

4.2. 病期分類

4.2.1. 臨床病期分類(TNM 分類)

T-原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌 (carcinoma in situ) : 上皮内腫瘍または粘膜固有層に浸潤

T1 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3 固有筋層を越え、漿膜下層または腹膜被膜のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤する腫瘍

T4 直接他臓器、または他組織に浸潤する腫瘍、および/または臓側腹膜を貫通する腫瘍

N-所属リンパ節

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節転移なし

N1 1～3 個の所属リンパ節

N2 4 個以上の所属リンパ節

M-遠隔転移

MX 遠隔転移の評価が不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

病期分類

病期	T-原発腫瘍	N-所属リンパ節	M-遠隔転移
0期	Tis	N0	M0
I 期	T1 T2	N0	M0
II 期	T3 T4	N0	M0
III 期	T に関係なく	N1 N2	M0
IV 期	T, N に関係なく		M1

pTNM 病理学的分類

pT, pN, pM 各分類は T, N, M、各分類に準じる。

pN0 と判定するには、通常の所属リンパ節郭清では、12 個以上のリンパ節を組織学的に検索する。

ただし TNM 分類第 5 版 (UICC,1997 年版) では、#273 (総腸骨リンパ節)、#282 (閉鎖リンパ節) は所属リンパ節には含まれていないが、本試験においては所属リンパ節に含める。

4.2.2. 組織学的病期分類

腫瘍の壁深達度:

1. 漿膜を有する部位:

m : 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない。

sm : 癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない。

mp : 癌が固有筋層にとどまり、それを越えていない。

ss : 癌が固有筋層を越えているが、漿膜表面にでていない。

se : 癌が漿膜表面に露出している。

si : 癌が直接他臓器に浸潤している。

2. 漿膜を有しない部位:

m, sm, mp は①と同じ。

a₁ : 癌が固有筋層を越えているが、さらに深くは浸潤していない。

a₂ : 癌が筋層を越えてさらに深く浸潤しているが、他臓器に浸潤していない。

ai : 癌が直接他臓器に浸潤している。

リンパ節転移

n(-) : リンパ節転移を認めない。

n₁(-) : 第 1 群リンパ節に転移を認めない。 n₁(+) : 第 1 群リンパ節に転移を認める。

n₂(-) : 第 2 群リンパ節に転移を認めない。 n₂(+) : 第 2 群リンパ節に転移を認める。

n₃(-) : 第 3 群リンパ節に転移を認めない。 n₃(+) : 第 3 群リンパ節に転移を認める。

n₄(-) : 第 4 群リンパ節に転移を認めない。 n₄(+) : 第 4 群リンパ節に転移を認める。

腹膜播種性転移:

P₀ : 播種性腹膜転移を認めない。

P₁ : 近接腹膜にのみ播種性転移を認める(合併切除可能なもの)。

P₂ : 遠隔腹膜に少数の転移を認める(卵巣にのみ転移が存在する場合には P₂ とする)。

P₃ : 遠隔腹膜に多数の転移を認める。

肝転移

H₀ : 肝転移を認めない。

H₁ : 一葉にのみ転移を認める。

H₂ : 両葉に少数散在性(4 個以内)に転移を認める。

H₃ : 両葉にわたり多数散在性(5 個以上)に転移を認める。

肝以外の遠隔他臓器転移

M(-) : 遠隔他臓器転移が認められないもの。

M(+) : 遠隔他臓器転移が認められるもの。

stage	壁深達度	リンパ節転移	腹膜転移	肝転移	腹膜外遠隔転移 他臓器転移
0	m	n(-)	P ₀	H ₀	M(-)
I	sm,mp	n(-)	P ₀	H ₀	M(-)
II	ss,se,a1,a2	n(-)	P ₀	H ₀	M(-)
III	a	si,ai	P ₀	H ₀	M(-)
	b	壁深達に 関係なく	P ₀	H ₀	M(-)
IV		n ₄ (+)	P ₁ 以上	H ₁ 以上	M(+)

4.2.3. 手術の根治度の判定(肉眼的)

肝転移、肝以外の遠隔他臓器転移、腹膜播種性転移がなく、さらに切除断端および剥離面における癌浸潤もなく、n-number より大または同等の場合を根治度 A(cur A)とする。P0 であっても p(+)(細胞学的あるいは組織学的に腹膜播種性転移があることが確認された場合)根治度 B(cur B)に入れる。

リンパ節郭清の程度による大腸切除の分類

大腸切除術をリンパ節郭清の程度(dissection=D)により次の 4 種に分類する。

D0: 第一群のリンパ切郭清を行わないか、またはその郭清の不完全な大腸切除術、あるいは単に主腫瘍のみを切除したもの

D1: 第 1 群リンパ節のみの郭清を伴う大腸切除を行ったもの

D2: 第 1 群および第 2 群リンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの

D3: 第 1 群、第 2 群および第 3 群のリンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの

切除断端における癌浸潤の有無の判定

OW: 近位(口側)断端

AW: 遠位(肛門側)断端

EW: 垂直(剥離)断端

表 8: 手術の肉眼的根治度判定。

根治度	手術内容					
	M	P	H	D:N(+)	EW	OW,AW
根治度 A	M(-)	P0	H0	D≥N	(-)	(-)
根治度 B	M(+)切除遺残なし	P1.2 切除遺残なし	H1.2 切除遺残なし	D<N で遺残なし	(+)でも遺残なし	(+)でも遺残なし
根治度 C	M(+)切除遺残あり	P(+)切除遺残あり	H(+)切除遺残あり	D<N で遺残あり	(+)でも遺残あり	(+)でも遺残あり

4.2.4. TNM 分類と大腸癌取り扱い規約第 6 版の対応関係

TNM 分類と大腸癌取り扱い規約第 6 版の対応関係を以下に示す。

pTis=m

pT1=sm

pT2=mp

pT3=a1, a2, ss

pT4=ai, si, se

pN0=n(-)

pN1=n1(+) and/or n2(+) and/or n3(+) で転移個数が 1~3 個

pN2=n1(+) and/or n2(+) and/or n3(+) で転移個数が 4 個以上

M0=H0 and P0 and M(-)

