

201119017A

厚生労働科学研究費補助金

(H21-がん臨床一般-17)

**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23年度 総括・分担研究報告書**

主任研究者 北野 正剛

(大分大学)

平成24 (2012) 年3月



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. 檜井孝夫	53
広島大学病院消化器外科	
14. 宗像康博	56
長野市民病院消化器外科	
15. 佐藤武郎	58
北里大学医学部東病院外科	
16. 伴登宏行	61
石川県立中央病院消化器外科	
17. 安井昌義	62
国立病院機構大阪医療センター外科	
18. 久保義郎	65
国立病院機構四国がんセンター消化器外科	
19. 工藤進英	70
昭和大学横浜市北部病院消化器センター	
20. 前田耕太郎	74
藤田保健衛生大学医学部下部消化管外科	
21. 福永正氣	78
順天堂大学医学部附属浦安病院外科	
22. 八岡利昌	81
埼玉県立がんセンター消化器外科	

23. 森 正樹	83
大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学	
24. 奥田準二	84
大阪医科大学医学部一般・消化器外科学	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	89
IV. 研究成果の刊行物・別刷	95

# 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23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 大分大学学長

##### 研究要旨

腹腔鏡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、わが国で大腸がんは増加の一途をたどっており、腹腔鏡手術の適応は早期がん(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、進行大腸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。本研究はこのような社会的背景を踏まえ、国内の若手研究者を中心とした腹腔鏡手術の先進的 27 施設において、進行大腸がんに対する腹腔鏡手術と開腹手術との長期成績および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(stageII/III、および stageIV)における腹腔鏡手術の標準治療として妥当性を明らかにするために研究を行った。今年度の成果は以下の通りである。(1)進行大腸がんの中で stageII/III に関しては、手術療法として国内外で類のない 1057 例の登録患者の短期成績を解析し、その成果として、腹腔鏡手術は出血量が少なく、排ガスまでの日数や術後在院日数、創関連合併症が少ないという結果を明らかにした。(2)今回の短期成績と海外の成績とを比較解析するため、がん臨床・海外派遣事業として承認を受け、研究事務局を担当している分担研究者を米国へ派遣し、比較解析を行った。(3)この臨床試験の登録時に施行したインフォームドコンセントに関するアンケート調査結果および手術写真の中央判定結果を解析した。(4)これらの成果を平成 23 年 12 月の日本内視鏡外科学会総会(大阪)の特別企画で発表し、また 24 年 1 月の米国消化器癌治療学会(ASCO-GI2012)において報告を行った。(5)stageIV 大腸がんに関しては、今年度9月に第 III 相試験(JCOG1107)のプロトコールコンセプトがJCOG 運営委員会で承認されており、今年度中のプロトコールの承認の予定である。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。

(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大腸骨盤外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
- ・絹笠祐介: 静岡県立静岡がんセンター大腸外科部長
- ・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
- ・檜井孝夫: 広島大学病院消化器外科講師
- ・宗像康博: 長野市民病院副院長
- ・佐藤武郎: 北里大学医学部東病院外科診療講師
- ・伴登宏行: 石川県立中央病院消化器外科診療部長
- ・安井昌義: 国立病院機構大阪医療センター外科医員
- ・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

- ・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
- ・森 正樹: 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学教授
- ・奥田準二: 大阪医科大学一般・消化器外科准教授

#### 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, 短期成績を解析する。

### 【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。
- 3, プロトコールを完成し、登録を開始する。

## 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12月、1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) 短期成績の解析にて、腹腔鏡手術は出血量が少なく、排ガスまでの日数や術後在院日数、創関連合併症が少ないという結果を明らかにした。
- (7) 今回の短期成績と海外の成績とを比較解析するため、がん臨床・海外派遣事業として承認を受け、研究事務局を担当している分担研究者を米国へ派遣し、比較解析を行った。



(8) これらの成果を平成 23 年 12 月の日本内視鏡外科学会総会(大阪)の特別企画で発表し、また 24 年 1 月の米国消化器癌治療学会(ASCO-GI2012)において報告を行った。

【stage IV 大腸がんに対する第 III 相試験】

- (1) 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。
- (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) 今年 9 月に開催の JCOG 運営委員会で第 III 相試験 (JCOG1107) のプロトコールコンセプトが承認されており、今年度中のプロトコールの承認の予定である。

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  $\alpha$  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、標準的治療確立の十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。

