

200721025A

厚生労働科学研究費補助金

(H18-がん臨床-一般-013)

# 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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北野 正剛  
(大分大学医学部第一外科)

平成20(2008)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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

自治医科大学さいたま医療センター外科

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. 前田耕太郎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20

藤田保健衛生大学消化器外科

6. 正木忠彦・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23

杏林大学医学部消化器一般外科

7. 斎藤典男・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24

国立がんセンター東病院骨盤外科

8. 谷川允彦・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32

大阪医科大学一般・消化器外科

9. 工藤進英・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37

昭和大学横浜市北部病院消化器センター

10. 炭山嘉伸	49
東邦大学医学部附属大橋病院外科学第三講座	
11. 門田守人	52
大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学	
12. 岡島正純	54
広島大学大学院内視鏡外科学講座	
13. 福永正氣	59
順天堂大学附属浦安病院外科	
14. 伴登宏行	62
石川県立中央病院一般消化器外科	
15. 長谷川博俊	64
慶應義塾大学外科	
16. 宗像康博	72
長野市民病院外科	
17. 石井正之	76
静岡がんセンター大腸外科	
18. 東野正幸	78
大阪市立総合医療センター消化器外科	
19. 久保義郎	83
国立病院四国がんセンター消化器科	
20. 佐藤武郎	87
北里大学東病院消化器外科	
21. 山口高史	90
京都医療センター外科	

22. 藤井正一 横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター	
23. 村田幸平 . . . . .	9 6
吹田市民病院外科	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	9 9
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . .	1 0 2

## 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

（H18—がん臨床—一般—013）

### 平成 19 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、stageII および III の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2年目であり、以下の研究成果を得た。(1)本臨床試験は2004年10月に登録開始し、2008年2月までの総登録数は約754例に達している。この1年間の登録状況は月平均25症例、年間300例のペースを越えており、順調な進捗状況である。(2)4月および1月に班会議を開催し、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 58%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)本研究成果の内容の一部を4月に開催の日本外科学会学術集会および11月の日本内視鏡外科学会総会にて報告し、学会参加者への啓蒙活動を行った。(7)9月に第1回中間解析を行い、標準治療群(開腹手術)および試験治療群(腹腔鏡下手術)のいずれも安全性に問題は認めなかった。本臨床研究は、海外のこれまで報告されている大腸がんに対する腹腔鏡下手術の臨床試験の問題点を克服したプロトコールに基づいて順調に症例登録を重ねており、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、実施が困難と考えられている手術療法RCTとして、年間300例以上の集積実績を示しており、順調に進捗している。本年度の研究成果については、2008年9月に横浜で開催予定の世界内視鏡外科学会で報告予定である。

## 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・特殊病棟部長

小西文雄・自治医科大学さいたま医療センター外科・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

前田耕太郎・藤田保健衛生大学消化器外科・教授

正木忠彦・杏林大学医学部消化器一般外科・准教授

斎藤典男・国立がんセンター東病院骨盤外科・手術部長

谷川允彦・大阪医科大学一般消化器外科・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

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

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

岡島正純・広島大学大学院内視鏡外科学講座・教授

福永正氣・順天堂大学附属浦安病院外科・准教授

伴登宏行・石川県立中央病院・診療部長

長谷川博俊・慶應義塾大学外科・講師

宗像康博・長野市民病院外科・副院長

石井正之・静岡がんセンター大腸外科・診療部長

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

佐藤武郎・北里大学東病院消化器外科・助教

山口高史・京都医療センター外科・医師

藤井正一・横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター・准教授

村田幸平・吹田市民病院外科・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。
  - 5, 臨床試験の結果の中間解析を行なう。

### 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7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、2008年2月までの総登録数は約754例に達している。この1年間の登録状況は月平均25症例、年間300例のペースを越えており、順調な進捗状況である。(2)4月および1月に班会議を開催し、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58%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)本研究成果の内容の一部を4月に開催の日本外科学会学術集会および11月の日本内視鏡外科学会総会にて報告し、学会参加者

