200925069A

厚生労働科学研究費補助金

（H21 - がん臨床 - 一般－017）

進行性大腸がんに対する
低侵襲治療法の標準的治療法確立に関する研究

平成21年度　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２２（２０１０）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標準的治療法確立に関する研究・・・ 1
北野正剛（大分大学医学部第一外科）

Ⅱ．分担研究報告
1．山本聖一郎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
国立がんセンター中央病院 大腸外科

2．小西文雄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
自治医科大学附属さいたま医療センター 消化器外科学

3．杉原健一・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14
東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 腫瘍外科学

4. 渡邊昌彦・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16
北里大学医学部 外科

5. 齋藤典男・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21
国立がんセンター東病院 大腸骨盤外科

6. 斉田芳久・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
東邦大学医学部附属大橋病院 外科学第三講座

7. 齊藤修治・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
静岡県立静岡がんセンター 大腸外科

8. 藤井正一・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
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

9. 長谷川博俊・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39
慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科

10. 山口高史・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47
国立病院機構京都医療センター 外科

11. 正木忠彦・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49
杏林大学医学部 消化器・一般外科

12. 村田幸平・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50
市立吹田市民病院 外科

13. 森 正樹・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 55
大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学

14. 岡島正純・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 58
広島大学大学院 内視鏡外科学講座

15. 宗像康博・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 62
長野市民病院 消化器外科

16. 佐藤武郎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 66
北里大学東病院 消化器外科

17. 伴登宏行・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 71
石川県立中央病院 消化器外科

18. 安井昌義・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 72
国立病院機構大阪医療センター 外科

19. 久保義郎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 74
国立病院機構四国がんセンター 消化器外科

20. 工藤進英・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
昭和大学横浜市北部病院 消化器センター

21. 前田耕太郎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 80
藤田保健衛生大学医学部 下部消化管外科学

22. 谷川允彦・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 84
大阪医科大学医学部 一般・消化器外科

23. 福永正氣・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 88
順天堂大学医学部附属浦安病院　外科

24. 八岡利昌・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 94
埼玉県立がんセンター　消化器外科

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 97

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 101

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）

（H21-がん臨床-017）

平成21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標準的治療法確立に関する研究

主任研究者 北野正剛 大分大学医学部第一外科教授

研究要旨

腹腔鏡下手術は小さな傷でからだに優しい低侵襲性治療としてこの20年間で急速に普及してきた。現在、大腸がんに対する適応は早期がん(stageI)から進行がん(stageⅡ/Ⅲ、さらにstageⅣ)へと拡大されつつあるが、進行がんに対する標準治療としての妥当性は未だ明らかにされていない。本研究は国内の若手研究者を中心に腹腔鏡下手術の先進的27施設において、進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術との長期成績、安全性に関する多施設共同ランダム化比較試験(第Ⅲ相試験)を実施し、進行大腸がんにおける腹腔鏡下手術の標準治療として妥当性を明らかにすることを目的としている。進行大腸がんの中でstageⅡ/Ⅲ大腸がんに関しては、厚生労働科学研究(H18-がん臨床-一般 013)の第Ⅲ相試験を継続して実施している。手術療法第Ⅲ相試験ではこれまで類のない1050症例もの患者登録を予定通り完了させた。平成22年度には、1050例の登録患者の手術成績や短期予後を解析し、国内外の学会での発表及び論文発表を予定している。さらに手術写真に基づく中央判定結果やIC取得アンケート調査結果を明らかにする。stageⅣ大腸がんに関しては、原発巣の切除おいてその安全性と低侵襲性に基づく化学療法開始までの期間を明らかにするためにランダム化比較試験(第Ⅲ相試験)を計画した。平成22年度は、プロトコールに基づく第Ⅲ相試験の開始、患者登録を予定している。本研究成果は、進行大腸がんに対する標準治療確立の重要なエビデンスとなり、大腸がん患者へのQOL向上のメリットだけでなく、大腸がん診療ガイドラインの作成や、在院日数短縮に基づく医療費削減、早期社会復帰による医療経済への貢献など、厚生労働行政に大いに寄与することが期待できる。

(分担研究者)

