

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の 確立に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北野 正剛

平成19（2007）年3月

目 次

I. 総括研究報告	
進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の確立に関する研究……………	1
北野正剛	
大分大学医学部第1外科	
II. 分担研究報告	
1. 森谷亘皓 ……………	7
国立がんセンター中央病院大腸外科	
2. 小西文雄 ……………	11
自治医科大学大宮医療センター外科	
3. 杉原健一 ……………	15
東京医科歯科大学腫瘍外科	
4. 渡邊昌彦 ……………	18
北里大学医学部外科	
5. 谷川允彦 ……………	19
大阪医科大学一般・消化器外科	
6. 岡島正純 ……………	23
広島大学大学院内視鏡外科学講座	
7. 斎藤典男 ……………	26
国立がんセンター東病院骨盤外科	
8. 福永正氣 ……………	33
順天堂大学附属浦安病院外科	
9. 山田英夫 ……………	37
東邦大学佐倉病院内視鏡治療センター	
10. 正木忠彦 ……………	42
杏林大学医学部消化器一般外科	

1 1. 長谷川博俊	43
慶應義塾大学外科	
1 2. 炭山嘉伸	50
東邦大学医学部附属大橋病院外科学第三講座	
1 3. 國場幸均	53
北里大学東病院消化器外科	
1 4. 山口高史	55
京都医療センター外科	
1 5. 伴登宏行	57
石川県立中央病院	
1 6. 宗像康博	59
長野市民病院外科	
1 7. 山口茂樹	63
静岡がんセンター大腸外科	
1 8. 前田耕太郎	65
藤田保健衛生大学消化器外科	
1 9. 門田守人	69
大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学	
2 0. 東野正幸	71
大阪市立総合医療センター消化器外科	
2 1. 久保義郎	76
国立病院四国がんセンター	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	79
IV. 研究成果の刊行物・別刷	83

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

平成 18 年度総括研究報告書

進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の確立に関する研究

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、急速に普及を遂げて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。本年度は第 II 期 3 年計画の 1 年目であり、以下の研究成果を得た。

（1）作成したプロトコールに沿って、27 施設が参加し、本臨床試験行っている。この 1 年間の登録状況は月平均 25 症例を越えており、順調な進捗状況である。（2）4 月および 10 月の 2 回にわたり班会議を開催し、本臨床試験の実際上の問題点を議論した。（3）手術手技の RCT では特に重要な Quality control/Quality assurance の確保のため、登録全症例の手術写真の中央判定を施行し、班会議にても施設間の手術手技の供覧を施行。（4）患者説明用ビデオ・DVD を用いた患者説明により、わかりやすい臨床試験の説明により IC 取得率向上につなげた。（5）年 3 回にわたる IC 取得に関するアンケート調査を行い、IC 取得率 55% という高い取得率と IC 取得できない場合の理由や患者が選択した治療法を明確にした。（6）本研究成果の内容を 2006 年 10 月 6 日に日本対がん協会の一般向け発表会として「おおいた市民公開講座」を開催し、一般市民への啓蒙活動を行った。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、2007 年 3 月 2 日現在、参加 27 施設中全施設で IRB 承認が得られ、総登録症例数は 460 例（開腹手術 230 例・腹腔鏡下手術 230 例）に達している。

分担研究者

森谷亘皓・国立がんセンター中央病院大腸外科・特殊病棟部長

小西文雄・自治医科大学大宮医療センタ

一外科・教授

杉原健一・東京医科歯科大学腫瘍外科・教授

渡邊昌彦・北里大学医学部外科・教授

谷川允彦・大阪医科大学一般・消化器外科・教授

岡島正純・広島大学大学院内視鏡外科学講座・教授

斎藤典男・国立がんセンター東病院骨盤外科・手術部長

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

正木忠彦・杏林大学医学部消化器一般外科・講師

長谷川博俊・慶應義塾大学外科・講師

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

國場幸均・北里大学東病院消化器外科・講師

山口高史・京都医療センター外科・医師

伴登宏行・石川県立中央病院・診療部長

宗像康博・長野市民病院外科・診療部長

山口茂樹・静岡がんセンター大腸外科・大腸外科部長

前田耕太郎・藤田保健衛生大学消化器外科・教授

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

久保義郎・国立病院四国がんセンター・医長

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15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, 初年度に作成し承認されたプロトコールコンセプトに基づき、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。
- 4, インフォームド・コンセントの結果の現状を明確にする。

