

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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

(H20-がん臨床-一般-013)

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 藤田 伸

平成22 (2010) 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

八岡利昌 ----- 9

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

齋藤典男 ---- 12

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

滝口伸浩 ---- 18

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

青木達哉 ---- 20

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

杉原健一 ---- 21

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

斉田芳久 ---- 23

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

藤井正一 ---- 26

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	塩澤 学 ----	32
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	瀧井康公 ----	35
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	伴登宏行 ----	38
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	齊藤修治 ----	39
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	平井 孝 ----	41
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	山口高史 ----	42
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	大植雅之 ----	44
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	三嶋秀行 ----	46
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	福永 睦 ----	47
18. 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	村田幸平 ----	49
19. 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 ----	54

20. 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

久保義郎 ---- 55

21. 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 ---- 57

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 60

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 62

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大腸がんグループの多施設共同臨床試験（参加34施設）として登録を開始した。登録期間7年、追跡期間5年、登録数700例である。登録開始から6年8か月経過した平成22年2月現在、652例の登録が得られ、現在の登録ペースであれば、プロトコル通り、登録期間7年となる次年度半ばに登録終了となる。本年度は、2例の有害事象報告（補助化学療法中のGrade 4 門脈血栓症、手術によるGrade 4 縫合不全）があり、いずれも健康危険情報に該当した。2例とも厚労省に報告済みである。

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

八岡利昌：埼玉県立がんセンター消化器外科
医長

齋藤典男：国立がんセンター東病院 病棟部長

滝口伸浩：千葉県がんセンター臨床検査部長

青木達哉：東京医科大学 教授

杉原健一：東京医科歯科大学 教授

斉田芳久：東邦大学医療センター大橋病院
准教授

藤井正一：横浜市立大学附属市民総合医療
センター 准教授

塩澤 学：神奈川県立がんセンター 医長

瀧井康公：新潟県立がんセンター新潟病院
外科部長

伴登宏行：石川県立中央病院 診療部長

齊藤修治：静岡県立静岡がんセンター 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

山口高史：京都医療センター 外科医長

大植雅之：大阪府立成人病センター副部長

三嶋秀行：大阪医療センター 外科医長

福永 睦：市立堺病院 外科部長

村田幸平：市立吹田病院 主任部長

赤在義浩：岡山済生会総合病院 診療部長

久保義郎：四国がんセンター 医長

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34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7年、追跡期間5年、予定登録数700例。

（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6年8か月経過した平成22年2月現在、652例の登録が得られている。追跡調査の結果、平成21年5月時点での登録例の5年無再発生存割合は75.4%であった。

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 113例、国立がんセンター東 74例、静岡がんセンター 58例、愛知県がんセンター中央 49例、大阪府立成人病センター 44例、横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 41例、岡山済生会総合 40例、京都医療センター 27例、神奈川県立がんセンター 27例、石川県立中央 24例、東京医科大学 20例、久留米大学医学部 12例、吹田市民 12例、東京医科歯科大学 11例、大阪医療センター 10例、新潟県立がんセンター 10例、大阪市立総合医療センター 9例、山形県立中央 9例、国立

病院四国がんセンター 9例、千葉県がんセンター 9例、東邦大学医療センター 8例、昭和大学横浜北部 6例、市立堺 5例、関西労災 4例、群馬県立がんセンター 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、兵庫医科大学 2例、埼玉県立がんセンター 2例、広島市民病院 1例、宮城県立がんセンター 1例、箕面市立病院 1例。

D. 考察

昨年1年で107例の登録があった。一昨年度の登録数よりやや減少したが、予定登録数到達まで残り50例であり、現在の登録ペースであれば、次年度半ばには登録終了となる見込みである。

E. 結論

現在の登録ペースであれば、プロトコール通り、登録期間7年となる次年度半ばに登録終了する。

F. 健康危険情報

本年度は、2例の有害事象報告（補助化学療法中のGrade 4 門脈血栓症、手術によるGrade 4 縫合不全）があり、いずれも健康危険情報に該当した。2例とも厚労省に報告済みである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Risk factors of lateral pelvic lymph node metastasis in advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009. 24:1085-1090
2. Koga Y, Yasunaga M, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Baba H, Matsumura Y. Detection of the DNA point mutation of colorectal cancer cells isolated from feces stored under different conditions. *Jpn J Clin Oncol*. 2009. 39(1):62-69
3. Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Moriya Y. Patterns

