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　　石井正之　静岡県立静岡がんセンター　大腸外科医長

研究要旨　FDG-PETを用いて中下部直腸癌のリンパ節転移診断を試みた。FDG-PETを用いたリンパ節診断能は従来のCT,MRIの診断能とほぼ同様であった。

A．研究目的

中下部直腸癌では上方向、側方向のリンパ節転移が問題となるが、その診断能はまだ満足のいくものではない。今回術前検査にFDG-PET（Positoron emission tomography）を行い、その有用性を検討した。

B．研究方法

2002年12月から2004年3月までの直腸癌切除が行われた21症例。術前にFDG-PET、CT、MRIを行った。各種検査の術前リンパ節転移診断と病理結果とを比較検討した。術前検査は画像診断科医師が診断を行い、その診断基準はCT・MRIにおいては１ｃｍ以上の腫大したリンパ節を転移陽性とした。またFDG-PETではhot spotを転移陽性とした。

（倫理面への配慮）

通常診療に伴うretrospectiveな研究であり、倫理面に問題はないと判断する。

C．研究結果

21例中占拠部位下縁はRa2例、Rb16例、P3例であった。10例が組織学的にリンパ節転移陽性だった。診断能はFDG-PETでは感度40%、特異度100%、正診率71%、CTでは感度60%、特異度82%、正診率71%、MRIでは感度40%、特異度78%、正診率63%であった。側方転移は6例に認め、このうち3例はFDG-PET、CT、MRIいずれのmodalityでも指摘が可能であった。残り3例はすべてのmodalityにおいて陰性であった。

D．考察

FDG-PETは直腸癌リンパ節転移診断においては従来のMRI、CT検査と同等の能力と考えられた。また側方リンパ節転移診断においてFDG-PETは複数リンパ節転移を認める症例では転移を指摘できたが、その能力が期待される転移リンパ節の個数が少ない症例やサイズが小さい症例では指摘が不可能であった。

E．結論

FDG-PETを用いた中下部直腸癌のリンパ節診断能は従来のCT,MRI診断能とほぼ同様であった。

F．研究発表

1．論文発表

1）最相晋輔、齊藤修治、吉田剛、石井正之、山口茂樹、森田浩文、前田敦行、古川敬芳. FDG-PET/CT にて大動脈周囲リンパ節偽陽性を示した進行・再発直腸癌の２切除例.日本消化器外科学会誌.40.683-688.2007

2）間浩之、山口茂樹、赤本伸太郎、富岡寛行、絹笠祐介、齊藤修治、石井正之、森田浩文. 直腸癌術前の機械的腸管前処置の違いによる創感染・縫合不全の比較検討. 日本大腸肛門病学会雑誌.60.385-391.2007

２．学会発表

なし

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　平井　孝　愛知県がんセンター中央病院　消化器外科

研究要旨　側方リンパ節郭清後に側方リンパ節転移陽性が判明した場合、術後骨盤照射は局所再発抑制に有効である可能性がある。

A．研究目的

下部進行直腸癌においては、RM0とする手技と側方郭清で得られた側方リンパ節転移の情報を基盤に照射および側方郭清の適応の融合を図ることがわれわれ日本の外科医にとっては重要である。今回は照射の適応を側方リンパ節転移陽性例の術後照射に限定して検討した。

B．研究方法

1987年から2003年、下部直腸に達する単発進行直腸癌初回治癒切除例385例のうち側方郭清を行なった237例。適応はこれらの占居部位では深達度sMP以深を条件とした。主占居部位　RS　1例、Ra　39例、Rb　188例、P　9例。stage I 31例（25%）II 50例（21%）、IIIa74例(31%)、IIIb　42例（18%）（その内側方リンパ節転移40例（16.9%）mp 9/87 (10%),ss、se、a 26/140 (19%), ai 5/9(56%)。）。術前照射は行なわず、術後骨盤照射（45〜60Gy）32例施行（施行理由は側方転移陽性20例、剥離断端の不安など12例）。