M1= H1~3 or P(+) or M(+)

TNM JSCCR

stage 0=stage 0

stage I=stage I

stage II=stage II or stage IIIa(ai/siN0)

stage III=stage IIIa (N1) or stage IIIb (N2 or N3)

stage IV=stage IV

4.3. 直腸癌手術法の分類

本プロトコルで用いられる手術法を以下のように分類する。

mesorectal excision (ME)

直視下にて鋭的に(主に電気メスを用いて)mesorectumを全周性に完全に切除する方法。正確にmesorectum沿いの切除が行われるため、骨盤自律神経系の損傷はほとんどない。郭清範囲は図 2 の LD1 に相当する。

total mesorectal excision (TME)

上記 ME と同じ方法で mesorectum を全切除する術式。Rb 上部、Ra や Rs の癌に対して本術式を用いると、mesorectum のなくなった直腸筋層が長く残され、虚血に陥り、縫合不全が高率に発生する。Heald が最初に報告した方法であるが、縫合不全率が高いため、Heald 自身も行わなくなっている。ただし、Rb 下部の直腸癌に対し上記の ME を行おうとすると、TME になる。この場合は、残存直腸壁の虚血の問題はなく、縫合不全は起こらない。

骨盤自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清(自律神経温存 D3 郭清)

上記の ME の後に、自律神経を温存しつつ(テーパーリングするとよい)、273, 272, 282, 262 番リンパ節を完全に郭清(切除)する。骨盤内自律神経系は直腸枝以外完全に温存する。郭清範囲は図 2 の LD3 までに相当する。

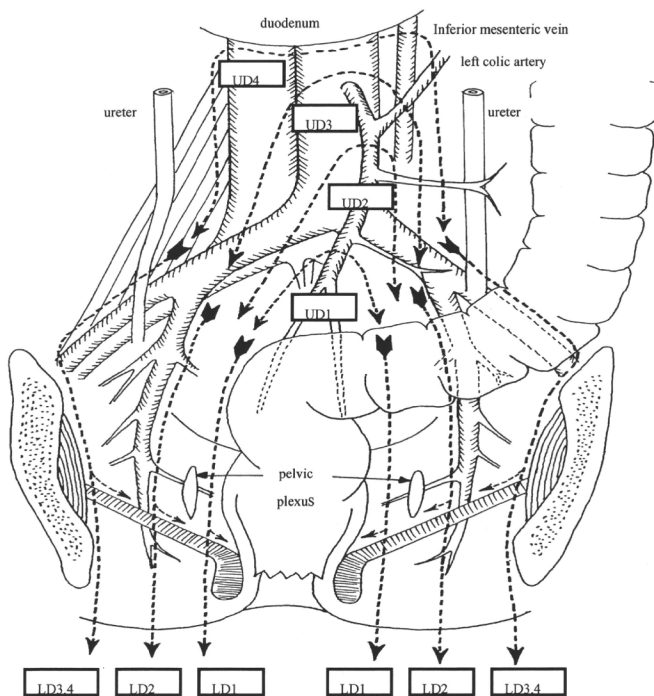
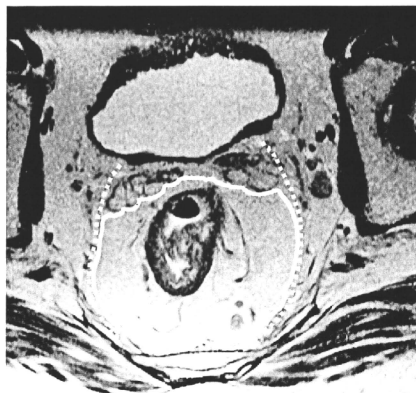
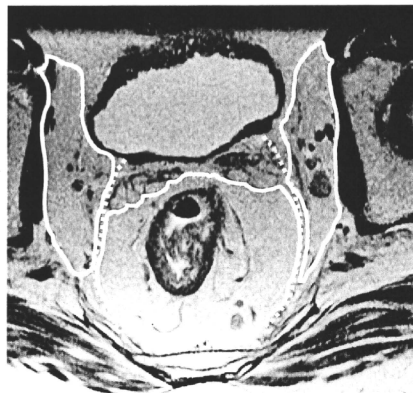
図 2: 直腸癌に対するリンパ節郭清範囲の分類。⁷⁾

図 3. mesorectal excision (ME), 骨盤自律神経温存 D3 (自律神経温存 D3 郭清), 骨盤自律神経非温存 D3 の比較. 男性の精嚢レベルの MRI 横断像. 実線が切除範囲. 破線は骨盤自律神経の位置.



ME



自律神経温存D3郭清

5. 患者選択規準

手術を開始し、mesorectal excision(ME)終了後、電話による術中登録を行う。以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当していない患者を登録適格例とする。

臨床病期分類は TNM 分類第 5 版(UICC 1997 年版)、根治度分類は大腸癌取扱い規約第 6 版に従う。

5.1. 適格規準(組み入れ規準)

術前の確認項目

- 1) 直腸原発腫瘍の生検にて、組織学的に直腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)が証明されている。
- 2) 術前所見で臨床病期がⅡ期またはⅢ期(anyT, N0-N2, M0)である。
注)壁深達度は、経直腸超音波またはMRIによる結果と、直腸指診の結果から総合的に評価する。リンパ節転移については、slice 幅 5mm 以下の術前 CT または MRI の結果で評価する。CT は可能な限りヘリカル CT を行う。
- 3) 術前画像診断・触診所見で、以下のすべてを満たす。
 - ① 腫瘍の主占居部位が Rs, Ra, Rb, P のいずれかである。
 - ② 腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。
 - ③ slice 幅 5mm 以下の術前 CT または MRI で mesorectum の外に転移の疑われる短径 10mm 以上の腫大結節がない。
 - ④ slice 幅 5mm 以下の術前 CT または MRI で mesorectum 外の臓器への直接浸潤がない。
- 4) 大腸内視鏡検査または注腸二重造影検査において多発癌を認めない。ただし、内視鏡的切除術により治癒と判断される carcinoma in situ または粘膜内癌相当の病変は多発癌としない。
- 5) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 6) PS(ECOG): 0.1 のいずれかである。
- 7) 他のがん種に対する治療も含めて、化学療法、直腸切除術(ただし局所切除を除く)、骨盤リンパ節郭清、骨盤放射線照射のいずれの既往もない。
- 8) 下記の検査所見を総て満たす。(登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 2 週間前の同一曜日は可)
 - i) 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ii) 血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dl}$
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