・山本聖一郎:国立がんセンター中央病院大腸外科医員
・小西文雄:自治医科大学附属さいたま医療センター消化器外科学教授
・杉原健一:東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腫瘍外科学教授
・渡邊昌彦:北里大学医学部外科教授
・齋藤典男:国立がんセンター東病院骨盤外科病棟部長
・斉田芳久:東邦大学医学部附属大橋病院外科学第三講座 准教授
・齊藤修治:静岡県立静岡がんセンター大腸外科医長
・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
・長谷川博俊:慶應義塾大学医学部一般・消化器外科専任講師
・山口高史:国立病院機構京都医療センター外科医長
・正木忠彦:杏林大学医学部消化器・一般外科准教授
・村田幸平:市立吹田市民病院外科主任部長
・森 正樹:大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学教授
・岡島正純:広島大学大学院内視鏡外科学講座教授
・宗像康博:長野市民病院消化器外科副院長
・佐藤武郎:北里大学東病院消化器外科助教
・伴登宏行:石川県立中央病院消化器外科診療部長
・安井昌義:国立病院機構大阪医療センター外科医師
・久保義郎:国立病院機構四国がんセンター消化器外科医長
・工藤進英:昭和大学横浜市北部病院消化器センター教授
・前田耕太郎:藤田保健衛生大学医学部下部消化管外科学教授
・谷川允彦:大阪医科大学一般・消化器外科教授
・福永正氣:順天堂大学医学部附属浦安病院外科教授
・八岡利昌:埼玉県立がんセンター消化器外科医長

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 20 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 (stageI) のみを適応としていたが、2002 年の大腸がん全体の保険収載とともに、その適応は進行がん (stageⅡ/Ⅲ、さらに stageⅣ) へと拡大され、今や欧米においても本邦においても進行大腸がんの施行症例が増加している。しかいながら、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り、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、国内の若手研究者を中心に腹腔鏡下手術の先進的 27 施設において、stageⅡ/Ⅲ大腸がんおよび stageⅣ大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手

術との長期成績、安全性に関する多施設共同ランダム化比較試験(第Ⅲ相試験)を実施し、進行大腸がんにおける腹腔鏡下手術の標準治療として妥当性を明らかに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、これまで進めてきた「stage II/III 大腸がんに対する第 III 相試験」の実施と新たに計画している「stage IV 大腸がんに対する第 III 相試験」のプロトコール作成の2つのプロジェクトを平行して進めている。具体的な研究成果を以下に示す。

【stageII/III 大腸がんに対する第 III 相試験】

(1) 本臨床試験の登録目標は 1050 例(片群 525 例)であり、2009 年 4 月に総登録数 1050 例に達しており、国内外で最大規模の手術療法第 III 相試験として位置づけされている。年間 250 症例の登録は、予定ペースを上回っており順調な進捗状況である。

(2) 5 月および 9 月、11 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) 手術手技の第 III 相試験では特に重要な Quality control/Quality assurance の確保のため、登録全症例の手術写真について班会議にて中央判定委員会を開催した。

(4) わかりやすい臨床試験の説明を目的に患者説明用ビデオ・DVD を作製し、年2回の IC 取得アンケート調査による実態調査も行なった。IC 取得率60%という高い取得率を得るとともに、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。

(5) 年 2 回の予後調査(6 月と 11 月)を行い、開腹手術と腹腔鏡下手術の併せた治療成績を明らかにした。3 年生存割合 94.1% (95%信頼区間 90.6%-96.5%)、3 年無再発生存割合 78.0%(95%信頼区間 72.8%-82.1%)と高い治療成績を示しており、安全性にも問題は認めないことを確認した。

(6) 本研究成果は第 22 回日本内視鏡外科学会(12 月、東京)での国際シンポジウムで報告した。

(7) 本年度改訂されたわが国の大腸癌治療ガイドラインに本研究内容が引用されている。

【stage IV 大腸がんに対する第 III 相試験】

(1) stage IV 大腸がんにおいて、これまで開腹手術が行なわれてきたが、遠隔転移を有する病態での腹腔鏡下手術の有用性に関するデータは国内外でほとんどない。今年度は、stage IV 大腸がんにおける開腹手術と腹腔鏡下手術の第 III 相試験のプロトコール作成を行った。

(2) 研究グループ内でプロトコール委員会を設立し、プロトコールコンセプトを作成した。

(3) stage IV 大腸がん治療の実状を明らかにする目的で、大腸癌専門 48 施設の施設調査を行ない、1020 例の症例の手術療法を解析した。

(4) 今年度作成したプロトコールに基づき、来年度、多施設共同第 III 相試験を開始予定である。

また stageII/III 大腸がんに対する第 III 相試験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：27 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 4.5 年、追跡 5 年、片側 α 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ー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充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