- of Local Recurrence in Rectal Cancer: A Single-Center Experience. *Ann Surg Oncol*. 2009;16: 289-296
4. Ishiguro S, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Kusters M, Moriya Y. Pelvic exenteration for clinical T4 rectal cancer: oncologic outcome in 93 patients at a single institution over a 30-year period. *Surgery*. 2009 ;145(2):189-195.
5. Kobayashi Y, Fujita S, Yamaguchi T, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Optimum lymph node dissection in clinical T1 and clinical T2 colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009. 52(5):942-949.
6. Fujimoto Y, Akasu T, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y. Long-Term Results of Hepatectomy After Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Initially Unresectable Hepatic Colorectal Metastases. *J Gastrointest Surg*. 2009 13(9):1643-50.
2. 学会発表
1. 藤田伸, 小林豊, 山本聖一郎, 赤須孝之, 森谷宜皓: cSM大腸癌の至適リンパ節郭清範囲:第109回日本外科学会. 2009.4
2. 本橋英明, 赤須孝之, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷宜皓: 結腸癌手術合併症ゼロを目指した吻合法と創閉鎖の工夫.第109回日本外科学会.2009.4
3. 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 山口智弘, 森谷宜皓: 横行結腸, 下行結腸癌に対する腹腔鏡手術の治療成績.第109回日本外科学会.2009.4
4. 山口智弘, 赤須孝之, 三宅基隆, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷宜皓, 荒井保明, 飯沼元: SM大腸癌に対する治療のエビデンス 早期大腸癌における領域リンパ節転移の予測は可能か? Multi-Detector Row CT Colonographyを用いた形態学的因子による予測の試み.第109回日本外科学会.2009.4
5. 赤須孝之, 山本聖一郎, 高和正, 山口智弘, 藤田伸, 森谷宜皓: 直腸癌に対する究極の肛門温存手術 術式 超低位直腸癌に対するIntersphincteric resectionの術式と治療成績.第109回日本外科学会.2009.4
6. 高和正, 赤須孝之, 山口智弘, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷宜皓, 山田康秀, 伊藤芳紀: R0手術不能高度局所進行直腸癌に対するOxaliplatin/5FU併用Neoadjuvant chemoradiotherapyの可能性: 第109回日本外科学会.2009.4
7. 赤須孝之, 山本聖一郎, 高和正, 山口智弘, 藤田伸, 森谷宜皓: 超低位直腸癌に対するIntersphincteric resection の術式と適応.第64回日本消化器外科学会.2009.7
8. 藤田伸, 山本聖一郎, 赤須孝之, 森谷宜皓: 隣接臓器浸潤大腸癌の治療成績: 第64回日本消化器外科学会.2009.7
9. 山口智弘, 谷口浩和, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 森谷宜皓, 下田忠和: 大腸粘膜液癌における予後規定因子について-とくに組織型, 浸潤形式について-.第64回日本消化器外科学会.2009.7
10. 廣川高久, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 山口智弘, 森谷宜皓: 横行結腸癌, 下部結腸癌とその他の結腸癌に対する腹腔鏡下手術の比較検討.第64回日本消化器外科学会.2009.7
11. 金丞奎, 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 山口智弘, 森谷宜皓: 当院における下部直腸腫瘍に対する腹腔鏡下内肛門括約筋切除の治療成績.第64回日本消化器外科学会.2009.7
12. 山本聖一郎, 藤田伸, 赤須孝之, 山口智弘, 森谷宜皓: 右側進行結腸癌に対する内側アプローチによる腹腔鏡下D3郭清術.第64回日本消化器外科学会.2009.7
13. 阪本良弘, 藤田伸, 赤須孝之, 奈良聡, 江崎稔, 島田和明, 山本聖一郎, 森谷宜皓, 小菅智男: 同時性の両葉多発転移性肝癌に対する治療戦略 肝両葉に多発した大腸がん同時性肝転移の切除成績 77症例の検討.第64回日本消化器外科学会 2009.7
14. 原野謙一, 中島貴子, 岩佐悟, 西谷仁, 岡崎俊介, 加藤健, 濱口哲弥, 山田康秀, 藤田伸, 島田安博: 原発性虫垂がんの臨床的検討. 第47回日本癌治療学会. 2009.10

15. 赤須孝之、山口智弘、山本聖一郎、藤田伸、森谷亘皓：大腸癌の至適治療を目指した画像診断の可能性. 第64回日本大腸肛門病学会 2009.11
16. 山口智弘、山本聖一郎、藤田伸、赤須孝之、森谷亘皓：大腸粘膜癌におけるマイクロサテライト不安定性と臨床病理学的因子との関連について. 第64回日本大腸肛門病学会 2009.11
17. 寺坂壮史、山本聖一郎、藤田伸、赤須孝之、舟田知也、森谷亘皓：当院における下部直腸癌に対する腹腔鏡下腹会陰式直腸切断の治療成績. 第64回日本大腸肛門病学会 2009.11
18. 山本聖一郎、赤須孝之、藤田伸、舟田知也、森谷亘皓：当院での下部直腸癌に対する腹腔鏡下内肛門活約筋切除（Lap-ISR）の治療成績. 第64回日本大腸肛門病学会 2009.11

