

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

臨床病期IIIの下部直腸がんに対する側方リンパ節郭清術の
意義に関するランダム化比較試験に関する研究

(H17-がん臨床-011)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 藤田 伸

平成18（2006）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

藤田 伸 ---- 1

II. 分担研究報告

1. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

赤須孝之 ---- 4

2. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

平井 孝 ---- 6

3. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

大植雅之 ---- 8

4. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

山口茂樹 ---- 9

5. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

佐藤敏彦 ---- 11

6. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

齋藤典男 ---- 13

7. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

藤井正一 ---- 18

8. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

工藤進英 ---- 20

9. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

赤在義浩 ---- 24

10. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究		
	山田哲司	---- 25
11. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究		
	赤木由人	---- 27
12. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究		
	青木達哉	---- 28
13. 側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究		
	白水和雄	---- 30
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	32
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	39

I. 総括研究報告

研究要旨

下部進行直腸がんの術式として我が国独自に発達してきた自律神経温存側方郭清術と世界標準術式 mesorectal excision の治療成績を比較検討する目的で、2003年6月よりJCOG大腸がん外科研究グループの多施設共同臨床試験（参加35施設）として登録期間5年、追跡期間5年として開始した。登録開始から2年8か月経過した平成18年2月現在、211例の登録が得られている。予定登録数は計600例であり、今後さらなる症例集積の努力が必要である。

分担研究者氏名・所属機関名及び職名

赤須孝之・国立がんセンター中央病院

総合病棟部医長

平井 孝・愛知県がんセンター中央病院

消化器外科部長

大植雅之・大阪府立成人病センター

消化器外科医長

山口茂樹・静岡県立静岡がんセンター

大腸外科部長

佐藤敏彦・山形県立中央病院 外科医長

齋藤典男・国立がんセンター東病院 手術部長

藤井正一・横浜市立大学附属市民総合医療

センター 講師

工藤進英・昭和大学横浜市北部病院 教授

赤在義浩・岡山済生会総合病院 外科主任医長

山田哲司・石川県立中央病院 病院長

赤木由人・久留米大学医療センター 外科科長

青木達哉・東京医科大学病院 教授

白水和雄・久留米大学医学部 教授

A. 研究目的

あきらかな側方骨盤リンパ節転移を認めない臨床病期 II・III の治癒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 の臨床的有用性を、国内標準手術である自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清術を対照として比較評価する。

B. 研究方法

JCOG大腸がん外科研究グループ48施設のうち本研究計画が各施設の倫理審査の承認が得られた35施設による多施設共同試験である。

術前画像診断および術中開腹所見にて、あきらかな速報転移を認めない臨床病期IIまたはIIIの下部進行癌と診断された症例を mesorectal excision を行った後、自律神経温存側方郭清を行う群と行わない群に、術中ランダム割付し、それぞれの手術終了時に手術の妥当性評価の目的で、術中写真撮影を行う。

Primary endpoint を無再発生存期間、Secondary endpoint を生存期間、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（性機能調査票使用）、排尿機能障害発生割合（術後残尿測定）とし、登録期間5年、追跡期間5年、登録数600例を予定している。

(倫理面への配慮)

本臨床試験計画は、研究班内で十分な検討を行い、さらに他領域の専門家の委員から構成されるJCOG臨床試験検審査委員会で審査承認を経て完成された。さらに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た後、症例登録を行っている。

C. 研究結果

登録中の臨床試験のため各endpointについては公表できないが、登録は2003年6月より開始しており、登録開始から2年8か月経過した平成18年2月現在、211例の登録が得られている。各施設の登録状況は以下のごとくである。

国立がんセンター中央 63例、愛知県がんセンター中央 20例、国立がんセンター東 18例、大阪府立成人病センター 16例、静岡がんセンター 14例、横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 10例、岡山済生会総合 10例、石川県立中央 9例、東京医科大学 8例、昭和大学横浜北部 6例、山形県立中央 5例、久留米大学医学部 5例、神奈川県立がんセンター 5例、関西労災 4例、大阪市立総合医療センター 4例、久留米大学医療センター 2例、国立病院四国がんセンター 2例、慶應義塾大学 2例、群馬県立がんセンター 2例、藤田保健衛生大学 2例、千葉県がんセンター 2例、広島市民病院 1例、東京医科歯科大学 1例、新潟県立がんセンター 1例。