わが国で大腸がんは増加の一途をたどり、2015年にはがん罹患率の第一位と推測されている。大腸がんに対する根治治療の第一は手術療法であり、最近、根治性とともに患者のQuality of life(QOL;生活の質)が注目されている。このような情勢の中で、内視鏡の開発・進歩に伴い登場した腹腔鏡下手術は、従来の開腹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、この 20 年間で急速に増加してきた。現在では国内外で早期がんはもちろん、進行大腸がんに対しても厚労省の保険収載が拡大され、普及の一途をたどっているが、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。本研究によって、進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の第 III 相試験を行い、遠隔成績および安全性を明らかにすることにより、わが国における進行大腸がんの標準術式が明らかになる。

国内で、大腸がんに対する遠隔成績を明らかにした第 III 相試験の報告はない。平成 13 -14 年度に厚生労働省がん研究助成金(北野班)において、大腸がんに対する腹腔鏡下手術の多施設共同調査結果を報告したが(Kitano, Surg Endosc 2006)、開腹手術を対照としたランダム化比較試験でないため、標準的治療確立の充分な根拠にはなりえず、わが国における質の高い第 III 相試験が必要である。一方、国外では、米国(COST trial)、英国(CLASICC trial)、欧州(COLOR)などの研究グループが、中期・長期成績を報告しているが、これらの研究は、登録症例が少ない、手術の規定が不十分、開腹移行率が 10-20%と高いなど種々の問題点があり、わが国にそのまま受け入れることは妥当ではない。

本研究は、国内外でこれまで例の無い 1000 例を越える進行大腸がんを対象としており、その研究成果は高いエビデンスレベルを有すると考えられている。2008 年9月発行の日本内視鏡外科学会診療ガイドラインおよび大腸がん治療ガイドラインの重要な根拠となりえる研究と位置づけられている。また本研究で明らかにされうる術後在院日数の短縮や創感染率の低下、術後腸閉塞発生の低下は、医療費の削減につながり、早期社会復帰に伴う経済効果と併せて、医療経済の面からも厚生労働行政へ大きく貢献しうるものと期待できる。

E. 結論

本研究成果は、進行大腸がんに対する標準治療確立の重要なエビデンスとなり、大腸がん患者への QOL 向上のメリットだけでなく、大腸がん診療ガイドラインの作成や、在院日数短縮に基づく医療費削減、早期社会復帰による医療経済への貢献など、厚生労働行政に大いに寄与することが期待できる。また、本臨床研究において、ビデオなどのメディア作成によるインフォームドコンセントの取得率向上、手術写真による中央判定委員会設置による手術手技の Quality control / Quality assurance 確保が、手術療法RCT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

1) Kitano S, Inomata M. Is laparoscopic surgery acceptable for advanced colon cancer? Cancer Science. 100(4):567-571 2009

2) Inomata M, Yasuda K, Shiraishi N, Kitano S. Clinical evidences of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol. 38(8):471-477 2009

2、学会発表

(1) Kitano S, Inomata M, Etoh T, Shiraishi N, Konishi F, Sugihara K, Watanabe M, Moriya Y: A randomized controlled trial of laparoscopic versus open surgery for advanced colon cancer in Japan. Special session, Japan Society for Endoscopic Surgery2009, 12.3-5 Tokyo.

(2) Inomata M, Ueda Y, Tojigamori M, Etoh T, Yasuda K, Noguchi T, Shiraishi N, Kitano S. Laparoscopic surgery for rectal cancer-single institute phase II study. oral presentation. APDW2009 9.27-30 Taipei .

(3) Kitano S,:Laparoscopic vs. open hemicolectomy for colon cancer. Indian Association of Gastrointestinal Endosurgeons (IAGES) 9th National Conference and Workshop on Minimal Access Surgery, 2.19.2010, New Delhi, India. (Invited Speaker)

(4) Ueda Y. Laparoscopic Colonic Surgery in the Elderly. 9th Asia Pacific Congress of Endoscopic Surgery. 11.4-6 China 2009

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

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

進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の標準的治療法確立に関する研究

分担研究者　山本聖一郎　国立がんセンター中央病院大腸外科

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。適応に関しては、早期結腸癌に対する腹腔鏡手術(LS)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LS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り、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、登録が終了した。当院での登録状況を報告する。