（倫理面への配慮）個人情報は特定できず、retrospective studyであるため、個人の治療への影響はないことにより特に配慮は必要と判断していない。

C．研究結果

Kaplan-Meir法によるstage別5年生存率はstageI　92%、stageII　84%　stageIIIa　71%、stageIIIb　56%。初再発形式：局所再発22例（9.2%）。そのうち側方転移陽性は13例。側方転移陽性例の32.5%に局所再発をきたした。側方転移例は半数に術後照射が行われていたが、照射有無別局所再発率を比較しても（有6/20:なし7/20）有意差はなかった。しかし、側方リンパ節2個以上陽性例では（有3/8：なし4/6）p=0.16と有意差はないが、術後照射による局所再発抑制の可能性を示した。

D．考察

直腸癌に対する術前、術後照射の局所再発抑制効果は認められている。一方、側方リンパ節郭清は全体としては術前後の体外照射とほぼ同レベルの局所コントロールが得られている。しかし、側方リンパ節郭清を行なっても、側方リンパ節転移が陽性であった場合の予後は5生率40%前後と低下し、局所再発率は高い。側方リンパ節転移例のみに対する補助療法の意義は、確立していない。今回の結果からは化学療法と併せた術後照射への期待が寄せられる。

E.結論

側方リンパ節郭清後に側方リンパ節転移陽性が判明した場合、術後骨盤照射は局所再発抑制に有効である可能性がある。

F．研究発表

1. 論文発表

①. Hirotoshi Kobayashi, Takashi Hirai.
Characteristics of recurrence and surveillance

tools after curative resection for colorectal cancer: A multicenter study. Surgery 141:67-75,2007

②. 武藤俊博、平井　孝. 前立腺浸潤下部直腸癌に対し直腸切断術および前立腺全摘術を施行した1例. 日本消化器外科学会雑誌 40:671-676,2007

③. Yasuhiro Shimizu, Takashi Hirai. Treatment strategy for synchronous metastasis of colorectal cancer: is hepatic resection after an observation interval appropriate?. Langenbeks Arch Surg 392:535-538,2007

④. Hara M, Hirai T.Isolated tumor cell in lateral lymph node has no influences on the prognosis of rectal cancer patients.Int J Colorectal Dis 22:911-918,2007

2．学会発表

①. 大浦康宏、平井　孝　拡大郭清と化学・放射線療法により無再発長期生存を得た広範なリンパ節転移を伴う直腸肛門管癌の一例 第273回東海外科学会 2007/4/1

②. 小森康司、平井　孝、直腸癌精嚢合併切除の検討 第107回外科学会 2007/4/11

③. 平井　孝、金光幸秀、直腸癌治療におけるTMEの多面性 第62回消化器外科学会 2007/7/19

④. M Hara, T Hirai, Prognostic implication of lateral lymph node metastases of rectal cancer detected by immunohistochemistry 第11回 Congress of Asian Federation of coloproctology 2007/9/20

⑤. K Komori, T Hirai, Treatment strategy for rectal cancer with invasion of another organ 第11回 Congress of Asian Federation of coloproctology 2007/9/20

⑥. 平井孝、金光幸秀、直腸癌に対する自律神経温存側方リンパ節郭清の手技の要点と長期成績 第62回大腸肛門病学会 2007/11/2

⑦. 小森康司、平井　孝、直腸癌拡大手術（周囲臓器合併切除）の検討 第62回大腸肛門病学会 2007/11/2

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　山口高史　独立行政法人国立病院機構　京都医療センター外科

研究要旨：　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(JCOG0212)の参加1施設として症例を登録している。現在までの登録16例のうち、D3郭清群が7例、ME単独群が9例であった。最終診断はStage1が1例、Stage2が6例、Stage3が9例であった。術式の内訳はLARが12例、APRが4例であった。手術に伴う合併症はME単独群で1例(縫合不全)であった。 補助化学療法の途中終了を2例(grade3の腸炎が1例、肝転移再発が1例)に認めた。術前、術中診断の精度や、手術、補助化学療法に伴う合併症は十分許容範囲と考えられ、問題なく試験を施行できていると考える。今後も同様に継続していく予定である。

A. 研究目的

多施設共同研究である、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(JCOG0212)の参加1施設として症例を登録している。