D. 考察

予定登録ペースの66%の達成率である。登録開始以来、登録ペースは月毎に多少のばらつきはあるものの、ほとんど一定の割合を維持している。特に今年度は、厚生科研費により研究を行い、昨

年度までの研究環境から大きな改善があったものの、症例登録増加はわずかであった。今後、症例登録のさらなる増加を図るためには、なんらかの方策を立てる必要がある。

E. 結論

予定登録期間5年間での予定登録数600例を達成するためには、研究者ならびに参加施設の今後さらなる症例登録の努力が必要である。

F. 健康危険情報

特記するものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsushita H, Matsumura Y, Moriya Y, Akasu, T, Fujita S, Yamamoto S, Onouchi S, Saito N, Sugito M, Ito M, Kozu T, Minowa T, Nomura S, Tsunoda H, Kakizoe T. A new method for isolating colonocytes from naturally evacuated feces and its clinical application to colorectal cancer diagnosis. *Gastroenterology* 129:1918-1927, 2005
- 2) Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S. Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 14:225-238. 2005
- 3) Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: is follow-up by CEA justified? *Hepatogastroenterology*.52:444-9. 2005
- 4) Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Moriya Y. Safety of laparoscopic intracorporeal rectal transection with double-stapling technique anastomosis. *Surg Laparosc Endosc Percuta*

n Tech. 15:70-4. 2005

5) 藤田伸, 山本聖一郎, 赤須孝之, 森谷宜皓: 側方郭清-予防的側方郭清と治療的側方郭清. 消化器外科. 28, 799-805.2005.

6) 藤田伸: 大腸がんの治療戦略, ガイドライン, 臨床試験. がん看護, 10, 206-210.2005

7) 藤田伸: 転移再発時の治療戦略. がん看護, 10, 232-235.2005

2. 学会発表

1) 藤田伸, 齋藤典男, 山田哲司, 瀧井康公, 近藤建, 大植雅之, 池田栄一, 森谷宜皓: 大腸疾患術後感染症予防抗生剤の適切な投与方法に関する無作為化比較試験. 第60回日本消化器外科学会. 東京. 2005.

2) 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 伊藤誠基, 森谷宜皓: 短期治療成績に関する matched case-control study 腹腔鏡下前方切除術 vs. 開腹前方切除術. 第60回日本消化器外科学会. 東京. 2005.

3) 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 上原圭介, 森谷宜皓. 直腸癌に対する腹腔鏡下手術の低侵襲性, 安全性の検討. 第60回日本消化器外科学会. 東京. 2005

4) 石黒成治, 赤須孝之, 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷宜皓. 大腸癌腹膜播種切除症例の検討. 第60回日本消化器外科学会. 東京. 2005

5) 赤須孝之, 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 直腸カルチノイドに対する経直腸超音波所見に基づくリンパ節郭清の意義. 第60回日本消化器外科学会. 東京. 2005

6) 太田裕之, 赤須孝之, 込山元清, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷宜皓. 潰瘍性大腸炎および同時性直腸癌・前立腺癌に対し一期的に根治切除術を施行した1例. 第60回日本消化器外科学会. 東京. 2005

7) 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 上原圭介, 石黒成治, 森谷宜皓. 下部直腸癌で排尿機能, 性機能, 肛門機能温存を目的とした術式の諸問題. 第30回日本外科系連合学会. 東京. 2005.

8) 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷宜皓. 直腸癌局所再発例に対する仙骨合併骨盤内臓全摘術. 第30回日本外科系連合学会. 東京. 2005

9) 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 上原圭介, 森谷宜皓: 歯状線から2cm以内の下部直腸癌の治療成績 肛門括約筋温存術の適応拡大の可能性について. 第105回日本外科学会. 名古屋. 2005.

10) 森谷宜皓, 藤田伸, 赤須孝之, 佐藤暁洋: 側方郭清は有効か? 臨床試験が答えを出す. 第105回日本外科学会. 名古屋. 2005.