術中の確認項目

- 1) mesorectal excision(ME)が終了している。
- 2) 術中視触診所見で、以下のすべてを満たす
 - i) 腫瘍の主占居部位が Rs, Ra, Rb, P のいずれかである。
 - ii) 腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。
- 3) ME 終了後の術中視触診所見より mesorectal excision(ME)のみにて肉眼的根治度 A(Cur A)の切除が可能であると推定される。すなわち以下のすべてを認めない。
 - i) 遠隔他臓器転移
 - ii) 腹膜播種性転移
 - iii) mesorectum の外にリンパ節転移を疑わせる硬く腫大した結節
 - iv) 直腸切端断端で、口側・肛門側・剥離面切除断端に肉眼的な癌浸潤

5.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複癌(同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない)。
- 2) 妊娠中の可能性がある女性・授乳中の女性
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。

- 5) 6ヶ月以内の心筋梗塞の既往もしくは不安定狭心症を有している。
- 6) 高度肺気腫、肺線維症を有している。
- 7) その他、担当医が本試験の登録が不適当と判断した症例である。

6. 登録・割付

6.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が適格規準のうち術前確認項目をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し手術を開始する。mesorectal excision (ME) が終了した後に適格規準の術中確認項目をすべて満たすことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は確認登録通知の送付をもって登録完了とする。登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

6.2. 登録に際しての注意事項

- ・ 神経温存 D3 郭清開始後の登録は例外なく許容されない。
- ・ 登録を行った後、2 日以内に登録適格性確認票のデータセンターへの送付（郵送、FAX、または手渡し）を行う。
- ・ 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ・ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号、割付群）を採用する。
- ・ 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時（祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない）

患者選択規準に関する問い合わせ先

藤田 伸

国立がんセンター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511（藤田[内線: 2284, PHS: 7089]）

FAX: 03-3542-3815

E-mail: 藤田: sfujita@ncc.go.jp

6.3. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群は術中にデータセンターでランダムに割りつけられる。ランダム割り付けに際しては、①施設、②術中所見でのリンパ節転移の有無 (N0/N1～2)、③性 (男/女) で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1. プロトコール治療

進行下部直腸癌の手術療法として、A 群:ME+自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清術(以下、**神経温存 D3 郭清群**)と B 群:mesorectal excision 単独(以下、**ME 単独群**)をランダム化比較する。

術後病理所見にて p-stageⅢ (TNM 分類)と判断された患者に対しては、術後補助化学療法として 5-FU+I-LV 療法を行う。

7.2. プロトコール治療中止・完了規準

手術療法完了の定義。

- ・「ME 単独群」では ME が完了し、術後に病理診断が判明した時点で手術療法完了とする。
- ・「神経温存 D3 郭清群」では ME 後に自律神経温存 D3 郭清が完了し、術後に病理診断が判明した時点で、手術療法完了とする。

7.2.1. プロトコール治療完了の定義

- ・ p-stage I および II (TNM 分類)の患者に於いては、手術療法完了の場合にプロトコール治療完了とする。
- ・ p-stageⅢ (TNM 分類)の患者に於いては手術療法完了後、3 コースの術後補助化学療法が終了した場合にプロトコール治療完了とする。
- ・ p-stage I あるいは II の場合は術後病理診断判明日を、p-stageⅢ の場合は最終コースの day56 をプロトコール治療終了日とする。

7.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- ① 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断
 - i) 術後病理診断にて組織学的根治度 A (CurA) が達成されなかった場合。
 - ii) 術後補助化学療法中に再発が認められた場合。
- ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - i) 術後補助化学療法開始規準を満たさず、術後 9 週間以内に術後補助化学療法が開始できなかった場合。
 - ii) 投与可能条件を満たさず投与予定日より 15 日以内に投与できなかった場合
 - iii) 減量規準により-1 レベルに減量後、更に減量が必要となった場合。
 - iv) Grade4 の非血液毒性が認められた場合
(非血液毒性:NCI-CTC ver2.0「血液/骨髓」区分以外の有害事象)
 - v) 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が、プロトコール治療中止が必要と判断した場合
- ③ 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、毒性との関連が否定できればこの分類を用いる。
- ④ 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
本人や家人の転居等、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- ⑤ プロトコール治療中の死亡
他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- ⑥ その他、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール中止日は⑤の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.3. 手術療法(「神経温存 D3 郭清」・「ME 単独」)

7.3.1. 共通部分(登録前)

開腹にて mesorectal excision (ME)²⁴ を行う。

- 腫瘍下縁から肛門側 4 cm 以上の mesorectum を全周にわたり完全に切除する。
 - 腫瘍下縁から肛門管上縁までの距離が 4 cm 未満の場合には、mesorectum に関しては total mesorectal excision (TME) とする。
 - mesorectum の切除は直视下の鋭的切除とし、用手鈍的剥離を行ってはならない。
 - 腹膜外で mesorectum を越えた切除を行ってはならない。
- 腸管は腫瘍下縁から 2 cm 以上切除する。ただし、腫瘍下縁から肛門管上縁までの距離が 2 cm 未満の場合には、肛門側腸管の切除は 1 cm まででもよい。
- 骨盤内自律神経系(両側腰内臓神経、上下腹神経叢、両側下腹神経、両側骨盤神経叢、両側神経血管束)は完全に温存する。
- 上方リンパ節郭清は D3 まで行う。すなわち、251、252、253 番のリンパ節郭清を行う。下腸間膜動脈は原則として根部近傍で結紮切離する。しかし、再建結腸に血流障害のおそれがある場合には、左結腸動脈を温存してもよい。