B. 研究方法

JCOG0212研究実施計画書に基づき、適格症例に対して全例研究への参加を依頼することを原則としている。

（倫理面への配慮）

患者さんには本研究の内容を十分に説明して理解していただき、信頼関係を構築した上で同意を頂くよう心がけている。

C. 研究結果

平成18年5月に第1例目の登録を行ってから、平成20年2月までに16例の登録を行い、そのうちD3郭清群が7例、ME単独群が9例であった。最終診断はStage1が1例、Stage2が6例、Stage3が9例であった。術式の内訳はLARが12例、APRが4例であった。手術に伴う合併症はME単独群で1例(縫合不全)であった。 補助化学療法の途中終了を2例(grade3の腸炎が1例、肝転移再発が1例)に認めた。

D. 考察

本臨床試験の質を保つために、術前、術中診断を正確に行うよう、また手術、補助化学療法に伴う合併症を低くおさえるよう注意しているが、現状は十分許容範囲と考えている。

E. 結論

プロトコールを遵守して問題なく本試験を施行できていると考え、今後も同様に継続していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.学会発表

小木曾聡、山口高史ほか：若手外科医の執刀による腹腔鏡下大腸切除術の安全性の検討. 日本外科学会雑誌　108巻臨時増刊号(2). P716　2007

山口高史、小泉欣也ほか:肛門管腺癌、鼠径リンパ節転移にて腹腔鏡下直腸切断術＋鼠径リンパ節郭清を施行した1例.　第67回大腸癌研究会抄録集　p58　2007

山口高史、坂井義治、小泉欣也ほか：横行結腸癌に対する腹腔鏡手術の現況-リンパ節郭清について-. 日本消化器外科学会雑誌　40巻7号p1401　2007

畑啓昭、山口高史ほか：　腹腔鏡下大腸切除術における周術期の抗菌薬投与のスタンダードを求めて. 日本外科感染症学会雑誌　4巻suppl.　p470　2007

小木曾聡、山口高史ほか：直腸癌腹腔鏡下手術における視野展開法. 日本内視鏡外科学会雑誌　12巻7号　p234　2007

片山宏、山口高史ほか：横行結腸癌に対する腹腔鏡手術の現況-リンパ節郭清について-. 日本内視鏡外科学会雑誌　12巻7号　p338　2007

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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j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　大植　雅之　大阪府立成人病センター消化器外科　副部長

研究要旨：下部直腸癌（臨床病期II, III）に対する側方リンパ節の予防的郭清の意義を、神経温存D3群とME単独群で比較研究中である。

A．研究目的

日本における標準的手術療法である側方リンパ節郭清の意義を検討する。

B．研究方法

臨床病期がII期またはIII期の下部直腸癌症例を，神経温存D3群と，欧米での標準的手術療法であるME単独群にランダム化し，比較検討する。Primary endpointは無再発生存期間(Relapse-free survival, RFS)であり、Secondary endpointは生存期間（Overall survival, OS）、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，排尿機能障害発生割合である。

（倫理面への配慮）

院内倫理委員会の承認を得た。

C．研究結果

平成20年1月31日現在で，目標登録数600例の約2/3である410例の登録が終了した。当施設からは、28例を登録している。

D．考察

症例登録が約2/3となり，目標症例数600例に早く到達する必要がある。

E.結論

現段階では、安全に研究が継続できているが，Endpointの結論に至るにはさらなる症例集積が必要である。

F．研究発表

1．論文発表

Fujita S, Saito N, Yamada T, Takii Y, Kondo K, Ohue M, Ikeda E, Moriya Y. Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. Arch Surg. 2007 Jul;142(7):657-61.

Korekane H, Tsuji S, Noura S, Ohue M, Sasaki Y, Imaoka S, Miyamoto Y. Novel fucogangliosides found in human colon adenocarcinoma tissues by means of glycomic analysis.
Anal Biochem. 2007 May 1;364(1):37-50.

Seki Y, Ohue M, Sekimoto M, Takiguchi S, Takemasa I, Ikeda M, Yamamoto H, Monden M. Evaluation of the technical difficulty performing laparoscopic resection of a rectosigmoid carcinoma: visceral fat reflects technical difficulty more accurately than body mass index. Surg Endosc. 2007 Jun;21(6):929-34..

Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Yasui M, Danno K, Fujie Y, Kitani K, Seki Y, Hata T, Shingai T, Takemasa I, Ikenaga M, Yamamoto H, Ohue M, Monden M. Total splenic vein thrombosis after

laparoscopic splenectomy: a possible candidate for treatment. Am J Surg. 2007 Jan;193(1):21-5.