への啓蒙活動を行った。(7)9月に第1回中間解析を行い、標準治療群(開腹手術)および試験治療群(腹腔鏡下手術)のいずれも安全性に問題は認めなかった。

また作成したプロトコ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  $\alpha$  5%、検出力 80%とすると1群525例、計1050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。

#### 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 Satificate 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 Satificate 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遂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、2008年2月29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 754 例(開腹手術 377 例・腹腔鏡下手術 377 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ずつ選択されており、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。また、本研究は、日本の大腸がん治療の手術術式選択の根拠となりうる質の高い研究と位置づけられており、2008年4月発行の日本内視鏡外科学会ガイドライン作成の指針として引用される予定である。

#### E. 結論

わが国の進行大腸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は、進行

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ことにつながる。さらに、腹腔鏡下手術がもたらす術後在院日数の短縮や早期社会復帰は、医療費の適正化、医療経済の面からも社会貢献できると考えられる。本臨床研究において、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

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

Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Tominaga M, Okunaga R, Shibata K, Ohta M, Kitano S: Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with colorectal liver metastasis after liver resection. *J Gastrointest Surg* 11(5): 596-602, 2007

Yasuda K, Inomata M, Shiromizu A, Shiraishi N, Higashi H, Kitano S: Risk

factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection. Dis Colon Rectum 50(9) : 1370-1376, 2007

猪股雅史, 白石憲男, 北野正剛: 内視鏡外科における基礎研究の進歩. 医学のあゆみ 220(8) : 612-616, 2007

安田一弘, 白石憲男, 北野正剛: 消化器癌に対する腹腔鏡下手術と内視鏡治療の境界. カレントセラピー 25(6) : 57-59, 2007

猪股雅史, 衛藤 剛, 白石憲男, 北野正剛, 小西文雄, 杉原建一, 渡邊昌彦, 森谷亘皓: 進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術－厚生労働省班研究に基づく本邦の現況－. 日本内視鏡外科学会雑誌 13(1) : 47-52, 2007

太田正之, 甲斐成一郎, 遠藤裕一, 江口英利, 篠原育代, 北野正剛: 鏡視下手術時代の消化器手術適応. 臨牀消化器内科 (in press) , 2007

## 2、学会発表

Kitano S: Clinical evidence of laparoscopic colorectal surgery Asia Endosurgery Task Force 5<sup>th</sup> Workshop 2007, 5.13 Shizuoka.

Kitano S: Japanese clinical trials of laparoscopic surgery for colorectal

cancer  
15<sup>th</sup> International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES)  
2007, 7.6 Athens.

## 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  
進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の確立に関する研究

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、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。平成20年1月までの当院での登録状況を報告する。

また、当院での大腸癌に対する腹腔鏡手術(LAC)症例で創感染(WI)の発生に関して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平成20年1月31日までのJCOG 0404の登録状況を報告する。

(研究2) 2001年6月から2005年12月までにLACを施行した290例(結腸癌229例と直腸癌61例)で、WIの発生に関与する因子を解析した。

##### (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20年1月31日までに、適格条件を満たす82人の患者に3人の手術担当責任医がインフォームドコンセントを行い、62人(76%)に同意が得られ、登録した。同意が得られなかった22人の内13人は腹腔鏡手術を希望し、9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29例(C:6例、A:4例、S:14例、Rs:5例)、腹腔鏡手術は全33例(C:3例、A:5例、S:14例、Rs:11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、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。初回退院までに再手術が必要であったのは開腹群で1例で、癒着性イレウスのため回腸横行結腸吻合術を施行した。また退院後に合併症のために再手術が必要であったのは開腹群で1例

で、絞扼性イレウスによる汎発性腹膜炎のため腸切除+ドレナージ術を要した。両症例とも術後経過は良好であった。全例生存中で、1例が肝再発を来したが、肝切除術を施行し、tumor-freeの状態 で生存中である。また他の1例が肝、腹膜再発をきたし、化学療法中である。(研究2)