7.3.2. A 群: 神経温存 D3 郭清群

「神経温存 D3 郭清群」に割り付けられた場合、自律神経温存 D3 郭清を追加する。

- 骨盤内自律神経系を完全に温存しつつ、両側の D3 リンパ節郭清を行う。
 - 神経を損傷しない範囲で 273、272、262、282 番リンパ節の郭清を以下のように行う。
 - リンパ節・リンパ管・脂肪組織の動静脈・神経・骨盤壁からの剥離は、電気メス・鉗等で鋭行的行う。
- 神経温存 D3 郭清完了後に、切除範囲判定のための写真撮影を行う。撮影部位は「7.3.4 リンパ節郭清終了後の写真撮影」に従い、最低 11 枚撮影する。リンパ節郭清範囲および自律神経温存 D3 郭清後の術中写真を図 5 に示す。
- 写真撮影終了後、術者が最適と判断する外科的再建術式を行い手術を終了する。

各リンパ節の郭清範囲を以下のように規定する。

①273 番リンパ節

総腸骨動静脈の腹側面および内側面(尾側面)を露出するように完全に郭清する。背側面および外側面(頭側面)の郭清程度は術者の判断に任せる。

②272 番リンパ節

内腸骨動静脈の腹側面、内側面、および外側面を露出するように郭清する。背側面は露出しなくてよい。内腸骨動静脈からの分枝は、閉鎖動静脈を除いて、原則として温存する。

③262 番リンパ節

内腸骨動静脈内側面および腹側面の剥離を尾側に進め、下膀胱動静脈の腹側面および内側面を露出するように郭清する。その過程で、中直腸動静脈根部が現れたら、これらを根部で結紮切離する。郭清の外側縁は下膀胱動静脈内側縁とする。同内側縁は骨盤神経叢外側縁とする。同腹側縁は下膀胱動静脈と骨盤神経叢の密接する部分とする。同尾側縁は下膀胱動静脈と骨盤神経叢の密接する部分とする。郭清にあたっては骨盤神経叢を損傷しないように注意する。

④282 番リンパ節

郭清の頭側縁は内外腸骨動静脈分岐部とし、同分岐部を露出するように郭清する。郭清の外側縁は外腸骨動静脈の内側面および骨盤壁とする。郭清の腹側縁は膀胱および骨盤壁とする。郭清の背側縁は内腸骨動静脈およびその分枝、および仙骨神経叢、骨盤壁、の腹側面とする。郭清の内側縁は内腸骨動静脈およびその分枝の外側面とする。これらの内側面・腹側面・背側面・内側面を露出するように郭清する。閉鎖神経は露出し温存する。閉鎖動静脈は閉鎖リンパ節とともに切除する。

なお、自律神経温存 D3 郭清中に転移陽性と疑われるリンパ節を認めたときには、同側の自律神経を切除し側方郭清を徹底する。さらに可能であれば、同側の内腸骨血管合併切除を行う。

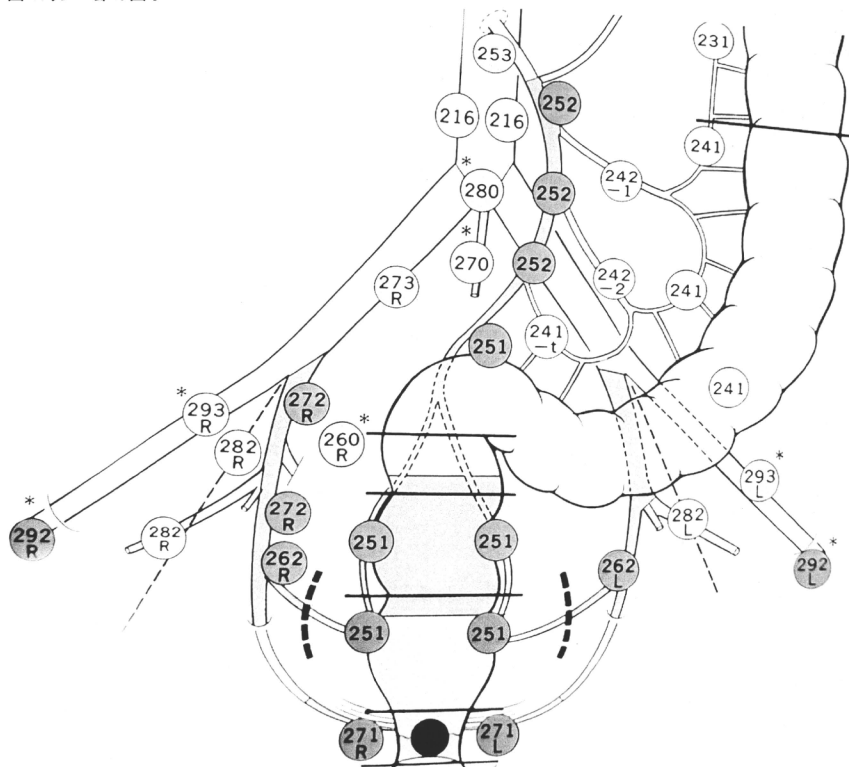
⑤293、280 番リンパ節

④に示すように外腸骨動静脈の内側面(尾側面)は露出し、完全に郭清する。外腸骨動静脈の外側面(頭側面)の郭清程度については術者の判断に任せる。280 番リンパ節の郭清程度については術者の判断に任せる。

7.3.3. B 群:ME 単独群

ME 単独群に割り付けられた場合、外科的切除術は終了しているため、切除範囲判定のための写真撮影を行う。撮影部位は「7.3.4 リンパ節郭清終了後の写真撮影」に従い、最低 5 枚撮影する。写真撮影後、術者が最適と判断する外科的再建術式を行い、手術を終了する。

