

200400488A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北野 正剛

平成17 (2005) 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) JCOG0404プロトコール

患者説明文書

II. 分担研究報告

1. 森谷宜皓…………… 8

国立がんセンター中央病院大腸外科

2. 小西文雄……………103

自治医科大学大宮医療センター外科

3. 杉原健一……………105

東京医科歯科大学消化機能再建学

4. 渡辺昌彦……………108

北里大学医学部外科

5. 斎藤典男……………110

国立がんセンター東病院骨盤外科

6. 正木忠彦……………113

杏林大学医学部消化器一般外科

7. 白水和雄……………115

久留米大学医学部外科

8. 工藤進英……………117

昭和大学横浜市北部病院消化器センター

9. 谷川允彦……………120

大阪医科大学一般・消化器外科

10. 炭山嘉伸……………124

東邦大学医学部附属大橋病院外科学第三講座

| | |
|-------------------------|-----|
| 1 1. 長谷川博俊 | 126 |
| 慶應義塾大学医学部外科 | |
| 1 2. 宮島伸宜 | 130 |
| 帝京大学医学部附属溝口病院外科 | |
| 1 3. 福永正氣 | 132 |
| 順天堂大学附属浦安病院外科 | |
| 1 4. 山田英夫 | 136 |
| 東邦大学医学部附属佐倉病院内視鏡治療センター | |
| 1 5. 岡島正純 | 139 |
| 広島大学大学院先進医療開発科学講座外科学 | |
| 1 6. 山口茂樹 | 142 |
| 静岡がんセンター大腸外科 | |
| 1 7. 宗像康博 | 143 |
| 長野市民病院外科 | |
| 1 8. 門田守人 | 152 |
| 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学 | |
| 1 9. 東野正幸 | 155 |
| 大阪市立総合医療センター消化器外科 | |
| 2 0. 沢田寿仁 | 159 |
| 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 | 161 |
| Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 | 165 |

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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

低侵襲手術として近年、急速に普及を遂げたきた腹腔鏡下手術が進行大腸がん治療の標準術式として妥当であるか評価することを目的とする。研究の遂行に当たっては、日本臨床腫瘍グループ（JCOG）に参加し進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術とのランダム化比較試験にて遠隔成績を比較する。本年度は3年計画の2年目であり、以下の6つの大きな研究成果を得た。（1）本臨床試験プロトコールの完成と JCOG 臨床試験審査委員会における承認取得、（2）患者によりわかりやすい説明を提供するための患者説明用の文書に加えビデオ・DVD の作成完了、（3）本臨床試験の開始（JCOG 0404 として 2004 年 11 月スタート）、（4）参加全施設における IRB 承認完了、（5）手術手技の Quality control/Quality assurance のため手術写真による中央判定委員会の設置と手術担当責任医の認定および Satisficate の発行、（6）手術手技の施設間の相互 check として班会議でのビデオ閲覧を施行。特に（2）と（5）は本臨床研究にて JCOG で初めて採用した特色ある成果である。本臨床研究は、JCOG データセンターと連携し、臨床試験の倫理、特に患者のプライバシーを遵守しながらすすめており、2005 年 3 月 31 日現在（登録開始 5 カ月目）、参加 24 施設中全施設で IRB 承認が得られ、総登録症例数は 50 例（開腹手術 25 例・腹腔鏡下手術 25 例）であり、計画通り順調に進捗している。

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
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
長谷川博俊・慶應義塾大学外科・助手
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・助教授
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
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
東野正幸・大阪市立総合医療センター消化器外科・副院長
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、昨年度に引き続き、進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術との遠隔成績をランダム化比較試験を行いその有用性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

- 1, 昨年度作成し承認されたプロトコールコンセプトに基づき、プロトコールを完成させランダム化比較試験の実施を行う。
- 2, 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の工夫を行う。
- 3, 臨床試験の Quality Control / Quality Assurance を高める対

策を行う。

C. 研究結果

本年度は進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術との根治性に関するランダム化比較試験の3年計画の2年目であり、以下の6つの大きな研究成果を得た。

(1) 本臨床試験プロトコールの完成と JCOG 臨床試験審査委員会における承認取得し、JCOG 0404 として 2004 年 10 月に臨床試験スタートとなる、

