

201020038A

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 - 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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北野 正剛

(大分大学医学部第一外科)

平成23 (2011) 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
国立がん研究センター中央病院消化管腫瘍科大腸外科
2. 小西文雄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
自治医科大学附属さいたま医療センター外科
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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
北里大学医学部外科
5. 齋藤典男・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20
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
6. 斉田芳久・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
東邦大学医療センター大橋病院外科
7. 絹笠祐介・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34
静岡県立静岡がんセンター大腸外科
8. 藤井正一・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 40
慶應義塾大学医学部外科
10. 山口高史・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50
独立行政法人国立病院機構京都医療センター外科

11. 正木忠彦	52
杏林大学医学部 消化器・一般外科	
12. 村田幸平	53
市立吹田市民病院外科	
13. 森 正樹	58
大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学	
14. 岡島正純	62
広島大学大学院内視鏡外科学講座	
15. 宗像康博	66
長野市民病院消化器外科	
16. 佐藤武郎	69
北里大学医学部外科	
17. 伴登宏行	72
石川県立中央病院消化器外科	
18. 安井昌義	73
国立病院機構大阪医療センター外科	
19. 久保義郎	76
国立病院機構四国がんセンター消化器外科	
20. 工藤進英	79
昭和大学横浜市北部病院消化器センター	
21. 前田耕太郎	83
藤田保健衛生大学医学部下部消化管外科	
22. 谷川允彦	87
大阪医科大学医学部一般・消化器外科	

23. 福永正氣	91
順天堂大学医学部附属浦安病院外科	
24. 八岡利昌	96
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	99
IV. 研究成果の刊行物・別刷	105

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22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

研究代表者 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(stage I)から進行がん(stage II/III、さらに stage IV)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 stage II/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、平成 22 年度は、1050 例の登録患者の手術成績や短期予後を解析し、また追跡調査を行った。短期成績に関しては、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もデータ集積を完了した。2010 年 9 月には第 2 回中間解析委員会が開催され、試験継続の承認を得ている。stage IV 大腸がん に関しては、原発巣の切除に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、現状アンケート調査結果をもとにプロトコルコンセプトの作成を行った。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。

(研究分担者)

- ・山本聖一郎: 国立がん研究センター中央病院消化管腫瘍科大腸外科医員
- ・小西文雄: 自治医科大学附属さいたま医療センター外科教授
- ・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: 国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科下部消化管外科長
- ・斉田芳久: 東邦大学医療センター大橋病院外科准教授
- ・齋藤修治: 静岡県立静岡がんセンター大腸外科診療科部長
- ・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外科専任講師
- ・山口高史: 独立行政法人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・一般外科教授
- ・村田幸平: 市立吹田市民病院主任外科部長
- ・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: 長野市民病院副院長
- ・佐藤武郎: 北里大学医学部外科診療講師
- ・伴登宏行: 石川県立中央病院消化器外科診療科部長
- ・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

センター長

- ・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 (stage I) 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 (stage II/III、さらに stage IV) 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、stage II/III 大腸がんおよび stage IV 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

【stageⅡ/Ⅲ 大腸がんに対する第Ⅲ相試験】

- 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, 臨床試験の結果の第2回中間解析を行なう。

【stageⅣ 大腸がんに対する第Ⅲ相試験】

- 1, stageⅣ 大腸がんにおける手術療法のアンケート調査を行う。
- 2, プロトコールコンセプトを作成する。

C. 研究結果

本年度は、これまで進めてきた「stageⅡ/Ⅲ 大腸がんに対する第Ⅲ相試験」の継続と新たに計画している「stageⅣ 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) 2010年9月に第2回中間解析を行い、試験継続の承認を得た。
- (7) 本年度改訂されたわが国の大腸癌治療ガイドライン2010に本研究内容が引用されている。