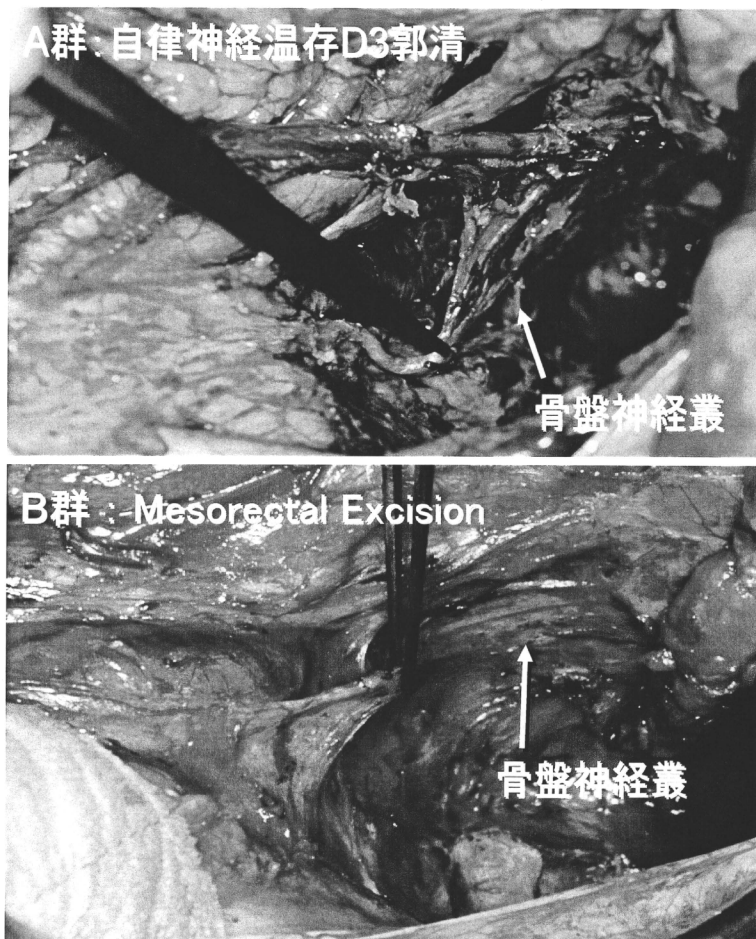
図 4:リンパ節の図示



	腸管傍リンパ節	中間リンパ節	主リンパ節
下腸間膜動脈系			
S 状結腸動脈			
第1	241-1(結腸壁在リンパ節)(結腸傍リンパ節)	242-1(第1S 状結腸リンパ節)	253(下腸間膜根リンパ節)
第2	241-2(結腸壁在リンパ節)(結腸傍リンパ節)	242-2(第2S 状結腸リンパ節)	
最下 S 状結腸動脈	241-t(結腸壁在リンパ節)(結腸傍リンパ節)	252(下腸間膜幹リンパ節)	
上直腸動脈	251(直腸傍リンパ節)		
腸骨動脈系			
中直腸動脈	251(直腸傍リンパ節)	262(R・L)(中直腸根リンパ節)	
内腸骨動脈		272(R・L)(内腸骨リンパ節)	
総腸骨動脈			273(R・L)(総腸骨リンパ節)
閉鎖動脈			282(R・L)(閉鎖リンパ節)
下直腸動脈	271(R・L)(下直腸リンパ節)		

表 9: リンパ節の番号表示

図 5: 自律神経温存 D3 郭清(上)と mesorectal excision(下)の術中写真。



7.3.4. 手術の妥当性の中央判定のための写真撮影

割付けられた術式が正確に行われていることを中央判定にて確認するために、術野および切除標本の写真撮影を行う。

撮影は通常の（フィルムを使う）カメラもしくはデジタルカメラで行う。ボラロイドカメラは不可とする。

1) 撮影時期

術野

A 群（神経温存 D3 郭清群）：神経温存 D3 郭清終了後、外科的再建術前。

B 群（ME 単独群）：登録後、外科的再建術前。

切除標本

A・B 群共通：腫瘍切除後、検体処理前

2) 撮影部位（撮影枚数）

A・B 群共通：**術野**

① 下腸間膜根部から内外腸骨動脈分岐部までの範囲を腹側から撮影し、上方郭清の程度を記録する。（最低 1 枚）

② 左・右両側の内外腸骨動脈分岐部から挙筋上腔までの範囲を撮影し、左右の自律神経の温存程度と右側方骨盤リンパ節郭清の程度を記録する。（最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚）

切除標本

③ 原発巣を含む腸管を、摘出されたままの形で、前方および後方から記録する。（最低、前方・後方 1 枚ずつ合計 2 枚）

A 群のみ追加：**術野**

④ 臓器を圧排していない状態で、左右両側の自律神経の温存程度と内腸骨血管内側の郭清状態を記録する。（最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚）

⑤ 自律神経と内腸骨血管腹側分枝を内側に圧排し左右の閉鎖腔内の様子を記録する。（最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚）

切除標本

⑥ 側方郭清によって得られたリンパ節を、可能な限りリンパ節番号毎に分離して前方より記録する。（最低、左右 1 枚ずつ合計 2 枚）

合計撮影枚数（最低枚数）は A 群：11 枚 B 群：5 枚となる。

A 群での写真撮影の際には、主要血管（外腸骨動静脈、臍動脈系）、尿管、神経（下腹神経）にテーピングを行う。

B 群での写真撮影の際には神経などのテーピングは行わない。

図 6 に自律神経温存 D3 郭清後の、図 7 に ME 後の必要撮影部位を示す。

術野については、実際の術野の写真で示す。切除標本は模式図を用いた。⑥のリンパ節塊については写真で示す。

3) 写真の裏の記載項目

それぞれの写真の裏に以下の項目を記載する。例）②・右側、症例番号〇〇番、A 群（図 8 参照）

- ・ 症例登録番号：カルテ番号・イニシャルなど、個人が特定出来る情報は記載しない。
- ・ 撮影部位： 上記の①～⑥の番号＋左・右側（①・③の場合は左右は不要）
- ・ 割当て群： A 群、B 群のどちらか。