290例中18例(6.2%)でWIが発生した。性別、年齢、BMI、喫煙の有無、ASA、術前HbA1c値、術前総タンパク値、術前Hb値、腫瘍の位置、術前下剤投与日、術中最低体温、術中最低血圧、抗生剤投与回数、使用抗生剤、手術時間、出血量、ドレーンの有無、ドレーン除去日、吻合法、TNM分類、stomaの有無での単変量解析で、p値が0.2以下の項目で多変量解析を施行し、WIの発生に有意な因子はstomaの有無および術中最低血圧であった。WIの有無と術後入院期間に関しては、8日以内の退院率は差がなかった(p=0.38)。またクリニカルパス導入後の2004、2005年のWI症例はいずれも8日以内に退院可能であった。

#### D. 考察

①平成19年1月までJCOG 0404への登録は27例のみであったが、先行する臨床試験(JCOG0205)が登録終了し、平成20年1月までの間に更に35例の登録が可能であった(計62例)。今後も、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。

②LACではWI予防のために術中低血圧に留意し、stoma造設例では創のclosed dressingを考慮する。またWI発生例でも適切な創管理指導により、早期退院が可能である。

#### B. 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

##### 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* 14:74-83, 2007
2. Uehara K, Shimoda T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. Clinicopathological significance of fibrous tissue around the fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Br J Surg* 94: 1530-1535, 2007
3. Uehara K, Nakanishi Y, Shimoda T, Taniguchi H, Akasu T, Moriya Y. Clinicopathological significance of microscopic abscess formation at the invasive margin of advanced low rectal cancer. *Br J Surg* 94: 239-243, 2007

4. Uehara M, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya 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): 230-232, 2007
5. Nakajima T, Saito Y, Matsuda T, Hoshino T, Yamamoto S, Moriya Y, Saito D. Minute depressed-type submucosal invasive cancer; 5mm in diameter with intermediate lymph-node metastasis. Report of a Case. *Dis Colon Rectum* 677-681, 2007
6. 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* 24:375-381, 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 -Case Report-. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 17(5): 444-446, 2007
8. 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. *Archives of Surgery*, 142: 657-661, 2007
9. 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 Research* 27: 3307-3312, 2007
10. Terauchi T, Tateishi U, Maeda T, Kanou D, Daisaki H, Moriya Y, Moriyama N, Kakizoe T. : A case of colon cancer detected by carbon-11 choline positron emission tomography/computed tomography: An initial report. *Jpn J Clin Oncol* 37(10): 797-800, 2007
11. Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Ishiguro S, Kobayashi Y, Moriya Y.: Wound infection after elective laparoscopic surgery for colorectal carcinoma. *Surg Endosc* 21: 2248-2252, 2007
12. Fujita S, Nakanishi 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
13. 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* 205:642-647, 2007
14. 古川洋一, 吉田輝彦, 中村祐輔, 森谷亘皓. HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト —大腸癌研究会 HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト—, *家族性腫瘍* 7: 2-7, 2007
15. 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 森谷亘皓, 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: No2 2007
16. 山田敬教, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 石黒成治, 森谷亘皓. 術前に虫垂粘液嚢腫と診断し、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雑誌 60: 161-166, 2007
17. 桐山真典, 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 石黒成治, 森谷亘皓. 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
18. 山本聖一郎, 藤田 伸, 赤須孝之, 小林 豊, 山口智弘, 森谷亘皓. 直腸, 肛門管癌に対する腹腔鏡手術の治療成績. 癌の臨床 53(12): 753-757, 2007
- 学会発表
- ①Moriya Y. Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer, Current status of nerve sparing surgery for rectal cancer. 5<sup>th</sup> Malaysian Colorectal Conference, Malaysia 3.2-4, 2007
- ②Moriya Y. 1.Lecture: Pelvic node dissection and autonomic nerve preservation technique, 2. Live Demonstration: Pelvic node dissection with autonomic-nerve preservation in soft cadaver. 3. Hand-on Workshop: Pelvic node dissection with autonomic-nerve preservation in soft cadaver. 4. Session: 1. Current status of pelvic lymph node dissection for rectal cancer. 2. Resection of advance and recurrent rectal cancer. Royal College of Surgeons of Thailand, Thailand 7.27-29, 2007
- ③Moriya Y. 《シンポジスト》 Lateral node dissection for advanced lower rectal cancer-introduction of clinical trial of TME vs Nerve-sparing surgery with D3, 11<sup>th</sup> Congress of Asian Federation of Coloproctology, Tokyo 9.20-22, 2007
- ④森谷亘皓, 《講演》 JCOG大腸がん研究グループの研究課題から見た診療上の問題点, 第10回北陸大腸癌研究会, 石川県 3.17, 2007.
- ⑤森谷亘皓, 標準手術手技の up to date(2) 「大腸癌」, 生涯教育コース(CE-05), 第107回日本外科学会定期学術集会, 大阪 4.11, 2007.