また、結腸癌に対する臨床試験では技術的困難性より、横行・下行結腸癌(TD 癌)は除外されている場合が多い。今回、TD 癌に対するLSの治療成績をその他の結腸癌の治療成績と前向きに比較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21年3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2008年12月までにLSを施行した結腸癌患者455人を対象とし、TD癌に対してLSを施行した群(TD群、n=89)とその他の結腸癌の群（VCAS群、n=366）の２群で治療成績を比較検討した。

（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

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21年3月31日までに、適格条件を満たす128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、97人(76%)に同意が得られ、登録した。同意が得られなかった31人の内21人は腹腔鏡手術を希望し、10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49例(C:8例、A:7例、S:20例、RS:14例)、腹腔鏡手術は全48例(C:4例、A:8例、S:21例、Rs:15例)であった。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48例中47例(98%)が術後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に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２例で、絞扼性イレウスによる汎発性腹膜炎で腸切除+ドレナージ術を要した症例と癒着性イレウスで小腸小腸バイパス術を要した症例

理面に十分に配慮し研究を遂行している。過は良好であった。登録症例は全例生存中で、10 例に再発し、7 例が再発巣切除術施行、3 例が化学療法中である。

(研究 2)

経過観察期間の中央値は 38 ヶ月、周術期の死亡例はなく、すべての症例で腸管吻合が行われた。十二指腸への直接浸潤を認めた横行結腸癌の 1 例のみが開腹移行となった。両群の術前患者背景に相違はなかった。TD 群において手術時間が有意に長かった(中央値 220 分:195 分、p=0.0074) が、出血量は両群間に相違はなかった。術後経過、合併症発生率も両群に相違はなかった。TD 群のすべての症例で根治的手術が施行され、これまで TD 群に再発例は経験していない。

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 21 年 3 月の登録終了までの間に 2 年間で 70 例の登録が可能であった(計 97 例)。また、当院での同意取得率は 76%で、臨床試験開始前に想定していた 50%より良好であった。

②TD 癌に対する LS は、他の結腸癌と比較しても治療成績は遜色なく、適応拡大が可能であると考えられる。

E. 結論

大腸癌に対する腹腔鏡手術が普及し、手術手技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比較試験(JCOG 0404)で開腹手術と治療成績を比較検討する必要があり、この臨床試験の結果が待たれる。

である。再手術を要した 3 症例とも術後経

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Yamamoto S, Fukunaga M, Miyajima N, Okuda J, Konishi F, Watanabe M, Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery : Impact of conversion on surgical outcomes after laparoscopic operation for rectal carcinoma: a retrospective study of 1,073 patients. J Am Coll Surg 208:383-389, 2009

② Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Yamaguchi T, Moriya Y. : Laparoscopic surgery for transverse and descending colon carcinomas has comparable Safety to laparoscopic surgery for colon carcinomas at other sites. Dig Surg 26:487-492, 2009

③ Nishiyama N, Yamamoto S, Matsuoka N, Fujimoto H, Moriya Y. : Simultaneous laparoscopic descending colectomy and nephroureterectomy for descending colon carcinoma and left ureteral carcinoma: report of a case. Surg Today

2. 学会発表

①Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. A prospective study comparing the surgical outcomes between laparoscopic surgery for transverse and descending colon cancer and laparoscopic surgery for other colon cancers. SAGES Phoennix April 22-25, 39(8):728-732, 2009

②Yamamoto S, Okajima M, Tanaka J, Otsuka K, Horie H, Watanabe M. Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Impact of gender on early surgical outcomes after laparoscopic surgery for rectal carcinoma. SAGES Phoennix April 22-25, 2009

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治療法の標準的治療法確立に関する研究

分担研究者　小西　文雄　　自治医科大学附属さいたま医療センター 外科 教授

研究要旨　指導医による適切な指導の下で修練医に執刀された、腹腔鏡下大腸切除術症例の合併症、開腹移行率を検討した。開腹移行の独立した危険因子は腫瘍の深達度（T3以深）のみで、修練医による執刀は有意な因子ではなかった。また、合併症の独立危険因子は直腸症例のみであり、開腹移行は有意な因子ではなかった。

