康博	-----	68
長野市民病院外科		
1 8. 門田守人	-----	71
大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学		
1 9. 福長洋介	-----	74
大阪市立総合医療センター消化器外科		
2 0. 沢田寿仁	-----	79
虎の門病院消化器外科		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	81
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	86
-----------------	-------	----

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)
総括研究報告書

進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の根治性に関する比較研究

主任研究者 北野正剛 大分大学医学部第1外科教授

研究要旨

近年、低侵襲手術として急速に普及を遂げたきた腹腔鏡下手術が大腸がん治療の標準術式として妥当であるか評価する。今年度は、3年計画で予定されているランダム化比較試験の初年度であり、3つの大きな研究成果を得た。まず第1は、本臨床研究のプロトコールを作成する基礎データとして、分担研究者の所属する各施設（合計20施設）における大腸がんに対する腹腔鏡下手術の適応と治療成績を明らかにした。すなわち腹腔鏡下手術は開腹手術と比べ、低侵襲で安全性を保ち、早期がんに対しては根治性が保持されているが、進行がんに対しては長期成績が示されていない結果が明らかになった。従って、本臨床研究ではわが国における進行大腸がんに対する長期成績を明らかにすることが必要と考えられた。第2の成果として、本臨床研究のプロトコールの骨子となるプロトコールコンセプトが平成15年9月に日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の臨床研究として承認されたことである。第3は、これまでわが国では手術療法に関する臨床研究はいずれも症例集積が低くエビデンスがほとんど確立されていないのが現状であり、今回、患者の理解度を高め症例集積増加のため、患者説明用の文書の作成とビデオ（DVD）を用いた患者説明メディアを作成したことである。以上より、大腸がんに対する標準手術としての腹腔鏡下手術の位置づけを明確化するためには、進行がんに対する腹腔鏡下手術の長期成績を明らかにすることが必要であり、JCOG臨床研究として質の高いランダム化比較試験のプロトコールと高い倫理性に基づいた患者説明文書、ビデオの作成が重要であり、次年度の症例登録に向けて順調に進捗している。

森谷宜皓・国立がんセンター中央病院大腸外科・手術部長
小西文雄・自治医科大学大宮医療センター外科・教授

杉原健一・東京医科歯科大学消化機能再建学・教授
渡邊昌彦・北里大学医学部外科・教授

齋藤典男・国立がんセンター東病院
骨盤外科・手術部長

正木忠彦・杏林大学医学部消化器一
般外科・講師

白水和雄・久留米大学医学部外科・
教授

工藤進英・昭和大学横浜市北部病院
消化器センター・教授

谷川允彦・大阪医科大学一般消化器
外科・教授

炭山嘉伸・東邦大学医学部附属大橋
病院外科学第三講座・教授

宮島伸宜・帝京大学医学部附属溝口
病院外科・助教授

福永正氣・順天堂大学附属浦安病院
外科・講師

山田英夫・東邦大学佐倉病院内視鏡
治療センター・教授

岡島正純・広島大学大学院先進医療
開発科学講座外科学・助教授

山口茂樹・静岡がんセンター大腸外
科・大腸外科部長

長谷川博俊・慶應義塾大学外科・助
手

宗像康博・長野市民病院外科・外科
科長

門田守人・大阪大学大学院医学系研
究科病態制御外科学・教授

福長洋介・大阪市立総合医療センタ
ー消化器外科・副部長

沢田寿仁・虎の門病院消化器外科・
消化器外科部長

A. 研究目的

近年わが国では大腸がん患者は
年々増加傾向にあり、その治療法は

外科的切除が第一選択とされている。
内視鏡外科手術の進歩により、大腸
がんに対する外科治療の中で腹腔鏡
下手術の占める割合はこの10年間で
急速に増加してきた。腹腔鏡下手術
は従来の開腹下手術と比較して低侵
襲で整容性に優れている点で評価さ
れ、QOLを重視する現在の医療社会の
ニーズに合致し、低侵襲手術のカテ
ゴリーを確立し今なお急速に増加し
ている。導入初期には早期大腸がん
のみを適応としていたが、現在では
欧米においても本邦においても進行
大腸がんにも適応が拡大されてきて
いるが、遠隔成績から見た信頼性は
未だ明確にされていないのが現状で
ある。従って、進行大腸がんに対す
る腹腔鏡下手術の遠隔成績を明らか
にし根治性が保持されうることを確
認し、本術式の妥当性を明らかにす
ることは不可欠な状況である。本研
究班では、まず今年度は、国内の腹
腔鏡下手術の現況と問題点を明らか
にし、多施設共同のランダム化比較
試験のプロトコールを作成すること
を目的とする。