今回、2011 年 7 月に JCOG 効果安全性評価委員会にて安全性公表の承認を受け、短期成績の解析を行った。その結果、腹腔鏡手術は出血量が少なく、排ガスまでの日数や術後在院日数、創関連合併症、鎮痛剤の使用日数が少ないという結果を明らかにした。また開腹移行割合は、5.4% であり、海外の報告と比較し低率を示した。

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。現在改訂作業中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, 太田正之, 白石憲男, 北野正剛 内視鏡外科診療ガイドライン, 外科治療, 5(104), 514-520, 2011
- 2) Hiroishi K, Inomata M, Kitano S, et al. Cancer stem cell-related factors are associated with the efficacy of pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Experimental and Therapeutic Medicine. 2, 465-470, 2011
- 3) Akagi T, Inomata M, Kitano S, et al. Laparoscopic versus conventional palliative resection for incurable, symptomatic stage IV colorectal cancer: Impact on short-term results. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 21(3), 184-187, 2011

- 4) Kitano S, Etoh T, Inomata M, Shiraishi N. Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy for Early Gastric Cancer: A Video Demonstration. Ann Surg Oncol. 5(104), 514-520, 2011

### 2、学会発表

- (1) 猪股雅史、北野正剛、山本聖一郎、渡邊昌彦、杉原健一、小西文雄、森谷宜皓 進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術の第Ⅲ相試験, 日本内視鏡外科学会 特別報告 2011年12月
- (2) Yamamoto S, Inomata M, Kitano S et al Short-term clinical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open surgery for stage II-III colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0404(NCT00147134). ASCO-GI 2012

## 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

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、横行結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、横行結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23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2011年8月までに横行結腸癌に対して腹腔鏡手術をおこなった105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、腹腔鏡群で1例が癌死している。また、この3例を含め、17例(開腹群11例、腹腔鏡群6例)に再発している。

(研究2)

男:女=65:40、年齢の中央値は64(28-84)歳、観察期間の中央値は33ヶ月であった。周術期死亡はなく、全症例で吻合が行われた。開腹移行は1例(十二指腸浸潤)で、手術時間(中央値)は204分、出血量(中央値)は40mlであった。術後経過は飲水開始1日、食事開始3日、術後入院期間8日(いずれも中央値)であった。クリニカルパスを導入し

た 2004 年以降は十二指腸合併切除術を施行した症例、頸部食道癌根治術を併施した症例、術後腸閉塞の治療を要した 3 症例を除いた 99%(88/89)の症例で術後 8 日以内に退院可能であった。術後 90 日以内の合併症は 17 例で経験した。内訳は、腸閉塞 6 例、創感染 5 例、尿路感染 2 例、肺炎 2 例、十二指腸潰瘍穿孔 1 例、盲腸穿孔 1 例であった。根治術を施行した 100 症例 (pStage 0-I:II:III=66:18:16) では、pStage II で肝転移 2 例、III で肝、腹膜再発を各 1 例経験している。

#### 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 17 例 (17.5%) である。

②横行結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 Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Takawa M, Moriya Y. Short-Term Outcomes of Laparoscopic Intersphincteric Resection for Lower Rectal Cancer and Comparison with Open Approach. *Dig Surg* 28:404-409, 2011
- ② Matsumoto T, Yamamoto S, Fujita S,

Akasu T, Moriya Y. Cecal schwannoma with laparoscopic wedge resection: Report of a case. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* 2011 4:178-180.

##### 2. 学会発表

- ① Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Laparoscopic-assisted combined resection of two separate colorectal specimens for synchronous multiple Primary colorectal carcinomas. EAES Torino June 15-18, 2011
- ② Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Moriya Y.: Results of laparoscopic intersphincteric resection for very low rectal cancer. ISW Yokohama Aug 28- Sep 1, 2011
- ③ Yamamoto S, Watanabe M, Ito M, Okuda J, Fujii S, Yamaguchi S, Otsuka K, Yoshimura K, Nagai Y, Sugihara K. Short-term Endpoints of Phase II trial to Evaluate Laparoscopic Surgery for Stage 0/I Rectal Carcinoma: Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery and Lap RC (NCT00635466). ACS San Francisco Oct 23-27, 2011
- ④ Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Takawa M, Moriya Y.: Results of laparoscopic surgery for lower rectal carcinoma. IASGO Tokyo Nov 9-12, 2011
- ⑤ Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Takawa M, Moriya Y.: Results of laparoscopic surgery for transverse colon carcinoma. IASGO Tokyo Nov 9-12, 2011