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）

研究分担者報告書

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
（中下部進行直腸癌における側方リンパ節転移頻度と郭清効果の検討）

研究分担者 佐藤敏彦 山形県立中央病院

研究要旨

中下部進行直腸癌におけるリンパ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。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。本邦では中下部直腸癌に対する標準的治療として、側方郭清が施行されているが、欧米では局所再発予防として補助放射線化学療法が施行され側方郭清の完全なコンセンサスは得られていない。側方リンパ節転移陽性例の臨床病理学的因子を検討し、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(A)と、転移を認めた症例の5年生存率(B)を乗じて計算した。肉眼型が浸潤型、非高分化型腺癌、脈管侵襲、直腸間膜内リンパ節陽性、Rb癌が危険因子として考えられ、直腸間膜内リンパ節の転移例は各占拠部位において上方/壁在リンパ節転移が高度な程側方リンパ節転移陽性頻度も高率であった。Ra及びRab癌のインデックスは高値ではないが、Rbにおける263D、283リンパ節は10.1、8.0と高値であり郭清効果があると認められた。

A. 研究目的

直腸癌のリンパ流は下腸間膜動脈の根部に向かう上方向、中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いる¹⁾。下部直腸癌のlateral spreadの重要性は1950年代に Sauer により提唱された²⁾。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を与えるとともに排尿、性功能障害などの合併症も考慮すべきである。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%と少なくとも³⁾、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である。本邦では中下部直腸癌に対する標準的治療として、側方郭清が施行されているが、欧米では局所再発予防とし

て補助放射線化学療法が施行され側方郭清の完全なコンセンサスは得られていない。今回我々は中下部進行直腸癌における側方郭清例の側方リンパ節の郭清効果について検討した。

B. 研究方法

対象症例：1983年から2003年に当科で施行された根治度A,B進行直腸癌手術症例514例のうち側方郭清施行例436例（Ra 193例、Rab 68例、Rb 175例）とした。

方法：郭清したリンパ節は約48時間10%ホルマリン液にて固定後、最大断面を用いHematoxylin and eosin 染色にて転移の有無を判定した。

方法：各占拠部位別のリンパ節転移状況と、側方リンパ節転移陽性例の臨床病理学的因子を検討し、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(A)と、転

移を認めた症例の5年生存率(B)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も対象とした⁵⁾。

郭清効果インデックス=A×B/100

「(倫理面への配慮)」切除標本に関しては手術時のレクチャーにて患者さん、御家族に病理組織学的検索の必要性について御話をし了承を得ておいた。

C. 研究結果

1 転移状況

側方郭清施行例436例中側方リンパ節転移陽性例は53例(12.2%)であった。占拠部位別の転移陽性例はRa 193例中7例(3.6%)、Rab 68例中9例(13.2%)、Rb 175例中37例(21.1%)と下部直腸になるに従い転移率は増加した。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。各占拠部位別の側方リンパ節転移陽性頻度はRaの263Dは3例(1.54%)、263Pは2例(1.03%)、273は3例(1.54%)、283は3例(1.54%)であった。Rabの263Dは8例(11.7%)、263Pは2例(2.94%)、273は1例(1.47%)、283は3例(4.41%)であった。Rbの263Dは23例(13.1%)、263Pは6例(3.42%)、273は2例(1.14%)、283は22例(12.5%)であり、Rabの263D、Rbの263D、283の頻度は各々10%以上であり、下部直腸になるに従い263D、283リンパ節転移陽性頻度は高率であった。(表1)。

2 臨床病理学的因子

側方郭清の適応を決めるためには側方リンパ節転移例の臨床病理学的特徴を明らかにすることが必要である。側方リンパ節転移陽性例と陰性例について性別、年齢(70歳以上、未満)、肉眼型(限局型、浸潤型)、周径(全周性、非全周性)、組織型(高分化型腺癌、非高分化型腺癌)、深達度(MP、A以深)、リンパ管侵襲(有、無)、静脈侵襲(有、無)、上方リンパ節転移(有、無)、占拠部位(翻転部以上、以下)について比較検討した。性別、年齢、周径は有意差を認めなかった。肉眼型、組織型、脈管侵襲、上方リンパ節転移、

占拠部位は有意差を認めた。

上方/壁在リンパ節転移程度と側方リンパ節転移程度との関係ではRab癌、Rb癌では上方/壁在リンパ節転移程度が大腸癌取り扱い規約第6版による上方/壁在2群以上リンパ節転移陽性例において6/14例(42.8%)、17/28例(60.7%)と高率に認められた。

