201020013A

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22年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　藤田　伸

平成23（2011）年 4月

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22年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　藤田　伸

平成23（2011）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 ----- 7

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 ---- 9

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 ---- 16

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 ---- 19

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 ---- 20

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 ---- 25

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 ---- 28

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 ---- 32

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 ---- 35

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

絹笠祐介 ---- 36

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

金光幸秀 ---- 39

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 ----- 45

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 ----- 46

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 ----- 48

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 ---- 52

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 ---- 53

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 ---- 55

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 57

Ⅳ．研究成果の刊行物･別刷 ---------- 60

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

研究代表者　　藤田　伸　　独）国立がん研究センター中央病院　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（側方郭清群）と世界標準術式 mesorectal excision（ME群）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（目標登録数700例，追跡期間5年）を開始した．登録開始から7年2か月経過した2010年8月2日に701例目が登録され，登録を終了した．側方郭清群に351例、ME群に350例が登録された．ME群に比し側方郭清群で有意に手術時間が長く，出血量が多かった．grade 3，4合併症頻度も有意差はないものの，側方郭清群に多く認められた．縫合不全は，両群間に差は認められなかった．Secondary endpointである有害事象発生割合，手術時間，出血量においてME群の優越性が証明されたが，ME群の非劣性が証明されるためには，無再発生存期間が劣っていないことが実証されなければならない．

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
金光幸秀・愛知県がんセンター中央病院
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，症例登録を行った．

C．研究結果

登録は2003年6月より開始し，登録開始から7年2か月経過した2010年8月2日に701例目の登録があり，登録を終了した．

側方郭清群に351例，ME群に350例登録された．性別，年齢，臨床病期，病理学的病期，占居部位に両群間に差はなかった．側方転移は，側方郭清群に26例（7.4%）に認められた．手術時間中央値は，側方郭清群360分、ME群236分で有意に側方郭清群が長かった．出血時間中央値は，側方郭清群576ml、ME群336mlで有意に側方郭清群に多かった．術後早期合併症のGrade 3, 4合併症は，側方郭清群76例（21.7%），ME群56例（16.1%）で有意差はないものの側方郭清群に多く認められた．縫合不全は，側方郭清群31例（8.9%），ME群37例（10.6%）で差は認められなかった．

D．考察

ME群に比し側方郭清群で手術時間が長く，出血量が多く，grade 3，4合併症頻度も有意差はないものの，側方郭清群に多く認められた．プロトコール作成時に本試験を非劣性試験とした臨床的仮説が正しいことが証明された．

E.結論

Secondary endpointである有害事象発生割合，手術時間，出血量においてME群の優越性が証明されたが，ME群の非劣性が証明されるためには，無再発生存期間が劣っていないことが実証されなければならない．

F.健康危険情報

本年度は，1例の有害事象報告（絞扼性イレウスGrade 4）があり，健康危険情報に該当した．厚労省に報告済み．

G．研究発表

1．論文発表

1. Fujita S, Taniguchi H, Yao T, Shimoda T, Ueno H, Hirai T, Ohue M.Multi-institutional study of risk factors of liver metastasis from colorectal cancer: correlation with CD10 expression. Int J Colorectal Dis. 2010. 25(6):681-6.

2. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y. Risk Factors for Anastomotic Leakage Following Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Adenocarcinoma. J Gastrointest Surg. 2010; 14: 104-110

3. Yamaguchi T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Long-Term Outcome of Metachronous Rectal Cancer Following Ileorectal Anastomosis for Familial Adenomatous Polyposis. J Gastrointest Surg. 2010 14 :500–50

4. Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, Furuta K, Matsuda T, Fujita S, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Adipocytokines as new promising

markers of colorectal tumors: Adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. Cancer Sci. 2010. 101(5) 1286-1291

5. Funada T, Fujita S. A case of vaginal metastasis from a rectal cancer. Jpn J Clin Oncol. 2010; 40(5):482.

6. Wakahara T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Onouchi S, Moriya Y. A Case of Advanced Rectal Adenocarcinoid Tumor with Long-term Survival. Jpn J Clin Oncol. 2010；40（7）690-693

7. Tan KY, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Improving prediction of lateral node spread in low rectal cancers-multivariate analysis of clinicopathological factors in 1,046 cases. Langenbecks Arch Surg. 2010; 395(5):545-9

8. Yamada Y, Arao T, Matsumoto K, Gupta V, Tan W, Fedynyshyn J, Nakajima TE, Shimada Y, Hamaguchi T, Kato K, Taniguchi H, Saito Y, Matsuda T, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Nishio K. Plasma concentrations of VCAM-1 and PAI-1: A predictive biomarker for post-operative recurrence in colorectal cancer. Cancer Sci. 2010: 101(8):1886-90.

9. Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Baba H, Matsumura Y. MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening. Cancer Prev Res (Phila). 2010: 3(11):1435-42.

10. Sakamoto Y, Fujita S, Akasu T, Nara S, Esaki M, Shimada K, Yamamoto S, Moriya Y, Kosuge T. Is surgical resection justified for stage IV colorectal cancer patients having bilobar hepatic metastases?--an analysis of survival of 77 patients undergoing hepatectomy. J Surg Oncol. 2010 ;102(7):784-8

２．学会発表

1. 藤田伸、山本聖一郎、赤須孝之、森谷宜皓：直腸癌側方リンパ節転移例の治療成績と予後因子.第110回日本外科学会

2. 赤須孝之、山本聖一郎、高和正、藤田伸、森谷宜皓、飯沼元：直腸カルチノイドの治療法選択における経直腸超音波の意義.第110回日本外科学会

3. 山本聖一郎、三森功士、横堀武彦、飯沼久恵、藤田伸、赤須孝之、森谷宜皓、森正樹：大腸癌末梢血液において予後予測因子となる遊離癌細胞の検出.第110回日本外科学会

4. 北川美智子、藤田伸、舟田知也、山本聖一郎、赤須孝之、森谷宜皓: 原発巣症状のない根治切除不能大腸癌の原発巣切除の意義. 第65回日本消化器外科学会総会

5. 佐藤一仁、赤須孝之、山本聖一郎、舟田知也、藤田伸、森谷宜皓: 直腸カルチノイド治癒切除後の二次癌の発生. 第65回日本消化器外科学会総会

6. 藤田伸、山本聖一郎、赤須孝之、森谷宜皓: 補助放射線療法が行われていない進行下部直腸癌の治療成績と予後因子.第65回日本消化器外科学会総会

7. 高和正、赤須孝之、山本聖一郎、藤田伸、森谷宜皓：低位下部直腸癌に対する腹腔鏡補助下intersphincteric resectionの長期安全性. 第65回日本消化器外科学会総会

8. 岡村淳、山本聖一郎、藤田伸、赤須孝之、舟田知也、森谷宜皓：化学療法後に腸閉塞を来し切除標本でpCRと診断された回腸悪性リンパ腫の1例. 第65回日本消化器外科学会総会

9. 赤須孝之、山本聖一郎、舟田知也、藤田伸、森谷宜皓: 右結腸癌に対する腹腔鏡補助下D3リンパ節郭清の安全性に関する検討. 第65回日本消化器外科学会総会

10. 山本聖一郎、藤田伸、赤須孝之、舟田知也、森谷宜皓: 腹腔鏡下前方切除術における縫合不全の危険因子の解析.第65回日本消化器外科学会総会

11. 本橋英明、赤須孝之、山本聖一郎、藤田伸、森谷宜皓：pStage III右結腸癌に対する腹腔鏡補助下D3リンパ節郭清の長期安全性に関する検討.第65回日本消化器外科学会総会
12. 舟田知也、山本聖一郎、藤田伸、赤須孝之、森谷宜皓: 低位前方切除後のdog ear部に膿瘍を形成した1例.第65回日本消化器外科学会総会
13. 若原智之、山本聖一郎、藤田伸、赤須孝之、舟田智也、森谷宜皓: 積極的な外科的切除により長期生存の得られた直腸 adenocarcinoid の一例. 第65回日本消化器外科学会総会
14. 赤須孝之, 山本聖一郎, 藤田伸, 森谷宜皓：S状結腸およびRS癌に対する腹腔鏡補助下D3リンパ節郭清の安全性と短期術後成績に関する検討.第65回日本大腸肛門病学会学術集会
15. 山本聖一郎、藤田伸、赤須孝之、稲田涼、森谷宜皓. 大腸癌術後管理の現状　早期退院はどこまで可能か? 大腸癌に対する腹腔鏡手術の術後経過　どのくらいの患者が早期退院が可能か?　第65回日本大腸肛門病学会学術集会

G. 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
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）
研究分担報告書
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

