200721011A

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-一般- 011)

平成19年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　　藤田　伸

平成20（2008）年 4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

佐藤敏彦 ---- 5

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

齋藤典男 ---- 8

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

青木達哉 ---- 14

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

工藤進英 ---- 15

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

藤井正一 ---- 26

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

赤池　信 ---- 30

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

瀧井康公 ---- 32

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

山田哲司 ---- 34

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

石井正之 ---- 36

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

平井　孝　----　38

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

山口高史　----　40

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

大植雅之　----　42

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

東野正幸　----　44

１４.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

福永　睦　----　48

１５．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

岡村　修　----　50

１６．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　----　51

１７．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　----　52

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表　----------　54

Ⅳ．研究成果の刊行物･別刷　----------　57

I. 総括研究報告

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
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

主任研究者　　藤田　伸　　国立がんセンター中央病院　大腸科医長

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32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4年8か月経過した平20年2月現在，416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
佐藤敏彦・山形県立中央病院　手術部副部長
齋藤典男・国立がんセンター東病院　手術部長
青木達哉・東京医科大学病院　教授
工藤進英・昭和大学横浜市北部病院　教授
藤井正一・横浜市立大学附属市民総合医療センター　準教授
赤池　信・神奈川県立がんセンター消化器外科部長
瀧井康公・新潟県立がんセンター新潟病院外科部長
山田哲司・石川県立中央病院　病院長
石井正之・静岡県立静岡がんセンター大腸外科医長
平井　孝・愛知県がんセンター中央病院外来部長
山口高史・京都医療センター
大植雅之・大阪府立成人病センター消化器外科副部長
東野正幸・大阪市立総合医療センター副院長
福永　睦・市立堺病院　外科部長
岡村　修・関西労災病院　外科副部長
赤在義浩・岡山済生会総合病院　診療部長
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32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月より開始ししており，登録開始から4年8か月経過した平成20年2月現在，416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 92例，国立がんセンター東 46例，愛知県がんセンター中央 39例，静岡がんセンター 33例，大阪府立成人病センター 28例，横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 20例，岡山済生会総合 20例，京都医療センター 16例，東京医科大学 15例，石川県立中央14例，久留米大学医学部 11例，大阪市立総合医療センター 9例，神奈川県立がんセンター 9例，山形県立中央 8例，東京医科歯科大学 7例，昭和大学横浜北部 6例，千葉県がんセンター 6例，新潟県立がんセンター 6例，国立病院四国がんセンター 6例，関西労災 4例，吹田市民 4例，群馬県立がんセンター 3例，市立堺 3例，久留米大学医療センター 2例，慶應義塾大学 2例，藤田保健衛生大学 2例，埼玉県立がんセンター 2例，広島市民病院 1例．

D．考察

予定登録ペースの74％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，ほぼ一定の割合を維持しているが，昨年1年では101例の登録があり，過去最高の年間登録数であった．この調子で登録を続けていきたい．

E.結論

登録ペースは年々増加しているもの、予定登録期間5年間での予定登録数600例を達成は困難な状況である．さらに症例登録を増やす努力は継続と登録期間の延長を行う必要がある．

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. Akasu,T., Yamaguchi,T., Fujimoto,Y., Ishiguro,S., Yamamoto,S., Fujita,S., Moriya,Y.: Abdominal Sacral Resection for Posterior Pelvic Recurrence of Rectal Carcinoma: Analyses of Prognostic Factors and Recurrence Patterns. Ann Surg Oncol. 14(1) 74-83. 2007
2. Uehara,M., Yamamoto,S., Fujita,S., Akasu,T., Motiya Y, Morisue A :Isolated right external iliac lymph node recurrence from a primary cecum carcinoma: report of a case. Jpn J Clin Oncol. 37(3):230-2. 2007
3. Yamamoto,S.,Fujita,S., Akasu,T., Ishiguro.,S., Kobayashi,Y., Moriya,Y.: Wound infection after elective laparoscopic surgery for colorectal carcinoma. Surg Endosc. 20(9):1467-72, 2007
4. Fujita,S., Saito,N., Yamada,T., Takii,M., Kondo,K., Ohue,M., Ikeda,E., Moriya,Y. : Randomized multiceter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgey. Arch surg. 142(7) 657-661, 2007
5. Uehara,K., Yamamoto,S., Fujita,S., Akasu,T., Moriya,Y.: Impact of upward lymph node dissection on survival rates in advanced lower rectal carcinoma. Dig Surg. 24(5):375-81, 2007
6. Fujita,S.,Yamamoto,S.,Akasu,T.,Moriya Y,Taniguchi,H.,Shimoda,T.: Quantification of CD10 mRNA in Colorectal Cancer and Relationship between mRNA Expression and Liver Metastasis: Anticancer Res. 27:

3307-3312,2007

7. Ishibashi, Y., Yamamoto,S., Yamada, Y., Fujita,S., Akasu.T.,Moriya, Y.: Laparoscopic resection for malignant lymphoma of the ileum causing ileocecal intussusception. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 17(5):444-6,2007
8. Fujita S, Nakanisi Y, Taniguchi H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Shimoda T: Cancer Invasion to Auerbach's Plexus is an Important Prognostic Factor in Patients with pT3-pT4 Colorectal Cancer.Dis Colon Rectum. 50: 1860-1866,2007
9. Akasu,T., Takawa,M., Yamamoto,S., Fujita,S., Moriya,Y., Incidence and patterns of recurrence after intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. J Am Coll Surg. 205(5):642-7, 2007
10. 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷宜皓, 渡邊昌彦：腹腔鏡下前方切除術は安全な術式か？. 外科治療. 96(2).197-198 2007
11. 山田敬教, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 石黒成治, 森谷宜皓：術前に虫垂液嚢腫と診断し、腹腔鏡下虫垂切除を施行した虫垂仮性憩室の1例.日本大腸肛門病学会誌 60（3）161-166.2007
12. 山本聖一郎, 赤須孝之, 藤田 伸, 森谷宜皓【鏡視下手術のための局所解剖アトラス】 結腸・直腸・肛門の鏡視下手術 結腸癌手術 S状結腸切除術 消化器外科 30（6）838-848.2007
13. 桐山真典,山本聖一郎,藤田 伸,赤須孝之,石黒成治,森谷宜皓：切除可能であった腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術後局所再発の1例. 臨床外科 62(8);1139-1142. 2007

2．学会発表

1. 小林豊、藤田 伸、山本聖一郎、赤須孝之、森谷宜皓：大腸SM癌517例（10年間）の検討. 第66回大腸癌研究会 2007
2. 小林豊、藤田 伸、山本聖一郎、赤須孝之、森谷宜皓：大腸MP癌374例（10年目）の検討 第66回大腸癌研究会 2007
3. 藤田 伸、山本聖一郎、赤須孝之、森谷宜皓：直腸癌に術後補助放射線治療は必要か 第107回日本外科学会.2007
4. 赤須孝之、飯沼 元、山本聖一郎、藤田 伸、森谷宜皓、村松幸男、森山紀之：直腸癌に対する自律神経温存および側方郭清術式の選択におけるthin-section MRIの有用性に関するprosectiveな検討.第107回日本外科学会.2007
5. 山本聖一郎、藤田 伸、赤須孝之、森谷宜皓：直腸（Ts,Tb）,肛門菅（P）癌に対する腹腔鏡手術の治療成績.第107回日本外科学会.2007
6. 尾之内誠基(慶応義塾大学 一般消化器外科), 松下尚之, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷宜皓, 長谷川博俊, 北島政樹, 松村保広：新しい大腸がんのスクリーニング法の開発 自然排泄便から分離した細胞を用いたSSCP解析. 第107日本外科学会. 2007
7. 石黒成治、森谷宜皓、赤須孝之、藤田 伸、山本聖一郎：T4直腸癌に対する骨盤全摘の治療成績の検討.第107回日本外科学会.2007
8. 山口智弘、山本聖一郎、藤田 伸、赤須孝之、小林豊：家族性大腸腺腫症に対する結腸全摘・回腸直腸吻合術後の残存直腸内癌発生に関しての検討。第107回日本外科学会.2007
9. 山口智弘、赤須孝之、山本聖一郎、藤田 伸、森谷宜皓：超低位直腸癌に対するIntersphincteric resection(ISR) 術後の再発についての検討。第67回大腸癌研究会.2007
10. 藤田 伸、赤須孝之、島田安博、森谷宜皓：下部直腸癌に対する側方郭清 vs Total Mesorectal Excision ランダム化比較試験 第62回日本消化器外科学会. 2007
11. 高和正、赤須孝之、山本聖一郎、藤田 伸、森谷宜皓：Intersphincteric resection後の縫合不全の危険因子. 第62回日本消化器外科学会.2007
12. 石黒成治、山本聖一郎、藤田 伸、赤須孝之、

森谷宜皓：T1 stage III 大腸癌に補助化学療法は本当に必要が？　第62回日本消化器外科学会.2007

13. 山本聖一郎、藤田 伸、赤須孝之、小林豊、山口智弘、森谷宜皓：S状結腸癌に対する腹腔鏡手術の工夫-小開腹創から切離吻合操作を行う手技.第62回日本消化器外科学会.2007

14. 伴大輔, 山本聖一郎, 久野博文, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷宣皓：肺塞栓、右腎静脈腫瘍栓、下肢静脈血栓を伴う巨大な腎Angiomyolipomaと上行結腸癌の1例.第62回日本消化器外科学会.2007