3 郭清効果

各腫瘍の占拠部位別のリンパ節の転移頻度(表1)と腫瘍占拠部位別のリンパ節の5年生存率を乗じた値を郭清効果インデックスとした。Ra及びRab癌のインデックスは高値ではないが、Rbにおける263D、283リンパ節は10.1、8.0と高値であり郭清効果があると認められた。

D. 考察

進行直腸癌に対する根治的治療は手術療法であり、局所の根治性と局所再発予防に側方郭清が施行されてきたが、直腸癌術後の主たる再発形式である局所再発は生命予後のみならず、疼痛、出血、機能障害など患者のQOLにも影響を与える。側方郭清とTotal mesorectal excision(TME)の概念は局所再発を抑制するために考え出された術式であるが、欧米では側方リンパ節転移陽性例の予後は不良でありsystemic diseaseとして捉えられ⁶⁾⁷⁾、術後の性機能、排尿機能障害の問題より⁸⁾⁹⁾、機能温存とTMEの考え方に放射線化学療法などの集学的治療を組み合わせた郭清範囲の縮小が試みられてきた¹⁰⁾¹¹⁾。本邦では1978年に土屋らにより側方郭清が提唱され¹²⁾、その後予防的、治療的郭清にて局所再発の低下と予後の向上が報告され標準治療の一つとされてきた^{13)~15)}。

適応基準

側方郭清の適応基準は欧米との間では相違を認め2000年に作製されたGuideline 2000 for Colon and Rectal cancer Surgery¹⁶⁾では予防的側方郭清は推奨されていないが側方リンパ節転移の疑われる症例に対する治療的側方郭清は施行すべきと記載されているのに対し、本邦の大腸癌治療ガイドライン¹⁷⁾では『腫瘍下縁が腹膜翻転部より肛門

側』と予防的、治療的両側方郭清が推奨されている。側方リンパ節転移の危険因子として杉原らは約3,000例という大規模な多施設研究に於いて女性、Rb癌、直腸間膜内リンパ節転移陽性例を、術前因子として更に、T3-T4、腫瘍径4cm以上、非高分化型腺癌を挙げている¹⁸⁾。又上野らはRb癌、組織型、直腸間膜内リンパ節陽性例を挙げている¹⁹⁾。当科においては単変量解析ではあるが肉眼型が浸潤型、非高分化型腺癌、脈管侵襲、直腸間膜内リンパ節陽性、Rb癌が危険因子として考えられ、直腸間膜内リンパ節の転移例は各占拠部位において上方/壁在リンパ節転移が高度な程側方リンパ節転移陽性頻度も高率であり、上野らは自律神経叢周囲への非連続性癌進展の頻度も関連すると報告している²⁰⁾。

郭清効果

欧米では側方リンパ節転移陽性例は局所再発も高率で予後不良といわれているが、本邦では側方リンパ節転移陽性例の5年生存率は37.3~49%と報告され¹⁶⁾、肝転移切除や肺転移切除例の5年生存率の30~40%とほぼ同等以上であり、治療的郭清効果は考慮されるべきである。側方リンパ節は第6版大腸癌取扱い規約にて2~3群リンパ節とされていたが第7版では主リンパ節とされ3群リンパ節として扱われている。リンパ節転移陽性症例内に長期生存例も存在するため各リンパ節の転移様式別に生存率を検討すると263Dや283単独陽性例では5年生存率が約60%以上と良好であるが、263Pや273陽性例では予後は不良であった。上野らは側方リンパ節転移例の80%以上が内腸骨動脈、内陰部動脈、閉鎖領域に認め、10mm以上の転移リンパ節症例において良好な郭清効果を認めたと報告している²⁰⁾。当科においても郭清効果をインデックス化してみると、側方リンパ節転移部位の頻度ではRab、Rb癌の263D、283の頻度は高率であり、Rb癌の263Dや283は高率な郭清効果を認めていた。更に中枢側主リンパ節253よりも治療的郭清の意義は十分に考えられた。腫瘍の

占拠部位と転移リンパ節の部位により郭清効果に差を認め、効果の認める領域では積極的に郭清すべきと思われる。しかしながら上野らは総リンパ節転移個数が4個以上の転移例では側方郭清を施行しても予後不良と報告しており²¹⁾、藤田らはStageIII症例では総リンパ節転移個数が4個以上では側方郭清の有無による郭清効果は認めておらず²²⁾、当科における5年生存例は側方リンパ節転移個数が4個未満の症例であり、リンパ節転移個数も郭清効果に於いて重要な因子と思われた。直腸癌の局所再発の危険因子については様々な解析が行われその一つとして側方リンパ節転移が考えられるが²³⁾、郭清効果の認められる263Dや283においても局所再発を来し、予後不良な症例も認めている。