Hata T, Ikeda M, Ikenaga M, Yasui M, Shingai T, Yamamoto H, Ohue M, Sekimoto M, Hoshida Y, Aozasa K, Monden M. Castleman's disease of the rectum: report of a case. Dis Colon Rectum. 2007 Mar;50(3):389-94. Review.

Korekane H, Shida K, Murata K, Ohue M, Sasaki Y, Imaoka S, Miyamoto Y. Evaluation of laser microdissection as a tool in cancer glycomic studies. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Jan 19;352(3):579-86.

大植雅之、東山聖彦、尾田一之、能浦真吾、岡見次朗、前田純、矢野雅彦、児玉憲、石川治、今岡真義．肺転移を伴うStage IV 大腸癌の治療方針．外科治療 96(6) 2007、992-998.

大植雅之、能浦真吾．下部直腸癌に対する内肛門括約筋部分切除術．機能温存のための大腸外科治療．森武生監集．中山書店．135-136，2007.

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

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　大阪市立総合医療センター消化器外科　副院長　東野正幸

研究要旨　　進行直腸癌に対する臨床試験；JCOG-0212（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）に参加し、平成19年度の直腸癌症例の臨床病理学的背景とその登録状況に関して検討した。大腸癌213例中82例の直腸癌があり、そのうち進行直腸癌で同臨床試験の対象患者は11例であった。全体の手術術式ではほとんどが前方切除で69例、直腸切断が7例であった。手術時間は腹腔鏡下手術患者も含めてであるが、前方切除術で227±35分、直腸切断術で245±23分であった。術後合併症では縫合不全5例（69例中）、創感染（会陰感染含む）が5例であった。

臨床試験の適格例11例のうち4例には術前化学放射線療法を勧めたため、7例に関して同意説明を行った。結果は、4例の同意を得られたが、残り3例は側方郭清を追加した手術を希望された方１例とTMEのみを希望された方2例が臨床試験を拒否された。

今後もIC取得には課題があるが、その率向上と登録数増加を目指し、客観的データの樹立に寄与したい。

A．研究目的

進行下部直腸癌に対する手術においては、全腸間膜切除（Total Mesenteric Resection: TME）が基本ではあるが、これに側方リンパ節郭清が必要であるかが議論されている。当施設においては、A(外膜)以深浸潤下部直腸癌に対しては原則として側方郭清の追加を行っている。これは本邦からの報告において、長期予後の面からはBenefitは少ないものの、局所再発率に関しては低く、患者のQOLの面から利点があると考えるからである。しかし、海外からはTMEのみで局所再発率が7－10%と十分満足できる数字であるとの報告がある。これを受けて、JCOGにおいて今回の大規模無作為比較臨床試験が計画された。当院においても今後の側方郭清の意義に関しては非常に興味深いところであり、同試験に参加し側方郭清の意義を検討することとなった。ついては当科からこれまでに登録した症例について検討した。

B．研究方法

平成17年からJCOG-0212（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）に参加することとし、その適格患者に関して、患者説明を行った上でProspectiveに登録した。当科における適格患者数と、ICの有無、IC拒否患者における治療法の実際を検討した。また、登録患者において、手術術式、手術短期成績、長期成績を検討した。