(2) 患者によりわかりやすい説明を提供し症例集積性を高めるため、患者説明用の文書に加えビデオ・DVD によるメディアを作成し参加研究者に配布、(3) 臨床記録用紙 (CRF) の作成、(4) 手術手技の Quality control / Quality assurance のため手術写真による中央判定委員会の設置、(5) 手術担当責任医の規定と認定者への Satisficcate の発行、(6) 参加全施設における IRB 承認完了、

(7) 手術手技の施設間の相互 check として班会議でのビデオ閲覧を施行、などが主な今年度の成果として挙げられる。

また作成したプロトコールの概要を以下に示す。

(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 Over-all 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：24 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。

(d) 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3年、追跡5年、片側 α 5%、検出力80%とすると1群409例、計818例の登録を目標とする。

本臨床研究は、JCOG データセンターと連携し、臨床試験の倫理、特に患者のプライバシーを遵守しながらすすめており、2005年3月31日現在（登録開始5カ月目）、参加24施設中全施設でIRB承認が得られ、総登録症例数は50例（開腹手術25例・腹腔鏡下手術25例）であり、計画通り順調に進捗している。

D. 考察

近年、大腸がんに対する腹腔鏡下手術は、低侵襲手術として急速に普及を遂げてきたが、進行がんを対象とした腹腔鏡下手術の遠隔成績は未だ十分明らかにされていない。外科治療の中で、これまで標準的と考えられている開腹手術と比較して腹腔鏡下手術が妥当かどうかを明らかにするためにわが国における大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術とのランダム化比較試験が必要である。本臨床研究は国内ではじめて実施される腹腔鏡下手術に関する多施設共同RCTである。海外のRCTにない本臨床研究の特色を示すと、対象を進行大腸がん（T3/T4）に限定、根治

性に影響しうるリンパ節郭清度をD3と規定、患者によりわかりやすい説明を提供し症例集積性を高めるための患者説明用ビデオ・DVDを作成、手術手技のQuality control / Quality assuranceのため手術写真による中央判定委員会の設置、手術担当責任医の規定とその認定者へのSatisficateの発行、手術手技の施設間の相互checkとして班会議でのビデオ閲覧を施行、などを規定している。その中で特にQC/QAのため手術写真による中央判定委員会の設置、手術担当責任医の規定とその認定者へのSatisficateの発行はJCOGで初めて採用した本臨床研究の工夫である。海外の臨床試験において腹腔鏡下手術の開腹手術への移行率が10-20%と高率であることに対する本臨床試験の信頼性向上への対策としても有用と考えられる。また本臨床試験遂行に当たって、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、データセンターと協力して症例の登録、データの管理、解析、倫理面への配慮などを進めている点も本臨床研究の施行に重要と考えられる。2004年10月から症例登録が開始となり、2005年3月31日現在（登録開始6カ月）、参加24施設中全施設でIRB承認が得られており、総登録症例数は50例（開腹手術25例・腹腔鏡下手術25例）であり、計画通り順調に進捗している。これも前述の本臨床研究で初めて採用した患者説明用メディアや手術担当責

任医の認定などが有用であると考えている。こ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る。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、さらに手術手技の Quality control / Quality assurance のため手術写真による中央判定委員会の設置、手術担当責任医の規定など、本臨床研究の遂行に有用と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirabayashi Y, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S: Port-site metastasis after CO₂ pneumoperitoneum: role of adhesion molecules and prevention with anti-adhesion molecule. Surg Endosc 18(7): 1113-1117, 2004

2. Takeuchi H, Inomata M, Fujii K, Ishibashi S, Shiraishi N, Kitano S: Increased peritoneal dissemination after laparotomy vs pneumoperitoneum in a mouse cecal cancer model. Surg Endosc 18(11): 1795-1799, 2004

3. 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

4. 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

5. Kitano S, Shiraishi N: Current status of laparoscopic gastrectomy for cancer in Japan. Surg Endosc 18(2): 182-185, 2004