【stageⅣ 大腸がんに対する第Ⅲ相試験】

- (1) stageⅣ 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。

- (2) 研究グループ内でプロトコル委員会を設立し、プロトコルコンセプトを作成した。
- (3) 今年度作成したプロトコルコンセプトに基づき、多施設共同第 III 相試験フルプロトコルを作成している。

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・エンドポイントをイレウス発症割合、progression-free survival、術後早期経過、化学療法開始までの期間、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。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。化学療法は1次治療を規定する(FOLFOX + Bv/FOLFIRI+Bv/XELOX+Bv)。
- (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

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生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、標準的治療確立の十分な根拠にはならず、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。

今回、2010年9月に第2回目の中間解析を行った。試験治療群の安全性について、開腹移行群が5%と低値であり、有害事象の grade 4 以上は、5例とも標準治療群の開腹手術であった。一方、長期成績に関しては、両群間で差がなく、試験の継続の承認が得られた。ただし、primary endpoint である死亡のイベント数が両群合わせてもまだ少ないため、引き続き、十分な期間の追跡調査が必要であると考えられた。

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 2010 の重要な根拠となりえる研究として記載されている。また本研究で明らかにされ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) 猪股雅史、北野正剛、白石憲男、内視鏡外科治療の現況と展望、日本臨床、68(7):1232-1238, 2010
- 2) Anwar T, Shiraishi N, Ninomiya S, Tajima M, Inomata M, Kitano S. Activation of nuclear factor kappa B (NFkB) and induction of migration inhibitory factor (MIF) in tumors by surgical stress of laparotomy vs. CO2 pneumoperitoneum: an animal experiment. Surg Endosc 24(3): 578-583, 2010
- 3) Suzuki K, Yasuda K, Kawaguchi K, Yoshizumi F, Inomata M, Shiraishi N, Kitano S、Cardiopulmonary and immunologic effects of transvaginal NOTES cholecystectomy in comparison with those of laparoscopic cholecystectomy in a porcine survival model. Gastrointestinal Endoscopy 72(6):1241-1248, 2010

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

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

研究分担者 山本 聖一郎 国立がん研究センター中央病院消化管腫瘍科大腸外科医員

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。早期癌に関しては、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、進行結腸癌に対しては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したJCOG 0404の試験結果が注目される。また進行直腸癌や高齢者、Stage IVの患者での治療成績の検討も必要である。

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、Stage IV大腸癌に対する腹腔鏡手術の安全性は、技術的困難性より確立していない。今回、Stage IV大腸癌に対する腹腔鏡手術の治療成績を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22年12月31日までのJCOG 0404の登録状況、治療成績を報告する。

(研究2) 1998年1月から2010年12月までに姑息的手術をおこなったStage IV大腸癌患41人を対象として治療成績を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、治療内容に関しては、治療法の内容や意義、予想される合併症などを患者サイドに十分に説明し、実施についてのインフォームドコンセントを得た上で実際の治療を行っている。

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である。再手術を要した3症例とも術後経

過は良好であった。登録症例は開腹群で2例が癌死している。また、この2例を含め、16例（開腹群10例、腹腔鏡群6例）に再発している。

（研究2）

年齢（中央値）は63歳、男：女=26：15、腫瘍径は48mm、遠隔転移部位は肝37例、肺22例、腹膜9例、副腎1例、遠隔リンパ節1例で、2臓器以上に転移を認めた症例が19例であった。術式は結腸切除術32例、前方切除術8例、ハルトマン1例で、開腹移行は2例であった。術中出血量並びに手術時間の中央値は、それぞれ43ml、198分であった。術後の食事開始時期、術後在院日数（中央値）はそれぞれ3日、8日であり、同時期に行われたStage I-III症例と同等であった。合併症は6例に認め、縫合不全1例、創感染4例、神経因性膀胱1例、尿路感染1例であった。術後2ヶ月以上経過した症例のうち92%で化学療法を施行した。観察期間の中央値は、14ヶ月で、1年、2年生存率は65%、47%である。腹膜播種を有した症例も含めてポートサイト再発は経験していない。