A. 研究目的

腹腔鏡下大腸切除術が初めて施行されてから20年が経過しており、手術手技の標準化がなされてきている。近年、腹腔鏡下手術は症例数が増加しており、より効果的なトレーニングを行うことが必要であるが、経験の豊富な術者が修練医の指導をした場合の効果やラーニングカーブについて検討された報告は少ない。そこで、我々は指導医による適切な指導の下で修練医に執刀された、腹腔鏡下大腸切除術症例の合併症率、開腹移行率について明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

主占拠部位がC、A、T（右側）あるいはS、RS、Raである大腸癌に対し、2005年6月から2008年9月の間に腹腔鏡下切除術を受けた204人を対象とした。300例以上の腹腔鏡下大腸切除術経験を持つものを指導医、50例以下の経験のものを修練医と定義した。全症例で指導医が執刀、第一助手のいずれかを務めた。修練医が手術の80%以上を主たる術者として担当した場合を修練医の執刀症例とした。患者背景、開腹移行、周術期合併症について指導医と修練医の執刀症例を比較検討した。

（倫理面への配慮）

学会等への発表に際しては、患者の年齢、手術日など、個人を特定できる可能性のある情報は公表しない

C. 研究結果

指導医執刀例が90例、修練医執刀例が114例であった。両群の患者背景において、年齢、性別、BMI、ASA、過去の開腹手術既往に有意差は認めなかった。直腸手術症例は指導医が有意に多く執刀していた。（P=0.006）開腹移行は指導医症例で11例、修練医症例で10例みとめた。単変量解析では開腹移行の有意な危険因子は腫瘍の深達度（T3以深）（P=0.003）、主占拠部位が直腸（P=0.024）であり、修練医による執刀は有意ではなかった。（P=0.421）また腫瘍径は開腹移行症例で有意に大きかった。（腹腔鏡完遂例（29mm）：開腹移行例（45mm）、P=0.002）多変量解析を行ったところ、開腹移行の独立危険因子は腫瘍深達度（T3以深）のみ（OR;4.10,95%CI;1.09-15.48, P=0.037）だった。

単変量解析による、腹腔鏡完遂例と開腹移行症例との比較では手術時間は有意に開腹移行症例で長かったが（P=0.001）、切除リンパ節個数や術後在院日数に有意差は認めなかった。縫合不全率に有意差は認めなかったが、総合併症率では開腹移行例（合併症率38.1%）で腹腔鏡完遂例（同 15.3%）より有意に高かった。（P=0.009）しかし、多変量解析を行ったところ、合併症の独立した危険因子は直腸症例（OR;4.49, 95%CI;

2.04-9.90, P=0.0001）のみで、開腹移行は独立した因子ではなかった。（OR;2.37, 95%CI;0.83-6.76, P=0.105）

D. 考察

当施設では修練医へのトレーニングが積極的に行われており、術者として腹腔鏡下大腸切除術を行う機会を多く与えられている。1991年に初めて腹腔鏡下大腸切除術が施行されて以来、手術手技の標準化や腹腔鏡下の解剖理解が進んでいるが、これらは豊富な経験によって支えられているものである。我々の検討の結果から、十分な経験を有する指導医の下でトレーニングを受ける修練医は正確な解剖知識と手技を学びながら、安全に手術を行うことが可能であると考えられた。

対象期間内に施行された204例のうち、114例（55.9%）が修練医によって執刀されていた。開腹移行率は10.3%、合併症率は17.6%であった。従来の報告と比較し、合併症率は同程度であり、開腹移行率はより低い結果であった。

開腹移行の独立した危険因子は腫瘍の深達度（T3以深）のみであった。このような腫瘍はしばしば近接した組織と癒着あるいは浸潤しているため、腹腔鏡下での切除がより困難となるためと評価できる。

また、開腹移行は合併症発生の独立した危険因子とならず、在院日数も延長しなかった。したがって、腹腔鏡下大腸切除術を行う医師は、技術的に困難な場合には腹腔鏡手術に固執することなく開腹移行することを考慮すべきであると考えられた。

E. 結論

十分な経験を有する医師の指導の下で行う限り、経験の浅い医師が腹腔鏡下大腸切除術を執刀しても開腹移行率は増加しない。また開腹移行は術後合併症の独立した危険因子とはならない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tan KY, Kawamura Y, Mizokami K, Sasaki J, Tujinaka S, Maeda T, Konishi F : Colorectal surgery in octogenarian patients-outcomes and predictors of morbidity : Int J Colorectal Dis 24号p185-189 2009