研究分担者　佐藤　敏彦　　山形県立中央病院　手術部副部長

研究要旨：術前放射線照射を行った進行下部直腸癌の２症例を経験した。側方リンパ節郭清の省略、機能温存目的としての術前放射線化学療法は、術前明らかな側方リンパ節転移が認められない場合、有用であると考えられたが、いまだ側方リンパ節郭清の効果が不定であり、今後の臨床試験による術前放射線化学療法の効果との比較検討が必要であると思われた。
一方、明らかな他臓器浸潤、側方リンパ節転移の認められた症例においては、術前放射線療法だけでは、不十分になる可能性があり、照射野や併用化学療法の検討が必要であると思われた。

A．研究目的

本邦では下部進行直腸癌に対して、側方リンパ節郭清が標準術式として行われてきた。さらに、側方リンパ節郭清によりおこる、排尿・性機能障害を減少させるために自律神経温存手術も行われている。また一方では、機能温存のためにこの側方リンパ節郭清を行わず、手術前に放射線照射化学療法を行うことも増えてきている。

そこで、当科で経験した下部直腸癌、術前放射線照射例を検討し、その効果と側方リンパ節郭清の意義について考察する。

B．研究方法

平成２２年に手術を行った術前放射線照射後下部直腸癌症例２例を対象とした。

臨床病理学的記載は、大腸癌取り扱い規約第７版に従った。

（倫理面への配慮）

治療に際しては十分なインフォームドコンセントを行い、承諾を得た。症例報告においては患者個人のプライバシーに十分配慮した。

C．研究結果

（症例１）

41歳男性：P＞Rb　高分化型腺癌　２型　最大径約3.5cm、ｃMP、ｃN１、ｃH0、ｃP0、ｃM0。手術前のCT・MRI検査では側方リンパ節の明らかな腫大は認めなかった。

骨盤腔照射　45Gy/25fr＋S-1内服120mg/日（5日内服2日休薬：５週間）

照射終了後４週間で手術：（直腸超低位前方切除術、内括約筋部分切除・外括約筋部分切除術、小腸人工肛門造設術）D1郭清、側方リンパ節郭清なし。

切除標本：P　３型　1.7x2.0cm　最大径2.3cm

組織所見：tub1　pMP int. INFc ly0 v0 n1(#251-2:1)

放射線治療効果:Grade2

根治度A

術後補助化学療法としてS-1内服１００mg/日（２週内服１週休薬：８コース）

予後：術後１年６ヶ月まで再発なし。

（症例２）

55歳男性：Rb>a　高分化型腺癌　２型　最大径約10cm、ｃAi（膀胱、精嚢、仙骨前面、肛門挙筋）、ｃN３、ｃH0、ｃP0、ｃM0。手術前のCT・MRI検査で側方リンパ節（右263-D）の径1cm大の腫大を認めた。

骨盤腔照射　40Gy/20fr、抗癌剤は腎機能障害があり使用せず。

照射終了後３週間で手術：（骨盤内臓全摘術、下腹神経・骨盤神経叢全切除、右内腸骨血管合併切除術）Ｄ３郭清、側方リンパ節郭清あり、Ｒ０。

切除標本：Rb>a　３型　9.0x6.0cm　最大径9.0cm

組織所見：tub2>tub1　pA int. INFc ly0 v0 n0

RM0　放射線治療効果:Grade2　根治度A

予後：術後３ヶ月ＣＴ検査で骨盤壁の再発確認。

D．考察

症例１では、術前から側方リンパ節の腫大なく、

可能な限りの機能障害予防として、側方リンパ節郭清の省略目的で、骨盤腔への放射線照射＋経口抗癌剤内服を行った。切除後組織所見では放射線の治療効果はGrade２で、原発巣の縮小が認められた。術後1年6ヶ月を経過し側方リンパ節を含めて明らかな再発所見は認めておらず、現時点では治療として妥当であったと考えられる。

当科の検討では、直腸癌Rbで腸間膜内にリンパ節転移を認めた場合には、約22%に側方リンパ節転移を認めていた。従って、この症例において術前側方リンパ節の腫大がなかったとしても、側方リンパ節転移を伴っている可能性は十分に考えられ、側方リンパ節郭清を行わない場合の術前放射線化学療法は必要であると考えられた。