6. 白石憲男, 北野正剛: 癌治療と宿主反応からみた内視鏡外科. Therapeutic Research 25(8): 9-13, 2004

7. 太田正之, 佐々木淳, 岩下幸雄, 森井雄治, 柴田浩平, 松本敏文, 北野正剛: 大腸癌肝転移に対する腹腔鏡下肝切除術. 外科 66(13): 1645-1649, 2004

8. 猪股雅史, 太田正之, 白石憲男, 北野正剛: 内視鏡下手術の方法と限界: 癌治療における内視鏡外科の動向. 癌の臨床 臨時増刊号 50(12): 951-959, 2004

9. Izumi K, Ishikawa K, Shiroshita H, Matsui Y, Shiraishi N, Kitano S: Morphological changes in hepatic vascular endothelium after carbon

dioxide pneumoperitoneum in a murine model. Surg Endosc (in press), 2005

10. Izumi K, Ishikawa K, Tojigamori M, Matsui Y, Shiraishi N, Kitano S: Liver metastasis and ICAM-1 mRNA expression in the liver after carbon dioxide pneumoperitoneum in a murine model. Surg Endosc (in press), 2005

11. Ishikawa K, Arita T, Shimoda K, Hagino Y, Shiraishi N, Kitano S: Usefulness of transanal endoscopic surgery (TES) for carcinoid tumor in the upper and middle rectum. Surg Endosc (in press), 2005

12. Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Inomata M, Kitano S: Risk factors for early extrahepatic metastasis in patients with liver metastasis from colorectal carcinoma. Hepato-Gastroenterology (in press), 2005

13. Kitano S, Kitajima M, Konishi F, Kondo H, Satomi S, Shimizu N, and the Japanese Laparoscopic Surgery Study Group: A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. Surg Endosc (in press), 2005

14. Kitano S, Shiraishi N: Minimally invasive surgery for gastric tumors. Guest Editors: Nilesh A. Patel, MD, Roberti Bergamaschi, MD: Surgical Clinics of North America 85(1):151-164, Elsevier Inc.,

Philadelphia, 2005(分担執筆)

2、学会発表

1. Kitano S: Current status on laparoscopic surgery for gastric malignancies. 9th World Congress of Endoscopic Surgery Main Lecture 2004, 2.5 Cancun

2. 北野正剛: 内視鏡外科の最近の進歩. 第19回高度先進医療研究会総会基調講演 2004, 3.19 東京

3. Kitano S: A prospective randomized study comparing open vs. laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer. SAGES 2004 Scientific Session & Panel Discussion / Discussant 2004, 4.3 Denver

4. 北野正剛: Advances in the laparoscopic management of gastrointestinal cancer. 第104回日本外科学会定期学術集会 講演 2004, 4.7 大阪

5. Kitano S: Robotic surgery: future of endolaparoscopic surgery? 7th Asia Pacific Congress of ELSA Panel Discussion/Panelist 2004, 9.27 Bali

6. Kitano S: Recent advances in minimally invasive surgery for gastric diseases. 7th Asia Pacific Congress of ELSA Plenary Lecture 2004, 9.29 Bali

7. Kitano S: Laparoscopic colorectal surgery in Japan. Advanced Workshop on Laparoscopic Surgery in Oncology

Invited Lecture 2004, 10. 7 Singapore

8. Kitano S: Current activities of
different laparoscopic surgery
study groups in Japan. Korean
Gastric Cancer Association
Laparoscopic Gastrointestinal
Surgery Study Group 1st Scientific
Conference Invited Lecture

2005, 3. 26 Seoul

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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」(H15)

「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)

厚生労働省がん助成金指定研究 4(14 指-4) 主任研究者:福田治彦(国立がんセンター)

