

201221066A

厚生労働科学研究費補助金

(H24-がん臨床-一般-005)

**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24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25(2013)年3月

11.	正木忠彦	39
	杏林大学医学部消化器・一般外科	
12.	村田幸平	40
	市立吹田市民病院外科	
13.	宗像康博	45
	長野市民病院外科	
14.	佐藤武郎	48
	北里大学東病院消化器外科	
15.	伴登宏行	51
	石川県立中央病院消化器外科	
16.	関本貢嗣	53
	国立病院機構大阪医療センター外科	
17.	久保義郎	56
	国立病院機構四国がんセンター消化器外科	
18.	工藤進英	59
	昭和大学横浜市北部病院消化器センター	
19.	前田耕太郎	67
	藤田保健衛生大学下部消化管外科	
20.	福永正氣	72
	順天堂大学医学部附属浦安病院外科	
21.	八岡利昌	76
	埼玉県立がんセンター消化器外科	
22.	森 正樹	79
	大阪大学医学部消化器外科	

23. 奥田準二	83
大阪医科大学一般・消化器外科学	
24. 山口茂樹	87
埼玉医科大学国際医療センター下部消化管外科	
25. 池 秀之	88
済生会横浜市南部病院外科	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	91
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）

(H24-がん臨床-005)

平成 24 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 30 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)この短期成績の成果を、国内では 2012 年 10 月の日本癌治療学会総会(横浜)で発表し、海外では 2012 年 6 月の米国癌治療学会(ASCOI 2012)にて報告を行った。(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を解析し 2012 年 10 月の日本癌治療学会総会にて報告した。(4)手術療法の Quality control 確保のために実施した手術写真の中央判定結果を解析し、2013 年 2 月の班会議で報告した。(5)stageIV 大腸がんに関しては、第 III 相試験(JCOG1107)のプロトコールが JCOG 運営委員会で承認され、2013 年 1 月に登録を開始した。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
- ・河村裕: 自治医科大学附属さいたま医療センター外科講師
- ・杉原健一: 東京医科歯科大学腫瘍外科学分野教授
- ・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
- ・大田貢由: 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
- ・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講師
- ・伴登宏行: 石川県立中央病院消化器外科診療部長
- ・関本貢嗣: 国立病院機構大阪医療センター外科科長
- ・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副部長
- ・森 正樹: 大阪大学医学部消化器外科教授
- ・奥田準二: 大阪医科大学一般・消化器外科准教授
- ・大塚幸喜: 岩手医科大学医学部外科講師
- ・山口茂樹: 埼玉医科大学国際医療センター消化器外科教授
- ・池秀之: 済生会横浜市南部病院消化器外科副院長
- ・猪股雅史: 大分大学医学部総合外科学第一准教授

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。

【stage IV 大腸がんに対する第 III 相試験】

- 1, stage IV 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。

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 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。

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」の継続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) 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) 5 月および11月、2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) 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を解析し2012年10月の日本癌治療学会総会にて報告した。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。
- (4) 手術療法の Quality control 確保のために実施した手術写真の中央判定結果を解析し、2013年2月の班会議で報告した。
- (6) 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。

【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) 2012 年 12 月の JCOG 運営委員会で第 III 相試験 (JCOG1107) のプロトコールが承認され、2013 年 1 月より登録開始した。
- (3) 2013 年 2 月 8 日に開催の班会議にて、登録推進のための討議を行った。

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労働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、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 例を超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) Akagi T, Inomata M, Kitano S, et al.:
Multivariate evaluation of the
technical difficulties in
performing laparoscopic
anterior resection for rectal cancer.
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.
2012 22(1): 52-57

2) Akagi T, Hijiya N, Inomata M,
hiraishi N, Moriyama M, Kitano S.
Visinin-like protein-1
overexpression is an indicator of
lymph node metastasis and poor
prognosis in colorectal cancer
patients.
International Journal of Cancer.
2012 131(6): 1307-1317