C．研究結果

当施設における直腸癌症例は、平成18年は82例（全大腸癌が213例）であった。

１）臨床病理学的検討

a. 占居部位別病巣数：Rs；32例、Ra；31例、Rb；19例。

b. 深達度別病巣数：腺腫or m；6例、sm；21例、mp；9例、ss(a1)；26例、se(a2)；16例、si；4例。

c. リンパ節転移別病巣数：n(-)：43例、n1(+)：27例、n2(+)：5例、n3(+)：1例、不明：6例

d. 根治度別症例数：根治度A：61例、根治度B：13例、根治度C：8例

2）手術成績

a. 手術術式

前方切除；69例（腹腔鏡下；46例、開腹下；23例）

腹会陰式・腹仙骨式直腸切断術；7例（腹腔鏡下；2例、開腹下；5例）

ハルトマン手術；1例

経肛門的局所切除術；5例

b. 手術時間

前方切除；227±35分

腹会陰式・腹仙骨式直腸切断術； 245±23分

c. 出血量

前方切除； 151±80g

腹会陰式・腹仙骨式直腸切断術； 283±73g

3）術後短期予後

a. 術後合併症

縫合不全；5例

吻合部出血；1例

創感染（会陰創含む）；5例

排尿障害；2例

イレウス；2例

その他；1例

4）当院における登録の実績

a.平成18年度の当科における適格症例数：11例

b.同意説明施行患者：7例

同意説明非施行理由：

肛門温存を含めて術前化学放射線治療を薦めた－4例

c.同意取得患者－４例

d.同意非取得患者－３例

理由：標準（側方郭清）手術を希望－１例

TMEを希望－２例

D．考察

当科では進行直腸癌に対する手術においては、基本的には側方郭清を追加する方針である。今回JCOGの臨床試験に参加して後もその方針に変わりはない。そこで、適格患者に対して臨床試験のICを行う際には、当科の基本指針を説明した後に、海外からのEvidenceを示しながらTMEのみの手術の利点を説明している。これにより、IC取得率は2/6（33.3%）と低率で、患者の拒否理由を見るとすべて側方郭清手術の希望であった。日本の標準治療が側方郭清である現状から多少の手術侵襲の付加と合併症の増加があってもこれを希望するという現状との理解である。

一方近年肛門温存を含めた機能温存手術も提唱され、また、術前の放射線療法も勧められてきた中で、当科においても肛門括約筋機能が比較的良く保たれている患者さんや、放射線療法に関して理解のある患者さんに対しては術前化学放射線療法の説明もしている。これにより若干適格患者数が減少している部分もある。今後この分野の占める割合も増えることが予想され、側方郭清追加の有無をみる試験にのみ登録することが難しいという面もある。しかし積極的に適格患者が発生すればICを取るという方針に変わりはなく今後もこれを続行していきたい。

E.結論

当科における進行直腸癌に対する手術において、JCOG試験に参加した。術前化学放射線療法

も必要なためすべての患者にIC説明も難しいが、その他の患者においてはIC取得率の向上を目指す。

F．研究発表

1．論文発表

1) 福長洋介、東野正幸、西口幸雄、谷村愼哉他．腹腔鏡下手術におけるモノフィラメント糸とネラトンを使った直腸牽引と骨盤腔内視野展開の工夫．日本大腸肛門病学会雑誌　55：164-165、2002

2) 福長洋介、東野正幸、西口幸雄、谷村愼哉．左側大腸癌腹腔鏡下手術のリンパ節郭清における画像反転の導入．日本内視鏡外科学会雑誌　7：268－271、2002

3) 福長洋介、東野正幸、谷村愼哉他．大腸癌の腹腔鏡補助下手術における肉眼的進行度診断と至適リンパ節郭清．日本臨床外科学会雑誌　64：13－19、2003

4) Y.Fukunaga, M.Higashino, S. Tanimura, and et al. A novel laparoscopic technique for stapled colon and rectal anastomosis. Tech Coloproctl 7: 192-197, 2003

5) 福長洋介、東野正幸、西口幸雄、谷村愼哉他．腹腔鏡下前方切除術における肛門側直腸切離の工夫．日本大腸肛門病学会雑誌　57：55－56、2004

6) 福長洋介．腹腔鏡下人工肛門造設術．消化器外科：鏡視下手術のすべて．へるす出版．東京．2004

7) 福長洋介、東野正幸、西口幸雄、谷村愼哉．大腸切除後再建における端端三角吻合．手術　58：247－250、2004

2．学会発表

1) 福長洋介他8名．直腸癌に対する腹腔鏡下低位前方切除術－進行癌におけるTMEとRb早期癌における超低位吻合．第63回日本臨床外科学会総会（ビデオセッション）　2001

2) 福長洋介他3名．直腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除術．第64回日本臨床外科学会総会（ビデオセッション）　2002

3) 福長洋介他3名．腹腔鏡下大腸切除術の適応拡大の変遷と成績．第103回日本外科学会定期学術集会（シンポジウム）　2003

4) 福長洋介．Anastomosis at laparoscopic colorectal surgery. 第58回日本大腸肛門病学会総会（特別企画）　2003