「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」

JCOG 0404

進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に

関するランダム化比較試験実施計画書

CRC Surg-LAP/OPEN

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

北野正剛

大分大学医学部第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@med.oita-u.ac.jp

研究事務局

猪股雅史

大分大学医学部第1外科

〒879-5593 大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

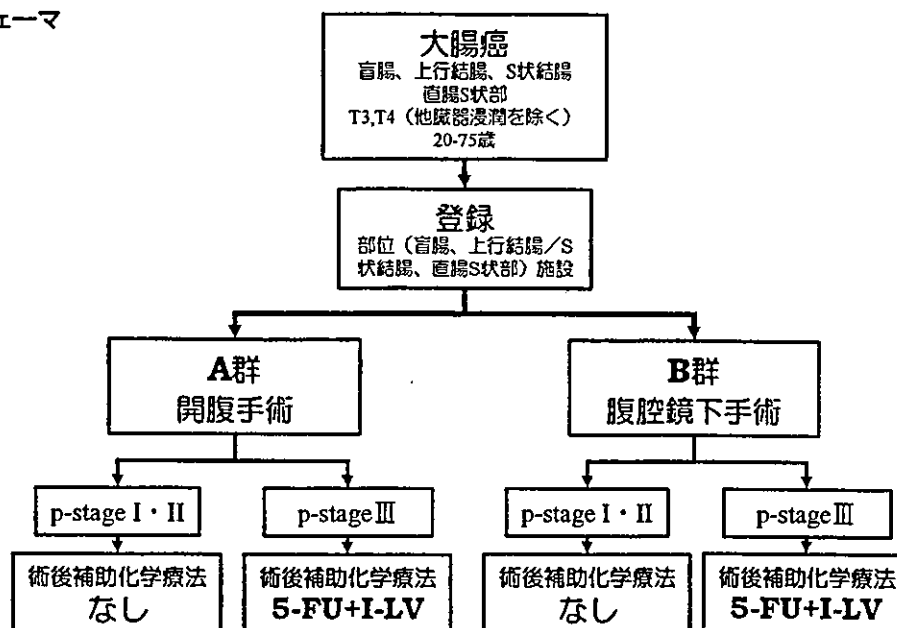
TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail:inomata@med.oita-u.ac.jp

| | |
|-----------|------------|
| コンセプト承認 | 2003年9月6日 |
| 一次審査提出: | 2004年5月6日 |
| 二次審査提出: | 2004年8月4日 |
| プロトコール承認: | 2004年9月17日 |

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 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。Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は無再発生存期間、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合とする。

0.3. 対象

- 1) 組織学的に大腸癌と診断されている。
- 2) 腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、S状結腸(S)、直腸S状部(Rs)のいずれかである。
- 3) 術前画像診断にて以下のすべてを満たす。
 - i) T3、T4(TNM 分類) ただし、他臓器浸潤 si、(大腸癌取扱い規約)を除く
 - ii) N0-2(TNM 分類)
 - iii) M0(TNM 分類)
- 4) 内視鏡検査および術前画像検査を用いた総合診断にて、多発病変を認めない。
- 5) 腫瘍の最大径が 8cm 以下である。
- 6) 20 歳以上 75 歳以下。
- 7) 術前の下剤を用いた腸管洗浄が不十分になると判断される腸閉塞が無い。
- 8) 腸管(胃を含む)切除を伴う手術の既往がない。
- 9) 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。
- 10) 主要臓器機能が保たれている。
- 11) 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。

0.4. 治療

A群:開腹手術による大腸切除術を行う。

B群:腹腔鏡下での大腸切除術を行う。

両群とも術後病理所見にて p-StageIII(TNM 分類)と判断された場合には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(6週投与、2週休薬)として計3コース行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:818例。登録期間:3年。追跡期間:登録終了後5年。総研究期間:8年

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局 (表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター (16.10)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 (16.9.)