B. 研究方法

- 1, 班員の所属する各施設（がん専
門病院）における大腸がんに対
する腹腔鏡下手術の適応と治療
成績を明らかにし、現時点にお
ける腹腔鏡下手術の現況と問題
点を把握する。
- 2, 本臨床研究のプロトコール骨子
となるプロトコールコンセプト

を作成し、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の臨床研究審査会の承認を得る。さらにプロトコールコンセプトに基づき、プロトコールを作成する。

- 3, 患者の理解度を高めランダム化比較試験の症例集積性を高めるため、患者説明用のメディアを作成する。

C. 研究結果

今年度は、3年計画で予定されている進行大腸がんに対する根治性に関するランダム化比較試験の初年度である。今年度の研究の実施結果を以下に示す。

- (1) 参加各施設（がん専門病院）における大腸がんに対する治療の現況把握
- (2) プロトコールコンセプト（プロトコールの骨子）作成
- (3) 日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の臨床研究としての承認
- (4) 患者説明用の文書およびビデオ（DVD）の作成
- (5) 臨床研究記録用紙（CRF）
- (6) プロトコールの作成
 - (a) 評価項目：本研究では、現在の標準治療である開腹下大腸切除術に対する、試験治療である腹腔鏡下大腸切除術の非劣性を検証するランダム化比較試験を行う。プライマリー・エンドポイントを Overall survival、セカンダリー・

エンドポイントを Disease-free survival、術後早期経過、有害事象発生割合とする。

- (b) 症例選択基準：1) 組織学的に大腸腺癌（腺癌）が確認されている症例。2) 対象部位が盲腸、上行結腸（中結腸動脈処理に関与しない部位に限定）、S状結腸、直腸S状部。3) 術前診断で根治手術（CurA）が可能と判断される術前深達度 T3・T4（他臓器浸潤を除く）症例。4) 登録時の年齢が75歳以下。
- (c) 試験デザイン：多施設共同ランダム化比較試験（非劣性試験）。ICを取得した症例に対して、術前中央登録にて開腹下手術、腹腔鏡下手術のいずれかにランダム割付を行う。両群とも D3 のリンパ節郭清を伴う根治術を行う。手術手技の Quality Control として手術のリンパ節郭清時の写真判定および郭清リンパ節個数のモニターを行う。術後補助化学療法はリンパ節転移を認めた症例に対して行う。試験治療群（腹腔鏡下手術）＝標準治療群（開腹下手術）の設定で、5年生存率75%、試験治療群が下回ってはならない許容域を7.5%で設定。
- (d) 予定参加施設：21施設
- (e) 症例集積見込み：IC取得率40%として算出、1施設18

症例（年間）。年間約 420 症例の見込み。

- (f) 解析計画・症例数：開腹手術群での 5 年生存率を 75%と仮定し、腹腔鏡群がこれと同等であると期待、腹腔鏡群が 5 年生存率で 7.5%以上下回らないことを検証する非劣性試験とする。登録 2 年、追跡 5 年、片側 α 5%、検出力 80%とすると 1 群 436 例、計 872 例が必要となるため、2 年強で 872 例の登録を目標とする。

本年度作成のプロトコールに沿って、次年度より症例登録を開始し、2 年間で症例登録を終了し、本研究の最終結果を明らかにする予定である。

D. 考察

今年度の研究によって得られた成果であるがん専門施設で組織されている日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の臨床研究としての位置づけを踏まえ、次年度より、そのプロトコールに沿って、症例の登録、データの管理、解析、倫理面への配慮などを進めていく予定である。また質の高いエビデンスの確立には欠かせない高い症例集積性を得るために、今年度作成した患者説明用の文書およびビデオ (DVD) を用いる予定である。これらの患者説明用メディアによって、IC 取得率 40%、1 施設 18 症例 (年間)、年間約 420 症例の症例集積を見込めるものと考えている。さらに