局所再発制御としての術式であるTMEはHealdらにより提唱され²⁵⁾、最近ではCleaveland Clinic、Mayo Clinic（欧米では）など局所再発率が5~19%と報告されており、更に放射線照射例の良好な成績も報告されている²⁶⁾²⁷⁾。本邦でも小規模臨床試験であるが側方郭清とTME+補助放射線療法は同等の成績と報告されている²⁸⁾。しかしDutch trialにより放射線照射後の晩期毒性としての便失禁などの肛門機能障害や射精機能などの性機能障害も考慮すべきである²⁹⁾。一方で本邦にて施行されてきた側方郭清において治療的側方郭清は側方転移例の予後よりその意義は十分に有ると考えられる。しかしながら予防的側方郭清においてはStageIIで側方郭清施行例の予後は非施行例より良好であり、側方郭清によりmicrometastasisへの郭清効果を示唆している¹⁸⁾³⁰⁾。今回の研究においてもRb癌の263D、283においては郭清効果を示していたが、術後の排尿あるいは性機能障害を考慮した場合、予防的側方郭清の意義を検証するためには側方郭清を標準術式としている本邦において質の高い臨床試験が施行されるべきである。現在進行中であるJCOG0212試験（StageII, III下部直腸癌に対するmesorectal excision(ME) vs ME+骨盤自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清のランダム

化割付多施設比較試験は長年議題であるこの問題に一つの結論を導きだす試験であり、その成果に期待するところである。

E. 結論

1：中下部進行直腸の側方リンパ節転移陽性頻度は436例中53例（12.2%）であり、Raは193例中7例（3.6%）、Rabは68例中9例13.2%、Rbは175例中37例（21.1%）と下部直腸になるに従い増加した。

2：側方リンパ節転移部位別頻度は、Rabの263Dが11.7%(8/68例)、Rbの263Dは13.1%(23/175例)、283は12.5%(22/175例)と高率であった。

3：上方／壁在リンパ節転移程度がn2以上の症例は、側方リンパ節転移陽性頻度も高率で、Rabでは42.8%(6/14例)、Rbでは60.7%(17/28例)であった。

4：側方リンパ節の郭清効果をインデックス化すると、Rbの263Dは10.1、283は8.0と高値であり、郭清効果が示唆された。

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

研究要旨

Stage III大腸癌においてリンパ節検索個数と予後との間に相関は認められなかったが、リンパ節転移率は大腸癌の予後をよく反映していた。

A. 研究目的

新しいTNM分類とJSCCR規約第7版のStage III症例に関して、リンパ節に関する多数の因子と予後との関連を検討する。特に側方リンパ節郭清施行例における側方リンパ節転移と予後との関係について検討を行う。またJCOG0212登録例についても解析する。

B. 研究方法

CurA大腸癌278例（結腸184，直腸94）を対象にした(1997-2004年)。JSCCRのStage IIIaが204例，Stage IIIbが74例であった（側方リンパ節郭清は55例）。リンパ節検索個数，転移個数，転移率(=転移数/検索数)，転移陰性リンパ節個数(=検索数-転移数)，根部リンパ節転移および側方リンパ節転移と再発・予後との関係について検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究を実施した。担当医による口頭の説明と同時に，十分なインフォームドコンセントを行い，説明同意書で同意を取得した。

C. 研究結果

リンパ節検索個数は平均18個であり，12個以上検索症例は67.4%であった。検索12個未満と12個以上で予後の差は認めなかった (P=0.722)。全体の5年無再発生存率は58.1%(12個未満)と53.3%(12個以上)であった。リンパ節転移個数が増加するほど予後不良であった。側方リンパ節転移個数も増加するほど予後不良であった。TNM分類

の5年無再発生存率はN1a: 60.4%(n=151), N1b: 54.4%(n=68), N2a: 39.4%(n=40), N2b: 41.4%(n=19)であり(P=0.001), 改訂前のTNM第6版のN分類より予後の判別が明瞭であった。5年生存率はN1a: 74.6%(n=151), N1b: 63.6%(n=68), N2a: 58.1%(n=40), N2b: 55.2%(n=19)であり，同様の傾向である(P=0.037)。TNMのN1およびN2からJSCCRの根部リンパ節転移と側方リンパ節転移を抜き出して検討すると5年無再発生存率はN1: 60.5%(n=209), N2: 49.4%(n=43), 根部リンパ節転移: 14.4%(n=13), 側方リンパ節転移: 11.5%(n=13)であり，JSCCRは予後不良である側方リンパ節転移群をTNMよりも効率的に抽出可能であった(P=0.0001)。さらに，リンパ節転移率が増加するほど予後不良であった。リンパ節転移率を， ≤ 0.07 , $0.08-0.24$, ≥ 0.25 の3群に分けると，5年無再発生存率は転移率 ≤ 0.07 : 62.8%(n=101), 転移率 $0.08-0.24$: 52.5%(n=125), 転移率 ≥ 0.25 : 43.5%(n=52) (P=0.012)。累積5年生存率はそれぞれ，76.6%, 64.8%, 60.1%であった(P=0.016)。以上について，結腸癌と直腸癌の部位による差を認めなかった。