11) 山本聖一郎(国立がんセンター中央病院 大腸外科), 藤田伸, 赤須孝之, 伊藤誠基, 上原圭介, 森谷宜皓: 下部直腸癌に対する内肛門括約筋合併切除術の手術成績. 第60回日本大腸肛門病学会. 東京. 2005

11) 山田敬教, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 森谷宜皓: 腹腔鏡下虫垂切除を施行した虫垂仮性憩室の1例. 第60回日本大腸肛門病学会. 東京. 2005.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

研究要旨

直腸癌患者34名をphased-array coilを用いたthin-section MRI(TSMRI)で術前に検査した。TSMRIは直腸壁、直腸間膜、リンパ節、血管等の骨盤内諸臓器を正確に描出することができた。その結果、直腸癌の壁深達度のoverall accuracy rateは82%であった。TSMRIは直腸癌の治療方針決定に有用である。

A. 研究目的

直腸癌には根治および機能温存のために様々な手術術式があり、手術術式は腫瘍の病期に応じて決定されなければならない。そこでphased-array coilを用いたThin-section MRI (TSMRI)が病期診断に有用であるか検討するために、骨盤内解剖の描出能および直腸癌壁深達度の診断精度を検討した。

B. 研究方法

34名の直腸癌患者に術前にphased-array coilを用いたTSMRI検査を施行した。MRI検査には1.5 Tの東芝社製VISART/EX scannerを用いた。Slice thicknessは3 mmとした。

まず、骨盤内解剖がどの程度描出されるか検討した。次いで、直腸癌壁深達度をTNM分類に従いT1, T2, T3, T4の4段階に分類し、術前診断と病理組織学的壁深達度を比較し診断精度を検討した。また、初回の診断後4ヶ月以上たった時点で再度壁深達度診断を行い、intraobserver variationを検討した。

(倫理面への配慮)

検査に先立ち患者全員にinformed consentが行われた。

C. 研究結果

患者全員で、直腸壁の層構造(粘膜、粘膜下層、固有筋層)、直腸間膜、直腸固有筋膜、リンパ節、血管等の骨盤内諸臓器を正確に描出することができた。

直腸癌の壁深達度のoverall accuracy rateは82%であった。2回目の評価ではoverall accuracy rateは85%であり、初回と2回目の一致は良好であった。

D. 考察

この新しいMRIの検査技術は、手術術式決定に必要な骨盤内諸臓器の形態を正確に描出することができた。その結果、直腸癌の壁深達度のoverall accuracy rateは82%であり、術式決定に十分な精度であると考えられた。

E. 結論

TSMRIは直腸癌の治療方針決定に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Akasu T, Iinuma G, Fujita T, Muramatsu Y, Tateishi U, Murakami T, Moriyama N. Thin-Section MR Imaging with a Phased-Array Coil for Preoperative Evaluation of Pelvic Anatomy and Tumor Extent in Patients with

Rectal Cancer. Am J Roentgenol

2005;184:531-8.

2. 学会発表

赤須孝之, 飯沼元, 前田哲雄, 立石宇貴秀,
山本聖一郎, 藤田伸, 森谷宜皓, 森山紀之.
直腸癌に対する phased-array coil を併用した
thin-section MRI による術前病期診断. 第64回大
腸癌研究会, 東京 2006年1月20日, 口演.

研究要旨

直腸癌側方リンパ節微小転移の検索を行い、転帰との関係を研究した。側方リンパ節郭清を施行した場合、側方リンパ節微小転移は予後因子としての意義を認めなかった。

A. 研究目的

側方リンパ節転移陰性例で直腸癌における側方リンパ節郭清の効果を確認するために、HE染色では転移陰性とされた側方リンパ節の微小転移を検索し、予後因子としての評価を行った。

B. 研究方法

1987年～1999年までの間に側方リンパ節郭清が施行された直腸手術症例189例を対象とした。HE染色では側方リンパ節転移陰性とされた157例（側方リンパ節4307個）に対してサイトケラチンによる免疫染色を行ない、微小転移の有無を確認した。

C. 研究結果

36例（23%）、側方リンパ節40個（0.9%）に微小転移を認めた。生存成績（5年生存率）をA.側方リンパ節転移HE陽性群（n=32）、B.側方微小転移陽性群（n=36）、C.側方HE&微小転移陰性（n=121）の3群間で比較すると、それぞれ38%、77%、79%でA群のみが有意に低く、B、C群はほぼ同じ成績であった。