症例２では、術前から他臓器浸潤、側方リンパ節腫大が認められており、他院で原発巣の縮小、切除時の断端の確保を目的に放射線照射療法が行われた。軽度の腎機能障害のため化学療法は併用されなかったが、切除後組織所見では、放射線治療効果がGrade２でRM0、側方リンパ節も含め郭清されたリンパ節には明らかな転移は認めなかった。しかし、術後3ヶ月という早期に剥離面の骨盤壁に局所再発を認めた。照射野の問題、あるいは化学療法を併用しないことによるものかは明らかでないが、この治療では不十分であったと考えられた。

E.結論

術前放射線照射を行った進行下部直腸癌の２症例を経験した。

側方リンパ節郭清の省略、機能温存目的としての術前放射線化学療法は、術前明らかな側方リンパ節転移が認められない場合、有用であると考えられた。しかし、いまだ側方リンパ節郭清の効果が不定であり、今後の臨床試験による術前放射線化学療法の効果との比較検討が必要であると思われた。

一方、明らかな他臓器浸潤、側方リンパ節転移の認められた症例において、術前放射線療法だけでは、原発巣周囲には効果的でも、その周囲では不十分になる可能性があり、照射野や併用化学療法の検討が必要であると思われた。

F．研究発表

1. 論文発表

１）高梨以美、佐藤敏彦、他：肛門扁平上皮癌に対する同時化学放射線療法例の検討。臨床放射線55：1121-1128　2010年

２．学会発表

１）須藤剛、佐藤敏彦、他：地方都市のがん拠点病院における大腸癌化学療法の現状と課題について。第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010年

２）須藤剛、佐藤敏彦、他：高度な肝機能障害を伴い切除不能肝転移を有する大腸癌症例に対する肝動注併用ＦＯＬＦＯＸ（Bevacizumab）療法の検討。第73回大腸癌研究会、奄美大島、2010年

３）須藤剛、佐藤敏彦、他：高齢者大腸癌における腹腔鏡下手術の検討。第23回日本内視鏡外科学会総会、横浜、2010年

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）
研究分担報告書
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

研究分担者　八岡利昌　埼玉県立がんセンター　消化器外科医長

研究要旨：2000年1月から2006年12月までの下部直腸癌のうち，深達度MP以深で側方リンパ節郭清を施行した149例について病理学的諸因子の解析と予後について検討した．149例中，側方リンパ節転移陽性は23例(15.4%)であった．側方リンパ節転移陽性例の5年全生存率は47.2%であり，側方リンパ節転移陰性例の89.9%よりも不良であった．全体で局所再発が12例(8%)に認められた．

A．研究目的

当センターにおける下部直腸癌に対する側方リンパ節郭清術の治療成績について検討した．

B．研究方法

2000年1月から2006年12月までの下部直腸癌のうち，深達度MP以深で側方郭清を施行した149例について病理学的諸因子と予後について解析した．当院ではMP以深の下部直腸癌に対して側方リンパ節郭清を施行している．

（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」「ヒトゲノム・遺伝子解析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（IC）を行い、説明同意書で同意を取得した．

C．研究結果

149例中で側方リンパ節転移陽性は23例(15.4%)であった．内腸骨血管領域の263リンパ節転移陽性が21例で高頻度であり，283リンパ節転移陽性が5例，273リンパ節転移陽性が1例であった．T2が43例，T3が90例，T4が16例であり，深達度が高度なほどリンパ節転移陽性の頻度が高かった．149例の中で局所再発が12例(8%)に認められたが，側方リンパ節転移陽性での局所再発の頻度が23例中５例であり，側方リンパ節転移陰性例よりも高かった(P=0.0215)．5年全生存率は，側方リンパ節転移陽性例が47.2%であり，側方リンパ節転移陰性例の89.9%よりも不良であった(P=0.0001)．

D．考察

側方リンパ節転移陽性例に関しては，化学療法および放射線療法を含めた集学的治療が必要とされる．ただし，局所再発はリンパ節取り残しによると思われる再発は少なく，他の因子との関係についての詳細な解析が必要と考える．

E.結論

側方リンパ節転移陽性の頻度は149例中23例(15.4%)であり，これまでの国内外の報告である10～25%とほぼ一致していた．

F．研究発表

1．論文発表

Amikura K, Sakamoto H, Yatsuoka T, Kawashima Y, Nishimura Y, Tanaka Y. Surgical management for a malignant bowel obstruction with recurrent gastrointestinal carcinoma. J Surg Oncol. 101(3) 228-32. 2010