- ⑥森谷亘皓，《講演・司会》 大腸がん診療の現状，大腸がん領域における最先端の診断と治療の応用研究会，大阪 5.19, 2007
- ⑦森谷亘皓，《パネルディスカッション》「がんの克服・治療～がんと向き合って生きる」—朝日がんセミナー—，東京 9.8, 2007
- ⑧森谷亘皓，《講演》 Against era of surgical conservatism, 第10回多摩外科フォーラム，東京 10.27, 2007
- ⑨森谷亘皓，《講演》 Against era of surgical conservatism, 第26回神奈川大腸肛門疾患懇話会，横浜 11.6, 2007
- ⑩森谷亘皓，《講演》 特別企画 3-2 標準術式から学ぶエビデンス ～食道・胃・大腸・肝・胆・膵～，第69回日本臨床外科学会総会，横浜 11.29-12.1, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)  
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  
進行性大腸がんに対する低侵襲性治療法の確立に関する研究に  
組み込まれなかった症例の検討

分担研究者 小西文雄（自治医科大学さいたま医療センター 教授）

研究要旨 2005年3月から2007年11月までに加療した盲腸、上行結腸、S状結腸、直腸S状部癌の症例のうち、JCOG0404への参加を依頼した症例(A群:73例)と参加を依頼せず、開腹手術を行った88例(B群)を対象として検討を行った。A群と比較して、B群では術前合併症を有する高リスク症例が多く、術後合併症も多く認められ、術後在院期間が長かった。進行性大腸癌に対する低侵襲治療法の確立のためには、低侵襲手術でより利益をうけることが期待される高リスク症例を対象とした検討も今後必要であると考えられた。

#### A. 研究目的

進行性大腸癌に対する低侵襲性治療の確立に関する研究(JCOG0404)が進行中であるが、なんらかの理由により JCOG0404 に組み込まれない大腸癌症例も多く存在する。しかし、そのような症例に対してどのような理由でどのような治療が実際に行われたか、およびその治療成績に関してはこれまで報告がなされていない。本研究の目的は JCOG0404 に組み込まれなかった症例に対する治療の実際とその治療成績を明らかにすることである。われわれが特に着目したのは、基礎疾患や既往歴等により本来低侵襲手術の対象としてより利益を受けるべき患者集団が本研究から除外されているのではないかと、とう点である。

#### B. 研究方法

JCOG0404 の症例選択基準は、

- 1：組織学的に大腸癌
- 2：腫瘍の占拠部位が C、A、S、RS
- 3：TNM分類で、T3～T4、N0～N2、M0
- 4：多発病変を認めない
- 5：腫瘍最大径が8cm以下
- 6：20歳以上75歳以下
- 7：腸閉塞がない
- 8：腸管切除の既往（虫垂炎除く）がない
- 9：化学療法や放射線療法の既往がない