例）写真の裏の場合： 「症例番号〇〇番、A 群、②右」

ファイル名の場合： 「No〇〇_A_2R. jpg」

4) 写真の送付

撮影した術中写真は各部位に付き 2 部ずつ手札版またはそれとほぼ同じ大きさにプリントし、1 枚はカルテに保存し、もう 1 枚を手術終了後 2 週間以内に研究事務局に郵送にて送付する。

なお、デジタルカメラで撮影した場合には、出来る限りデジタルファイルも送付するのが望ましい。

その際には、画像ファイルは上記 3) に従ってファイル名を設定してメディア (CD-R などの記憶媒体) に保存し、写真と共に送付する。画像ファイルを送付した場合も、プリントアウトした写真をカルテに保存するか、撮影を行った事をカルテに記載する。

送付先: 藤田 伸

国立がんセンター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線: 2284, PHS: 7089)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: sfujita@ncc.go.jp

5) 写真が送付されて来なかった場合の対応

研究事務局は、登録後 2 週間が経過しても写真が郵送されてこない場合は、参加施設に電話連絡し実際に写真が撮影されたかどうかの問い合わせを行う。

電話連絡先は以下の通り。

・施設 CRC がいる施設: CRC

・施設 CRC がいない施設: 担当医

研究事務局は、電話連絡において写真が撮影されているが、郵送していなかった場合、担当医または CRC に対して、すみやかに写真を郵送することを依頼する。

研究事務局は、電話連絡において写真が撮影されていないことが確認された場合には、その患者に関して「手術の妥当性に関する中央判定」が不可能となったことを担当医または CRC に通知する。

図 6 A 群: 神経温存後の必要撮影部位。

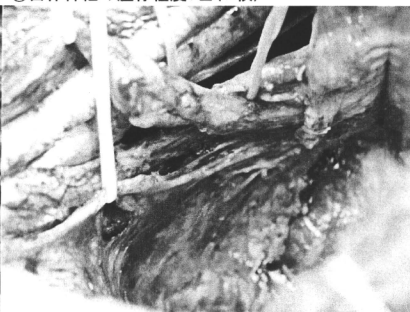
①上方郭清の程度(1枚)



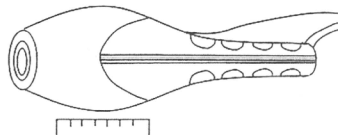
②自律神経の温存程度: 右(1枚)



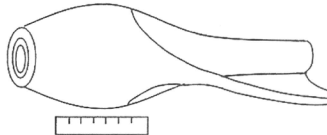
②自律神経の温存程度: 左(1枚)



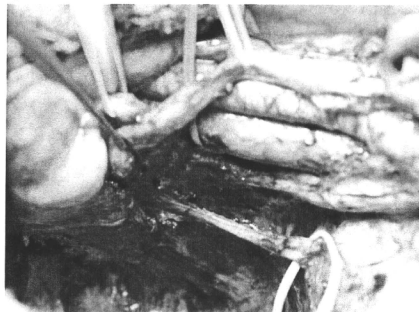
③原発巣: 前方(1枚)



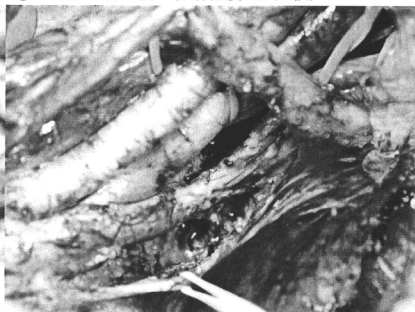
③原発巣: 後方(1枚)



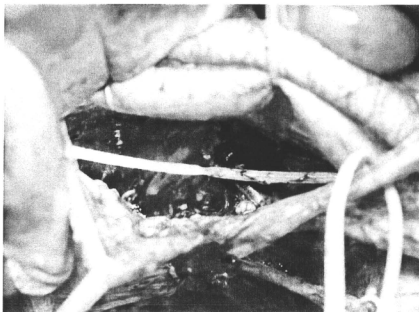
④内腸骨血管内側の郭清程度:右(1枚)



④内腸骨血管内側の郭清程度:左(1枚)



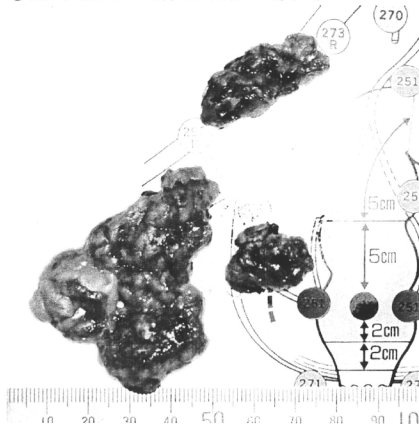
⑤閉鎖腔内:右(1枚)



⑤閉鎖腔内:左(1枚)



⑥側方郭清によって得られたリンパ節(右)



⑥側方郭清によって得られたリンパ節(左)

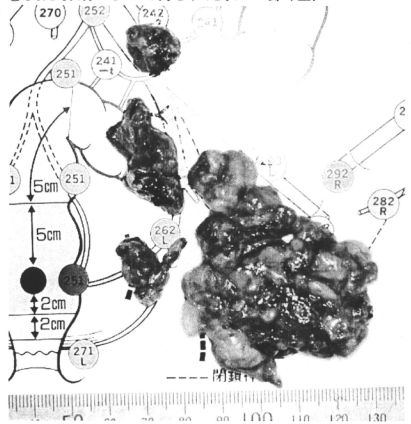
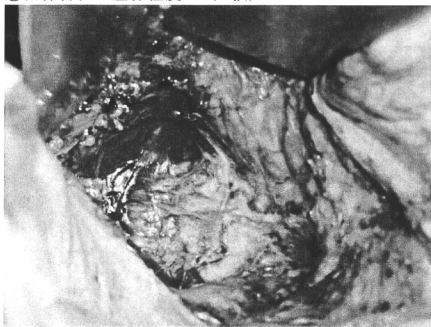