厳正な臨床研究に必要な不可欠な臨床研究記録用紙 (CRF) も今年度作成が完了しており、これらを用いて、ランダム化比較試験の症例登録を開始する予定である。症例登録の登録中 1 回と登録終了時に 1 回、計 2 回の中間解析を行い、登録終了時の中間解析後、短期的評価指標に関する結果の公表を行う。研究継続が認められた場合、さらに 5 年間の追跡を行ってすべての評価指標に関する最終解析を行う。これらの研究の遂行によって、進行大腸がんにおける腹腔鏡下手術の根治性に関する治療成績が、世界に評価されうるわが国の質の高いエビデンスとして確立され、大腸がんに対するわが国の標準術式の位置づけが明確化されることとなる。

E. 結論

わが国の大腸がんに対する標準手術としての腹腔鏡下手術の位置づけを明確化するためは、進行がんに対する腹腔鏡下手術の長期成績を明らかにすることが必要であり、JCOG 臨床研究のランダム化比較試験において質の高いプロトコールの作成と高い倫理性に基づいた患者説明文書およびビデオなどのメディア作成が重要と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 北野正剛, 猪股雅史, 白石憲男:

- 腹腔鏡下大腸切除術に必要な解剖学の知識. 臨床外科 58(4): 457-460, 2003.
2. 猪股雅史, 安田一弘, 白石憲男, 北野正剛: 大腸癌リンパ節微小転移—予後因子としての臨床的意義—G. I. Research 11(3): 27-32, 2003
3. 白石憲男, 北野正剛: 内視鏡(腹腔鏡) 下手術はどのように低侵襲なのか. 消化器内視鏡 15(6): 792-796, 2003.
4. 猪股雅史, 北野正剛, 白石憲男: 悪性腫瘍への腹腔鏡下手術の現況. 外科治療 90(1): 7-13, 2004
5. 太田正之, 衛藤 剛, 猪股雅史, 白石憲男, 北野正剛: 腹部低侵襲手術の最前線と展望. 外科 66(4): 406-409, 2004
6. Adachi Y, Sato K, Kakisako K, Inomata M, Shiraishi N, Kitano S: Quality of life after laparoscopic or open colonic resection for cancer. Hepato-Gastroenterology 50(53): 1348-1351, 2003.
7. Sato K, Inomata M, Kakisako K, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S: Surgical technique influences bowel function after low anterior resection and sigmoid colectomy. Hepato-Gastroenterology 50(53): 1381-1384, 2003
8. Fujii K, Sonoda K, Izumi K, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S: T lymphocyte subsets and Th1/ Th2 balance after laparoscopy-assisted distalgastrectomy. Surg Endosc 17(9):1440-1444, 2003
9. Yasuda K, Shiraishi N, Inomata M, Fujii K, Sonoda K, Kitano S: Learning curve for laparoscopy-assisted distal gastrectomy. Digest Endosc 15(4): 280-283, 2003
10. Fujii K, Izumi K, Sonoda K, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S: Less impaired cell-mediated immune response in the murine peritoneal cavity after CO₂ pneumoperitoneum. Surg Today 33(11): 833-838, 2003
- 2、学会発表
1. Kitano S: Laparoscopic techniques. 5th International Gastric Cancer Congress. Lecture. 2003, 5. 6 Rome.
2. Kitano S: Current status of endoscopic surgery in Japan. 1st European Endoscopic Surgery Week. Oral Presentation. 2003, 6. 18. Glasgow.
3. 北野正剛: 内視鏡下手術時代の open surgery の教育: 腹腔鏡手術、開腹手術からみた外科教育. 第 58 回日本消化器外科学会総会. 特別企画. 2003. 7. 17 東京.
4. Kitano S: Oncological aspects of laparoscopic cancer surgery. University of California Visiting Professor. Visiting Professorship Lecture. 2003, 9. 18. Los Angeles.
5. 猪股雅史, 松井容子, 白下英史, 其田和也, 泉 公一, 藤井及三, 安田一弘, 白石憲男, 安達洋祐, 北野

正剛：大腸癌に対する腹腔鏡下手術の短期および長期成績。

第 58 回日本消化器外科学会総会。

2003. 7. 16-18. 東京. 一般演題。

6. 猪股雅史, 白石憲男, 北野正剛：早期大腸癌に対する内視鏡治療の指針と長期成績：Laparoscopist の立場より。

第 66 回日本消化器内視鏡学会総会。

2003. 10. 15-18. 大阪. ワークショップ。

7. 猪股雅史, 衛藤 剛, 石川浩一, 白石憲男, 北野正剛：大腸癌に対する腹腔鏡下手術の遠隔成績—RCT で何を明らかにすべきか?—。第 16 回日本内視鏡外科学会総会。2003. 12. 4-5. 岡山. シンポジウム。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