（倫理面への配慮）

データの守秘義務が行われており、病理組織結果のリンパ節転移の見直しであるため、対象者の不

利益はなく、倫理面への問題はない。

D. 考察

側方郭清を施行した場合、側方リンパ節微小転移陽性例は側方HE&微小転移陰性例と同等の生存成績が得られ、リンパ節HE転移陽性と異なり、予後因子としての意義がなかった。その理由としては、側方リンパ節郭清を行なうことにより、再発原因となる微小転移を摘出してしまうことにより本来もっていた予後因子としての意義を失った。あるいは微小転移にはもともと再発原因となる増殖能力はなく、予後因子としての意義はなかったことが考えられる。リンパ節微小転移が大腸癌の予後因子であるという報告は行われており、後者にきめつけられない。したがって今回の結果は側方郭清の効果を示唆しているが、コンセンサスを得るためには本術式の評価は臨床試験を通して再決定される必要がある。

E. 結論

側方リンパ節には微小転移が存在するが、側方リンパ節郭清を施行した場合、側方リンパ節の微小転移は予後因子としての意義を認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

・平井孝. 直腸癌骨盤内再発の診断法と治療法の
選択. コンセンサス癌治 4:158-161,2005

・平井孝. 大腸がん. 現代医学 53:23-28 2005

2. 学会発表

・平井孝、原賢康、中西速夫ほか、第3回山形骨
盤外科研究会 直腸癌における側方リンパ節郭
清の効果—微小リンパ節転移の検討から—、2005

研究要旨：側方郭清を行った直腸癌20例を対象に、骨盤神経叢周囲の微小転移の有無を、CEAとCK-20をマーカーとしたRT-PCR法を用いて検討した。微小転移は stage I-IIIの17例にはなく、stage IVの3例中2例に認めるのみであり、進行直腸癌における自律神経温存術の妥当性が示唆された。

A. 研究目的

高感度なRT-PCR法を用いて骨盤神経叢周囲結合組織における微小転移の有無を明らかにし、進行直腸癌における自律神経温存の妥当性について検討する。

B. 研究方法

直腸癌20例（stage I:4例、II:7例、III:6例、IV:3例）を対象に、術中に左右骨盤神経叢の内側と外側の結合組織を計78個、リンパ節を計387個採取し、RNAを抽出したのち、CEAとCK-20をマーカーとしたRT-PCR法により微小転移の有無を検索した。

（倫理面への配慮）

十分なインフォームドコンセントの上、対象者のデータの匿名化を徹底した。

C. 研究結果

リンパ節を用いた検討では、245個の組織学的転移陰性リンパ節中38個(15.5%)に微小転移を認めた。骨盤神経叢周囲結合組織の微小転移は、stage I-IIIの17例にはなく、stage IVの3例中直腸癌が神経叢に浸潤していた2例の外側結合組織に微小転移を認めるのみであった。

また、側方リンパ節転移を伴っていたstage IIIの3例にも骨盤神経叢周囲に微小転移は認めなかった。

D. 考察

これらの結果より、本試験「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」における自律神経温存による癌遺残の可能性は少ないものと思われる。

E. 結論

直腸癌の骨盤神経叢への転移は少なく、自律神経温存の妥当性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto T, Ohue M, et al. Feasibility of autonomic nerve-preserving surgery for advanced rectal cancer based on analysis of micrometastases. Br J Surg 92(11):1444-1448; 2005.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究者 山口茂樹 静岡県立静岡がんセンター 大腸外科部長

研究要旨

下部進行直腸癌の側方リンパ節郭清の状況，転移頻度，短期成績を検討した。Rb以下のstage II/IIIの側方転移頻度は12.8%であった。側方骨盤リンパ節郭清を行うことにより明らかに手術時間は延長し，出血量は増加していた。

A. 研究目的

下部進行直腸癌に対する神経温存D3郭清術の意義を研究する目的で，当科で行った側方リンパ節郭清の状況，転移頻度，短期成績を検討した。

B. 研究方法

2002年9月開院から2005年12月までに当院で手術行ったstage II，IIIの前治療の無い下部直腸癌症例は95例であった。患者背景，側方骨盤リンパ節転移頻度，出血量，輸血率，手術時間を検討した。有意差検定には， χ^2 乗検定，t-検定を用いた。