10：定められた血液検査所見を満たす

11：本人からの文書での同意

JCOG0404 の除外基準は、

- 1：活動性の重複がん
  - 2：妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性
  - 3：精神病または精神症状を合併
  - 4：6ヶ月以内の心筋梗塞または不安定狭心症
  - 5：高度肺気腫、肺線維症
  - 6：ステロイド剤の継続的な全身投与
- である。本研究では、2005年3月から2007年11月までの間に加療した症例のうち、選択基準の1,2番を満たす症例(盲腸、上行結腸、S状結腸、直腸S状部の大腸癌)で、除外基準にあてはまらない症例を検討対象とした。

これらの症例を、

A群:JCOG0404への登録を患者に依頼した群(73例)およびB群:JCOG0404への登録を患者に依頼せず、開腹手術を行った群(88例)にわけ、A群をさらに腹腔鏡手術群と開腹手術群にわけた。

検討項目は、術前合併症・基礎疾患、手術時間、術中出血量、術後合併症、術後在院期間とした。

(倫理面への配慮)

これらの検討は、当科で手術を施行した



症例のデータを後ろ向き解析したものであり、かつ検討内容に個人を特定する情報は含まれていない。

### C. 研究結果

A群のうち腹腔鏡手術を行ったのは43例、開腹手術を行ったのは30例であった。これら73例中、術前に合併疾患が認められたのは心血管系の合併症を有する2例であった。また、術前に減圧処置を有する狭窄が認められた症例が3例、開腹手術の既往が認められた症例が1例であった。一方、B群の88例中、合併疾患が認められたのは、心血管系24例、脳血管疾患4例、精神疾患3例、腎不全3例、肝硬変1例、呼吸機能障害1例であった。また処置を必要とする狭窄が24例に認められた。開腹既往があったのは13例であった。また腫瘍の他臓器への浸潤・穿孔・腫瘍径のためJCOG0404への参加を依頼しなかった症例が19例、高齢のためJCOG0404への参加を依頼しなかった症例が29例あった。何らかの併存疾患のため、ステロイドを服用している症例が4例認められた。

手術時間は、A群の腹腔鏡手術群が216分、A群の開腹手術群が179分、B群が185分で、開腹手術群と比較して腹腔鏡手術群の手術時間が有意に長かった。出血量はA群の腹腔鏡手術群が89g、A群の開腹手術群が248g、B群が364.7gで、腹腔鏡手術群が開腹手術群と比較して有意に少なかった。

術後合併症は、A群では創部感染が2例、術後出血が2例、尿路感染が1例、保存的治療で軽快した縫合不全が1例認められた。A群の合併症発生率は8.2%であった。一方B群では、創部感染が13例、腸閉塞が6例、術後出血が2例、肺炎が2例、縫合不全、消化性潰瘍、医原性気胸、後腹膜血腫、心不全、肺水腫、創離開がそれぞれ1例認められ、合併症発生率は36.3%であった。B群の合併症発生率は、A群と比較して有意に高かった。

術後在院期間は、A群の腹腔鏡手術群が8.6日、A群の開腹手術群が8.6日、B群が13.8日で、B群がA群と比較して有意に長かった。

### D. 考察

腹腔鏡手術は、開腹手術と比較して低侵襲と位置づけられている。その理由としては、サイトカイン、CRP、白血球数などの生体反応がより軽度であること、創が小さいこと、出血量が少ないこと、術後合併症が少ないこと、術後在院期間が短いこと、などが挙げられている。

一方で、本術式の歴史が比較的短く、また手術時間が長くなることから、本来低侵襲手術がより多くの利益をもたらす可能性がある症例、すなわち高齢者や合併疾患を有する症例が、腹腔鏡手術の適応から除外されている現状もある。

JCOG0404は「進行性大腸がんに対する低侵襲性治療法の確立に関する研究」であるが、ここにおいても前述した選択条件、除外条件にあるように、高齢者や合併症を有する症例は組み込まれていない。低侵襲手術を本来それをより必要とする症例に対して施行することが妥当であるかを検討することは、腹腔鏡手術を広く普及させるために是非必要であると考えられる。