5) 福長洋介他3名．腹腔鏡下前方切除術における直腸切離吻合の工夫．第16回日本内視鏡外科学会総会

2003

6) 福長洋介他3名．腹腔鏡下大腸切除術の適応と手術成績．第16回日本内視鏡外科学会総会

2003

7) Y.Fukunaga, M.Higashino, S.Tanimura, Y.Nishiguchi. A novel technique of rectal division and end-to-end anastomosis in laparosocopic rectal surgery. 12th Europian Association of Endoscopic Surgery 2004

8）福長洋介、東野正幸、谷村愼哉他．腹腔鏡下大腸切除術におけるPitfallとその対策．第59回日本消化器外科学会定期学術総会

9）福長洋介、東野正幸、谷村愼哉他．S状結腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除術の手術手技と成績．ビデオシンポジウム．第42回日本癌治療学会総会

10）福長洋介、東野正幸、谷村愼哉他．進行大腸癌に対する腹腔鏡下リンパ節郭清と腫瘍局所制御．ビデオシンポジウム．第66回日本臨床外科学会総会

11）福長洋介、東野正幸、西口幸雄他．腹腔鏡下

大腸切除術におけるPitfallからみた適応．ビデオパネルディスカッション．第59回日本大腸肛門病学会総会
12）福長洋介、東野正幸、谷村愼哉他．腹腔鏡下大腸切除術の手術手技と成績．第17回日本内視鏡外科学会総会
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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　福永　睦　市立堺病院　外科部長

研究要旨：術前及び術中所見で側方リンパ節転移を認めない下部直腸癌（clinical stageⅡ・Ⅲ）に対する国際標準手術であるME単独と国内標準手術である神経温存D3郭清の有用性を検討するランダム化比較試験（JCOG0212）に参加し、通算3例（A群1例、B群2例）を登録した。他院手術例を含め４例を追跡調査中であるが、現在のところ全例無再発生存中である。

A．研究目的

術前及び術中所見で側方リンパ節転移を認めない下部直腸癌（clinical stageⅡ・Ⅲ）に対する国際標準手術であるME単独の臨床的有用性を国内標準手術である神経温存D3郭清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に参加し、JCOG-0212のプロトコールに従い適格症例の登録を行い、治療・評価する。

（倫理面への配慮）

院内自主研究審査委員会の承認を得ている。登録前に説明・同意文書を用いて十分なインフォームドコンセントを行い、文書による同意を得ている。

C．研究結果

本臨床試験に通算3例（A群1例、B群2例）を登録した。他院手術症例を含め3例に術後補助化学療法を施行した。重篤な有害事象は認めず、脱落症例は認めていない。A群2例、B群2例（stageⅡ：1例、stageⅢ：3例）をフォローアップ中であるが、全例無再発生存中である。

D．考察

側方郭清を施行するか否かのランダム化試験であるが、患者の同意取得に難渋している現状がある。日本でしか行い得ない臨床試験であり、正確な治療成績を出すためにも症例の集積、データの蓄積、フォローアップに協力していく予定である。

E．結論

症例の集積、データの蓄積、追跡調査を継続する。

F．研究発表

1．論文発表

1) Takeshi Kto, Hideyuki Mishima, Mutsumi Fukunaga, et al. A phase II study of irinotecan in combination with doxifluridine, an intermediate form of capecitabine, in patients with metastatic colorectal cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2008)61:275-181

2．学会発表

1）武元浩新、福永　睦、古河　洋、他. mFOLFOX6にてCRとなった多発性肝転移を伴う若年性直腸癌の１例. 第62回日本大腸肛門病学会総会. 東京都港区、 2007.11.2～3

2) 福永　睦、武元浩新、古河　洋. 進行再発大腸癌におけるオピオイド併用化学療法の検討. 第62回日本大腸肛門病学会総会. 東京都港区、 2007.11.2～3

3) 福永　睦、武元浩新、石田秀之、他. 治癒切除大腸癌（Dukes C）に対する術後補助化学療法の効果予測に関する臨床試験. 第107回日本外科学会定期学術集会.　大阪市、2007.4.11～13

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

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　岡村　修　関西労災病院　外科副部長

研究要旨 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(JCOG0212(ME vs. ANP-D3))に共同研究参加施設として参加している。昨年の報告時点（平成１９年２月）からは現在のところ、追加の症例登録はないが、今までの登録症例に関してはフォローアップ中も特に重篤な有害事象や脱落症例を認めず、今後も本試験登録の促進と共に、登録症例の予後等についての追跡調査を継続する予定である。