#### G. 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

大腸癌に対する Reduced-Port Laparoscopic Colectomy に関する研究

研究分担者 小西文雄 自治医科大学さいたま医療センター副センター長

研究要旨 大腸癌に対する 3 ポートによる Reduced-port laparoscopic colectomy について、従来から行われている 4 もしくは 5 ポートによる腹腔鏡補助下結腸切除術と手術時間、出血量、在院日数などの短期成績を retrospective に比較し、その有効性を示した。

A. 研究目的

大腸癌に対して、従来から行われている 4 もしくは 5 ポートによる腹腔鏡補助下結腸切除術ではなく、3 ポートで行う Reduced-port laparoscopic colectomy (RPLC) の有効性を評価することを目的とした。

術後在院日数については両群で差を認めなかった (Table 2)。また、郭清リンパ節の個数によって腫瘍学的な評価を行ったが、両群に有意差は認めなかった (19 個 vs. 21 個;  $p=0.15$ )。

B. 研究方法

2010 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科で行った大腸癌に対する腹腔鏡手術について、conventional laparoscopic colectomy (CLC) 群と RPLC 群に分けて、retrospective に患者背景、手術の短期成績について検討した。RPLC の適応は、腫瘍の位置、大きさ、体重、開腹歴、合併症などを考慮して決め、内視鏡手術を熟練した外科医が行った。

(倫理面への配慮)

当研究は、当院の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

(倫理面への配慮)

当研究は、当院の臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

○CLC 群 62 人、RPLC 群 28 人について検討した。RPLC 群で右側結腸切除が多かった以外に BMI、ASA grade、病期などの患者背景に差は認めなかった (Table 1)。腫瘍径は、RPLC 群でやや小さかったが、有意差は認めなかった ( $p=0.08$ )。手術時間は RPLC 群で有意に短かった (163.5 分 vs. 131.0 分;  $p=0.002$ )。出血量、周術期合併症、開腹移行率、疼痛、排ガスを認めるまでの期間、

Table 1: Patient demographics

	CLC	RPLC	p
Number of patients	62	28	
Age (years)	70 (42-85)	68 (44-81)	0.51
Gender			0.98
Male	40	18	
Female	22	10	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 3.4	23.0 ± 3.0	0.51
ASA grade I : II : III : IV	20 : 37 : 5 : 0	8 : 16 : 4 : 0	0.09
Previous abdominal operations (%)	20 (32.3)	8 (28.6)	0.73
Stage 0 : I : II : III : IV	2 : 26 : 19 : 14 : 1	3 : 8 : 11 : 6 : 0	0.44
Size of tumor (mm)	28 (2-72)	30 (14-80)	0.08

Table2: Perioperative

Outcomes	CLC	RPLC	p
Operative time	163.5 (96-269)	131.0 (90-200)	0.005
Blood loss (ml)	7.5 (0-260)	0 (0-150)	0.45
Conversion rate	4(6.4)	0	0.17
Additional port	—	1(3.6)	
VAS score IPOD	1.93± 1.33	68±1.77	0.50
First flatus (days)	1 (1-5)	1 (1-4)	0.48
Postoperative stay	7 (4-37)	7 (4-11)	0.64
Complications			0.45
Ileus	3	1	
Wound infection	1	0	
Anastomotic leak	1	0	
Bleeding	1	0	
Mortality	0		

#### D. 考察

手術時間以外は RPLC 群の短期成績は、CLC 群と差がなかった。RPLC 群の手術時間が有意に短かったが、それは術者の技術がポートの数よりも手術時間に与える影響が大きかったためと思われる。つまり、RPLC は適切な技術と患者選択により、安全に行うことができると考えられた。また、RPLC は CLC と比較してポート数が少なく、1 人の外科医とカメラマンにより手術が行われるため、材料費や人件費の面でより経済的であると思われた。

#### E. 結論

大腸癌に対する RPLC は適切な技術と患者選択により、安全に行うことができると考えられた。今後、長期成績も含めたさらなる大規模研究が必要である。また、RPLC

は、材料費、人件費の面からも、近い将来標準術式になると思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

小西文雄、木村泰三、森 俊幸、松田公志: 日本内視鏡外科学会技術認定制度の現状; 消化器・一般外科領域. 消化器外科 34(1) 87-91 2011

河村 裕、小西文雄: 腹腔鏡補助下大腸切除術. 外科治療 104(6 月増刊号) 77-82 2011

辻仲眞康、小西文雄、辻仲康伸: 直腸癌の治療. 外科治療 105(1) 75 2011

Noda H, Suminaga Y, kato T, Kamiyama H, Konishi F: Laparoscopic adrenalectomy by general surgeons familiar with laparoscopic surgical skills; Experiences of a single center. Asian Journal of Endoscopic Surgery 4(1) 16-19 2011