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）。現時点までの再発は16例（16.5%）でる。

②stage IV大腸癌へ腹腔鏡手術の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る、この臨床試験の結果が待たれる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 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. 14:104-111, 2010
- ② 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. 14:500-505, 2010
- ③ Kishino T, Matsuda T, Sakamoto T, Nakajima T, Taniguchi H, Yamamoto S, Saito Y. : Recurrent advanced colonic cancer occurring 11 years after initial endoscopic piecemeal resection: a case report. BMC Gastroenterol Aug 5;10:87, 2010
. Surg Today

2. 学会発表

- ① Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal cancer using stapling technique. SAGES National Harbor April 14-17, 2010

② Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Funada T, Moriya Y. Short-term surgical outcomes of laparoscopic vs. open intersphincteric resection for lower rectal carcinoma - A matched case-control study -. EAES Geneva June 16-19, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし。

大腸癌治療における開腹手術、腹腔鏡下手術の修練開始時期および ラーニングカーブについての検討

研究分担者 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 大腸癌治療のための腹腔鏡下手術と開腹手術を同時に修練することで効果的な learning curve を得られると仮定し、その是非を検討した。76 症例を対象とした。moving average 法での手術時間は開腹群で 25 例目、腹腔鏡群で 22 例目から定常状態に達し、CUSUM 法では開腹群で 11 例目、腹腔鏡群で 15 例目から 'failure' が減少した。開腹と腹腔鏡手術のラーニングカーブは近似しており、修練開始前に一般外科修練での十分な基本手技の取得がその理由と考えられ、両手技は同時に修練可能であると考えられた。

（背景）

腹腔鏡下大腸切除術は 20 年近い歴史を持ち、より安全に施行するための手技や工夫が数多く報告されている。また、欧米では信頼できる大規模ランダム化試験の結果、大腸癌の治療手段として開腹手術に劣らない成績が報告されている。したがって、大腸疾患の治療手段として腹腔鏡手術の技術取得は必須であると考えられる。しかし、その技術取得のためにどのようなプログラムでトレーニングをすべきか未だ確たるものは報告されていない。

（目的）

4 年間の一般外科修練を終えたのち、大腸癌治療のための腹腔鏡下手術と開腹手術は同時に修練することで効果的なラーニングカーブを得られると仮定し、その是非について検討した。

（方法）

一般外科修練後の外科医 1 人 (TM) を対象として、5 年目より大腸癌治療として腹腔鏡手術、開腹手術を同時期に修練した。全ての手術は十分な経験を有する外科医 (YK および FK) の指導の下に行われた。2005 年 5 月から 2007 年 12 月までに大腸癌に対して治療を受けた 76 人を対象とした。各々のラ

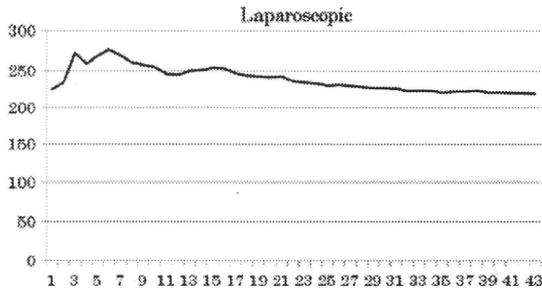
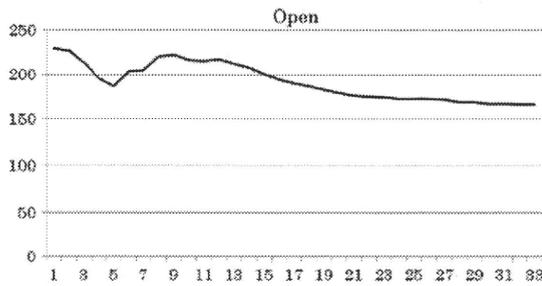
ーニングカーブの評価を CUSUM (cumulative summation) 法および moving average 法によって行った。CUSUM における 'failure' は、予期せぬ大量出血 (1000ml 以上)、手術時間の延長 (開腹 : 240 分以上、腹腔鏡 : 270 分以上)、そして周術期合併症の発生とした。