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3年目であり、以下の5つの大きな研究成果を得た。

(1) 本臨床試験は2004年10月に登録開始し、2007年2月までの総登録数は約460例に達している。この1年間の登録状況は月平均25症例であり、順調な進捗状況である。(2) 4月および10月の2回にわたり班会議を開催し、本臨床試験の実際上の問題点を議論した。(3) 手術手技のRCTでは特に重要なQuality control/Quality assuranceの確保のため、登録全症例の手術写真の中央判定を施行し、班会議にても施設間の手術手技の供覧を施行。(4) 患者説明用ビデオ・DVDを用いた患者説明により、わかりやすい臨床試験の説明によりIC取得率向上につなげた。(5) 年3回にわたるIC取得に関するアンケート調査を行い、IC取得率55%という高い取得率とIC取得できない場合の理由や患者が選択した治療法を明確にした。

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いる。参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守している。

- a) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- b) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- c) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。
- d) 研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

さらに、本研究成果に関して、2006 年 10 月 6 日に日本対がん協会の一般向け発表会として「おおいた市民公開講座」を開催し、一般市民への啓蒙活動を行った。

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、2007年3月2日現在、参加27施設中全施設で IRB 承認が得られており、総登録症例数は460例(開腹手術230例・腹腔鏡下手術230例)に達している。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。また IC 取得に関するアンケート調査では、55%の高い同意取得が得られおり、同意を得られなかった症例は、開腹手術と腹腔鏡下手術がそれぞれ半数づつ選択されており、担当医から患者へ公平な IC 行われているものと考えられた。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が期待できる。

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。本臨床研究において、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

北野正剛: 侵襲と生体反応 A. 外科的侵襲とは. 新臨床外科学第4版, 37-41, 医学書院, 東京, 2006(分担執筆)

北野正剛, 松井敏幸, 藤田直孝: 偶発症対策ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会監修: 消化器内視鏡ガイドライン 第3版, 64-72, 医学書院, 東京, 2006(分担執筆)

Kitano S, Kitajima M, Konishi F, Kondo H, Satomi S, Shimizu N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group: A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. Surg Endosc 20(9): 1348-1352, 2006

Ishikawa K, Inomata M, Etoh T, Shiromizu A, Shiraishi N, Arita T, Kitano S: Long-term outcome of laparoscopic wedge resection for gastric submucosal tumor compared with open wedge resection. Surg Lap Endosc Percut Tech 16(2): 82-85, 2006

Kitano S, Shiraishi N, Sugihara K, Tanigawa N, the Japanese Laparoscopic Surgery Study Group: A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. Ann Surg 245(1):68-72, 2007

北野正剛, 猪股雅史: 内視鏡外科手術の進歩. 別冊・医学のあゆみ 消化器疾患一

state of arts, Ver.3: 357-361,2006

2、学会発表

Kitano S: Standard of future endoscopy
asian activity

16th Endoscopy Masters Forum Invited
Speaker 2006,1.16 Florida.

Kitano S: Laparoscopy for colorectal
carcinoma: A global perspectives of
trials and data-Japan

17th Annual International Colorectal
Disease Symposium Invited Lecture
2006,2.16 Florida.

Kitano S: Laparoscopy and pelvic
surgery: Tricks of the trade:

Laparoscopic anterior resection
17th Annual International Colorectal
Disease Symposium Invited Lecture
2006,2.18 Florida.

Kitano S: Laparoscopic surgery for
gastric cancer: Who can get benefit
from this surgery?