（倫理面への配慮）

通常診療に伴うHistorical studyであり特に倫理面に問題なし。

C. 研究結果

骨盤側方リンパ節郭清施行例(LND群)は63例，mesorectal excision単独症例(ME群)は32例であった。性別では男性がLND群では65%であり，ME群では75%であった。年齢は中央値でLND群は62歳であったのに対し，ME群では72歳と有意差

を認めた($p=0.043$)。

LND群のうち組織学的に側方骨盤リンパ節転

移を認めたのは8例(12.7%)であった。術中出血量の中央値は，LND群では696gであったのに対し，ME群では252gと有意差を認めた($p=0.0003$)。輸血率ではLND群では24%であったのに対し，ME群では13%であり差を認めなかった。手術時間の中央値は，LND群では分373分であったのに対し，ME群では241分と有意差を認めた($p<0.0001$)。

D. 考察

腫瘍下縁がRb以下のstage II/III症例における骨盤側方リンパ節転移頻度は12.8%と一般に言われている15%前後に近かった。側方骨盤リンパ節郭清を行うことにより，術中出血量と手術時間は顕著に増加しており，転移頻度が12.8%であることを考慮すると，側方骨盤リンパ節郭清を行う症例をさらに絞り込む必要があると思われる。当科では側方骨盤リンパ節郭清を行わずME単独とした症例は，側方骨盤リンパ節郭清を行った症例に比べ高齢であったが，今後も手術時間短縮・出血量減量が必要な高齢者では側方骨盤リンパ節郭清を省略することも選択肢のひとつと思われた。

E. 結論

腫瘍下縁がRb以下のstage II/III症例における

骨盤側方リンパ節転移頻度は12.8%であった。側方骨盤リンパ節郭清を行うことにより明らかに手術時間は延長し、出血量は増加していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

山口茂樹、古川敬芳、森田浩文、石井正之、大田貢由：新しい検診法の可能性.P E T. 早期大腸癌.
8 : 529-533 2004

2. 学会発表

1. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、大田貢由、本多桂、森本幸治：下部直腸進行癌に対する尿管下腹神経筋膜を温存する側方郭清法と術後機能. 第105回日本外科学会定期学術集会 サージカルフォーラム 2005.5. 名古屋

2. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、齊藤修治、橋本雅彦、森本幸治、前田敦行：FDG・PETを利用した中下部直腸癌のリンパ節転移診断の試み. 第60回日本大腸肛門病学会総会 口演 2005.10. 東京

3. 山口茂樹、森田浩文、石井正之、齊藤修治、橋本雅彦、森本幸治、前田敦行、上坂克彦：経腹的肛門管内剥離を先行したIntersphincteric Resection の実際と短期成績. 第67回日本臨床外科学会総会 ビデオシンポジウム 2005.11 東京

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究要旨

当科の直腸がん症例で側方リンパ節において {各リンパ節の転移頻度(%)} X {各リンパ節転移陽性例での5年生存率(%)} ÷ 100を郭清効果インデックスとして算出したところ#262、#282で高値であり#262、#282においては郭清効果がある可能性があった。また自律神経温存側方リンパ節郭清施行例での手術直後の排尿障害は約10%の症例に認めていた。

A. 研究目的

当科で直腸がんに対して行っている側方リンパ節郭清術を施行した症例でのリンパ節転移状況、予後を調査し側方リンパ節郭清術の治療効果を探るとともに、自律神経温存手術を行った例での排尿機能障害の実態について考察する。

B. 研究方法

当科で1983～99年に手術された根治度A・B進行直腸がん436例 (Ra:193、Ra>b:68、Rb:175)を対象としてリンパ節転移部位別転移頻度と予後を検討した。

また、2000～05年に施行した自律神経温存側方リンパ節郭清例82例(男性:53、女性:29)での排尿障害の発生状況について考察した。

(倫理面への配慮)

手術前において手術方法、手術後の機能障害などについて十分なインフォームドコンセントを得、同意をいただき手術を行っている。

C. 研究結果

占拠部位別の側方リンパ節の転移頻度はRa:

3.6%(7/193)、Ra>b:13.2%(9/68)、Rb:21.1%(37/175)であった。リンパ節部位別転移頻度はRaでは#262:1.5%、#272:1.0%、#273:1.5%、#282:1.5%、#252:14.9%、#253:3.1%、Ra>bでは#262:11.7%、#272:2.9%、#273:1.5%、#282:4.4%、#252:20.5%、#253:1.4%、Rbでは#262:13.1%、#272:3.4%、#273:1.1%、#282:12.5%、#252:16.0%、#253:1.7%でありRa>b、Rbの症例では#262、#282の転移頻度が高率となっていた。次に、リンパ節の予防的郭清効果を検討するために、{各リンパ節の転移頻度(%)} X {各リンパ節転移陽性例での5年生存率(%)} ÷ 100を郭清効果インデックスとして算出したところ、Raでは#262:0.51、#272:0、#273:0.51、#282:1.02、#252:0.06、#253:0.01、Ra>bでは#262:1.46、#272:0、#273:1.47、#282:1.46、#252:0.04、#253:0、Rbでは#262:10.1、#272:1.71、#273:0.57、#282:8.00、#252:0.09、#253:0.56でRbの#262、#282において他に比べ高値であり、郭清効果がある可能性があった。

2000～05年に施行した自律神経温存側方リンパ節郭清例82例での術後入院中に尿閉や残尿感などの排尿障害を認めた頻度を調べると、骨盤神経叢部分温存例では男性:17.2%(5/29)、女性:

15.8%(3/19)。下腹神経・骨盤神経叢全温存では男性:12.5%(3/24)、女性:0%(0/10)であった。自律神経温存による排尿障害は比較的低率と考えられた。

D. 考察

当科ではSS(A1)以深の直腸癌、中分化あるいは低分化型腺癌のMP癌、術前・術中にリンパ節転移が疑われる症例において、原則側方リンパ節郭清を行っている。術後5年以上経過した症例で検討したところ、側方リンパ節群の中でも#262、#282においては郭清効果がある可能性があった。また実際の症例においても#262と#282に転移が限定されていれば良好な予後を得られており、#262、#282は郭清の意義があると考えられる。一方、側方リンパ節郭清による骨盤神経叢の損傷によっておこる排尿障害は、自律神経温存術により低率となっており自律神経温存側方リンパ節郭清は根治性・機能温存の面から有用な術式と考えられた。

しかし、実際のエビデンスとして自律神経温存側方リンパ節郭清の有用性が示されるにはこのランダム化比較試験の結果を待つ必要があり、さらに術前照射療法や化学療法なども比較検討していく必要があると思われた。

E. 結論

当科での自律神経温存側方リンパ節郭清術において排尿障害は約10%に認められた。また側方リンパ節のうちでも#262、#282においては郭清効果がある可能性があった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1)「当科での直腸がんに対する自律神経温存側方リンパ節郭清術」

佐藤敏彦、池田栄一、須藤 剛、第15回骨盤外科機能温存研究会、名古屋(2005.7.15)

2)ビデオ講演「当科での直腸がんに対する側方郭清術の実際」

佐藤敏彦、池田栄一、須藤 剛

第4回山形骨盤外科研究会、山形(2006.1.28)