（結果）

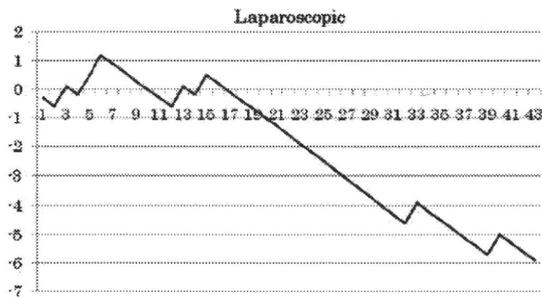
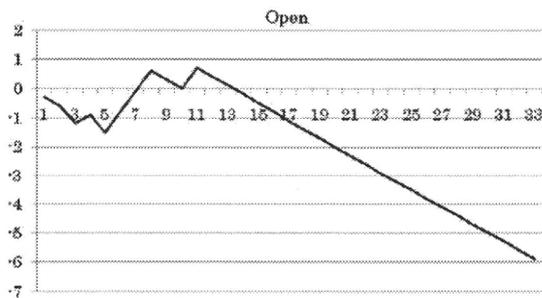
moving average 法における手術時間の比較では開腹群で 25 例目、腹腔鏡群で 22 例目から定常状態に達すると判断できた (図—1)。また CUSUM 法では開腹群で 11 例目、腹腔鏡群で 15 例目から 'failure' が減少し、安定した手術を施行できると考えられた (図—2)。

（検討）

両群におけるラーニングカーブは非常に近似していると考えられた。その理由として、両手術に習熟した指導医の下で、定形化された手術を修練したこと、各々の手術における解剖学の理解の習得が相互に影響を与え早期の技術取得を可能としたこと、そして開腹、腹腔鏡手術に必要な外科技術が一般外科修練で十分取得されていたことが考えられた。



図—1 moving average 法



図—2 CUSUM(cumulative summation) 法

(結語)

大腸癌治療としての開腹手術と腹腔鏡手術は一般外科修練後に同時に始めることで効果的に技術を取得することが可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Maeda T ·Tan KY ·Konishi F Tsujinaka S
Mizokami K, Sasaki J Kawamura Y
Accelerated learning curve for
colorectal resection, open versus
laparoscopic approach, can be attained
with expert supervision Surg Endosc
DOI 10.1007/s00464-010-1063-5

Kimura T, Mori T, Konishi F,
Kitajima M: Endoscopic surgical skill
qualification system in Japan: Five
years of experience in the
gastrointestinal field. Asian Journal of
Endoscopic Surgery 3(2): 60-70, 2010

Tan KY, Konishi F: Long-term results of
laparoscopic colorectal cancer
resection: current knowledge and what
remains unclear. Surgery Today
40(2):97-101, 2010

Kawamura YJ, Kuwahara Y, Mizokami K,
Sasaki J, Tan KY, Tsujinaka 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. International journal of
colorectal disease 25(2):239-243, 2010

Tan KY, Kawakami YJ, Mizokami K, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, Nobuki M, Konishi F: Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Disease* 12(1):44-47, 2010

2. 学会発表

桑原悠一、Tan KY、河村 裕、佐々木純一、溝上 賢、小西文雄: 結腸癌におけるリンパ節転部位についての検討. 第72回大腸癌研究会 2010. 1. 15 (久留米) 示説 (プログラム抄録集 p71)