16th World congress of the International
Association of Surgeons &
Gastroenterologists
Invited Lecture 2006,5.27 Madrid.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

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

「進行大腸癌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 森谷亘皓 国立がんセンター中央病院大腸外科、特殊病棟部長

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。その適応に関して、早期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、今後技術的に難易度が高いとされる直腸癌での治療成績の検討が必要である。一方、進行癌に対しては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、現在症例登録中の多施設共同の無作為化比較試験(JCOG 0404)の試験結果が注目される。

A. 研究目的

進行大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡手術との遠隔成績を明らかにするために、平成16年より多施設共同の無作為化比較試験(JCOG 0404)が開始された。2007年当院での登録状況を報告する。

また、直腸癌に対する腹腔鏡手術は技術的難易度が高く、開腹手術と比較し縫合不全が高率との報告もある。腹腔鏡下前方切除例(Lap-LAR)と開腹前方切除例(Op-LAR)の短期治療成績を比較し、Lap-LARの安全性を検討したので報告する。

B. 研究方法

(研究1) 国立がんセンター中央病院での2007年1月31日までのJCOG 0404の登録状況を報告する。

(研究2) 1997年1月-2004年4月に根治切除を行ったLap-LAR 39例と、同時期に行った直腸癌開腹手術 991症例から年齢・性・腫瘍部位・術式・病期を対応させたOp-LAR 39例で matched case-control studyを行った。

(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

(研究1) JCOG 0404 登録状況

当院では平成16年11月にJCOG 0404が倫理審査委員会にて承認され、平成16年12月より登録可能になった。平成19年1月31日までに、適格条件を満たす39人の患者にインフォームドコンセントを行い、27人(69%)に同意が得られ、登録した。同意が得られなかった12人の内10人は腹腔鏡手術を希望し、2人は開腹手術を希望した。同意を得られた患者の振り分けは、開腹手術が全14例(C:4例、A:3例、S:6例、Rs:1例)、腹腔鏡手術は全13例(C:3例、A:4例、S:2例、Rs:4例)であった。腹腔鏡手術群で1例、鼠径ヘルニア根治術を併施した。全症例が予定手術を施行可能であった。術中に遠隔転移などが発見され、試験治療が中止となった症例はない。術後経過は全例順調で、特に腹腔鏡手術症例は全例術後8

日以内に退院可能であった。一方、開腹手術症例 1 例で、術後の化学療法中に有害事象が発生し、予定されていた化学療法を途中で中止した。全例生存中で、1 例のみ肝再発を来したが、肝切除術を施行し、tumor-free の状態で生存中である。

(研究 2)

両群とも平均年齢は 60 歳，男女比は 23 : 16，腫瘍部位は Rs: 23 例，Ra: 7 例，Rb: 9 例であった。手術時間は 250 分，147 分と Lap-LAR で有意に長く，出血量は 33 ml，72 ml と Lap-LAR で有意に少なかった。病期は TNM 分類で両群とも stage 0: 2 例，stage I : 29 例，stage III : 8 例であった。術後経過は飲水開始，食事開始，退院までが Lap-LAR で 1, 3, 8 日，Op-LAR で 4, 5, 14 日と Lap-LAR で有意に短かった。術後合併症は腸閉塞を Lap-LAR で 1 例，Op-LAR で 5 例認め，縫合不全を Op-LAR で 1 例，吻合部出血を Lap-LAR で 1 例経験したが有意差はなかった。術後 1 日目から 3 日目の CRP 値は Lap-LAR で 4.9 mg/dl，9.6 mg/dl，7.2 mg/dl，Op-LAR で 7.0 mg/dl，13.9 mg/dl，10.9 mg/dl と Lap-LAR で有意に低値であった。両群とも再発症例を認めていない。以上より、Lap-LAR は Op-LAR と比較し、手術時間が長いですが、出血量は少なく、術後合併症率も差はなく、開腹手術と遜色ない手術手技と考えられる。また Lap-LAR で術後の CRP 値が有意に低値であったことは Lap-LAR の低侵襲性を示唆するデータと考えられる。

D. 考察

①先行する臨床試験(JCOG0205)との兼ね合いで、JCOG 0404 への登録は 27 例のみであるが、JCOG0205 は昨年未に登録終了とな

った。今後は、積極的にインフォームドコンセントを行い、登録症例数を増やしたいと考えている。

②腹腔鏡手術での低位前方切除術も十分な経験を積めば開腹手術と同等の合併症発生率で施行可能であると考えられる。直腸癌への適応を拡大するためには、今後は多施設共同での phase II、phase III の prospective study を計画する必要がある。