目次

| | |
|--|----|
| 0. 概要 | 2 |
| 0.1. シェーマ | 2 |
| 0.2. 目的 | 2 |
| 0.3. 対象 | 2 |
| 0.4. 治療 | 2 |
| 0.5. 予定登録数と研究期間 | 2 |
| 0.6. 問い合わせ先 | 3 |
| 1. 目的 | 7 |
| 2. 背景と試験計画の根拠 | 8 |
| 2.1. 対象 | 8 |
| 2.2. 対象に対する標準治療 | 9 |
| 2.3. 治療計画設定の根拠 | 10 |
| 2.4. 試験デザイン | 15 |
| 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 | 17 |
| 2.6. 本試験の意義 | 17 |
| 2.7. 手術手技の品質管理 | 17 |
| 2.8. 附随研究 | 17 |
| 3. 本試験で用いる規準・定義 | 18 |
| 3.1. 解剖学的事項 | 18 |
| 3.2. 病期分類規準 | 19 |
| 3.3. 病理組織学的分類 | 21 |
| 4. 患者選択規準 | 22 |
| 4.1. 適格規準(組み入れ規準) | 22 |
| 4.2. 除外規準 | 22 |
| 5. 登録・割付 | 23 |
| 5.1. 登録の手順 | 23 |
| 5.2. ランダム割付と割付調整因子 | 23 |
| 6. 治療計画と治療変更規準 | 24 |
| 6.1. プロトコール治療 | 24 |
| 6.2. 手術療法 | 24 |
| 6.3. 術後補助化学療法 | 32 |
| 6.4. プロトコール治療中止・完了規準 | 35 |
| 6.5. 併用療法・支持療法 | 36 |
| 6.6. 後治療 | 36 |
| 7. 薬剤情報と予期される有害反応 | 37 |
| 7.1. 薬剤情報 | 37 |
| 7.2. FLUOROURACIL (5-FU): フルオロウラシル | 37 |
| 7.3. LEVOFOLINATE CALCIUM (I-LV): レボホリナートカルシウム | 38 |
| 7.4. 予期される有害反応 | 42 |
| 7.5. 有害事象/有害反応の評価 | 43 |
| 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール | 44 |

| | | |
|-------|--|----|
| 8.1. | 登録前評価項目 | 44 |
| 8.2. | 術中・術後の評価項目(全登録例) | 44 |
| 8.3. | 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 |
| 8.4. | スタディカレンダー..... | 47 |
| 9. | データ収集..... | 48 |
| 9.1. | 記録用紙の種類と提出期限 | 48 |
| 9.2. | 記録用紙の送付方法 | 48 |
| 10. | 有害事象の報告 | 49 |
| 10.1. | 報告義務のある有害事象 | 49 |
| 10.2. | 施設研究責任者の報告義務と報告手順 | 49 |
| 10.3. | 研究代表者/研究事務局の責務..... | 50 |
| 10.4. | 効果・安全性評価委員会での検討 | 50 |
| 11. | 効果判定とエンドポイントの定義..... | 51 |
| 11.1. | 再発および再発日の定義..... | 51 |
| 11.2. | 解析対象集団の定義 | 51 |
| 11.3. | エンドポイントの定義 | 51 |
| 12. | 統計的事項 | 55 |
| 12.1. | 主たる解析と判断規準 | 55 |
| 12.2. | 予定登録数・登録期間・追跡期間 | 55 |
| 12.3. | 中間解析と試験の早期中止 | 56 |
| 12.4. | SECONDARY ENDPOINTS の解析 | 57 |
| 12.5. | 最終解析 | 58 |
| 13. | 倫理的事項 | 59 |
| 13.1. | 患者の保護 | 59 |
| 13.2. | インフォームドコンセント | 59 |
| 13.3. | プライバシーの保護と患者識別 | 60 |
| 13.4. | プロトコルの遵守 | 60 |
| 13.5. | 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認..... | 60 |
| 13.6. | プロトコルの内容変更について | 60 |
| 14. | モニタリングと監査..... | 62 |
| 14.1. | 定期モニタリング | 62 |
| 14.2. | 施設訪問監査..... | 63 |
| 15. | 特記事項..... | 64 |
| 15.1. | 手術の妥当性に関する中央判定 | 64 |
| 15.2. | 再発の中央判定 | 64 |
| 15.3. | ビデオによる手術術式の検討..... | 64 |
| 16. | 研究組織..... | 65 |
| 16.1. | JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ) | 65 |
| 16.2. | 指定研究以外の研究班 | 65 |
| 16.3. | JCOG 代表者 | 65 |
| 16.4. | 研究グループとグループ代表者 | 65 |
| 16.5. | 研究代表者 | 65 |
| 16.6. | 研究事務局 | 66 |

| | | |
|--------|------------------------|----|
| 16.7. | 参加施設 | 67 |
| 16.8. | 手術担当責任医 | 68 |
| 16.9. | JCOG 臨床試験審査委員会 | 69 |
| 16.10. | JCOG 効果・安全性評価委員会 | 69 |
| 16.11. | データセンター | 70 |
| 16.12. | プロトコール作成 | 70 |
| 17. | 研究結果の発表 | 71 |
| 18. | 参考文献 | 72 |
| 19. | 付表 APPENDIX | 74 |