野津聡，西村洋治，八岡利昌．造影剤急速静注法を併用した CT コロノグラフィーの有用性．日本大腸検査学会雑誌　27(1)：2-7，2010

2．学会発表

八岡利昌，坂本裕彦，網倉克己，他．肝転移を伴う StageIV 大腸癌における原発巣切除の現況．第22 回日本肝胆膵外科学会・学術集会．2010.05，仙台

八岡利昌、松信哲朗，佐藤弘晃，他．癌治療向上のための translational research 大腸癌専門治療施設における translational research の現況．第 110 回日本外科学会定期学術集会，2010.04，名古屋

山浦忠能，八岡利昌、松信哲朗，他．大腸癌リンパ節転移 1 個の症例におけるリンパ節転移の形態と局在．第 110 回日本外科学会定期学術集会，2010.04，名古屋

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．第 72 回大腸癌研究会．2010. 1，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

Yokoyama Y, Nishimura Y, Yatsuoka T, et al. Benefit of pelvic sidewall dissection for advanced low rectal cancer.

Yatsuoka T, Kiwamu A, Nishimura Y, et al. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer according to Microsatellite Instability Status 第 15 回欧州外科腫瘍学会議(ESSO). 2010.9，ボルドー

G. 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
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）
研究分担報告書
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

研究分担者　齋藤典男　国立がん研究センター東病院　消化管腫瘍科下部消化管外科長

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。
（対象と方法）1992年から2005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303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61例（20%）。側方郭清例(303例)/側方転移例(61例)(B領域までの転移(16例)/C領域への転移(45例))の5年生存率はそれぞれ74.6%，50.3%(50.0%/56.3%)で5年無再発生存率は 62.8%,37.1%(37.5%/37.1%)であり 5年局所再発率(単径リンパ節再発は除く)は14.9%,28.4%（21.2%/29.3%）であった。神経血管全温存手術が227例(75%)に施行。神経血管全温存例の側方転移例(17例)でも5年局所再発率は22.1%(3/17)であった。側方転移の危険因子は、術前リンパ節転移、術前CEA・CA19－9高値。多変量解析で予後不良因子および局所再発危険因子は、肛門非温存、術前リンパ節転移陽性であった。側方郭清後の局所再発例(43例)で5年生存例は9例認めるが、そのうち局所再発術後無再発は2例のみである。
（結語）側方転移例の5年生存率は50%であり、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。しかし肛門非温存、術前リンパ節転移例では予後および局所コントロールともに不良であり、術前治療などの新たな治療戦略を考慮すべきなのかもしれない。

A．研究目的

我々は側方郭清の適応を術前II-IV期の進行下部直腸癌としている。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。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を行う。

B．研究方法

1992年から2005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303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6.8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

側方リンパ節転移は61例（20%）。転移部位は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。側方郭清例(303例)/側方転移例(61例)(B領域までの転移(16例)/C領域への転移(45例))の5年生存率はそれぞれ74.6%，50.3%(50.0%/56.3%)で5年無再発生存率は62.8%,37.1%(37.5%/37.1%)であり5年局所再発率(単径リンパ節再発は除く)は14.9%,28.4%（21.2%/29.3%）であった。神経血管全温存手術が227例(75%)に施行。神経血管全温存例の側方転移例(17例)でも5年局所再発率は22.1%(3/17)であった。術前側方転移の正診率72%（31/43例）、疑陽性率は12%（30/260例）。側方転移の危険因子は、術前リ

ンパ節転移、術前CEA・ＣＡ19－9高値であった。多変量解析で予後不良因子および局所再発危険因子は、肛門非温存、術前リンパ節転移陽性であった。側方郭清後の局所再発例(43例)で5年生存例は9例認めるが、そのうち局所再発術後無再発は2例のみである。

D．考察

側方転移例の5年生存率は50%であり、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。しかし肛門非温存、術前リンパ節転移例では予後および局所コントロールともに不良であった。

E.結論

肛門非温存、術前リンパ節転移陽性例に対しては、術前治療などの新たな治療戦略を考慮すべきなのかもしれない。予防的郭清の意義に関してはＪＣＯＧ０２１２の結果が待たれる。

F．研究発表

1. 論文発表

Yoneyama Y, Ito M, Sugitou M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Saito N. Postoperative Lymphocyte Percentage Influences the Long-term Disease-free Survival Following a Resection for Colorectal Carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2011 (online First)

Shiomi A, Ito M, Saito N, Hirai T, Ohue M, Kubo Y, Takii Y, Sudo T. The indications for a diverting stoma in low anterior resection for rectal cancer.: a prospective multicentre study of 222 patients from Japanese cancer centers. Colorectal Dis. 2011(online First)

Shiomi A, Ito M, Saito N, Ohue M, Hirai T, Kubo Y, Moriya Y. Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers. Int J Colorectal Dis. 26:79-87, 2011.