E. 結論

大腸癌に対する腹腔鏡手術が普及し、技術も専門施設では安定してきた現在、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多施設共同の無作為化比較試験(JCOG 0404)で開腹手術と治療成績を比較する必要がある。また、直腸癌に対する腹腔鏡手術の治療成績を検討する多施設共同の前向き研究が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Moriya Y.: Treatment Strategy for Locally Recurrent Rectal Cancer. Jpn J Clin Oncol 36: 127-131, 2006
- ② Akasu T, Moriya Y., Ohashi Y, Yoshida S, Shirao K, Kodaira S.: Adjuvant chemotherapy with Uracil-Tegafur for pathological Stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. Jpn J

- Clin Oncol 36:237-244, 2006
- ③ Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Uehara K, Moriya Y.: Reduction of prolonged postoperative hospital stay after laparoscopic surgery for colorectal carcinoma. Surg Endosc 20:1467-1472, 2006
- ④ Fujita S, Baba H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y., Sugno K.: Allelic status of chromosomes 17, 18q, 22p, 3p and their clinical usefulness in colorectal cancer. Anticancer Research 26: 2833-2840, 2006
- ⑤ Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: Surgical outcomes of laparoscopic vs. Open surgery for rectal carcinoma- A matched case-control study. Hepato-Gastroenterology 53:531-535, 2006
- ⑥ Saito N, Moriya Y., Shirouzu K, Maeda K, Mochizuki H, Koda K, Hirai T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A.: Intersphincteric Resection in Patients with Very Low Rectal Cancer. - A Review of the Japanese Experience - . Dis Colon Rectum 49 Suppl 1:S13-22, 2006
- ⑦ Moriya Y. Function-preserving surgery for rectal cancer.: Int J Clin Oncol 11: 339-343, 2006
- ⑧ Yamamoto S, Yoshimura K, Ri Souu, Fujita S, Akasu T, Moriya Y.: The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 49 Suppl 1:S30-6, 2006
- ⑨ Ishiguro S, Yamamoto S, Chuman H, Moriya Y.: A Case of Resected Huge Ileocolonic Mesenteric Liposarcoma which Responded to Pre-operative Chemotherapy using Doxorubicin, Cisplatin and Ifosfamide Jpn J Clin Oncol 36:735-738, 2006
- ⑩ Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y, Yamamoto J, Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Kosuge T, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y.: Second Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastasis: Analysis of Preoperative Prognostic Factors. Ann Surg Oncol 13:1579-1587;2006
- ⑪ 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷亘皓. 仙骨合併骨盤内臓全摘術 -直腸癌局所再発に対する拡大手術-, 消化器外科 29: 69-76, 2006
- ⑫ 上原圭介, 山本聖一郎, 森谷亘皓. インフォームドコンセントのための図説シリーズ (改訂版) - 大腸がん術後のフォローアップの方法 - 医薬ジャーナル社, p.90-92, 2006
- ⑬ 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 森谷亘皓. 直腸癌-神経部分温存術, 外科 68: 63-67, 2006
- ⑭ 上原圭介, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 石黒成治, 森谷亘皓. 腹会陰式直腸切断術, 手術 60: 839-844, 2006
- ⑮ 太田裕之, 赤須孝之, 込山元清, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷亘皓. 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, 手術 60: 1105-1107, 2006
- ⑯ 盛口佳宏, 上原圭介, 藤田伸, 山本聖一

郎, 赤須孝之, 森谷亘皓. Linear stapler による functional end-to-end anastomosis 後に吻合部再発をきたした結腸癌の 2 例, 臨床外科 61 : 1283-1286, 2006

腸がん」, 第 3 回日本医学会公開フォーラム, 東京 12.16, 2006.