15. 小林豊, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 森谷宜皓：下部直腸pSM癌根治術後側方リンパ節再発切除の2例.第62回日本消化器外科学会.2007

16. 赤木智徳, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 小林豊, 森谷宜皓：虫垂粘液嚢腫と鑑別が困難であった虫垂子宮内膜症の1切除例.第62回日本消化器外科学会.2007

17. 福田明輝, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 小林豊, 森谷宜皓：直腸S状結腸癌及び直腸癌に対する腹腔鏡手術の治療成績の比較検討. 第62回日本消化器外科学会.2007

18. 赤須孝之、高和正、山本聖一郎、藤田 伸、森谷宜皓：超低位直腸癌に対する安全なintersphinterci resection.　第62回日本大腸肛門病学会.2007

19. 山口智宏、赤須孝之、小林豊、山本聖一郎、藤田 伸、森谷宜皓：家族性大腸腺腫症術後に発生したデスモイドに対しsulidoacとtamoxifen併用療法が有効であった1例.　第62回日本大腸肛門病学会.2007

20. 山本聖一郎、藤田 伸、赤須孝之、小林豊、山口智宏、森谷宜皓：直腸癌に対する腹腔鏡手術成績.　第62回日本大腸肛門病学会.2007

21. 藤田 伸、山本聖一郎、赤須孝之、森谷宜皓：大腸癌の局所切除、縮小手術の可能性. 第62回日本大腸肛門病学会.2007

22. 山本聖一郎、藤田 伸、赤須孝之、森谷宜皓：小開腹創から直視下に肛門側腸間膜の処理、吻合操作を行うS状結腸癌に対する腹腔鏡手術. 第20回日本内視鏡外科学会総会. 2007.

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

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　佐藤敏彦　山形県立中央病院外科

研究要旨：　中下部進行直腸癌における直腸間膜内のリンパ節転移状況を明らかにし、特に肛門側mesorectum内のリンパ節転移状況とその郭清効果、について検討した。根治度A,Bの中下部直腸癌189例のうち腫瘍直下のmesorectum内リンパ節を251-1-T,腫瘍から5cm口側を1-O,5~10cmを2-O,腫瘍から2cm肛門側を1-A,2~4cm肛門側を2-Aとし、各リンパ節の転移頻度と5年生存率を乗じて郭清効果Indexを求めた。結果：　郭清効果は1-TはIndexがRa 18.1,Rab 24.3,Rb 28.3と高値だが、1-AはRa 1.0,Rab 2.7,Rb 0であり、2-Oや252に近い郭清効果を示した。吻合部近傍に再発した6例中4例は肛門側進展例であった。考察：現在1群とされている肛門側2cm以内のリンパ節は中枢側2群リンパ節に近い郭清効果であった。今後は直腸癌の局所再発を予防するための治療法の確立とともに、術式にいては肛門側リンパ節転移やその郭清効果についても考慮すべきと思われた。

A．研究目的

直腸癌におけるリンパ節の転移状況は、予後や局所再発に影響を及ぼす重要な因子の一つである。適切なリンパ節の郭清範囲はリンパ節の転移頻度と予後への影響に加え、それによって引き起こされる合併症も考慮に検討すべきである。直腸癌の局所再発率は施設間において差は認めるものの、約5~15%と少なくなく、術式の適応においては癌の根治性と術後機能の温存を考慮した上で検討すべきとされている。大腸癌取扱い規約第6版で1群とされているリンパ節転移陽性例のうちでも、肛門側壁外(mesorectum内)リンパ節転移陽性例では局所再発率も高くそれらの症例の予後は不良である。肛門側壁外リンパ節について、存在状況と、転移例の郭清効果について検討した。

B．研究方法

１９９１年から１９９８年に山形県立中央病院外科で自律神経温存の低位前方切除術または、腹会陰式直腸切断術を施行し、肛門側リンパ節が検出可能であった根治度A、Bの直腸進行癌１８９例（Ra ９９例、Rab ３７例、Rb ５３例）とした。

方法：切除標本は術後速やかに、腫瘍の壁在と対側にて腸管を腸管軸に沿って開き、腸間膜脂肪組織よりリンパ節を摘出した。直腸癌の壁在リンパ節を以下のように分類した。腫瘍直下を２５１－１－T、腫瘍より５cm口側を２５１－１－O、さらに１０cmまでを２５１－２－Oとし、腫瘍より２cm肛門側を２５１－１－A、さらに４cmまでを２５１－２－Aと分類した（Fig1）。各占拠部位別のリンパ節転移状況と、肛門側リンパ節転移陽性例の臨床病理学的検討を行い、さらに各リンパ節の郭清の重みとして、郭清効果をインデックスにして求めた。郭清効果は腫瘍の占拠部位ごとのリンパ節部位別転移頻度と、転移を認めた症例の5年生存率を乗じて計算した。5年生存率は他部位へのリンパ節転移を認めた全ての症例を対象とした。早期直腸癌はリンパ節の転移頻度が低いため除外した