Hashimoto H, Shiokawa H, Funahashi K, Saito N, Sawada T, 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 Japanese patients after intersphincteric resection for very low rectal cancer. J Gastroenterol. 45:928-935,2010.

Ito M, Saito N. The Authors Reply, Dis Colon & Rectum 53:958-959,2010.

Saito N, Suzuki T, Tanaka T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Minagawa N, Nishizawa Y, Watanabe K. Preliminary experience with bladder preservation for lower rectal cancers involving the lower urinary tract. J Surg Oncol. 102: 778-783, 2010.

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、森谷宜皓、３．大腸がんフォローアップにおける経済効果の評価、大腸疾患 NOW、187-195,2010.

伊藤雅昭、齋藤典男、直腸癌手術における肛門温存(7)下部直腸癌に対する肛門温存手術後の機能評価、臨牀消化器内科 25(1):63-72,2010.

伊藤雅昭、角田祥之、甲田貴丸、齋藤典男、大腸がんにおける PET/CT 検査の意義、臨床外科 65(2):224-230,2010.

中嶋健太郎、小林昭広、甲田貴丸、皆川のぞみ、西澤祐吏、西澤雄介、伊藤雅昭、杉藤正典、小嶋基寛、齋藤典男 、痔瘻癌 15 例の臨床病理学的検討、日本大腸肛門病学会雑誌 63:346-358,2010.

伊藤雅昭、齋藤典男、腹腔鏡下内肛門括約筋切除術（腹腔鏡下 ISR）、Digestive Surgery NOW №9 下部消化管の腹腔鏡下手術、88-106:2010.

伊藤雅昭、齋藤典男、〈特集〉消化管再建法－合併症ゼロへの工夫－ .腸切除後の再建法、6.ISR における再建法、手術 64(10):1517-1523,2010.

西澤雄介、伊藤雅昭、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、腹腔鏡下手術　横行結腸切除術、臨床外科 65(11):312-318,2010.

西澤祐吏、伊藤雅昭、甲田貴丸、中嶋健太郎、

小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、腹腔鏡下直腸癌手術における前壁剥離の工夫、臨床外科 65(12):1581-1585,2010.

２．学会発表

Saito N, Suzuki T, Tanaka T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Minagawa N, Nishizawa Y, Nakajima K, Koda T. Rectal Resection Combined with Radical Prostatectomy in men with Lower Rectal Cancer Involving Lower Urinary Tract. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons, Seoul Korea:215, 2010.3.

Ito M, Saito N, Koda T, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Evalution of Diverting stoma Closure after Intersphincteric Resection for Very Lower Rectal Cancer. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons, Seoul Korea:192,2010.3.

Nishizawa Y, Ito M, Nishizawa Y, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Quality of Sexual Function after Rectal Cancer Treatment. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons, Seoul Korea:152,2010.3.

Nishigori H, Ito M, Nishizawa Yuji, Nishizawa Yusuke, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Nodal Staging in Colorectal Cancer: The Relationship between the Status of Metastatic Lymph Nodes and Prognosis of Patients with Colorectal Cancer. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons, Seoul Korea:124,2010.3.

Shiomi A, Ito M, Saito N, Hirai T, Ohue M, Kubo Y, Takii Y, Sudo T, Kotake M, Moriya Y. "Diverting Stoma in Rectal Cancer Surgery -A Prospective Multicenter Study from Japanese Cancer Centers. 24th Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons, Seoul Korea:227,2010.3.

Nishizawa Y, Saito N, Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. The association between anal function and histological neural change after preoperative chemoradiotherapy followed by ISR. 15th Congress of the European Society of Surgical Oncology(ESSO), Bordeau, France: 813, 2010.9.

Saito N, Tanaka T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Preliminary experience with bladder preservation for lower rectal cancer involving lower urinary tract. 15th Congress of the European Society of Surgical Oncology (ESSO), Bordeau, France: 878,2010.9.