2. 学会発表

- ①森谷亘皓, 《講演》-きってなおす大腸がん治療-「大腸がんになったらどうする!」, おおいた市民公開講座, 大分 10.6, 2006.
- ②Moriya Y. Surgical treatment of hereditary familiar syndromes, Congress SICO. Italy(Turin) 11.17, 2006.
- ③Moriya Y. Surgical approach to locally advanced and recurrent rectal cancer. International symposium on Sphincter Surgery for Rectal Cancer. Italy(Milano) 11.18-21, 2006.
- ④Moriya Y. Lateral node dissection and autonomic nerve preservation. Plenary Session: Neo-adjuvant chemo-radiotherapy versus radical surgery alone for rectal cancer. Video session: Lateral pelvic lymph node dissection. Video session: Total pelvic exenteration with sacrectomy (TPES). The Asean Society of Colorectal Surgeons (ASCS), Philippine (Manira) 12.3-6, 2006.
- ⑤森谷亘皓, 《講演》がん治療における外科の役割, 第21がんについて市民公開講演会, 東京 12.9, 2006.
- ⑥森谷亘皓, 《講演》手術療法(含む疫学), 「医学・医療の今 -がんに挑む- 大

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

腹腔内脂肪面積が腹腔鏡下大腸癌手術の周術期経過に及ぼす影響
分担研究者 小西文雄（自治医科大学大宮医療センター外科 教授）

研究要旨

我々は腹腔内脂肪面積を肥満度の評価法として用い、肥満が腹腔鏡下大腸癌手術における周術期の治療経過に及ぼす影響について検討した。腹腔鏡下 S 状結腸切除術が施行された 104 例を対象とし、術前の腹部 CT 画像をもとに臍の高さにおける腹腔内脂肪面積を測定した。この定義による肥満患者は非肥満患者に比して手術時間の延長、手術創感染率と全合併症発生率の上昇、術後在院日数の延長が有意にみられた。今回の検討から腹腔内脂肪面積には、手術難易度の指標としてではなく、術後経過の予測因子としての有用性があると考えられた。

A. 研究目的

肥満の程度は体格指数（BMI）を用いて判定するのが一般的であるが、腹腔鏡手術の難易度の指標として肥満度を用いる場合には、腹腔内脂肪を標的とした評価法が適していると考えられる。また、腹腔内脂肪面積はメタボリックシンドロームの病態を反映する指標として有用であるとされているが、現在までに腹腔内脂肪に基づく肥満と消化器外科手術との関連について検討した報告はない。よって今回我々は、腹腔内脂肪面積（VFA）を肥満度の評価法とし、それが腹腔鏡下大腸癌手術における周術期の治療経過に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

2001 年 4 月から 2006 年 4 月までの期間に、S 状結腸癌に対して腹腔鏡下 S 状結腸切除術が施行された 104 例を対象とした。大腸癌の進行度を評価するためのアセスメントとして術前に行われた腹部 CT 画像をもとに、医用画像処理システム及びソフトウェア（Ziosoft, Inc. 東京）を用いて、脂肪の CT 値を $-190 \sim -30$ Hounsfield Unit に設定し臍の高さにおける VFA を測定した。

対象患者を、VFA が 130cm^2 以上を有する患者を肥満とした場合（定義 I）と BMI が $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上を呈する患者を肥満とした場合（定義 II）とに分類し、各々の定義における肥満患者と非肥満患者について、術中及び術後経過についての比較を行い分析した。

C. 研究結果

定義 I による肥満患者は 58 人（55.8%）、定義 II による肥満患者は 22 人（21.2%）であった。定義 I および II において、肥満患者と非肥満患者の間で男女比、手術時年齢、大腸癌の病期に有意差はみられなかった。ASA (American Society of Anesthesiologists) score の分布については、定義 I の肥満患者において非肥満患者に比し有意に高い score を有する傾向を示していた ($P=0.006$)。

定義 I および II の両方で、肥満患者に対する手術時間は非肥満患者よりも延長していた（定義 I の中央値：228 分 vs. 200 分、 $P=0.02$ 、定義 II の中央値：238 分 vs. 213 分、 $P=0.03$ ）。

出血量や開腹への移行率に関しては、定義

I と II において肥満患者と非肥満患者との間に有意差はみられなかった。開腹へ移行した理由として最も頻度が高かったのは癒着剥離困難であった。

術後合併症は 22 患者に発生したが、最も多くみられたのは創感染であった (n=12)。定義 I の肥満患者において、手術創感染発生率の有意な上昇 (19% vs. 2.2%, P=0.01) と全合併症発生率の有意な上昇 (29.3% vs. 11%, P=0.02) がみられた。手術関連死亡例は 0 であった。