JCOG0212登録例は7例であり，A群-非郭清が3例，B群-郭清4例であった。これまでに手術や補助化学療法において有害事象を認めていない。

D. 考察

リンパ節転移で予後を評価する場合，転移部位と個数はともに重要な因子である。D3郭清の特徴である根部および側方リンパ節はN3として残し

たいが、StageIIIにおいて細分類するかStageIVに分類するかが課題と考える。

E. 結論

検索個数は予後と関連しなかったが、リンパ節転移率は予後をよく反映していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Asaka S, Arai Y, Nishimura Y, Yamaguchi K, Ishikubo T, Yatsuoka T, Tanaka Y, Akagi K. Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis* 30(3)494-499, 2009

野津聡, 西村洋治, 八岡利昌. CTコロノグラフィによる大腸がんスクリーニングの展望 大腸がん術後症例を対象に. *日本大腸検査学会雑誌* 26(1)48-53, 2009

八岡利昌, 西村洋治, 網倉克己, 野津聡, 黒住昌史, 坂本裕彦, 田中洋一. 当科における腹腔鏡下大腸切除術の短期治療成績. *日本臨床外科学会雑誌* 70(11)3234-3239, 2009

2. 学会発表

八岡利昌, 泉里豪俊, 西村洋治, 他. 日外大腸癌治療における分子標的治療及び化学療法の効果予測因子. 第109回日本外科学会定期学術総会. 2009.4, 福岡

八岡利昌, 赤木究, 村松志野, 他. 大腸癌におけるマイクロサテライト不安定性検査. 第15回日本家族性腫瘍学会. 2009.6, 東京

Yatsuoka T, Akagi K, Asaka S, et al. Characterization of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families (Lynch syndrome) from a single institution-based

series of cases in Japan. 11th World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGI). 2009.6, バルセロナ

八岡利昌, 泉里豪俊, 西村洋治, 他. stage における予後規定因子の解析. 第71回大腸癌研究会. 2009.7, 大宮

八岡利昌, 西村洋治, 松信哲朗, 他. stage II 大腸癌における個別治療. 第64回日本大腸肛門病学会学術集会. 2009.11, 福岡

松信哲朗, 八岡利昌, 西村洋治, 他. 当院における大腸癌StageIVの治療実績. 第64回日本大腸肛門病学会学術集会. 2009.11, 福岡

八岡利昌, 松信哲朗, 佐藤弘晃, 他. 大腸癌における個別化医療と大腸外科医が行う化学療法のあり方. 第71回日本臨床外科学会総会. 2009.11, 京都

八岡利昌, 西村洋治, 松信哲朗, 他. 当センターにおける大腸癌腹腔鏡手術の治療成績. 第22回日本内視鏡外科学会総会. 2009.12, 東京

松信哲朗, 八岡利昌, 西村洋治, 他. 食道癌、肺癌、大腸癌異時性多発癌の4 多重癌における大腸癌に対し腹腔鏡下大腸切除術を施行した1 例. 第22回日本内視鏡外科学会総会. 2009.12, 東京

八岡利昌, 佐藤弘晃, 横山康行, 他. JSCCR と改訂 TNM(7thed) 規約におけるリンパ節分類と予後との関係. 72回大腸癌研究会. 2010.7, 久留米

Yatsuoka T, Nishimura Y, Yokoyama Y, et al. Lymph node ratio is a prognosis factor for stage III colon cancer but the total number of lymph nodes retrieved

is independent for survival.第24回国際大学直腸結
腸外科学会議(ISUCRS). 2010.3, ソウル

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

（目的）側方郭清症例の予後再発に与える因子の評価。側方転移と節外浸潤(EX)の臨床的意義を明らかにする。

（対象と方法）1992年から2004年に側方郭清が行われた進行下部直腸癌272例。転移部位は間膜内をA領域,263-273をB領域,283-293をC領域に分類。