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

側方リンパ節郭清術の意義に関するランダム化比較試験に関する研究

分担研究者 齋藤典男 国立がんセンター東病院 手術部長

研究要旨

下部直腸癌の側方転移陽性例では、神経血管合併切除を伴う側方郭清など様々な術式が行われており標準術式が明らかでない。手術術式の妥当性の評価を行う目的で、術後3年半以上経過した根治度AB側方転移陽性45例を対象とし、患者因子、臨床病理学的因子、手術術式別に予後と再発に与える影響を解析し、局所再発例と長期(5年以上)生存例の検討を行った。全症例と根治度A症例(42例)の5年生存率は34.6%, 41.4%で、3年無再発率は30.3%, 36.5%であった。全症例で、側方リンパ節転移3個以下と後期で有意に予後良好($p < 0.05$)。肛門非温存例は予後不良($p < 0.05$)。a2以深、病期IVで有意に無再発率が低かった($p < 0.01$, $p < 0.05$)。しかし、根治度A症例では、生存率はすべて有意差なし、a1以浅でのみ有意に無再発率が高かった($p < 0.05$)。神経血管合併切除の程度、側方転移の部位、側方転移1個、および術前側方転移陽性の有無などは予後に関与しなかった。しかし、骨盤神経全温存例の3年無再発率は55.6%で有意差はないが比較的予後良好であった($p = 0.135$)。局所再発は10例(22.2%)に認め、4年以上生存例はなく予後不良であった。今まで5年以上生存者は8名である。4例が神経血管全温存例で、4名は片側神経血管合併切除例であり神経血管全切除例と両側側方陽性例で5年生存例はなかった。側方リンパ節転移個数3個以上でも3例の無再発生存例があった。骨盤神経全温存(9例)でも局所再発は2例(22.2%)であり、側方転移陽性例でも神経血管部分温存手術がQOLを重視した標準術式となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本邦において1970年代より側方郭清が行われるようになった。骨盤神経・内腸骨血管合併切除を加えた拡大郭清では高率に骨盤自律神経障害に基づく排尿、勃起障害などの機能障害が発生した。1980年代になり骨盤神経を温存する側方郭清が考案され、臨床病期Ⅱ,Ⅲの下部直腸癌に対して行われている。当院では腫瘍下縁が下部直腸にかかる臨床病期Ⅱ以上の症例に自律神経温存側方郭清を行い、転移陽性例に

は神経あるいは血管合併切除を伴う側方郭清を主に行っている。しかし、側方リンパ節陽性例では神経温存郭清や神経血管合併切除を伴う拡大郭清など様々な手術が行われており標準術式は明らかではない。そこで、手術術式の妥当性の評価を行う目的で、患者背景因子、臨床病理学的因子、手術術式別に予後と再発に与える影響を解析し、局所再発例と長期(5年以上)生存例の検討を行った。

B. 研究方法

手術後3年半以上経過した1992年10月から2002年7月の根治度A B側方転移陽性下部直腸癌45例を検討の対象とした。内訳は男性25例、女性例で平均年齢56.2歳(26-76歳)、平均腫瘍径5.6cm(2.5-17cm)、壁深達度はmp:1例, a1:13例, a2:27例, ai:4例、根治度A:34例, B:11例でリンパ節転移個数は平均7.2個(1-76個)、側方リンパ節転移個数は平均2.6個(1-17個)であった。1997年10月までの23例を前期、それ以降を後期とした。側方転移の内訳は、側方単独1個は5例(11.1%), 上方向なしの側方単独例は10例(22.2%), 側方転移1個は23例(51.1%), 側方転移片側38例(88.4%), 側方2群:9例(20%), 術前側方転移陽性25例(55.6%)であった。肛門縁から腫瘍までの距離が5cm以内が25例, 3cm以下は12例(26.7%)で、肛門非温存例は15例(33.3%)であり、内腸骨血管合併切除あり:30例(66.7%), 温存なし:6例(13.3%)、骨盤神経全温存:9例であった。観察期間の中央値は41ヶ月(1-112ヶ月:消息不明3例)であった。

統計学的解析は、生存率、無再発生存率はKaplan-Meier法にて算出し、log-rank testにて検定した。P値が0.05未満の時に有意差ありと判定した。

C. 研究結果

全症例と根治度A症例(34例)の5年生存率は34.6%, 41.4%で、3年無再発率は30.3%, 36.5%であった。全症例で、側方リンパ節転移3個以下と後期で有意に予後良好($p < 0.05$)。肛門非温存例は予後不良($p < 0.05$)。根治度B, 病期IVで予後不良($p < 0.01$)。a2以深、病期IVで有意に無再発率が低かった($p < 0.01$, $p < 0.05$)。しかし、根治度A症例では、生存率はすべて有意差なしであり、a1以浅でのみ有意に無再発率が高かった($p < 0.05$)。自律