術後に排ガスや排便を認めるまでの日数、また経口摂取を開始するまでの日数については、定義 I 及び II において肥満患者と非肥満患者との間に有意差はみられなかった。また定義 I において、術後在院日数は肥満患者で有意な延長がみられた (中央値: 11 日 vs. 9.5 日, P=0.009)。

D. 考察

本研究で得られた結果を要約すると、BMI が 25 kg/m² 以上を肥満と定義した場合の肥満患者群では非肥満患者群に比して手術時間の延長がみられたのに対し、VFA が 130cm² 以上を有する患者を肥満とした場合の肥満患者群では非肥満患者群に比して、手術時間の延長のみならず術後合併症の発生率の増加や術後在院日数の延長がみられたといえる。

本研究において VFA が 130cm² 以上の症例は ASA score の増加と有意な相関がみられた。また、この VFA によって定義された肥満患者群では術後合併症の発生率が有意に増加していたが、こうした結果は内臓脂肪型肥満患者群において手術リスクが高いことを直接反映しているものと考えられる。

日本肥満学会の提唱する「肥満症」は腹腔内脂肪面積が 100 cm² 以上を有する場合とされており、本研究において 130cm² 以上

と定義したものと異なる。本研究において用いた数値は、腹腔内脂肪面積が 130cm² 以上に達すると心血管系のリスクが有意に増加するという海外の報告を引用したものであるが、こうした「肥満」および「肥満症」の定義や腹腔内脂肪面積の測定方法の違い、あるいはその測定の正確性と再現性の問題などにより、研究のデザインによって異なった結果が導かれる可能性が指摘される。しかし、本研究は腹腔内手術操作を伴う消化器外科領域、特に腹腔鏡手術において腹腔内脂肪面積が周術期の経過に与える影響に着目した最初の研究であり、その結果腹腔内脂肪面積の増加は術後経過に影響を及ぼすことが得られたことで、今後こうした肥満患者に対する消化器外科手術の適応や術後合併症の予防対策と治療方針を改めて検討することを促す報告となりうると考えている。

E. 結論

今回の検討から腹腔内脂肪面積は、手術難易度の指標としてではなく、術後経過を予測する因子として BMI よりも正確であるという点に有用性があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙 4 参照

2. 学会発表

・Tsujioka S, Kawamura Y, Saito M, Maeda T, Mizokami K, Konishi F: Influence of visceral fat area in laparoscopic colectomy for obese patients with colon cancer: XXI Biennial Congress of International Society of the University

Colon and Rectal Surgeons : Istanbul :

June 28th : 2006

・Tsujinaka S, Kawamura Y, Saito M, Maeda T, Mizokami K, Konishi F : Influence of visceral fat area in laparoscopic colectomy for obese patients with colon cancer : 2nd East-West Colorectal Days : Hajduszoboszlo : Hungary : October 27th : 2006

・富樫一智, 宮倉安幸, 岡田真樹, 堀江久永, 小島正幸, 永井秀雄, 小西文雄 : 早期大腸癌の術前深達度診断と治療法選択の実態 ; total biopsy は悪か? : 第 71 回日本消化器内視鏡学会総会 : 2006.5.14- : 新宿 : 2006

・Okada S, Kawamura Y, Sasaki J, Konishi F : Diagnostic Accuracy of CT Colonography Evaluated By Surgically Resected Specimen As the Gold Standard : Digestive Disease Week and the 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association : 2006.5.20- : Los Angeles : 2006

・Yamauchi H, Togashi K, Kawamura Y, Sasaki J, Okada M, Konishi F : Tumor Budding and Pathological Differentiation Are Predictive Markers for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer : Digestive Disease Week and the 107th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association : 2006.5.20- : Los Angeles : 2006

・小西文雄 : 腹腔鏡下大腸手術に関する最新の話題 : 第 7 回兵庫大腸癌治療研究会 : 神戸 : 2006

・辻仲眞康, 河村裕, 前田孝文, 溝上賢, 小西文雄 : 直腸癌に対する直腸前方切除術におけるドレーンの使用方法と縫合不全発生時のその有用性 : 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 : 2006.7.13 : 横浜 : 2006

・Tsujinaka S, Saito M, Kawamura Y, Maeda T, Kanzai M, Konishi F : Influence of visceral fat area in laparoscopic colectomy : ISUCRS 2006 : 2006.6.25- :