（結果）側方リンパ節転移は51例(19%)、C領域転移は38/B領域転移は13。EXは44例(16%)に認め、A領域37/B領域6/C領域1。側方郭清例,側方転移例とEX例の5年無再発生存率は60.8%,30.7%(B領域30.6%/C領域30.8%),14.3%(A領域12.4%/B領域16.7%/C領域0%)。側方転移例での局所再発率は24%、神経血管全温存例では10%であった。EXは側方転移の危険因子であり、多変量解析では予後不良因子および局所再発危険因子であった。

（結語）側方転移例でも神経血管部分温存手術がQOLを重視した標準手術になる可能性がある。EX陽性症例は側方転移、予後不良および局所再発危険因子であった。

A. 研究目的

進行下部直腸癌や側方転移症例では十分なEW確保のために神経血管または近接臓器の合併切除をおこなうが、浸潤がない場合は神経血管温存手術を原則としている。リンパ節構造のない癌病巣である節外浸潤 (EX) は根治手術後の予後再発に強く関わっていると報告されている。今回我々は、進行直腸癌側方郭清症例の予後再発に与える因子の評価。側方転移例と節外浸潤 (EX) 例の臨床的意義を明らかにする。

B. 研究方法

1992年から2004年の根治度A,B直腸癌手術症例のうち側方郭清をおこなった272例。転移部位は間膜内をA領域、内腸骨血管から神経までをB領域(263,273)、内腸骨血管の外側をC領域(283,293)とした。観察期間中央値6.3年。

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

（倫理面への配慮）

本研究においては、臨床試験に関する倫理指針を厳守した。

患者に十分な理解が得られるように説明し、同意には同意書を併用して説明した医師の署名と患者本人の署名を得た。同意書の一部は患者本人で、他の一部はカルテに保管した。

C. 研究結果

（結果）側方リンパ節転移は51例（19%）、C領域転移は38例(75%)/B領域までの転移は13例(25%)。EXは44例（16%）に認めた。EXの部位はA領域37例/B領域6例/C領域1例(10ヶ月癌死)であった。側方郭清例(272例)、側方転移例(51例)とEX例(44例)の5年生存率はそれぞれ75.1%,46.6%,27.2%で5年無再発生存率は60.8%,30.7%(B領域30.6%/C領域30.8%),14.3%(A領域12.4%/B領域16.7%/C領域0%)であった。側方転移例での局所再発率(単径リンパ節再発は除く)は24%(12/51)であり、神経血管全温存例でも10%(1/10)であった。側方転移の

危険因子は、EXあり、リンパ管侵襲(ly)陽性、術前T3以深、術前CA19-9高値であった。多変量解析で予後不良因子は、術前CA19-9高値、EXあり、間膜内リンパ節転移あり、肛門非温存であり、局所再発危険因子は、EXあり、ly陽性であった。

D. 考察

側方転移例は約1/3が無再発生存しており側方郭清の意義はあると思われた。側方転移例でも神経血管部分温存手術がQOLを重視した標準手術になる可能性がある。EX陽性症例は予後不良および局所再発危険因子であった。

E. 結論

側方郭清症例において、EX陽性症例は側方転移の危険因子であり、予後不良および局所再発危険因子であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Influence of learning curve on short-term results after laparoscopic resection for rectal cancer. *Surg. Endosc* 23:403-408, 2009.
2. Ito M, Saito N, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y. Analysis of Clinical Factors Associated with Anal Function after Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Cancer. *Dis Colon & Rectum* 52(1):64-70, 2009.
3. Koda K, Yasuda H, Hirano A, Kosugi C, Suzuki M, Yamazaki M, Tezuka T, Higuchi R, Tsuchiya H, Saito N. Evaluation of postoperative damage to anal sphincter/levator ani muscles with three-dimensional vector manometry after sphincter-preserving operation for rectal cancer. *J Am Coll Surg*. 208(3):362-367, 2009.
4. Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H, Kinoshita T, Saito N, Ochiai A, Tomita M, Esumi H, Soga T. Quantitative Metabolome Profiling of Colon and Stomach Cancer Microenvironment by Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Cancer Res*69(11):4918-4925, 2009.
5. Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Yoneyama Y, Nishizawa Y, Minagawa N. Oncologic outcome of intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World J Surg* 33(8):1750-1756, 2009.
6. Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 96(9):1058-1065, 2009.
7. Takashima A, Shimada Y, Hamaguchi T, Ito Y, Masaki T, Yamaguchi S, Kondo Y, Saito N, Kato T, Ohue M, Higashino M, Moriya Y, ;for the Colorectal Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Current therapeutic strategies for anal squamous cell carcinoma in Japan. *Int J Clin Oncol* 14: 416-420, 2009.
8. Hashimoto S, Shiokawa H, Funahashi K, Saito N, Sawada K, Shirouzu K, Yamada K, Sugihara K, Watanabe T, Sugita A, Tsunoda A, Yamaguchi S, Teramoto T. Development and validation of a modified Fecal Incontinence Quality of Life Scale for postoperative evaluation of Japanese patients with rectal cancer. *J Oncol*. 2009 (in press).
9. 伊藤雅昭、齋藤典男、超低位直腸癌に対する術前放射線化学療法之功罪、外科治療 100:87-88,2009.
10. 齋藤典男、鈴木孝憲、田中俊之、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、7.多臓器合併切除、Ⅲ.下部直腸癌の治療、特集 下部直腸癌の診断と治療—最近の進歩、外科 71(2):169-175, 2009.
11. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、肛門括約筋部分温存手術による下部直腸癌手術、手術 63(2):163-168, 2009.
12. 齋藤典男、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、下