A．研究目的

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(JCOG 0212(ME vs. ANP-D3))に共同研究参加施設として参加し、プロトコール治療を行い、進行下部直腸癌の手術における側方リンパ節郭清の意義を検証するためのデータを得ることを目的とした。

B．研究方法

当院での進行下部直腸癌手術症例において、JCOG0212のプロトコールに定められたエントリー基準に従って術前に症例を選択し（Informed Consentのもと）、術中所見に従ってプロトコール通りにA,B2群にランダム割付を行い、それぞれプロトコール通りに手術を行い、術後化学療法の有無、検査などもプロトコール通りに決定し、遂行する。登録症例について有害事象、予後などの調査を行う。研究方法の詳細はプロトコール通りである。

C．研究結果

昨年の報告時点（平成１９年２月）までに４例の登録を行い、特に重篤な有害事象や脱落症例は認めなかった。それ以降、現在まで追加の症例登録は無いが、今までの登録症例に関してはフォローアップ中も特に重篤な有害事象や脱落症例を認めていない。

D．考察

現時点で特に本研究の継続には問題は無く、今後、予後などのデータの蓄積を待って考察を行っていく予定である。

E．結論

今後も予後等の追跡調査を行っていく予定である。

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

（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　赤在義浩　　岡山済生会総合病院　診療部長

研究要旨：多施設共同研究JCOG０２１２試験に参加して、下部直腸がんに対する側方リンパ節郭清の意義を検討するため、症例登録中である。

A. 研究目的

術前画像診断および術中開腹所見にて、明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がん患者を対象として、mesorectal excision（ME単独）と自律神経温存D3郭清術（神経温存D3郭清）の臨床的有用性を比較評価する。

B. 研究方法

術前画像診断にて登録適格規準を満たした症例に、インフォームドコンセントを行い同意取得後、術中開腹所見を確認し、中央割付法で2群にランダム化する。

（倫理面への配慮）

院内IRBの承認を得た。

C. 研究成果

現在登録中である。当院より１９症例の登録を行った。男性が１５例と女性が４例で、神経温存D3郭清が１０例とME単独が９例であった。登録１９症例のうちリンパ節転移を７例に認めた。神経温存D3郭清１０例のうちリンパ節転移は３例あったが側方リンパ節転移例はなかった。神経温存D3郭清１０例を含む登録１９症例全員に術後の排尿障害は認めなかった。術前の性機能アンケート調査は男性１５例全員に行い、術後1年経過後の性機能アンケート調査も1年経過１０例全員に行った。登録１９症例のうち再発を５例に認めた。神経温存D3郭清群１０例のうち再発は４例あり、肝転移が2例、肺転移が1例、大動脈周囲リンパ節転移が1例で、骨盤内再発は認めなかった。再発４例の初回手術時のリンパ節転移個数は、肝転移2例はともに0個、肺転移例は11個、大動脈周囲リンパ節転移例は6個であった。ME単独９例のうち再発は１例で、初回手術時リンパ節転移n0、再発部位は骨盤内の局所再発（右側の骨盤壁）であった。

D. 考察

登録は１９症例である。神経温存D3郭清１０例とME単独９例の術後早期合併症に差はなく、排尿障害は両群とも認めなかった。骨盤内再発は１例でME単独群に認めた。さらに症例を集積して両群の有用性を比較評価する必要があると考えられる。

E. 結論

本試験は有意義であり、今後も継続すべきである。

F. 研究発表

なし。

G. 知的所有権の取得状況

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　　白水　和雄　　久留米大学医学部外科　教授

研究要旨
明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患者を対象とし、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）の臨床的有用性を、国際標準手術のmesorectal excision（ME単独）を対照とした多施設共同臨床試験にて評価する。当施設では現在までに12例を登録した。ME単独群の1例に術後縫合不全を合併したが、再発は認めていない。第III相試験における同意取得の困難性が問題であるが、引き続き症例の登録を行う予定である。