C．研究結果

＜転移状況＞

進行直腸癌１８９例中、リンパ節転移陽性例は９４例（４９．７%）であり、１群リンパ節転移例は５１例、２群リンパ節転移例は２０例、３群リンパ節転移例は１２例であった。そのうち肛門

側リンパ節転移陽性例は１２例（６．３％）であった。施行された術式の肛門側切除断端距離の中央値はRaが3.9cm (1.0cm~7.5cm)、Rab2.9cm (1.0~5.2cm)、Rb 1.9cm (1.0cm~4.8cm)であった。各占拠部位別のリンパ節の郭清個数は中央値でRa 41個（18~78個）、Rab 39個（17~85個）、Rb 38個（16~69個）であった。

各占拠部位別の肛門側リンパ節の存在頻度はRa の２５１−１−A は８３例（８３％）、２５１−２−A の郭清例は 68 例でそのうちの３３例（48.5%）が検出可能であり、Rab の２５１−１−A は１８例（４８．６％）、２５１−２−A の郭清例は 16 例でそのうち２例（12.5%）が検出可能であった。Rb の２５１−１−A は１２例（２２．６％）、２５１−２−A の郭清例は 12 例でありそのうち２例（16.7%）に検出可能であったが、下部直腸になるに従い存在頻度は低下した。さらに転移頻度はRa の２５１−１−A は９９例中８例（８．１％）、２５１−２−A は６８例中１例（１．５％）であった。Rab の２５１−１−A は３７例中２例（５．４％）、２５１−２−A は１６例中１例（６．２％）、Rb の２５１−１−A は５３例中２例（３．７％）、２５１−２−A は１２例中０例（０％）であった。

＜郭清効果＞

各腫瘍の占拠部位別のリンパ節の転移頻度は２５１−１−TはRa 35.3%、Rab 40.5%、Rb 47.1%と高頻度であったが、肛門側リンパ節のうち、２５１−１−Aは、Ra 8.1%、Rab 5.4%、Rb 3.8%と少なかった。次に腫瘍占拠部位別のリンパ節の５年生存率は２５１−１−T陽性例の生存率はRa 51.4%、Rab 60.0%、Rb 64.0%と良好であるが、肛門側リンパ節陽性例の生存率はRa 12.5%、Rab 50%、Rb 0%と低値であった。さらに両者を乗じた値を郭清効果インデックスは２５１−１−Tの陽性例のインデックスはRa 18.1、Rab 24.3、Rb 28.3と高値であったが、２５１−１−A陽性例では、Ra 1.0、Rab 2.7、Rb 0であり、このインデックス値は２５１−２−Oや２５２陽性例のインデックスに近く中枢側2群リンパ節の郭清効果と同等であった。

D．考察

直腸癌のリンパ節郭清は上腸間膜動脈の根部に向かう上方向、中直腸動脈、下直腸動脈から内腸骨動脈に向かう側方向、坐骨直腸窩を通過し、鼠径リンパ節に向かう下方向の３方向のリンパ流に基づいて施行されている。リンパ節の転移状況は、予後や局所再発の重要な因子の一つであり、適切なリンパ節の郭清範囲の決定には転移頻度と予後への影響、さらにそれによって引き起こされる合併症を含めて考慮されるべきである。局所再発の原因の一つには手術操作（implantation）による直腸癌腫瘍下縁より肛門側mesorectum内の転移リンパ節や、癌細胞などの遺残が考えられている。欧米ではHealdらによりmesorectumを完全切除するTMEが提唱され、その後20%を越えていた局所再発率も5%まで低下したが、縫合不全率も増加することが報告されている。今回我々は腫瘍下縁より肛門側におけるmesorectum内の各リンパ節の転移率とその重みを郭清効果として検討した。肛門側mesorectum内のリンパ節転移率についてGrinnell らは4.2%に, Williams は6%の症例に、Raynold は壁深達度ss(a1)以深の症例の52%にリンパ節転移を認めていたと報告している。本邦でも肥田らは20.2%のリンパ節転移を報告している。今回の検討では肛門側のリンパ節の存在頻度はRaからRbへと下部直腸になるに従い251-1-A, 2-Aともに減少していた。また、転移頻度も全体で6.3%(12/189例)であるが、占拠部位別に見るとRaからRbになるに従い、251-1-A, 2-Aともに低下していた。予後において肛門側mesorectum 内へのリンパ節転移例は、不良であると報告されている．これらのことから、直腸癌の壁在リンパ節の中でも郭清による予後の改善への重みが異なると考えられ、各リンパ節の郭清効果をインデックスとして求めた。郭清効果は腫瘍の占拠部位ごとのリンパ節転移頻度と、転移症例の5年生存率を乗じて計算することで、各占拠部位において、転移頻度が高く、転移を認めた症例の5年生存率が良いリンパ節は郭清効果が高いと考えられる。我々の検討で