2) Yamamoto S, Fukunaga M, Miyajima N, Okuda K, Konishi F, Watanabe M : Impact of Conversion on surgical Outcomes after Laparoscopic Operation for Rectal Carcinoma:A Retrospective Study of 1,073 Patients : The American College of Surgeons 208巻 Issue3 March p383-389 2009

3) 野田弘志、住永佳久、小西文雄：腹腔鏡下に摘出した後腹膜脂肪腫の1例：日本臨床外科学会雑誌 70巻7号 p256 2009

4) Kawamura YJ, Tokumitsu A, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, Mizogami K, Konishi F. :Colorectal Carcinoma with Extremely Low CA19-9. : Gastroenterol Res Pract 2009

5) Kawamura YJ, Kakizawa N, Tan KY, Mizokami K, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, Kuwahara Y, Konishi F. : Sushi-roll wrap of Seprafilm for ileostomy limbs facilitates ileostomy closure : Tech Coloproctol 2009

6) Kawamura YJ, Okada S, Sasaki J, Tajima N, Tanaka O, Konishi F. : Diagnostic accuracy of CT colonography and optical colonoscopy evaluated using surgically resected specimens : Abdom Imaging 2009

7) Tan K, Kawamura Y, Konishi F. : Distribution of the First Metastatic Lymph Node in Colon Cancer and its Clinical Significance. : Colorectal Dis 2009

8)Tan KY, Maed T, Konishi F:Multimedia article. Transanal endoscopic resection of the rectum with high ligation on a swine model--a novel type of natural orifice endoscopic surgery. : Dis Colon Rectum 52巻12号 Jul-45 2009

9) Kawamura YJ, Kuwahara Y, Mizokami K, Sasaki J, Tan KY, Tujinaka S, Maeda T, Konishi F : Patient's appetite is a good indicator for postoperative feeding: a proposal for individualized postoperative feeding after surgery for colon cancer : lnt J Colorectal 7号 2009

10)Tan KY, Maed T, Konishi F : Multimedia articles. Small-bowel tumors with extensive mesenteric involvement can be resected with careful dissection of the mesenteric vessels with good outcomes : Dis Colon Rectum 52巻6号 p1184-1185 2009

2. 学会発表

1)小西文雄:腹腔鏡下大腸癌手術：15年の実績と今後の展望：第8回 Chiba Surgical Technical Conference in General Surgery 2009.2.21 千葉 講演

2)Kimura T, Mori T, Konishi F, Kitajima M : A Certification System for Laparoscopic Surgeons in Japan : Japan Society for Endoscopic Surgery(JSES) Science Council of Japan 2008.9.2 横浜(Asian Journal of Endoscopic Surgery 2009.2(1) A10)

3)Inomata M, Etoh T, Siraishi N, Kitano S, Konishi F, Sugihara K, Watanabe M, Moriya Y : Multicenter Study of Laparoscopic Surgery for Colon Cancer in Japan : Japan Society for Endoscopic Surgery(JSES) Science Council of Japan 2008.9.2 横浜(Asian Journal of Endoscopic Surgery 2009.2(1) A24)

4) Yamamoto S, Fukunaga M, Miyajima N, Okuda K, Konishi F, Watanabe M : Consequences of Laparoscopic Surgery for Rectal Carcinoma in Japan : Retrospective Analysis of 1073 Patients : Japan Society for Endoscopic Surgery(JSES) Science Council of Japan 2008.9.2 横浜(Asian Journal of Endoscopic Surgery 2009.2(1) A32)

5)Konishi F : Laparoscopic Colorectal Surgery in Japan : 4th Colorectal Disease Symposium in Tokyo 2009.5.23 東京（プログラム抄録集 P14)

6)Kimura T, Mori T, Konishi F, Kitajima M:Endoscopic Surgical Skill Qualification System in Japan:Four Years of Experience in the Digestive Field : Annual Meeting of Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons 2009.4.22-25 Arizona

7)溝上 賢、河村 裕、鈴木 浩一、佐々木純一、辻仲眞康、神山英範、小西文雄：SutageⅡ大腸癌の再発危険因子および術後補助科学療法の適応に関する検討：第71回大腸癌研究会 2009.7.3 さいたま（プログラム抄録集 p83)

8)松浦成昭、関本貢嗣、山本浩文、大矢雅敏、小西文雄、谷山清己、辻本正彦、柳澤昭夫、加藤洋：OSNA法による新たな大腸癌リンパ節転移検査法の意義～病理組織検査法から分子生物学的検査法へのパラダイムシフト～：第71回大腸癌研究会 2009.7.3 さいたま（プログラム抄録集 p101)