ISTANBUL : 2006

・前田孝文, 河村裕, 溝上賢, 辻仲眞康, 小西文雄 : 大腸 sm 癌の治療方針の選択 : 第 61 回日本大腸肛門病学会総会 :

2006.9.29- : 弘前市 : 2006

・Konishi F, Hwei-Ming Wang : Recent Advances in Laparoscopic Colorectal Surgery in Japan : Autumn Seminar of the Society of Colon and Rectal Surgeons : 2006.10.14 : TAIWAN : 2006

・Etoh T, Inomata M, Kitano S, Watanabe M, Sugihara K, Konishi F, Shimada Y, Moriya Y : Randomized Controlled Trial to Evaluate Laparoscopic Surgery for Advanced Colorectal Cancer in Japan : A Preliminary Evaluation of Informed Consent : ELSA 2006 : 2006.10.18 : SEOUL : 2006

・小西文雄, 福永正氣, 渡邊昌彦, 宗像康博, 関本貢嗣 : 日本内視鏡外科学会技術認定制度-「大腸」部門における審査結果の検討と今後の方針 : 第 19 回日本内視鏡学会総会 : 2006.12.5- : 京都 : 2006

・奥田準二, 猪股雅史, 山本聖一郎, 舟山裕士, 渡邊昌彦, 杉原健一, 小西文雄, 谷川允彦 : 大腸疾患に対する腹腔鏡下手術のガイドライン作成の現状 : 第 19 回日本内視鏡学会総会 : 2006.12.5- : 京都 : 2006

・衛藤剛, 猪股雅史, 北野正剛, 渡邊昌彦, 杉原健一, 小西文雄, 島田安博, 森谷宜皓 : 大腸がん外科治療の RCT(JCOG0404)におけるインフォームドコンセント取得の現状 : 第 19 回日本内視鏡学会総会 : 2006.12.5- : 京都 : 2006

・辻仲眞康, 河村裕, 斉藤正昭, 前田孝文, 溝上賢, 小西文雄 : 腹腔鏡下大腸癌手術に対する腹腔内脂肪面積の影響について : 第 41 回日本成人病(生活習慣病)学会
2007.1.13 : 東京 : 2007

・Konishi, F : CT colonography for colorectal cancer patients with severe stenosis : International Colorectal Disease Symposium (ICDS) : 2007.1.25- : Hong Kong : 2007

・河村裕, 小西文雄, 前田孝文, 辻仲眞康,

溝上賢：大腸癌に対する腹腔鏡手術の位置
づけ：第3回日本消化管学会総会学術集
会：2007.2.1-：東京 2007

・桑原悠一，河村裕，前田孝文，溝上賢，
小西文雄：S状結腸 SM癌に対するリンパ
節郭清の当院での検討：第66回大腸癌研究
会：埼玉：2007

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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

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

分担研究者 杉原健一 東京医科歯科大学大学院教授

研究要旨

平成18年3月1日から現在まで4例を登録した。有害事象も想定される範囲内のものであり、本臨床研究の本質にかかわる重大な問題は生じていない。

A. 研究目的

当科における本臨床研究の進行状況について報告する。

B. 研究方法

昨年度の報告に続き、平成18年3月1日から平成18年2月19日までの登録症例について検討した。

本臨床研究参加への同意を得るための患者に対する説明方法

1) 説明方法

- ・腹腔鏡手術も担当できる1人の医師が本臨床研究の患者説明をすべて担当する
- ・説明のために1時間程度費やせるように、外来の途中などには行わない
- ・説明した翌日に電話をかけて、質問の有無や本臨床研究参加の可能性をたずねる
- ・同意が得られたら、検査にて来院した時などに同意書を外来に持参してもらうか、郵送してもらう

2) 説明内容

説明文書は全ページを説明するが、特に下記を強調している。

- ・厚生労働省の研究費を得た多施設共同の

臨床研究であること

- ・JCOG および東京医科歯科大学の IRB 委員会にて承認されており、倫理的な問題がないこと
- ・本臨床研究の目的は、大腸癌の治療法として2つの手術法に優劣をつけることではなく、優劣がないことを証明すること
- ・患者さんに対する手術法が決まった後は、東京医科歯科大学の外科が責任をもって治療を行うこと
- ・患者さんからの質問には、東京医科歯科大学の担当医師が対応すること