2003年9月8日

審査結果報告書

大腸がん外科グループ代表者
森谷 亘 皓 先生

Cc: データセンター長 福田 治彦 先生
PC307研究代表者 北野 正剛 先生

貴グループより2003年7月18日付で提出されましたプロトコールコンセプト

* JCOG PC307


「 進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の根治性に関する比較研究
実施計画書 」

について、PRCで検討された議事録、臨床試験審査委員会の予備審査意見に基づき作成された回答書（9月2日受理）及びJCOG運営委員会で本審査した結果、今後データセンターとの共同でフルプロトコール作成を行うプロトコール枠への採用が 承認 となりましたので、お知らせ致します。

尚、PRC議事録、予備審査意見、プライマリーレビューアーのまとめ、及び運営委員会での意見等を貴グループのフルプロトコール作成に十分反映させるようお願い致します。フルプロトコールは臨床試験審査委員会の審査対象になりますので、JCOG臨床試験審査委員会事務局へご提出下さい。

厚生労働省がん研究助成金指定研究4班(14指-1, 2, 3, 4)及び
厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」
等によるJCOG研究

JCOG運営委員会委員長 及びJCOG代表者

西崎長宏 

大腸がん外科研究グループ (Colorectal Cancer Study Group)

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」

「再発高危険群の大腸がんの術後補助療法に関する研究」主任研究者 森谷宣皓(H13)

「外科的手術手技の技術評価および標準化のための研究」分担研究者 赤須孝之(H13)

「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の根治性に関する比較研究」主任研究者 北野正剛 (H15)

厚生労働省がん研究助成金指定研究 4 (14 指- 4)

「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」主任研究者 福田治彦

JCOG XXXX

進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の根治性に関する比較研究

実施計画書 (Protocol Concept)

CRC Surg-LAP/OPEN

JCOG 大腸がん外科グループ代表者：森谷宣皓

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 2262)