は、251-1-T, 1-Oはインデックスが高値であるが、1-Aは各占拠部位ともに低値であり、インデックスは251-2-Oや、252と中枢側2群リンパ節に近い値であった。Rbの2例は中枢側のリンパ節転移も2群、3群転移陽性例で側方転移も認めており、リンパ節転移個数も13個と15個と多く、5年生存率は0%であり、予後不良の症例であった。この結果より大腸癌取扱い規約第6版において1群とされている肛門側2cm以内のリンパ節は中枢側2群リンパ節に近い郭清効果と考えられた。

E.結論

今後は直腸癌の局所再発を予防するための治療法の確立とともに、術式において肛門側リンパ節転移やその郭清効果についても考慮すべきと思われた。

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　外来部長

研究要旨

下部直腸癌の側方転移陽性例は、予後不良といわれている。術式は神経温存から血管合併切除など様々な術式が行われており標準術式は明らかでない。術後5年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40.9%,48.9%で、3年無再発率は30.3%,38.4%であった。全症例で、側方リンパ節転移3個以下と後期で優位に予後良好（$p<0.05$)。肛門非温存例、a2以深と病期Ⅳ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。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。5年以上生存者は15名である。6例が神経血管全温存例で、9名は片側神経血管合併切除例で、1名が神経血管全切除例と両側側方陽性例であった。側方リンパ節転移陽性例の予後再発には腫瘍深達度が大きく影響していた。骨盤神経、内腸骨血管の合併切除は必ずしも必須ではなく、EWを確保できる症例に対しては、QOLを重視した機能温存手術が可能であると考えられた。

A．研究目的

本邦では1970年代より側方郭清が行われるようになり、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、側方リンパ節転移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5年以上経過した1992年10月から2002年7月の根治度ＡＢ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:35例,B:10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%)であつた。肛門縁から腫瘍までの距離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42.9ヶ月(1-123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(35例)の5年生存率は40.9%, 48.9%で、3年無再発率は30.3%,38.4%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，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)。しかし、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、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。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15名である。6例が神経血管全温存例で、8名は片側神経血管合併切除例で、1例が神経血管全切除例（両側側方陽性例）であった。

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することがある。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。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15例の5年生存例を認めた。

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．研究発表

1．論文発表

Akihiko Kobayashi, Masanori Sugito, Masaaki Ito, Norio Saito. Predictors of successful salvage surgery in local pelvic recurrences of rectosigmoid colon and rectal cancers. Surgery Today 37; 853-859.2007.10.

N. Saito, T. Suzuki, M. Sugito, M. Ito, A. Kobayashi, T. Tanaka, M. Kotaka, H. Karaki, T. Kobatake, Y. Tsunoda, A. Shiomi, M. Yano, N. Minagawa, Y. Nishizawa. Bladder-Sparing Extended Resection for Locally Advanced Rectal Cancer Involving the Prostate and Seminal Vesicles. Surgery Today 37; 845-852.2007.10.

小高雅人、杉藤正典、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、齋藤典男、急性骨髄性白血病の寛解導入療法による骨髄抑制期に好中球減少性腸炎および急性虫垂炎を発症した1例、日消外会誌 40.1);124-128 .2007.

Kazuhiro Seike, Keiji Koda, Norio Saito, Kenji Oda, Chihiro Kosugi, Kimio Shimizu, Masaru Miyazaki. Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery. Int J Colorectal Dis 22; 689-697.2007.

Shinichiro Takahashi, Kanji Nakai, Norio Saito, Masaru Konishi, Toshio Nakagohri, Naoto Gotohda, Mitsuyo Nishimura, Junji Yoshida, Taira Kinoshita. Multiple Resections for Hepatic and Pulmonary Metastases of Colorectal Carcinoma. Jpn J Clin Oncol 37.3); 186-192.2007.

Shin Fujita, Norio Saito, Tetsuji Yamada, Yasumasa Takii, Ken Kondo, Masayuki Ohue, Eiichi Ikeda, Yoshihiro Moriya. Randomized, Multicenter Trial of Antibiotic Prophylaxis in Elective

Colorectal Surgery. Archives of Surgery 142; 657-661.2007.

齋藤典男、杉藤正典、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、超低位直腸癌における肛門括約筋部分温存手術の適応と方法、消化器外科 30(9);1335-1343.2007.8.