図 7 ME 後の必要撮影部位。

①上方郭清の程度(1枚)



②自律神経の温存程度:右(1枚)



②自律神経の温存程度:左(1枚)



③原発巣:A群と同じなので省略。

図 8 写真の裏の記載項目

②・右側、症例番号〇〇番、A群

7.3.5. 外科的再建術式および閉腹までのその他の処置について

「A 群: 神経温存 D3 群」では神経温存 D3 郭清終了後、「B 群: ME 単独群」では登録後に外科的再建術を行う。同一施設における外科的再建術の術式は、各施設の方針に基づき両群間にて同じ外科的再建術を行う。すなわち、肛門括約筋温存術を行うか直腸切断術を行うかは、腫瘍の深達度および肛門縁からの距離等により決定する。ハルトマン手術を行うか否かは患者の全身状態および腸管の状態等に基づき決定する。

また、以下の処置を行う場合も、同一施設においては、施設の方針に基づき両群間で同じ方法を用いる。

- ・ 吻合を行う際に、腫瘍下縁を clamp した後 clamp より尾側の腸管の洗浄を行う場合。洗浄液の種類・量、洗浄の方法、吻合に要する各種術式の選択。
- ・ 術中に spillage が起こった時に、汚染された術野を洗浄する場合。洗浄液の種類・量、洗浄の方法など。
- ・ 外科的再建術後に腹腔内洗浄を行う場合。洗浄液の種類・量、洗浄の方法など。
- ・ 閉腹前にドレーンを挿入する場合。挿入するドレーンの種類、数、挿入経路、先端の位置など。
- ・ 閉腹を行う場合。用いる糸の種類、数、縫合法、創の消毒法など。

7.3.6. 手術療法の治療変更規準

以下のいずれかの場合、以下のようにプロトコール治療を変更する。

A 群のみ

- ① 術中の合併症(出血、ショック、全身状態の悪化、等)のため側方骨盤リンパ節郭清(側方 D3 郭清)の遂行が不可能になった場合、まず、合併症の治療(止血、輸血、ショックの治療、全身状態の改善、等)を行い、その後可能であれば側方骨盤リンパ節郭清を続行する。合併症がコントロールされても、同側の側方骨盤リンパ節郭清の続行が不可能であれば、対側のみ行う。両側とも不可能であれば、必要な処置(外科的再建術、等)を行い手術終了する。

上記の理由により側方骨盤リンパ節郭清が施行されなくてもプロトコール治療中止とはしない。

- ② 側方骨盤リンパ節郭清中に転移陽性と疑われるリンパ節を認めたときには、同側の自律神経を切除し側方郭清を徹底する。さらに可能であれば同側の内腸骨血管合併切除を行い、プロトコール治療中止とはしない。

①②いずれの場合でも、プロトコール治療に従い、術後病理所見にて p-stage II であれば手術療法完了時点でプロトコール治療完了とし、p-stage III であれば術後補助化学療法を行う。

7.3.7. 手術療法の治療変更に関する相談

手術療法の治療変更に関する問い合わせ先:

研究事務局: 藤田 伸

国立がんセンター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (藤田[内線: 2284, PHS: 7089])

FAX: 03-3542-3815

E-mail: sfujita@ncc.go.jp

7.3.8. 周術期管理について

同一施設においては、施設の所定の方法に従い、両群間で同じ周術期管理を行う。

周術期管理: 術前腸内清掃の時期・方法・使用薬剤、感染予防のための抗生剤の使用時期・使用方法・使用薬剤、術後の鎮痛剤の使用法、周術期の輸液・栄養管理、創の管理方法、ドレーンの管理方法、術後の食事再開の時期・方法、等。

7.4. 術後補助化学療法

切除標本の病理組織学的検索の結果 pathological stage III (TNM 分類)、すなわち、リンパ節転移陽性と診断された場合、術後補助化学療法開始規準を満たす事を確認し、5-FU+I-LV 療法を開始する。

5-FU+I-LV 療法

手術後、9 週間以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを 8 週 1 コースとして 3 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与法	投与日
5FU	500 mg/m ²	bolus iv	day1, 8, 15, 22, 29, 36
I-LV	250 mg/m ²	2hr div	day1, 8, 15, 22, 29, 36

- 術後補助化学療法開始前 1 週間以内の最新の体重を用いて、担当医自身が投与量の計算を行う。
- 体表面積から計算された投与量は、5FU は 50 mg (1 ml) 単位で切り捨て、I-LV は 25 mg 単位で切り捨てる。
- 術後補助化学療法開始後の体重変動による投与量の補正は行わない。
- I-LV 250mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与し、I-LV 点滴開始 1 時間後に 5-FU 500mg/m² を静脈内投与する。
- 5-FU の投与方法については、以下のいずれかの方法を施設毎に選択する。
 - i) 短時間急速静注：5-FU 原液を注射器に入れ、側管から急速注射する
 - ii) 短時間点滴：生食 50ml に規定量の 5-FU を混じる。全開で滴下し 10 分以内に投与終了する