Z Wang, K Y Yan, F Konishi F: Therapeutic options for early colorectal cancer. 2011 MD MIS (Minimally Invasive Surgery) 15 2011

Tsujinaka S, Konishi F: Drain vs No Drain After Colorectal Surgery. Indian J Surg Oncol 3-8 2011

##### 2. 学会発表

辻仲眞康、富樫一智、小西文雄、森嶋 計、佐々木純一、宮倉安幸、堀江久永、河村 裕、安田是和: 大腸 SM 癌のリンパ節転移予測における先進部の低分化胞巣および粘液化の意義. 第 75 回大腸癌研究会 (プログラム・抄録集 p 24 2011)



河村 裕、山内 仁、小西文雄：内視鏡下摘除後も大腸SM癌に対する外科的治療. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 (プログラム・抄録集 53 p2504 2011)

Konishi F :Laparoscopic colorectal Surgery-Credentialing of the technique in Japan. Colorectal Forum 2011 (プログラム・抄録集 p24 2011)

辻仲眞康、河村 裕、佐々木純一、小西文雄：腹腔鏡補助下大腸全摘術の手術手技と、手術適応別・術者別および開腹下手術と比較した術後成績に関する検討. 第24回日本内視外科学会総会(プログラム・抄録集 16 (7) p347 2011)

Konishi F : Early stage colorectal cancer and its management including the features flat cancer. Frontiers in intestinal and colorectal disease Ninth annual international congress. 2011

Konishi F :Laparoscopic colorectal Surgery-Credentialing of the technique in Japan. The13th Congress of Asia pacific federation of coloproctology, The4th Congress of Asia pacific Enterostomal theraphu nurses association (プログラム・抄録集 p82-83 2011)

Konishi F:Technical difficulties and qualification of laparoscopic colorectal skill : Japanese experience. European society of coloproctology ESCP (プログラム・抄録集 p17)

小西文雄：大腸疾患の外科治療 最近の動向. 平成23年度第13回大宮医師会医学講座

Konishi F:The Japanese approach to the treatment of colorectal cancer. Frontiers in intestinal and colorectal disease Ninth annual international congress

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
予定なし
2. 実用新案登録  
予定なし
3. その他  
予定なし

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

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：両群とも有害事象は発生しなかった。

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。投与量の変更や中止となった症例はなく、6 例すべてにおいて完遂することができた。

3、再発症例：24 例中 3 例に再発を認めた。

1) 登録番号 0012（腹腔鏡手術）

術後約 2 年で肺再発。

2007 年 3 月 7 日左下肺切除施行し、その後再発はない。

2) 登録番号 0004（開腹手術）

術後、約 3 年 3 ヶ月で腹膜播種再発。

2008 年 3 月 10 日腹膜再発に対し、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。腎機能障害が出現したため、化学療法を中止して経過観察した。2009 年 3 月左腸腰筋再発を認め、放射線治療を施行した。2010 年 1 月に肺転移を認め、現在化学療法施行中である。

3) 登録番号 0965（開腹手術）

術後約 3 年で腹膜播種再発。

2012 年 1 月 16 日に Hartmann 手術、播種巣切除術を施行。

4、重複がん症例

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。

2010 年 10 月に肝門部胆管癌を発症し、2010 年 12 月に当院の肝胆膵外科にて手術を行った。

#### 5、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、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。

2) 登録番号 0741 手術後に肺結核を発症した。fStage IIIa のため術後補助化学療法の対象だったが、肺結核の治療のため補助化学療法を行うことが出来なかった。経過観察のみ行っているが、再発は認めていない。

#### D. 考察

有害事象および再発形式においては、腹腔鏡下手術特有の有害事象、再発形式は認めていない。本臨床試験の進行上、問題点は認めていない。

#### E. 結論

- ・登録症例は 26 例であった。
- ・有害事象は想定される範囲内のものであり、重大な問題は起こっていない。

#### F. 健康危険情報 なし

#### 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

H. Stage IV 大腸癌に対する腹腔鏡下手術  
当科では、Stage IV に対しては開腹手術を基本としている。2006 年に肝転移のある S 状結腸癌、2010 年に肝転移のある直腸 S 状部癌の計 2 例に対して腹腔鏡下手術を行った。いずれも術後合併症はなく、約 1 ヶ月後に

化学療法を開始することができた。

#### <論文発表>

- 1) Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, Kameoka S, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Oya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Sugihara K

Characteristics of recurrence after curative resection for T1 colorectal cancer: Japanese multicenter study.