本研究は、JCOG0404に組み込まれなかった症例に対する現状を明らかにすることを目的として行われた。その結果明らかになったことは、まずJCOG0404に組み込まれなかった症例には、やはり高齢者や合併症を有する症例など高リスク症例が多かったことである。

手術自体に関しては、開腹手術と比較して腹腔鏡手術では手術時間が短く、出血量が少ない、という従来から報告されている結果が再確認された。

術後合併症発生率は、B群の方が有意に高く、術前の状態を反映した結果と考えられた。また、これに相応して術後在院期間もB群が有意に長かった。

高齢であること、あるいは合併疾患によりJCOG0404に組み込まれなかった症例は高リスク群であり、したがって低侵襲手術により通常の症例よりも利益を受けることが期待される症例である。JCOG0404により進行性大腸がんに対する低侵襲性治療法が確立した後は、これら高リスク群を対象として、低侵襲手術が短期成績も含めどの

ような成績を示すかを検討することが必要である。

#### E. 結論

合併疾患や年齢のため JCOG0404 に組み込まれず開腹手術を受けた症例では、術前の状態を反映して術後合併症発生率が高かった。これらの低侵襲手術の確立にはこれら高リスク症例に対する成績の検討が必要であり、今後の課題と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

河村裕、前田孝文、鷺原規喜 消化管癌に対する内視鏡治療と腹腔鏡手術の適応  
下部消化管 大腸腺腫・早期癌における内視鏡治療と腹腔鏡手術の接点 第3回日本消化管学会総会 スポンサーシップシンポジウム  
2007年2月2日  
Gastroenterological Endoscopy 49 巻  
Suppl.2 Page2133(2007.09))

前田孝文、河村裕、辻伸真康、溝上賢、小西文雄 ランダム化試験(JCOG0404)に組み込まれなかった大腸癌症例の治療成績  
第20回日本内視鏡外科学会総会  
2007年11月19日

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

当科では、平成19年4月1日から現在までに6例を登録し、登録数は合計21症例となった。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19年4月1日から平成18年2月15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>

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

10例に対して本臨床研究の説明を行い、6例で承諾が得られた。4例は同意が得られなかったが、2例は開腹手術を希望し、2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 (腹腔鏡手術群)

進行度 p-Stage IV

骨盤内、腹腔内の小結節多数。術中迅速病理診断にて腹膜播種(+)と診断。

根治度 C となり、プロトコール治療中止。

術後、化学療法(FOLFIRI)施行中である。

2) S/C (腹腔鏡手術群)

進行度 p-Stage II A

治療終了

外来にて経過観察中

有害事象：なし

3) S/C (開腹手術群)

進行度 p-Stage II A

治療終了

外来にて経過観察中

有害事象：術後の発熱（Grade1）

4) A/C（開腹手術群）

進行度 p-Stage II A

治療終了

外来にて経過観察中

有害事象：なし

5) S/C（腹腔鏡手術群）

手術は終了したが、病理結果は未着。

有害事象：なし

6) A/C（腹腔鏡手術群）

登録は完了したが、手術は未施行。

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：発熱が1例あった。発熱は、手術当日の深夜に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、合計21例を登録しているが、現在のところ、再発症例は肺転移1例のみである。

D. 考察

登録した症例は6例であったが、早期癌およびcStageIV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。登録した症例にsStageIV症例が1例あったが、術後にCTを見直しても播種巣は同定できなかった。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6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(S状結腸切除術)

榎本雅之

2007.09.01 Ethicon Endo-Surgery Institute

2, 東京手術手技研究会

prolapsing 法による直腸切離

榎本雅之, 杉原健一

2007.05 東京

<学会発表>

1, 日本外科学会定期学術集会

鏡視下手術における LigaSureAtlas を用いた直腸の授動

榎本雅之, 杉原健一

2007.04.11 大阪

2, 日本消化器外科学会定期学術総会

進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術

榎本雅之, 杉原健一

2007.07.19 東京

3, 日本内視鏡外科学会総会

当科における腹腔鏡下大腸切除術の術中偶発症と合併症

榎本雅之, 杉原健一

2007.11.20 仙台