伊藤雅昭、角田祥之、齋藤典男、大腸がんにおけるPET/CTの有用性、Mebio 24(8);70-78,2007.

２．学会発表

齋藤典男（イブニングセミナー）、より安全な大腸癌手術の追及、第107回日本外科学会定期学術集会 108(1);69,2007.4.

塩見明生、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、小高雅人、角田祥之、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、渡辺和宏、鈴木孝憲、田中俊之、下部直腸肛門管癌に対する術前放射線化学療法（ＣＲＴ）が肛門括約筋温存手術術式に及ぼす影響、第107回日本外科学会定期学術集会 108(2);218,2007.4.

齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、中嶋健太郎、超低位直腸進行癌の肛門温存手術におけるNeoadjuvant併用群の中間解析、第107回日本外科学会定期学術集会 108(1);218,2007.4.

高橋進一郎、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、齋藤典男、木下平、大腸癌肝転移　新旧stagingの比較検討、第107回日本外科学会定期学術集会 108(2);615,2007.4.

Norio Saito, Masanori Sugito, Masaaki Ito, Akihiro Kobayashi, Yusuke Nishizawa, Takanori Suzuki, Toshiyuki Tanaka, Yoshiyuki Tsunoda, Akio Shiomi, Masaaki Yano,Yasuo Yoneyama, Nozomi Minagawa, Yuji Nishizawa, Kazuhiro Watanabe, Kentaro Nakajima, Takamaru Koda, The ultimate sphincter-saving operation in patients with very low lying rectal cancer. 17th Joint Congress of Asia & Pacific Federations & 53rd Annual Congress of the Japan Section; 47.2007.6.

N. Saito, M. Sugito, M.Ito, A. Kobayashi, Y. Nishizawa, Intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer ; As an alternative to abdominoperineal resection 2nd Colorectal Disease Symposium in tokyo;16,2007.6.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、肛門管近傍の低位直腸癌に対する内肛門括約筋切除術の治療成績、第67回大腸癌研究会;22.2007.7.

中嶋健太郎、池松弘朗、堀松高博、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、齋藤典男、大腸sm癌の治療成績、第67回大腸癌研究会 ;44,2007.7.

小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、直腸癌手術における(T)MEおよび側方郭清の治療成績、第62回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);248(1036),2007.7.

齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、皆川のぞみ、西澤祐吏、渡辺和宏、局所進行直腸癌に対するTS-1/CPT-11を用いた術前補助科学放射線療法第Ⅰ相/Ⅱ相試験、第62回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);274(1062),2007.7.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、内肛門括約筋切除後の肛門機能評価と機能向上を目指すposte-rior anal canal repairの効果、第62回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);276(1064),2007.7.

渡辺和宏、小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、中嶋健太郎、下部進行直腸癌側方転移症例の検討、第62回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);318(1106),2007.7.

塩見明生、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、

小林昭広、角田祥之、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、術後機能から見た超低位直腸癌に対する術式選択－どこまで低位前方切除を選択すべきか－、第62回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);345(1133),2007.7.

皆川のぞみ、伊藤雅昭、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、恥骨直腸筋及びhiatal ligamentを意識した腹腔鏡下TME、第62回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);446(1234),2007.7.

矢野匡亮、小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、鈴木孝憲、田中俊之、角田祥之、塩見明生、西澤祐吏、齋藤典男、下部直腸癌に対するカーブドカッターを用いた（超）低位前方切除術、第62回日本消化器外科学会定期学術総会 40(7);448(1236),2007.7.

高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、杉藤正典、齋藤典男、那須克宏、黒木嘉典、大腸がん肝転移の診断.第62回日本消化器外科学会定期学術総会40(7);620(1408),2007.7.

Saito N., Sugito M., Ito M., Kobayashi A., Tsunoda Y., Shiomi A., Yano M., Minagawa N., Nishizawa Y., Nakajima K., Watanabe K. Sphincter saving operation in very low rectal cancer patients with T4 tumor. 17th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists; A59-A60, 2007.9.

Kobayashi A., Saito N., Sugito M., Ito M., Nishizawa Y. Is lateral lymph node dissection for T3-4 lower rectal cancer necessary? 17th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists; A156, 2007.9.

Minagawa N., Saito N., Sugito M., Ito M., Kobayashi A. Comparison of functional result between intersphincteric resection and very low anterior resection for Low rectal cancer. 17th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists; A149-A150, 2007.9.

Masaaki Ito, Manami Shimomura, Yumi Saito, Yoshiyuki Tsunoda, Norio Saito, Tetsuya Nakatsura. Analysis of Proteins associsted with Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. 第66回日本癌学会学術総会;93,2007.10.