部直腸進行癌に対する術前照射療法の治療成績、
臨床外科 64(3): 317-324, 2009.

13. 齋藤典男、伊藤雅昭、杉藤正典、ISR

(Intersphincteric Resection)による経肛門吻合術、
Digestive Surgery NOW №5 直腸・肛門外科手術、
標準手術とステップアップ手術、渡邊昌彦編、
㈱メジカルビュー社、東京、96-111,2009.

14. 伊藤雅昭、齋藤典男、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 大腸
疾患 NOW、東京、武藤徹一郎監、日本メジカル
ビュー社、133-141,2009.

15. 伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西
澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、腹
腔鏡下内肛門括約筋切除術(ISR)、消化器外科
32(7):1195-1207,2009.

16. 伊藤雅昭、米山泰生、齋藤典男、直腸癌に対す
る腹腔鏡下手術の現状と将来、外科治療
101(2):179-185, 2009.

17. 西澤祐吏、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋
藤典男、転移性小腸腫瘍、別冊日本臨床 新領
域別症候群シリーズ №12 消化管症候群 (第 2
版) 下、116-119,2009.

18. 齋藤典男、伊藤雅昭、杉藤正典、ISR は一般臨床
における術式となりうるか、大腸癌 Frontier 2(3):
45-49,2009.

19. 西澤雄介、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小
林昭広、経肛門的結腸一肛門吻合、臨床外科
64(11)臨時増刊号:256-258,2009.

2. 学会発表

1. 伊藤雅昭、齋藤典男、山本聖一郎、伴登宏行、
瀧井康公、久保義郎、平井孝、森谷亘皓、Follow-up
Study Group 大腸癌術後フォローアップに
おける経済効率の評価～大腸癌に対する合理的
フォローアップ標準化のための臨床試験～、第
70 回大腸癌研究会:43,2009.1.

2. 西澤祐吏、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉
藤正典、齋藤典男、TME 施行後の男性性機能に
関する検討、第 70 回大腸癌研究会:77,2009.1.

3. 伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西
澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川のぞみ、こ
れまでの知見や根拠に基づいた ISR 手術の考え
方と実際の手術手技、第 109 回日本外科学会定
期学術集会 110(2):126,2009.4

4. 齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西
澤雄介、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、下部直腸 SM
癌の治療法選択、第 109 回日本外科学会定期学
術集会 110(2):169,2009.4.

5. 西澤祐吏、藤井誠志、伊藤雅昭、小林昭広、杉
藤正典、齋藤典男、ISR 術前 CRT による組織変
性と肛門機能との関連、第 109 回日本外科学会
定期学術集会 110(2):286,2009.4.

6. 渡辺和宏、小林昭広、永井完治、杉藤正典、伊
藤雅昭、西澤雄介、米山泰生、西澤祐吏、皆川
のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、齋藤典男、大
腸癌肺転移の根治手術 (R0)症例における予後因
子の検討、第 109 回日本外科学会定期学術集会
110(2):288,2009.4.

7. 米山泰生、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西
澤雄介、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、直腸癌手術に
おける腹腔鏡手術の排尿機能への影響、第 109
回日本外科学会定期学術集会 110(2):441,2009.4.

8. 小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西
澤雄介、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、直腸癌局所再
発の成績ならびに予後再発に与える因子につい
て:再発術前治療は必要なのか? 第 109 回日本外
科学会定期学術集会 110(2):716,2009.4.

9. 塩見明生、伊藤雅昭、齋藤典男、山本聖一郎、
大植雅之、能浦真吾、平井孝、小森康司、久保
義郎、小島誉也、森谷亘皓、低位前方切除にお
ける Diverting Stoma (DS) 造設基準に関する研
究、第 109 回日本外科学会定期学術集会 110(2):
719,2009.4.

10. 中嶋健太郎、高橋進一郎、杉藤正典、伊藤雅昭、
小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、合併症減少を