7.4.1. 術後補助化学療法開始規準

以下のすべてを満たすことを確認し、術後 9 週以内 (手術日を day 0 として起算し、day 63 当日まで) に術後補助化学療法を開始する。

術後 9 週間以内に投与を開始できなかった場合はプロトコル治療中止とする。

- 術後の病理組織学検査の結果、p-stage III である。
- 術後補助化学療法開始投与日の Performance status: ECOG が 0, 1 のいずれか。
- 以下のすべてをみたく (術後補助化学療法開始日前 14 日以内の最新の検査値。投与開始日の 2 週間前の同一曜日は可)。
 - 白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$
 - 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - T.Bil $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$
 - GOT $\leq 100 \text{ IU/l}$
 - GPT $\leq 100 \text{ IU/l}$
 - Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- 以下の合併症を有さない。
 - インスリン治療中、もしくはコントロール不良の糖尿病。
 - コントロール不良の高血圧症。
 - 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫。
- GOT, GPT, T.Bil, 便秘、脱毛を除く非血液毒性がすべて grade 1 以下。

7.4.2. 補助化学療法変更規準

以下、変更規準に関しては次の用語を用いる

延期：投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。

中止：治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

① 用量レベル

用量レベル	薬剤	用量
全量	5FU	500 mg/m ²
	I-LV	250 mg/m ²
-1レベル	5FU	400 mg/m ²
	I-LV	250 mg/m ²

*注: -1レベルを最小用量とし、これより減量を必要とする場合にはプロトコル治療中止とする。

② 投与可能・延期規定

各コースの各投与日までに(第1コースの初回投与日を除く)投与可能条件のすべてを満たすことを確認し薬剤の投与を行う。前コースのすべての投与にて減量・延期がなくスケジュール通りに投与が可能であった場合には、次回コースより投与可能条件の確認を2週間毎としても良い。ただし、減量・延期が行われた場合には次の投与から投与可能条件の確認を各投与日毎(1週間毎)とする。

投与可能条件を満たさない場合は、投与可能条件をすべて満たすまで薬剤の投与を延期する。

投与予定日より15日以内に投与できない場合はプロトコル治療中止とする(第1コースの初回投与日は除く)。

投与可能条件:

- 1) 投与予定日もしくは、投与予定日前3日以内の最新の検査値で、以下の条件をすべて満たす。
ただし、前回の投与可能条件の確認で減量・延期がなくスケジュール通りに投与が可能であった場合には外来日当日に生化学検査の結果が出ない場合でも、当日の WBC、PLT および前回の GOT、GPT、T.Bil 値に基づいて担当医が投与の可否を判断してもよい
 - i) WBC $\geq 3,000 / \text{mm}^3$
 - ii) PLT $\geq 100,000 / \text{mm}^3$
 - iii) GOT $\leq 100 \text{IU/l}$
 - iv) GPT $\leq 100 \text{IU/l}$
 - v) T.Bil $\leq 2.0 \text{mg/dl}$
- 2) 投与予定日に GOT, GPT, T.Bil、便秘、脱毛を除く非血液毒性がすべて grade 1 以下である。
- 3) 前コースの6回目投与日より第2、3コース開始日(day 1)までに、21日以上経過している。
- 4) 担当医が投与可能と判断する。(投与困難と判断した場合は、理由について CRF に記載する。)

③ 減量規定

各コース内のどの時点においても、以下のいずれかに該当した場合、投与可能条件をすべて満たすまで回復した後-1レベルに減量して薬剤を投与する。-1レベルに減量した後は、毒性が回復しても再増量は行わない。
-1レベルの投与で、更に減量が必要となった場合はプロトコル治療を中止とする。

- 1) WBC $< 1,000 / \text{mm}^3$ がみられた場合
- 2) PLT $< 25,000 / \text{mm}^3$ がみられた場合
- 3) Grade 3 の非血液毒性がみられた場合
(Grade 4 の非血液毒性が見られた場合はプロトコル治療中止)
- 4) 投与可能条件を満たさず投与を延期した期間が9日以上・15日以内の場合

7.4.3. 化学療法の治療変更に関する相談

治療変更規準に関する問い合わせ先

補助化学療法研究事務局: 島田安博、濱口哲弥

国立がんセンター中央病院 消化器内科

TEL: 03-3542-2511、(PHS: 島田 7056、濱口 7375)

FAX: 03-3542-3587

7.5. 併用療法・支持療法

7.5.1. 手術療法

併用療法・支持療法については規定せず各施設の規準に基づき行いが、患者の全身状態及び腸管の状態などに基づき決定し、郭清術式の違いによって決定してはならない。

7.5.2. 化学療法

推奨される併用療法・支持療法

・重篤な下痢に対して止痢剤及び輸液を適宜使用し症状の重篤化を防止するよう努める。

許容される併用療法・支持療法

- ① 悪心・嘔吐に対して、5HT₃拮抗剤、Dexamethasone（デカドロンにて8mg）などの予防投与。
- ② 好中球減少時の発熱に対する対処
 - 1) 好中球減少時（好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ ）に 38℃以上の発熱がある場合（発熱性好中球減少）には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
 - 2) 比較的高度の好中球減少時（好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ になると予想される場合）に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質（第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど）の静脈内投与を原則とする。
 - 3) 好中球数（特に好中球数 $\leq 100/\text{mm}^3$ かどうか）・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択（薬剤、多剤併用か単剤か）を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
 - 4) Vancomycinの使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
 - 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より3～5日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
 - 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」（IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002）などを参考とする。

- ③ G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防投与は行わない。

開始時期	・好中球 $1000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38 度以上）が見られた時点 ・好中球 $500/\text{mm}^3$ が観察された時点 ・前コースで好中球 $1000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38 度以上）が見られた場合や、好中球 $500/\text{mm}^3$ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 $1000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点
使用量 使用法	フルグラスタム: $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下注、または $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈投与 ナルグラスタム: $1\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与 レウグラスタム: $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または $5\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	・好中球が最低値を示す時期を経過後 $5000/\text{mm}^3$ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が $2000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

. 許容されない併用療法・支持療法

5-FU および T-LV 以外の抗癌剤、BRM（:biological response modifier）療法（免疫賦活療法、モノクローナル抗体など）、放射線治療は併用しない。

7.6. 後治療

プロトコル治療完了後は、再発を認めるまで無治療で観察する。

プロトコル治療中止後の治療、および完了後に再発した場合の以降の治療は規定しない。