Yumi Saito, Masaaki Ito, Manami Shimomura, Yoshiyuki Tsunoda, Tetsuya Nakatsura, Norio Saito. Detection of tumor-specific expression in colorectal cancer specimens utilizing protemics. 第66回日本癌学会学術総会;99,2007.10.

Yoshiko Nishimura, Toshimitsu Kuronuma, Yoshiyuki Tsunoda, Masaaki Ito, Norio Saito, Takafumi Ohta, Hiroyoshi Kato, Kazushi Endo, Tetsuya Nakatsura. Anti-tumor immune response by neoadjuvant chemotherapy for the liver metastases of colorectal cancer. 第66回日本癌学会学術総会;213,2007.10.

Yoshiyuki Tsunoda, Yutaka Motomura, Toshimitsu Kuronuma, Yoshiko Nishimura, Manami Shimomura, Emiko Hayashi, Toshiaki Yoshikawa, Masanori Sugito, Akihiro Kobayashi, Yusuke Nishizawa, Norio Saito, Masaaki Ito, Tetsuya Nakatsura. Detection of HSP105-Specific cytotoxic T Lymphocytes in Patients With Colorectal Carcinoma. 第66回日本癌学会学術総会;213,2007.10.

齋藤典男、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、米山泰生、超低位直腸癌において肛門括約筋部分温存術は直腸切断術に劣るか？ 第45回日本癌治療学会総会 2007.10.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、内肛門括約筋切除後の肛門機能向上を目指すposterior anal canal repairのpilot study、第45回日本癌治療学会総会 2007.10.

皆川のぞみ、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、鈴木孝憲、田中俊之、西澤雄介、角田祥之、西澤祐吏、超低位進行直腸癌における外肛門括約筋部分切除術の妥当性、第45回日本癌治療学会総会 2007.10.

伊藤雅昭、ランチョンセミナー１、下部直腸癌に対する安全な手技の工夫　鏡視下手術における手技の実際、第62回日本大腸肛門病学会学術集会60(9);51,2007.11.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、腫瘍学的安全性と良好な機能温存に配慮した内肛門括約筋切除術の手術手技および知用成績、第62回日本大腸肛門病学会学術集会60(9);545,2007.11.

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、齋藤典男、Evidenceに基づいた安全な腹腔鏡下直腸切除術、第62回日本大腸肛門病学会学術集会60(9);553,2007.11.

小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、齋藤典男、西澤雄介、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、中嶋健太郎、甲田貴丸、腹腔鏡下（超）低位前方切除における完全気腹下の斜めIO吻合、第62回日本大腸肛門病学会学術集会60(9);760,2007.11.

西澤雄介、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、塩見明生、渡辺和宏、下部直腸癌T1 High risk症例の検討、第62回日本大腸肛門病学会学術集会60(9);697,2007.11.

皆川のぞみ、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、西澤祐吏、渡辺和宏、中嶋健太郎、ISR術後長期経過例の排便機能状況について、第62回日本大腸肛門病学会学術集会60(9);693,2007.11.

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、直腸癌に対する腹腔鏡下手術における長手術時間に影響する因子、第20回日本内視鏡外科学会総会;393,2007.11.

小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、齋藤典男、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、中嶋健太郎、甲田貴丸、腹腔鏡下（超）低位前方切除における完全気腹下の斜めIO吻合、第20回日本内視鏡外科学会総会;279,2007.11.

米山泰生、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、皆川のぞみ、渡辺和宏、中嶋健太郎、甲田貴丸、齋藤典男、腹腔鏡手術の低侵襲性が予後に影響を及ぼす可能性、第20回日本内視鏡外科学会総会;271,2007.11.

高橋進一郎、木下平、小西大、中郡聡夫、後藤田真人、齋藤典男、永井完治、大腸癌肝・肺転移に対する積極的切除、第69回日本臨床外科学会総会;493,2007.11.

三重野浩朗、高橋進一郎、小西大、中郡聡夫、後藤田真人、齋藤典男、木下平、化学療法後の大腸癌肝転移に対するPET診断についての検討、第69回日本臨床外科学会総会;495,2007.11.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、米山泰生、超低位直腸癌に対する術前放射線化学療法の功罪、第69回日本臨床外科学会総会;311,2007.11.

伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、米山泰生、齋藤典男、腹腔鏡下低位前方切除術において縫合不全を回避するための直腸切離法、第69回日本臨床外科学会総会;344,2007.11.

小林昭広、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、齋藤典男、角田祥之、矢野匡亮、塩見明生、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、渡辺和宏、甲田貴丸、腹腔鏡下（超）低位前方切除における完全気腹下の斜めIO吻合、第69回日本臨床外科学会総会;554,2007.11.