FAX : 03-3542-3815

E-mail : ymeriya@ncc.go.jp

研究代表者：北野正剛

大分医科大学第1外科

〒879-5593 大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

TEL : 097-586-5843

FAX : 097-549-6039

E-mail : colonrct@oita-med.ac.jp

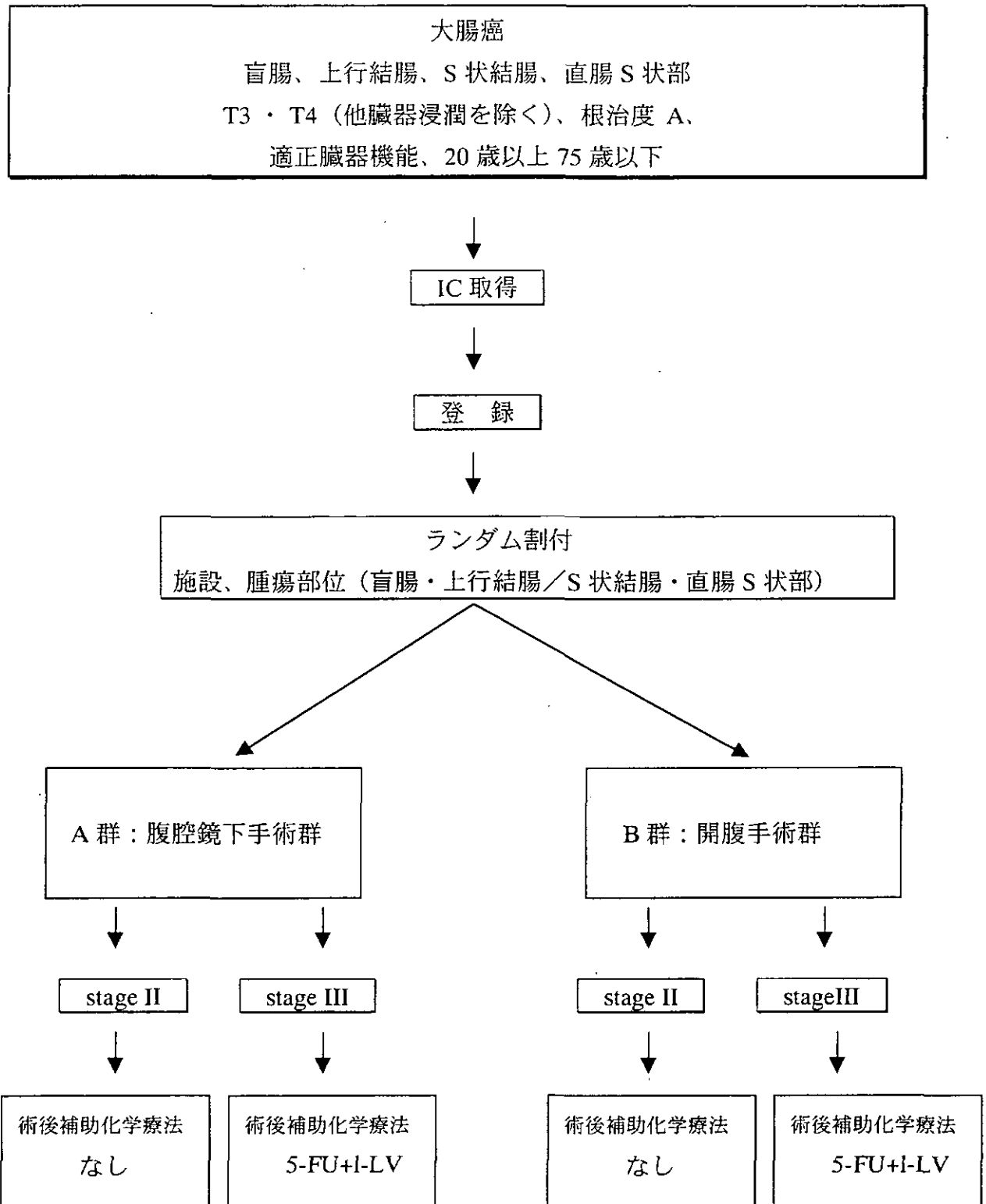
研究事務局：北野正剛、猪股雅史

大分医科大学第1外科

原案作成 (グループでの検討) : 2003 年 4 月 19 日

Protocol concept 提出 : 2003 年 7 月 18 日

0. シェーマ



1. 目的とエンドポイント

1.1. 目的

治癒切除可能な術前深達度 T3,T4（他臓器浸潤を除く）の大腸癌患者を対象として、腹腔鏡下手術を施行した患者の遠隔成績を、現在の国際的標準治療である開腹手術の遠隔成績を対照に比較評価（非劣性）する。

1.2. エンドポイント

主評価指標（Primary endpoint）

全生存期間 Overall survival (OS)

副評価指標（Secondary endpoint）

無病生存期間 Disease-free survival (DFS)、有害事象発生割合

2. 背景

本研究は、平成 15 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」として計画されたものである。

2.1. 対象疾患の背景

日本では、近年生活様式の西洋化により大腸癌罹患率が年々漸増している。1997 年度の大腸癌による死亡数は 49,739 人（全悪性新生物における 12.1%）、大腸癌の年間罹患数は 79,404 人（128.6 人/人口 10 万対）であった。2015 年のがん罹患患者数の推計では、大腸癌（結腸癌+直腸癌）患者は約 17 万人におよび、胃癌、肺癌を抜いて第 1 位となると予測されている。一方、欧米先進国においても大腸癌は肺癌についで癌による死因の第 2 位を占めており、世界的にみても大腸癌の予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。大腸癌の治療において主流となる治療法は外科手術であり、1994 年度の大腸癌全国登録によると TNM 分類（第 5 版、1997）の stage I および II、III の 5 年生存割合は、結腸癌で 93.4% および 84.5%、74.0%、直腸癌で 93.9% および 79.8%、64.7% である。予後不良の stage III 症例に対しては治療成績向上を目的として術後補助化学療法が行われている。また最近、腹腔鏡下手術の進歩に伴い、術後 Quality of Life(QOL)の障害の少ないこの術式の癌治療における根治性を評価することが注目されている。

2.2. 対象疾患に対する標準治療

現在わが国の結腸および直腸 S 状部癌の標準治療は以下の通りである。

開腹下に、原発巣の切除および D2 以上の所属リンパ節の郭清（中間リンパ

節を完全に郭清する)を行う。盲腸・上行結腸癌では surgical trunk に沿った郭清を行う。S 状結腸癌および直腸 S 状部癌では下腸間膜根リンパ節郭清を行う。