【一次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ CRFドラフト
- ・ 手術担当責任医

【二次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 手術担当責任医

【二次審査承認後、施設への配布時に添付する資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ ヘルシンキ宣言 (日本医師会和訳)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (CTCAE ver3.0 日本語訳 JCOG 版)
- ・ 手術担当責任医

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。

Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は無再発生存期間、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合とする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

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⁽¹⁾。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。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

本試験の対象は、深達度 T3、T4(他臓器浸潤は除く)で、主占居部位が盲腸、上行結腸、S 状結腸の直腸 S 状部の進行大腸癌である。

大腸癌は深達度によって T1~T4 に分類され、深達度に関わらず遠隔転移が無く根治切除可能な場合には開腹手術が標準治療として行われている。しかし、T1、T2 に対して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と期待されている腹腔鏡下手術が一般的に行われつつある。これまでの腹腔鏡下手術の全国アンケート⁽²⁾による中期成績(6-125 ヶ月、中央値 32 ヶ月)の結果では、生存に関して開腹手術と差が無く、安全性に関しても術中、術後合併症の頻度は低いとの結果であった。それに対して、T3、T4 の進行大腸癌についても腹腔鏡下手術が行われつつあり、日本内視鏡外科学会第 6 回全国アンケート調査結果(2002 年)によると、腹腔鏡下手術が行われた大腸癌の内、45.7%が進行大腸癌を対象としていた。しかし、T3、T4 大腸癌に対する腹腔鏡下手術が、開腹手術に比べて有効性・安全性で劣っていないことを検証したランダム化比較試験は行われていない。そのため、本試験では T3、T4 の大腸癌を対象とすることとした。

主占居部位の選択根拠

腹腔鏡下手術では、腫瘍の主占居部位が横行結腸および下行結腸の場合、中結腸動脈根部の処理が技術的に難しい。また、中・下部直腸の場合も腹腔鏡下手術で技術的に切除が難しい。そのため、主占居部位が盲腸、上行結腸、S 状結腸、直腸 S 状部である場合を本試験の対象とした。

腫瘍径を 8cm 以下とした理由

腹腔鏡下手術における最大の利点の一つは皮膚切開の創長が短いことであり、創長が 8cm 以下であれば腹腔鏡下手術の利点が保てると考えられた。腹腔鏡下手術では、腫瘍を小開腹創から取り出す必要があり、取り出せる腫瘍径と創長は同じ長さとなる。そのため、腫瘍径が 8cm 以下の場合のみを本試験の対象とした。

その他

腹膜転移、血行性転移(肝、肺、骨)などがある場合には、根治切除の対象とならないため本試験の対象とはしない。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

本研究の対象となる結腸癌・直腸癌では、腫瘍からの慢性的な出血による貧血が約 3%、腫瘍による腸閉塞が約 2~3%に発生することがある。

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、腹膜転移、遠隔リンパ節転移などがある。局所再発には、吻合部再発がある。大腸癌研究会(1986 年)の集計によると再発の頻度は、治癒切除症例の中で肝転移が 4.2%、肺転移が 0.8%、腹膜転移が 0.7%、遠隔リンパ節転移が 0.6%、吻合部再発は 0.2%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、壁深達度などである⁽⁶⁾。ただし、これらの予後因子は術後病理診断によるものである。本試験の対象となる大腸癌においては、リンパ節転移や壁深達度などの術前診断の正診割合が低いいため、術前診断での予後因子の判断は難しい。

2.2. 対象に対する標準治療

根治切除可能な大腸癌に対しては、最初に「外科治療」を行うのが標準的治療である。更に、術後病理診断にてリンパ節転移が陽性であった場合には「術後補助化学療法」が追加される。以下に標準治療としての「外科治療」および「術後補助化学療法」について述べる。