Nakajima K, Takahashi S, Saito N. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of duration operative time-based decisional model. Fifth Annual Meeting of the European Society of Coloproctology, Sorrento, Italy: 23, 2010.9.

Kobayashi A, Saito N, Sugito M, Ito M, Nishizawa Y, Nakajima K, Koda T. Impact of extranodal cancer deposits without nodal structure in patients with advanced rectal cancer. Fifth Annual Meeting of the European Society of Coloproctology, Sorrento, Italy:42,2010.9.

Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Nakajima K, Koda T. Factor associated with prognosis in patients undergoing intersphincteric resection for very low rectal cancer. Fifth Annual Meeting of the European Society of Coloproctology, Sorrento, Italy: 44,2010.9.

Nishizawa Y, Saito N, Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Male sexual dysfunction after rectal cancer surgery. Fifth Annual Meeting of the European Society of Coloproctology,Sorrento,Italy:8-9,2010.9.

錦織英知、伊藤雅昭、西澤祐吏、神山篤史、三宅亮、甲田貴丸、中嶋健太郎、渡辺和宏、皆川のぞみ、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、リンパ節転移個数による大腸眼 Stage 分類の再構築、第 72 回大腸癌研究会、久留米:42,2010.1.

渡辺和宏、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小

林昭広、西澤雄介、西澤祐吏。皆川のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、神山篤史、錦織英知、肺転移からみた大腸癌のリンパ節転移と予後の検討、第 72 回大腸癌研究会、久留米:68,2010.1.

三宅亮、伊藤雅昭、西澤祐吏、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、原発性小腸癌 11 例における臨床経過と治療成績、第 72 回大腸癌研究会、久留米:94. 2010.1.

西澤祐吏、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、腹腔鏡下 ISR の手技と短期治療成績、第 15 回千葉内視鏡外科研究会、千葉県:40,2010.1.

小林昭広、伊藤雅昭、西澤雄介、杉藤正典、齋藤典男、腹腔鏡下大腸切除に伴う偶発症の検討、第 46 回日本腹部救急医学会総会、富山:2010.3.

齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、渡辺和宏、甲田貴丸、錦織英知、神山篤史、超低位直腸癌に対する ISR の適応に関する再検討、第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋:102,2010.4.

伊藤雅昭、齋藤典男、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、直腸がんに対する腹腔鏡下手術の将来展望、第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋:275,2010.4.

西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、渡辺和宏、中嶋健太郎、甲田貴丸、齋藤典男、腹腔内遊離癌細胞から見た大腸癌腹膜播種の検討、第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋:687,2010.4.

小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、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、錦織英知、側方郭清を伴う進行下部直腸癌手術例の予後再発に与える影響:側方転移例と節外浸潤例の成績、第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋:133,2010.4.

渡辺和宏、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、神山篤史、錦織英知、萩原信悟、大腸癌根治手術（R0)症例における肺転移の発生率・危険因子の検討、第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋:255,2010.4.

錦織英知、伊藤雅昭、西澤祐吏、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌術後における肛門減圧ドレーンの検討、第 64 回手術手技研究会、大阪:61.2010.5.

中嶋健太郎、高橋進一郎、小高雅人、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、甲田貴丸、神山篤史、錦織英知、小西大、後藤田直人、加藤祐一郎、小嶋基寛、木下平、齋藤典男、当院の大腸癌同時性肝転移治療成績、第 73 回大腸癌研究会、奄美:14,2010.7.

神山篤史、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、齋藤典男、大腸癌における血中循環がん細胞検出技術の臨床的有用性の検討、第 73 回大腸癌研究会、奄美:23,2010.7.

錦織英知、伊藤雅昭、小林信、西澤祐吏、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、大腸癌術後 SSI 発症に関連する臨床因子の解析、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関: 48, 2010.7.

高橋進一郎、中嶋健太郎、杉藤正典、小西大、中郡聡夫、後藤田直人、加藤祐一郎、齋藤典男、木下平、根治切除不能大腸癌同時性感転移化学療法奏効後切除における至適切除のタイミング、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関:114, 2010.7.

小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、神山篤史、切除可能骨盤内再発における術前治療の位置づけ、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関:83,2010.7.

伊藤雅昭、齋藤典男、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、直腸・肛門管癌における Total ISR の治療成績、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関:66,2010.7.