A. 研究目的

欧米では、下部直腸癌に対しmesorectal excision（ME）が標準術式とされている。本邦では、ある一定の確率で側方骨盤リンパ節転移が存在することから自律神経機能を維持しつつ側方リンパ節郭清を施行している。しかし、側方リンパ節郭清の明らかなエビデンスはなく、その意義については不明である。そこで、明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患者を対象とし、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）の臨床的有用性を、国際標準手術のmesorectal excision（ME単独）を対照とした多施設共同ランダム化比較試験にて評価する。

B. 研究方法

（対象）
臨床病期がII期またはIII期の腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁に存在する下部直腸癌。年齢が20歳から75歳までのPS 0-1で、mesorectum外にリンパ節転移および浸潤が無い症例。

（エンドポイント）
Primary endpoint: 無再発生存期間
Secondary endpoint: 生存期間、局所無再発生存期間、有害事象発生率、手術時間、出血量、性機能障害発生率、排尿機能障害発生率

（治療）
A群：ME＋神経温存D3郭清
B群：ME
p-stage IIIの場合、術後補助化学療法5-FU+l-LV（8週1コース×3コース）施行

（割付調整因子）
術中リンパ節転移の有無、性別、施設

（予定症例数、登録期間、追跡期間）
600例、登録期間5年（2003年6月より開始）、追跡期間5年

B. 倫理面への配慮

すべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。十分な説明と同意を得る（インフォームドコンセント）。登録患者の氏名は試験データセンターへ知らせることはなく、登録者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われ，患者名など第三者が直接患者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。本試験に参加する研究者は，患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する．有害事象の発生に対しては保険診療の範囲で適切かつ迅速な対応をとる。

C. 研究結果

現在までに、12例を登録した。ME単独群の1例に縫合不全を合併したが、保存的に治療可能であった。その他特記すべき有害事象の発生はなかった。登録症例数が少数な理由として、比較臨床試験における患者さんの試験参加同意が得にくいことがあげられた。

D. 考察

比較臨床試験への参加同意を得られない患者が多かった。したがって、当施設の予定登録数を大幅に下回った。全体の登録数についても予定を下まわっている。臨床試験、とくに比較臨床試験の重要性を医療提供者および患者双方が認識することが肝要であり、そのための啓発活動も重要であると思われる。

E. 結論

試験デザインは適正と思われる。予定期間中にできるだけ多くの症例の登録が必要である。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 白水和雄、緒方　裕、赤木由人：内肛門括約筋切除術. 術式解説と動画で学ぶ　機能温存のための大腸外科治療、森　武生　編集、中山書店, 東京, pp70-79, 2007

2) Kishimoto Y, Araki Y, Sato Y, Ogata Y, Shirouzu K : Functinal outcome after sphincter excision for ultralow rectal cancer. Int Surgery, 92:46-53, 2007

3) 緒方　裕、赤木由人、石橋生哉、森眞二郎、白水和雄：術中偶発症発生対策「直腸手術」.消化器外科、30:435-441, 2007

4) 赤木由人、白水和雄、緒方　裕：直腸癌手術に対する神経温存D3郭清手術手技. 手術、61:977-981, 2007

2. 学会発表

1) 第 62 回日本消化器外科学会定期学術集会（2007,07.19,東京）

緒方　裕、赤木由人、石橋生哉、森眞二郎、溝部智亮、牛島正貴、村上英嗣、福嶋敬愛白水和雄：直腸癌における TME の適応―腫瘍間膜内肛門側進展と局在からの検討―

2) 第 62 回日本大腸肛門病学会総会

笹冨輝男、緒方　裕、白水和雄：大腸癌術後再発症例における拡散強調 MRI（DWIBS 法）について

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小森康司、平井　孝	大腸 a1,a2 癌の臨床病理学的検討-癌垂直浸潤の評価（第 64 回大腸癌研究会優秀発表賞）	杉原健一 多田正大 藤盛孝博 五十嵐正広	大腸疾患 NOW	日本メディカルセンター	東京	2007	143-148
白水和雄、緒方　裕 赤木由人	内肛門括約筋切除術.	森武生	術式解説と動画で学ぶ機能温存のための大腸外科治療	中山書店	東京	2007	70-79
大植雅之、能浦真吾.	下部直腸癌に対する内肛門括約筋部分切除術	森武生	機能温存のための大腸外科治療	中山書店	東京	2007	135-136

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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)	375-381	2007
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
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