9) 辻仲眞康、タンコクヤン、河村 裕、溝上 賢、佐々木純一、前田孝文、小西文雄：Distribution of the First Metastatic Lymph Node in Colon

Cancer：第64回日本消化器外科学会総会 2009.7.16 大阪（42巻7号p328）

10）桑原悠一、河村 裕、佐々木純一、溝上 賢、小西文雄：右側結腸癌D3郭清の意義についての検討：第64回日本消化器外科学会総会 2009.7.16 大阪（42巻7号p380）

11）Katori M, Yamamoto N, Fujimoto Y, kuroyanagi Y, Ueno M, Ohya M, Matuura N, Sekimoto M, Konishi F, Taniyama K, Tujimoto M, Yanagisawa A, Kato Y：Molecular detection of lymph node metastases in colorectal cancer：OSNA multicenter clinical trial in Japan：第68回日本癌学会学術総会 2009.10.1-3 横浜（プログラムp68）

12）Konishi F：Laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan：43th World Congress of the International surgery(ISS) 2009.9.6-10 Australia Adelade

13）Konishi F：Recent Advances in Laparoscopic Colorectal Surgery in Japan：The Third International Forum of Digestive Tract Reparative and Reconstructive surgery 2009.9.11-13 中国 成都

14)Konishi F：Early Colorectal Cancer Management Strategies：Scientific Programme of 13th Advance Instructional Course and 12th congress of AFCP 2009.9.23-27 India Goa

15)Konishi F：Prevention and management for complications of laparoscopic colorectal surgery：The19th Shanghai Changhai International Colorectal Week 2009.10.31-11.1 中国 上海

16)Konishi F：Training and credentialing of technique in laparoscopic colorectal surgery：The International College of Surgeons 2009 Beijing Conference 2009.11.13-16 中国 北京

17)Konishi F：Difficulties and intra-operative complications of laparoscopic colorectal surgery. How can we manage?：2009 Congress of Eurasian Colorectal Technolgies Association 2009.11.13-15 中国 広州

18)小西文雄：内視鏡外科手術15年の取り組み－腹腔鏡下大腸手術を中心に－：第22回日本内視鏡学会総会 2009.12.3-5 東京（抄録集14巻7号p167）講演

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
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：症例登録期間中に当科が登録した症例数は合計 26 例であった。症例登録後の経過観察においても有害事象はなく、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

治癒切除可能な術前深達度 T3, T4（他臓器浸潤を除く）の大腸癌患者を対象として、腹腔鏡下手術を施行した患者の遠隔成績を、現在の国際的標準治療である開腹手術の遠隔成績を対照に比較評価（ 非劣性）する。

B.　研究方法

当科における本臨床研究の進行状況について報告する。症例登録期間が終了したため新規登録はなく、すでに登録した症例の経過を報告する。

C.　研究結果

１、登録症例について

合計 26 例を登録した。術式の内訳は腹腔鏡手術 17 例、開腹手術 9 例であった。

２、有害事象について

1）術中の有害事象：両群とも１例も生じなかった。

2）術後補助化学療法の有害事象：プロトコール中止となった 2 例（後述）を除く 24 例中 6 例にリンパ節転移があり、プロトコールにしたがって術後補助化学療法を行った。投与量の変更や化学療法が中止となった症例は 1 例もなく、6 例全例を完遂することができた。

３、再発症例：24 例中 2 例に再発を認めた。

1）登録番号 0012（腹腔鏡手術）

術後、約 2 年後に肺再発

2007.03.07 左下肺切除後は、新たな再発はない。

2）登録番号 0004（開腹手術）

術後、約 3 年 3 ヶ月後に腹膜播種再発局所を認め、結腸部分切除術、左尿管、腎臓全摘術を施行。術後、化学療法(ゼローダ)を施行した。しかし、腎機能障害が出現したため、現在は化学療法を行わずに経過観察中である。

４、プロトコール治療中止症例

1）登録番号 0441

骨盤内、腹腔内に小結節が多数あり、術中迅速病理診断にて腹膜播種(+)と診断された。根治度 C となり、プロトコール治療を中止した。術後、化学療法(FOLFIRI)を施行したが、約 1 年 7 ヶ月後の 2008 年 09 月 27 日永眠した。