2.3. 腹腔鏡下大腸切除術の意義

2.3.1. 腹腔鏡下大腸切除術の歴史的変遷

1991 年 Jacobs らが世界ではじめて腹腔鏡下大腸切除術を報告した。本邦においては 1993 年に報告されて以来、内視鏡外科手術の手技の向上と器機の開発により、大腸癌に対する腹腔鏡下手術が普及し、外科治療の中に腹腔鏡下手術の占める割合はこの 10 年間で急速に増加してきた。腹腔鏡下手術は従来の開腹手術と比較し、低侵襲で整容性に優れている点で評価され、QOL を重視する現在の医療社会のニーズに合致し、低侵襲手術のカテゴリーを確立し今なお急速に増加している。導入初期には早期大腸癌のみを適応としていたが、現在では欧米と同様に本邦においても進行大腸癌にもその適応が拡大されつつある。また 2002 年 4 月よりわが国では腹腔鏡下手術の保険適応が大腸癌全体に拡大され、21 世紀の治療法として定着していくかに見える。しかし、本術式は遠隔成績から見た癌治療としての信頼性は未だ明確にされていないのが現状である。従って、進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術の遠隔成績を明らかにし根治性が保持されうることを確認し、本術式の妥当性を明らかにすることは不可欠な状況である。

腹腔鏡下大腸切除術の歴史的変遷

年	事項
1991	世界ではじめて腹腔鏡下大腸切除術を報告した (Jacobs M et al, Surg Laparosc Endosc)
1993	本邦における腹腔鏡下大腸切除術を報告した (渡辺ら、日消外会誌)
1995	大腸癌における port site metastasis 発生が報告された (Wexner et al, Br J Surg)
1996	早期大腸癌に対して腹腔鏡下手術が保険適応となる
1996	本邦での進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術を報告した

(Konishi et al, Surg Today)

2002

保険適応が大腸癌全体に拡大された

2.3.2. 開腹下手術との比較

大腸癌に対する腹腔鏡下手術は、現在の国際的標準術式と考えられている開腹手術と比較し、術後の疼痛が少なく、腸管蠕動の回復が早く、入院期間の短縮や早期社会復帰が可能など低侵襲で整容性に優れている点で国内外で評価されている。大腸癌における腹腔鏡下手術と開腹手術との遠隔成績を明らかにした無作為化比較試験の国内での報告はない。一方、国外では、米国 (NCI trial)、英国 (Classic trial)、オーストラリア、ドイツ、スペイン、ヨーロッパ (COLOR Trial) の研究グループが 1990 年代後半に大規模な比較試験を開始しているが、長期成績の結果を得るにはさらに 3-5 年を要する。これまでの報告によると、術後 2-3 年までの短期予後に関しては腹腔鏡下手術と開腹手術との間に差はないとされている。また、術後 5 年以上の長期予後に関して、最近、スペインのグループが無作為化比較試験の結果を報告している。対象症例は 219 例と少ないが、stage I、II では生存率に差はないが、リンパ節転移を認める stage III において、開腹手術よりむしろ腹腔鏡下手術の方が生存率が有意に高いとの結果であった (Lacy AM, Lancet, 2002)。

2.4. 本試験の意義

本研究では、腹腔鏡下手術と開腹手術との間で生存期間や無再発生存期間は同等、また有害事象発生率も同等であることを検証する。その結果、長期成績において同等であるならば、短期成績である整容性、入院期間の短縮、早期社会復帰が可能で腹腔鏡下手術が優れており、進行大腸癌患者においても腹腔鏡下手術の恩恵を受けることが可能になる。進行大腸癌が腹腔鏡下手術の適応になれば、全大腸癌患者の約 50-60% にその利益をもたらすことができる。また術後在院日数の短縮や医療費の削減になり、早期社会復帰は、医療経済の面からも社会に貢献できる。一方、欧米において大腸癌に対する腹腔鏡下手術および開腹手術の大規模なランダム化比較試験が行われているが、長期成績が報告された場合でもそのまま本邦に当てはめることは必ずしも妥当ではない。その理由として、欧米での大腸癌

の開腹手術の治療成績は日本の治療成績と比較し生存率が低い傾向が示されていることがあげられる。従って、わが国における進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術の妥当性を評価するためには、わが国におけるランダム化比較試験が必要である。