C. 研究結果

1、登録症例

6例に対して本臨床研究の説明を行い、4例で承諾が得られた。2例は同意が得られなかったが、1例は開腹手術を希望し、1例は腹腔鏡手術を希望したためである。

2、登録症例の経過

1) S/C（開腹手術群）

進行度 p-II A

治療終了

外来にて経過観察中

有害事象：なし

2) Rs（開腹手術群）

進行度 p-II A

治療終了

外来にて経過観察中

有害事象：発熱（Gradel）

3) S/C（開腹手術群）

進行度 p-II A

治療終了

外来にて経過観察中

有害事象：なし

*同意取得後、ランダム化にて開腹手術群に振り分けられたところ、本人、家族が腹腔鏡手術を強く希望したため脱落群となった。

4) S/C（腹腔鏡手術群）

2月 手術施行

有害事象：なし

3、有害事象について

1) 術中の有害事象：両群とも1例も生じていない。

2) 術後～初回退院までの有害事象：発熱1例であった。発熱は、手術当日の準夜～深夜にかけて 38.0～39.0℃の発熱が観察された。

3) 術後補助化学療法の有害事象：なし

4、再発症例

昨年度までの登録症例も含めて16例を登録しているが、現在のところ、再発症例は1例もない

D. 考察

登録した症例は4例であった。今年度は直

腸癌および早期癌症例が多く、本臨床試験の適格症例が少なかったためと考えられる。登録後に、割り当てられた手術と反対の腹腔鏡手術を強く希望した患者については、患者本人および家族に話を聞いたところ、臨床試験、ランダム化については理解していたが、患者本人と家族の意見がまとまる前に主治医に返事をしたため、割り当て後に混乱が起きたようだ。その後は、家族も納得しているかを確認してから登録するようにした。有害事象および再発形式においては、腹腔鏡下手術特有の有害事象、再発形式も含めて、本臨床試験進行上の問題点は認められていない。

E. 結論

- ・登録症例は4例であった。
- ・有害事象は想定される範囲内のものであり、重大な問題は起こっていない。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

<講演>

1, Technical Seminar for Endoscopic Surgery

腹腔鏡下大腸切除術（結腸右半切除術）

榎本雅之

2006.01.28 Ethicon Endo-Surgery
Institute

2, Technical Seminar for Endoscopic Surgery

腹腔鏡下大腸切除術（総論）

榎本雅之

2006.06.30 Ethicon Endo-Surgery
Institute

3, Technical Seminar for Endoscopic Surgery

腹腔鏡下大腸切除術（結腸右半切除術）

榎本雅之

2006.09.24 Ethicon Endo-Surgery Institute

4, 川口医師会

大腸癌に対する腹腔鏡下手術の現状

榎本雅之

2006.10.20 川口工業総合病院会議室

5, セルビア外科学会

Lateral Approach Techniques of Laparoscopic Assisted LAR with Autonomic Nerve Preservation for Rectal Cancer

Masayuki Enomoto, Kenichi Sugihara

2006.06.23 セルビア

<学会発表>

1, 日本消化器外科学会定期学術総会
自律神経温存腹腔鏡補助下前方切除術における視野の工夫

榎本雅之, 杉原健一

2006.07.15 横浜

2, The European Association for Endoscopic Surgery

The prolapsing method for the resection of rectum with lower rectal early

cancers in laparoscopic assisted low anterior resection

Masayuki Enomoto, Kenichi Sugihara

2006.09.15 Berlin

3, 腹腔鏡的治療研究会

セッション3 大腸 座長

榎本雅之

2006.11.18 東京

4, 日本内視鏡学会総会

prolapsing 法による直腸切離の経験

榎本雅之, 杉原健一

2006.12.05 京都

5, 日本内視鏡学会総会

大腸 悪性3 座長

榎本雅之

2006.12.05 京都

<総説>

1, 内視鏡外科手術における器械吻合の実際のポイント

榎本雅之, 杉原健一

消化器外科 29(3) 345-350 2006

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