中嶋健太郎、伊藤雅昭、西澤祐吏、甲田貴丸、皆川のぞみ、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、下部直腸癌に対する簡便で定型化

された腹腔鏡下手術手技、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関:64,2010.7.

塩見明生、伊藤雅昭、齋藤典男、平井孝、大植雅之、絹傘祐介、齋藤修治、森谷宜皓、低位前方切除術における一時的人工肛門造設適応について－多施設共同前向き臨床試験から－、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関:34,2010.7.

杉本元一、杉藤正典、西澤祐吏、中嶋健太郎、小林昭広、伊藤雅昭、齋藤典男、直腸癌側方郭清後のリンパ漏についての検討、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関:401,2010.7.

渡辺和宏、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、大腸癌根治術後の肺転移症例の特徴について、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関:507,2010.7.

三宅亮、西澤祐吏、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、杉藤正典、齋藤典男、当院における原発性小腸癌 12 例の検討、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関:707,2010.7.

西澤祐吏、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、治療成績向上と術後肛門機能の温存を目指したＩＳＲ術前治療、第 65 回日本消化器外科学会総会，下関:104,2010.7.

齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、西澤雄介、西澤祐吏、皆川のぞみ、中嶋健太郎、甲田貴丸、下部尿路浸潤を伴う下部直腸進行癌の再建手術、第 65 回日本消化器外科学会総会、下関:52,2010.7.

伊藤雅昭、齋藤典男、The past, present, and the future states of ultimate anus presrving surgery. 第 65 回日本大腸肛門病学会学術集会，浜松:555,2010.11.

伊藤雅昭、齋藤典男、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、中嶋健太郎、甲田貴丸、TME から Intersphincteric resection にいたる腹腔鏡下直腸切除術の手技とピットフォール、第 65 回日本大腸肛門病学会学術集会、浜松: 607, 2010.11.

錦織英知、伊藤雅昭、西澤祐吏、神山篤史、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、大腸癌に対する局所切除術の検討、65 回日本大腸肛門病学会学術集会、浜松:645,2010.11.

中嶋健太郎、伊藤雅昭、杉藤正典、小林昭広、西澤雄介、甲田貴丸、神山篤史、錦織英知、齋藤典男、腹腔鏡下直腸癌手術の定型化と今後の展望、第 65 回日本大腸肛門病学会学術集会、浜松:651,2010.11.

小林昭広、齋藤典男、杉藤正典、伊藤雅昭、西澤雄介、中嶋健太郎、甲田貴丸、錦織英知、神山篤史、大柄貴寛、佐藤雄、邑田悟、横田満、直腸癌局所再発に対する外科切除例から術前治療例の絞り込み、第 65 回日本大腸肛門病学会学術集会，浜松:660，2010.11.

神山篤史、西澤雄介、杉藤正典、伊藤雅昭、小林昭広、中嶋健太郎、甲田貴丸、大柄貴寛、錦織英知、齋藤典男、3T MRI による 3D-TSE（VISTA）T2 強調像による局所進行直腸癌に対する深達度評価の有用性、第 65 回日本大腸肛門病学会学術集会、浜松:640,2010.11.

佐藤雄、杉藤正典、中嶋健太郎、甲田貴丸、大柄貴寛、邑田悟、横田満、西澤雄介、小林昭広、伊藤雅昭、小嶋基寛、齋藤典男、同時性孤立性脾転移を伴った直腸癌の 1 例、第 65 回日本大腸肛門病学会学術集会、浜松:719,2010.11.

西澤祐吏、伊藤雅昭、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌術後性機能障害の評価と治療、第 65 回日本大腸肛門病学会学術集会、浜松:729,2010.11.

錦織英知、伊藤雅昭、神山篤史、甲田貴丸、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、Stage 4 大腸癌に対する腹腔鏡下手術の有用性、第 23 回日本内視鏡外科学会総会、横浜:255,2010.10.

伊藤雅昭、齋藤典男、小林昭広、西澤雄介、杉藤正典、中嶋健太郎、甲田貴丸、SurgClip と細径ポートを用いた Less Invasive Laparoscopic ISR、第 23 回日本内視鏡外科学会総会、横浜:410,2010.10.

西澤祐吏、伊藤雅昭、中嶋健太郎、西澤雄介、小林昭広、杉藤正典、齋藤典男、直腸癌に対