3. 症例選択基準

以下の適格基準をすべてみたし、除外基準のいずれも該当しない症例を登録適格例とする。

3.1. 適格基準

- 1) 大腸原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に腺癌と診断されている。
- 2) 内視鏡検査あるいは注腸造影検査にて、盲腸、上行結腸、S状結腸、直腸S状部に存在している。
- 3) 術前診断で遠隔転移がなく根治手術 (Cur A) が可能である。
- 4) 術前深達度が T3,T4 (他臓器浸潤を除く) と判断される。
- 5) 術前診断で腫瘍の大きさが 8 cm 以下である。
- 6) 大腸癌に対する手術および術後補助化学療法が可能な全身状態・臓器機能を有する。(登録前 14 日以内の最新の検査値)
 白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{l}$ 、血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{l}$
 GOT $\leq 100\text{ IU/L}$ 、GPT $\leq 100\text{ IU/L}$ 、総ビリルビン $\leq 2.0\text{ mg/dl}$
 クレアチニン $\leq 1.5\text{ mg/dl}$
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 8) 腸閉塞の合併がない。
- 9) 大腸癌に対する外科的治療の既往がない。
- 10) 腸管切除を伴う major surgery の既往がない。
- 11) 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。
- 12) 患者本人から文章で同意が得られている。

3.2. 除外基準

- 1) 重複癌 (同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌)。
- 2) 多発癌 (ただし局所治療により治癒と判断される粘膜内癌は含めない)。
- 3) 妊娠中・授乳中の女性。

- 4) 精神病または精神症状を合併しており、臨床試験への参加が困難と判断される患者。

4. 治療計画

4.1 プロトコール治療

4.1.1 手術

- 1) ランダム割付に従い下記の2群のいずれかの手術を行う。
- 2) D2以上のリンパ節郭清を行う。
- 3) 消化管再建法は規定しない。

A群（腹腔鏡下手術群）

腹腔鏡下および小開腹創からの操作によって、腸管の切除と再建、およびリンパ節郭清を行う。操作中に、出血や臓器損傷、あるいは高度の腹腔内の癒着などの理由によって、開腹手術へ移行せざるをえない場合、その旨を記録し、開腹手術を行う。「開腹手術への移行」との判断は、創長が10 cmを超えた場合とする。

B群（開腹手術群）

開腹下に腸管の切除と再建、およびリンパ節郭清を行う。

4.1.2. 化学療法

手術標本の病理組織学的診断によりリンパ節転移陽性（stage III）の場合、術後補助化学療法を行う。レジメンは stage III 大腸癌（Rbを除く）の術後補助化学療法の国際的標準治療である 5-FU+I-LV の6ヶ月間投与である。手術後9週間以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを8週1コースとして3コース行う。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
5FU	500 mg/m ²	bolus iv	day1, 8, 15, 22, 29, 36
I-LV	250 mg/m ²	2hr div	day1, 8, 15, 22, 29, 36

4.1.3.放射線療法

本研究では放射線療法は行わない。

4.2.プロトコール治療中止・終了基準

4.2.1.プロトコール治療終了の定義

上記内容の手術が終了した時点で治療終了とする。ただし、stage III 大腸癌

は補助化学療法が終了した時点の治療終了とする。

4.2.2. プロトコール治療中止基準

- 1) 術中所見にて、遠隔転移を認め根治手術 (Cur A) が不可能、あるいは他臓器浸潤を認めた場合
- 2) 手術中の予期せぬ緊急事態 (心筋梗塞、大出血、心停止など) により上記内容を完遂できない場合
- 3) stage III 大腸癌は補助化学療法施行時に、さらに以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。
 - (1) 原疾患の増悪 (転移、再発) が認められた場合
 - (2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - (3) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - (4) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - (5) プロトコール治療中の死亡
 - (6) その他、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などの不適格性が判明した場合など

4.3 後治療

プロトコール治療終了後、再発を認めるまでは抗癌剤治療は行わない。プロトコール治療中止後、および再発後の治療については規定しない。

5. 再発の判定方法と判定基準

本試験の評価項目である再発の有無は、登録施設にて、術後2年までは4ヵ月毎、3年目以降は6ヵ月毎の定期的な検査を行い判定する。

判定の方法とスケジュールは以下に示す。

- 1) 胸部レントゲン・腹部超音波検査または腹部 CT 検査：術後2年までは4ヵ月毎、3年目以降は6ヵ月毎。
- 2) 全大腸内視鏡検査：術後1年目に行う。
- 3) 腫瘍マーカー (CEA、CA19-9)：術後2年までは4ヵ月毎、3年目以降は6ヵ月毎。腫瘍マーカーの上昇は再発とは診断しない。腫瘍マーカー以外に癌の再発を示す所見がない場合は、画像診断などを適宜行い、適切に再発を診断する。