2.2.1. 対象疾患に対する標準外科治療

根治切除可能な進行大腸癌に対する標準治療は、リンパ節郭清を伴う大腸切除術である。

リンパ節郭清は、郭清の範囲によって D2 郭清 (2 群リンパ節まで郭清) と D3 郭清 (3 群リンパ節まで郭清) がある。D2 郭清と D3 郭清との比較試験は存在しないが、我が国では T3、T4 症例に対しては D3 郭清が標準治療として施行されてきた。

2.2.2. 対象疾患に対する標準的補助療法

1) 欧米での標準的補助化学療法

欧米は、Stage III 以上に対しては術後補助化学療法を行うのが標準である。以下に術後補助化学療法が標準治療となった経緯及び、直腸癌では標準的に行われる術後補助放射線療法が結腸癌に対しては行われぬ根拠について述べる。

術後補助化学療法のエビデンス

欧米においては、1980 年代後半までの比較試験では、5FU による術後補助療法と手術単独を比較しても 5 年生存割合を 2.3-5.7% 上昇させるのみで明らかな有用性は得られなかった。しかし、1980 年代後半から 1990 年代において、NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) を中心とした Intergroup study⁽¹⁸⁻²⁴⁾、NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)⁽²⁵⁻²⁹⁾、IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer)-01⁽³⁰⁾ などの成績から、結腸癌 Stage III での術後補助療法の手術単独群に対する有用性が示された。以下にその詳細を示す。

1990 年に報告された Intergroup-0035^(18,19) では 5FU+Levamisole (LEV) 群が手術単独群に比べ DFS および OS において優れていた。この結果をもとに 1990 年 NIH consensus conference において Stage III 結腸癌においては術後 5FU+LEV 療法が標準治療であり以後の比較試験の control arm とされた⁽³¹⁾。NSABP C01 では Stage II、III 結腸癌を対象に、5FU+semustine+vincristine (MOF) 療法が手術単独群より DFS および OS ともに優れていた⁽²⁵⁾。これらの結果から、米国においては 1990 年代前半にはもはや手術単独群は Stage III において標準療法とはなりえないと判断され、その頃行われていた 4 つの 5FU+Leucovorin (LV) と手術単独群との比較試験は中止とされた。中止された 3 つの比較試験が解析され 3 年無病生存割合において手術単独群 61% に対して 5FU+LV 群 72%、3 年生存割合において手術単独群 78% に対して 5FU+LV 群 83% と、5FU+LV 群が優れている結果が報告された (IMPACT-01)。

術後補助放射線療法のエビデンス

結腸癌における術後補助放射線療法の意義については、あまり検討されておらず明らかではない。これは結腸癌の局所再発が 3% 程度と頻度が少なく、むしろ肝臓などの腹部臓器への転移が多いこと、また骨盤外での局所再発であるため直腸癌のような再発に伴う癌性疼痛の出現頻度が少ないからである。マサチューセッツ総合病院の retrospective な検討では⁽³²⁾、手術単独の historical control と比較して、T4 症例や T4 で穿孔を有していた症例、あるいは肉眼的に遺残がみられた症例に対しては、術後放射線療法により局所再発率および 5 年生存割合が改善したが、T3 症例では手術単独への上乗せ効果はなかった。さらに、Mayo Clinic と NCCTG による intergroup study (INT0130) により、T4 または T3N1-2 結腸癌を対象に 5FU+LEV±RT の比較試験がおこなわれたが、400 例の予定症例数に対し症例集積が悪かったため 222 例で登録中止となった⁽³³⁾。同試験では、局所再発率に関しては明らかにされておらず、また両者とも生存期間に関しては同等であった。以上より、現時点では、結腸癌に対する補助療法において放射線治療の上乗せ効果は明らかではない。一方、直腸癌に対しては、主に腹膜反転部より肛側すなわち下部直腸癌に対して放射線治療主体の補助療法が行われているが、本試験では腹膜反転部より口側の大腸癌、

すなわち側方郭清を必要としない結腸・直腸癌を対象としているため、放射線治療主体の補助療法は不要である。

2) 日本での標準的補助化学療法

本邦では 1970 年代より結腸癌と直腸癌を対象とし、手術単独を対照群とする術後補助化学療法の比較試験が行われてきたが、結腸癌では術後補助化学療法の有用性を示した試験は皆無であり、手術単独を標準的治療とする考え方が主流であった。一方、直腸癌のなかでも p-stageⅢに対しては複数の試験で術後補助化学療法群の有用性が示されている。