神経温存程度(片側, 両側, 温存なし)、内腸骨血管合併切除の有無と程度、側方転移の部位(両側と片側, 2群と3群)、側方転移(1個、単独)、放射線治療(術前・術中・術後)および術前側方転移陽性の有無などは予後に関与しなかった。しかし、骨盤神経全温存例(9例)の5年生存率と3年無再発率はそれぞれ64.8%, 55.6%と有意差はないが比較的予後良好であった($p = 0.135$)。再発は32例(71.1%)で27例(84.4%)が血行性転移で、ソケイ転移3例を加えた局所再発は10例(22.2%)に認め、局所単独再発4例、局所+腹膜1例、骨盤内再発(側方)3例、会陰再発2例で5例(50%)が再発時遠隔転移を伴い、4年以上生存例はなく予後不良であった。今まで5年以上生存者は8名である。4例が神経血管全温存例で、4名は片側神経血管合併切除例であり神経血管全切除例と両側側方陽性例で5年生存例はなかった。側方リンパ節転移個数3個以上でも3例の無再発生存例があった。

D. 考察

本邦の側方郭清は拡大郭清からQOLを考慮した適応が検討されている。当院では機能温存を重視し側方転移部位のみの神経血管合併切除を主に行い、最近では直接浸潤のない場合は転移側の神経血管も温存している。骨盤神経全温存(9例)でも局所再発は2例(22.2%)であり諸家の報告と比較しても遜色がない成績であった。これは術後補助化学療法や術中・術後放射線治療などによるものかもしれない。側方陽性例であっても神経血管部分温存側方郭清術が妥当であり、今後術前診断能が増すと、側方郭清の精度向上と更なる縮小手術が可能となるのかもしれない。

E. 結論

1. 側方転移陽性例で長期生存例を認めた。

2. 側方郭清の術式による予後の差は明らかでなかったが、側方転移陽性例でも神経血管部分温存手術がQOLを重視した標準術式となる可能性が示唆された。

F. 健康機器情報

特記すべき事はない。

G. 研究発表

C. Kosugi, N. Saito, Y. Kimata, M. Ono, M. Sugito, M. Ito, K. Sato, K. Koda, M. Miyazaki. Rectovaginal fistulas after rectal cancer surgery: Incidence and operative repair by gluteal-fold flap repair. Surgery 137(3):329-336(2005.5).

K. Wakatsuki, K. Oda, K. Koda, K. Seike, N. Takiguchi, N. Saito, M. Miyazaki. Effects of Irradiation Combined with Cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) Suppository in Rabbit VX2 Rectal Tumors. World journal of Surgery 29(3):388-395(2005.3).

Keiji Koda, Norio Saito, Kazuhiro Seike, Kimio Shimizu, Chihiro Kosugi, Masaru Miyazaki. Denervation of the neorectum as a potential cause of defecatory disorder following low anterior resection for rectal cancer. Dis Colon & Rectum 48(2):210-217(2005.2).

H. Matsushita, Y. Matsumura, Y. Morita, T. Akatsu, S. Fujita, S. Yamamoto, S. Onouchi, N. Saito, M. Sugito, M. Ito, T. Kazu, T. Minowa, S. Nomura, H. Tsunoda, T. Kakizoe. A new method for isolating colonocytes from naturally evacuated feces and its application

to colorectal cancer diagnosis.

Gastroenterology 129:1918-1927(2005.12).

C. Kosugi, N. Saito, K. Murakami, K. Koda, M. Ono, M. Sugito, M. Ito, A. Ochiai, K. Oda, K. Seike, M. Miyazaki. Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis: correlation with histopathologic characteristics of lymph node. HEPATO-GASTROENTEROL(2005)in press.

A. Kobayashi, N. Saito, M. Ono, M. Sugito, M. Ito. Indication for salvage surgery in locally pelvic recurrences of rectosigmoid colon and rectal cancers. Dis Colon & Rectum (2005) in press.

2. 学会発表

高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、齋藤典男、大腸がん多発肝転移に対する切除適応、第105回日本外科学会定期学術集会:53 (2005.5).

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、齋藤典男、下部進行直腸癌に対する骨盤神経叢温存側方リンパ節郭清+術中照射予後、第105回日本外科学会定期学術集会:184 (2005.5).

唐木洋一、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、小高雅人、荒井学、小嶋誉也、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、齋藤典男、当院におけるT1,T2下部直腸癌に対する局所切除、第63回大腸癌研究会:47 (2005.7).

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、齋藤典男、直腸癌に対する腹腔鏡下手術における術式別手技および合併症の検討と難易度の解析、第60回日本消化器外科学会、日本消化器外科学会誌