6. エンドポイントと統計学的考察

6.1. 主評価指標 (Primary endpoint)

全生存期間 Overall survival (OS)

6.2. 副評価指標 (Secondary endpoint)

無病生存期間 Disease-free survival (DFS)、有害事象発生割合

6.3. ランダム割付調整因子

登録施設および局在部位 (盲腸、上行結腸/S 状結腸、直腸 S 状部)

6.4. 症例数算定の根拠

開腹手術群での 5 年生存率を 75%と仮定し、腹腔鏡下手術群がこれと同等であると期待し、腹腔鏡下手術群が 5 年生存率で 7.5%以上下回らないことを検証する非劣性試験とする。登録 2 年、追跡 5 年、片側 α 5%、検出力 80%とすると 1 群 436 例、計 872 例が必要となる。

6.5. 中間解析

登録中 1 回と登録終了時に 1 回、計 2 回の中間解析を予定する。登録終了時の中間解析後、短期的評価指標に関する結果の公表を行う。研究継続が認められた場合、さらに 5 年間の追跡を行ってすべての評価指標に関する最終解析を行う。

7. 症例集積見込み

IC 取得率 50%として算出。参加施設における年間適格患者数の調査より、1 施設年間平均 18 症例の登録が見込まれ、予定参加施設全体では年間 378 症例の見込みであり検出力は 75%に相当する。

8. その他の特記事項

手術手技の Quality control として手術のリンパ節郭清時の写真判定および郭清リンパ節個数のモニターを行い中央判定する。

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）
分担研究報告書

進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の根治性に関する比較研究
「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の腫瘍学的な安全性の確認」に関する研究

分担研究者 森谷宜皓 国立がんセンター中央病院大腸外科、手術部長

研究要旨 当院では腹腔鏡手術の適応を徐々に拡大してきたため、治療成績には bias が伴うが、大腸癌に対する腹腔鏡手術の治療成績は開腹手術と遜色がなく、制限はあるものの腹腔鏡下手術の進行癌への適応拡大は可能であると考えられる。大腸癌に対する腹腔鏡手術が普及してきた現在、進行大腸癌に対する腹腔鏡手術の安全性を確認するためには、多施設共同の無作為化比較試験で開腹手術と治療成績を比較検討する必要がある。

A. 研究目的

本研究では、進行大腸癌に対する開腹下手術と腹腔鏡下手術との遠隔成績を明らかにするために、多施設共同の無作為化比較試験を計画している。本年度は、無作為化比較試験を行うための基礎的データとして、当院で2003年12月までに施行した大腸癌に対する腹腔鏡手術症例の治療成績を検討した。

B. 研究方法

国立がんセンター中央病院にて、2003年12月までに施行した大腸癌に対する腹腔鏡手術症例271例の治療成績を臨床病理学的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では、臨床内容に関しては、治療法の内容や意義、予想される合併症などを患者に十分に説明した上で実施についてのインフォームドコンセントを得ている。また、患者情報の管理を徹底するなど、倫理面に十分に配慮し研究を遂行している。

C. 研究結果

(1) 臨床病理学的成績

腫瘍占居部位は C:34 例、A:37 例、T:35

例、D:19 例、S:110 例、Rs:23 例、Ra:7 例、Rb:6 例であった。術式は結腸癌に対しては、結腸楔状切除術 3 例、結腸部分切除術 72 例、回盲部切除術 38 例、右半結腸切除術 35 例、横行結腸切除術 2 例、下行結腸切除術 8 例、S 状結腸切除術 69 例、左半結腸切除術 3 例であった。一方、直腸癌に対しては、高位前方切除術 21 例、低位前方切除術 14 例（経肛門手縫い吻合 2 例、diverting ileostomy 造設 6 例、transverse-coloplasty pouch 造設 2 例）であった。リンパ節郭清は D0:37 例、D1:120 例、D2:91 例、D3:22 例であった。

また男女比は 161:110、平均年齢は C 群 60.7 歳であった。平均手術時間は結腸癌では 194 分、直腸癌では 259 分、平均出血量は結腸癌では 57ml、直腸癌では 75ml であった。

病理組織学的には stage 0:60 例、I:164 例、II:6 例、IIIa:25 例、IIIb:6 例、IV:10 例であった。

術中の開腹手術への conversion 症例は 17 例であった。開腹移行の原因は術中所見による腹腔鏡手術適応外との判断 11 例（早期癌でリンパ節転移陰性症例を適応としていた時期の術中リンパ