樋口裕介、松本吏弘、上原健志、新藤雄司、浦吉俊輔、山中健一、池田正俊、東海浩一、牛丸信也、浅野岳晴、高松徹、福西昌徳、岩城孝明、宮谷博幸、鷺原規喜、吉田行雄、小西文雄: 当院での2cm以上の大腸癌に対する内視鏡治療成績の検討. 第308回日本消化器病学会関東支部例会 2010. 2. 20 (東京) 口演 (プログラム p10)

Konishi F: Early Colorectal Cancer: Management Strategies. The43rd KSCP Annual Meeting 2010. 3. 19-23 (Seoul Korea) 口演 (プログラム p8)

田浦尚宏、清崎浩一、周東千緒、斎藤正昭、千葉文博、高田 理、吉田卓義、小西文雄: 当センターのEMR/ESD後追加治療の実態. 第82回日本胃癌学会総会 2010. 3. 3-5 (新潟) ポスター (*Gastric Cancer* 3月号 p388)

前田孝文、河村 裕、溝上 賢、佐々木純一、辻仲眞康、小西文雄: 大腸癌治療における開腹手術、腹腔鏡下手術の修練開始時期およびカーニングカーブについての検討. 第110回日本外科学会定期学術集会 2010. 4. 8-10 (名古屋) 口演 (日本外科学会雑誌・定期学術集会抄録集 111 (臨時増刊号 2) p606)

佐々木純一、関本貢嗣、山本浩文、大矢雅敏、谷山清己、辻本正彦、柳澤昭夫、松浦成昭、小西文雄、加藤 洋: OSNA法の大腸癌リンパ節転移検査法への適用. 第110回日本外科学会定期学術集会 2010. 4. 8-10 (名古屋) 口演 (日本外科学会雑誌・定期学術集会抄録集 111 (臨時増刊号 2) p663)

Konishi F, Tan KY, Maeda T, Kawamura Y: Difficulties and intra-operative complications of laparoscopic colorectal surgery. How can we manage? 5th Colorectal Disease Symposium in Tokyo 2010. 6. 19 (東京) 口演 (プログラム・抄録集 p24)

小西文雄: Laparoscopic rectum cancer surgery. 第9回アジア臨床腫瘍学会・学術集会 2010. 8. 25-27 (岐阜) コメンテーター (プログラム・抄録集 p43)

小西文雄: 日本内視鏡外科学会技術認定制度と腹腔鏡手術の技術教育. 第8回日本消化器外科学会 2010. 10. 15-16 (横浜) 基調講演 (日本消化器外科学会雑誌)

辻仲眞康、河村 裕、小西文雄、溝上 賢、佐々木純一、前田孝文: Stage III直腸癌に対する腹腔鏡下切除術の長期成績に関する検討. 第23回日本内視鏡外科学会総会 2010. 10. 18-20 (横浜) 口演 (日本内視鏡外科学会雑誌 15(7) 360)

小西文雄: 腹腔鏡下大腸癌手術: 本邦における発展の過程と普及率. 第23回多摩大腸疾患懇話会 2010. 10. 23 (東京都立川) 特別口演

佐々木純一、河村 裕、辻仲眞康、桑原悠一、溝上 賢、小西文雄: 患者希望に応じた食事

提供は結腸癌術後在院期間短縮に寄与するか？ 第 65 回日本大腸肛門病学会
2010. 11. 26. 27 (浜松) 口演 (日本大腸肛門病学会雑誌 63(9) 360)

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

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

研究分担者 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 例も発生しなかった。

2) 術後補助化学療法の有害事象：プロトコル中止となった 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

ルにしたがって術後補助化学療法を行った。投与量の変更や中止となった症例は 1 例もなく、6 例すべて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

局所を切除するため、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）を施行したが、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、重複癌症例

2010 年 10 月に肝門部胆管癌を発症した症例を 1 例認めた。

登録番号 0041（腹腔鏡手術）、リンパ節転移(+)のため術後補助化学療法を行った症例である。

2010 年 12 月に当院の肝胆膵外科にて手術