梶谷班⁽³⁴⁾および大腸癌手術の補助化学療法研究会(腸化研)⁽³⁵⁾において手術単独群に比較して補助化学療法群が手術単独群よりも5年生存割合において優れていた。梶谷班ではDukes Cにおいて補助化学療法群の8年生存割合が52.3%に対して手術単独群で40%、腸化研では補助化学療法群の5年生存割合75%に対して手術単独群61%といずれも統計学的に有意であった。がん集学的治療研究財団の特定研究7(集学・特7)の研究⁽³⁶⁾においても、直腸癌の無再発生存率(DFS)が補助化学療法(UFT)群で66%に対して手術単独群57%と有意に補助化学療法群が良好であった。また、東海大腸癌補助化学療法研究会(TAC-CR)⁽³⁷⁾ではUFT単独投与群の5年無再発生存割合が75.7%に対して手術単独群が60.1%と、UFT単独投与群で優っていた。

上記の比較試験の結果からは、直腸癌、特に p-stageⅢに対しては、術後補助化学療法が有用であるとの結果が示されている。しかし、これまでの国内臨床試験では、試験デザイン・管理運営が不十分であること、転移/再発例では有効性が認められていない少量投与方法が採用されていたこと、多施設少数症例登録であり施設間差が大きいことなどから、術後補助化学療法群が手術単独群と比較して明確に有用であるという結果は得られていないと判断するのが妥当である。

術後補助化学療法の有用性に関して決着をつける目的で1996年より開始されたNSAS CC-01⁽³⁸⁾では、p-stageⅢの直腸癌を対象として手術単独群と経口UFT単独群との比較試験が行われている。その結果、手術単独群の3年生存割合81%に対して、UFT単独群の3年生存割合は91%と、有意にUFT単独群が上回っており、本邦においてもp-StageⅢに対しては術後補助化学療法を行うのが標準治療であると考えられる。ただし、本試験は直腸癌での結果であり、本試験の対象である結腸癌にはそのまま挿はできないと考えられる。また、本邦においては、術後補助放射線療法は行われていない。

以上のように、本邦においては、p-StageⅢに対する術後補助化学療法の有用性を示す明らかなエビデンスは得られていない。しかし、欧米ではp-StageⅢに対しては術後補助化学療法を行うのが標準治療であり、本試験においても術後病理診断において、p-StageⅢであった場合には、標準治療として術後補助化学療法を行う事とする。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 腹腔鏡下手術の定義

「腹腔鏡下手術」とは気腹(腹腔内に二酸化炭素を送り込んで膨らまし、手術操作を行うための空間を作る)を行い、開腹は行わずに腹腔鏡および操作用の鉗子を腹腔内に挿入して手術操作を行う手術である。開腹手術と異なる点は、大腸癌手術に伴う各種の手術操作を開腹下で行う代わりに腹腔内で行い、腸管切除、リンパ節郭清、腸管吻合などについては、開腹手術と腹腔鏡下手術でほぼ同質の手術が行われる。ただし、組織の把持の仕方(手または鉗子)や切離の方法(電気メスあるいは超音波凝固切開装置)、吻合法(腹腔内あるいは腹腔外)などアプローチの方法や細かい手技では異なる。

大腸癌手術で行われる各種の手術操作とその順序について以下に示す。

大腸癌手術における手術操作

大腸癌の手術では以下の順で手術操作が行われる。(詳細については「6.2.手術療法」を参照)

4)と5)は順不同、8)は腹腔内の手術の場合3)-7)の間、体表の手術の場合7)の後に行われる。

1) 「開腹」(開腹手術のみ): 腹部の皮膚・筋肉および腹膜を切開する。

腹腔鏡下手術では、腹腔鏡、各種鉗子などの挿入を行う孔(port)の作成および気腹がこれに相当する。

2) 「腹腔内の検索」: 腹膜・肝などへの癌の転移を検索する。

3) 「腸管の授動」: 腸管の切除・リンパ節郭清などを行いやすくするために、周囲の癒着などの剥離を行う。