J Gastroenterology 2011;46:203-211

- 2) Kobayashi H, Enomoto M, Higuchi T, Uetake H, Iida S, Ishikawa T, Ishiguro M, Sugihara K

Clinical significance of lymph node ratio and location of nodal involvement in patients with right colon cancer.

Digestive Surgery 2011;28:190-197

- 3) Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K, Saito Y, Teramoto T, Watanabe M, Morita T, Hida J, Ueno M, Ono M, Yasuno M, Sugihara K, Study Group for Rectal Cancer Surgery of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

Lymph node ratio is a powerful prognostic index in patients with stage III distal rectal cancer: a Japanese multicenter study.

Int J Colorectal Dis 2011;26:891-896

- 4) 樋口哲郎、宮崎光史、小林宏寿、山内慎一、小野宏晃、加藤俊介、松山貴俊、石

- 黒めぐみ、石川敏昭、飯田聡、植竹宏之、  
榎本雅之、杉原健一  
膿瘍ドレナージ術を先行した腹壁膿瘍  
合併下行結腸癌の1例  
癌と化学療法 2011:38(12):2313-2315
- 5) 山内慎一、植竹宏之、菊池章史、小野宏  
晃、松山貴俊、加藤俊介、石黒めぐみ、  
石川敏昭、小林宏寿、飯田聡、樋口哲郎、  
榎本雅之、杉原健一  
肝動脈化学療法塞栓療法により長期生存  
が得られた大腸内分泌細胞癌肝転移の1  
例  
癌と化学療法 2011:38(12):2271-2273
- 6) 小林宏寿、植竹宏之、樋口哲郎、榎本雅  
之、飯田聡、石川敏昭、石黒めぐみ、加  
藤俊介、松山貴俊、小野宏晃、山内慎一、  
増田大機、杉原健一  
大腸癌術後多発肝転移に対し化学療法施  
行後2回肝切除を施行した1例  
癌と化学療法 2011:38(12):2301-2303
- 7) 加藤俊介、小林宏寿、飯田聡、樋口哲郎、  
榎本雅之、杉原健一  
低位前方切除術  
外科治療 2011:104(増刊)628-633
- <学会発表>
- 1) H Uetake, T Watanebe, T Yoshino, K  
Yamazaki, M Ishiguro, K Sugihara, Y  
Ohashi  
Clinicopathological features of  
patients with colorectal cancer among  
KRAS wild-type p.G13D and other  
mutations: Results from a multicenter,  
crosssectional study by the Japan  
Study Group of KRAS Mutation in  
Colorectal Cancer (Abstract#3605)  
ASCO2011: Jun. 4, 2011: Chicago, Illinois
- 2) K Sugihara, A Ohtsu, Y Shimada, N  
Mizunuma, P Lee, A De Gramont, R M  
Goldberg, M L Rothenberg, T Andre, S  
Brienza  
Allergic reactions (Ars) induced by  
FOLFOX4 treatment in colorectal  
cancer: A comparative analysis  
between Asian and Western  
patients (pts). (Abstract#3623)  
ASCO2011: Jun. 4, 2011: Chicago, Illinois
- 3) Sugihara K  
New strategy for unresectable or not  
optimally resectable colorectal  
liver metastasis  
21st World Congress of the  
international Association of  
Surgeons, Gastroenterologist and  
Oncologists: Nov. 10, 2011: Tokyo
- 4) 樋口哲郎、石黒めぐみ、佐藤隆宣、杉原  
健一  
腹壁腫瘍を形成した下行結腸癌の1例  
第7回日本消化管学会総会: 2011年2  
月18日: 京都
- 5) 小林宏寿、固武健二郎、杉原健一  
Peritoneal metastasis from  
colorectal cancer in Japan: Data from  
the nationwide registry.  
第111回日本外科学会定期学術集会: 青  
森: 開催中止
- 6) 小林宏寿、樋口哲郎、榎本雅之、植竹宏  
之、飯田聡、石川敏昭、石黒めぐみ、加  
藤俊介、杉原健一  
下部直腸癌に対する側方郭清と TNM 分類  
第7版による予後の検討