西澤雄介、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、村上康二、小島基寛、大腸癌における18F-FDGを用いたRIガイド下リンパ節郭清術の基礎的研究と臨床応用、第69回日本臨床外科学会総会;314,2007.11.

角田祥之、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、塩見明生、矢野匡亮、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、渡辺和宏、甲田貴丸、齋藤典男　　18F-FDG　PET/CT情報に基づいた原発性大腸癌手術に対する至適リンパ節郭清の可能性、第69回日本臨床外科学会総会;396,2007.11.

矢野匡亮、中嶋健太郎、渡辺和宏、皆川のぞみ、西澤祐吏、米山泰生、塩見明生、角田祥之、田中俊之、鈴木孝憲、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、泌尿器系臓器への浸潤が疑われ合併切除（尿路再建）を施行した大腸癌51例の検討、第69回日本臨床外科学会総会　;1011,2007.11.

皆川のぞみ、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、中嶋健太郎、安全な内肛門括約筋切除術における剥離ライン決定のためにー病理組織学的剥離面陽性例の検討、第69回日本臨床外科学会総会;774,2007.11.

甲田貴丸、伊藤雅昭、角田祥之、杉藤正典、小林昭広、鈴木孝憲、西澤雄介、塩見明生、矢野匡亮、西澤祐吏、中嶋健太郎、齋藤典男、大腸癌再発診断、治療に対するPET/CTの貢献度、第69回日本臨床外科学会総会;495,2007.11.

渡辺和宏、小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、角田祥之、塩見明生、矢野匡亮、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、大腸癌の肺転移手術症例124例の検討, 第68回大腸癌研究会;28,2008. 1 .

甲田貴丸、伊藤雅昭、高橋進一郎、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、化学療法が奏功し根治的切除が可能となった再発大腸癌の解析, 第68回大腸癌研究会;37,2008. 1 .

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

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　青木達哉　　東京医科大学　教授

研究要旨　直腸癌再発症例に対するOxaliplatinのテーラーメイド治療の可能性

A．研究目的

直腸癌術後再発症例に対してOxaliplatinを効率よく投与ことを主旨とする

B．研究方法

①大腸癌術後再発症例にFOLFOXを施行する場合にGST-P1並びにADCC2を測定。主にOxaliplatin特有の神経障害との関連性と検討した。②腎機能低下症例のPt濃度を時系列に測定する

（倫理面への配慮）

東京医科大学の倫理委員会にて承認済み

C．研究結果

①GST-P1はCDDPに比べて副作用や奏効率との相関性はなかった。ADCC2とは相関の傾向を認めた。②Pt濃度は透析患者でも健常人に近い推移を示し、腎障害のある患者にも比較的安全に投与できる可能性が示唆された。

D．考察

テーラーメイド治療は遺伝子の多型単一で結果を論じることは困難であることは創造できうる。また多剤併用であるために評価を困難とさせることもある。２つの遺伝子より傾向を見出せたことは今後の可能性を示唆した。また腎障害のある患者に投与する安全性を示せた意義は大きい。

E.結論

Oxaliplatinを安全かつ有効に投与する方向性が今回の結果より示されつつある。

F．研究発表

1．論文発表

Oxaliplatin for Metastatic Coloc Cancer in aPatient with Renal Failure Clinical Medical Oncology 2008:2 1-5

2．学会発表

①当院で行われたm-FOLFOX6療法に対する治療効果と副作用について　第62回日本大腸肛門病学会総会　東京　演者　森康治　日本大腸肛門病学会誌　60 9 2007 p598

②進行再発大腸癌患者に対するFOLFOX治療の効果と神経障害の検討　京都　演者　勝又健次　第45回日本癌治療学会総会抄録号　42 2 2007

（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

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　工藤　進英　昭和大学横浜市北部病院　消化器センター長

研究要旨　臨床病期Ⅱ・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（JCOG0212）の症例を検討した。本臨床試験にこれまで6例登録した。A群：神経温存D3郭清群は3例、B群：ME単独群は3例がそれぞれプロトコールを完遂し、研究は継続中である。今後も臨床病期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RCTを継続して進める。

A．研究目的

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 stageⅡ・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(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。

B．研究方法

対象は術前の確認項目として下記の条件を満たすものとする。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・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またはMRI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またはMRI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）他のがん腫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。さらに、術中の確認項目として次の条件を満たすものを対象とした。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。

治療として開腹手術にて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郭清群は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単独群は外科的再建術を行い手術を終了する。

術後補助化学療法に関しては切除標本の組織学的検索の結果、pathological(p-)stageⅢ、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+l-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コース行うものとする。

（倫理面への配慮）

術前の治療方針の説明時に対象患者にはA群とB群の両方の治療内容と本研究の主旨を提示し、説明したうえで、術中に最終決定がされることを承諾してもらう。承諾が得られれば署名してもら