3) Inomata M, Akagi T, Nakajima K, Etoh
T, Shiraishi N, Tahara K, Matsumoto
T, Kinoshita T, Fujii K, Shiromizu A,
Kubo N, Kitano S. Prospective
Feasibility Study to Evaluate
Neoadjuvant-synchronous S-1 + RT for
Locally Advanced Rectal Cancer: A
Multicenter Phase II Trial.
Jpn J Clin Oncol. 2013 43(3): 321-323

2、学会発表

1) 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.
American Society of Clinical Oncology-
Gastrointestinal, San Francisco, 2012

2) Nishizawa Y, Saito N, Inomata M, Kitano S,
et al.: Short-term clinical outcomes from a
randomized controlled trial to evaluate
laparoscopic versus open complete
mesocolic excision for stage II,III
colorectal cancer(CRC):Japan Clinical
Oncology Group study JCOG0404.
American Society of Clinical Oncology,
Chicago, 2012

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、肛門縁に近い下部直腸癌に対する肛門括約筋温存術式として、内肛門括約筋切除術が開発され、最近では、腹腔鏡下内肛門括約筋切除術(Lap-ISR)も報告されている。当院でのLap-ISR術後の残院期間の短縮に向けた取り組みを紹介する。

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) 2002年7月から2011年12月までに当院で初回治療として根治度AのLap-ISRを施行した下部直腸腫瘍36例(癌35例、カルチノイド1例)を対象とした。全例に一時的回腸人工肛門を造設した。

(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

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。18例(開腹群11例、腹腔鏡群7例)に再発している。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。

(研究2) 男女比は26:10、平均年齢は57歳(34-72歳)であった。歯状線から腫瘍下縁までの距離は平均1.5cm(0-3.0cm)、手術時間中央値は375分(248-590分)、出血量中央値は116ml(27-477ml)であった。Transverse-coloplasty pouchを3例に施行した。組織学的検討では、腫瘍径平均24mm(最大60mm)、組織学的にはDukes A:29例、B:2例、C:5例であった。術後残院期間は最初の2例が10日であったが、その後飲水開始、食事開始、退院日をそれぞれ術後1,3,8日以内としたパスを設定し、その達成率は100%、100%、94%(32/34)であった。入院中の合併症は創感染2例、尿路感染症1例、吻合部周囲膿瘍1例であった。また、退院後の再入院を要する合併症は腸閉塞2例、肛門痛1例、脱水1例、粘膜腸管脱2例であった。生存期間の中央値

は 25 か月で、現在まで 2 例で転移・再発したが、骨盤内局所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 17 例 (17.5%) である。

②当院での Lap-ISR 症例の短期治療成績に関しては手術時間が長い点を除けば許容できる範囲内であった。

また、術前からの患者教育により、これまでの報告より残院期間の短縮(中央値 8 日)が可能であった。

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

①Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Moriya Y, Yamamoto S. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer using a stapling technique. Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques 22:239-243, 2012

②Fujii S, Yamamoto S, Ito M, Yamaguchi S, Sakamoto K, Kinugasa Y, Kokuba Y, Okuda J, Yoshimura K, Watanabe M. Short-term outcomes of laparoscopic intersphincteric resection from a phase II trial to evaluate laparoscopic surgery for stage 0/I

rectal cancer: Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery Lap RC. Surgical Endoscopy 26:3067-13076, 2012

2. 学会発表

①Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Takawa M, Inada R, Moriya Y. Short-term surgical Yamamoto S, Watanabe M, Ito M, Okuda J, results of laparoscopic intersphincteric resection for lower rectal malignant tumors. SAGES San Diego March, 2011

②Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Simultaneous resection of colorectal cancer by laparoscopic approach and pulmonary lesion Results of laparoscopic intersphincteric resection for very low rectal cancer. EAES Brussels June, 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
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 河村 裕 自治医科大学附属さいたま医療センター外科 講師

研究要旨 腹腔鏡補助下大腸切除において、さらに低侵襲に手術操作を行うため、ポート数を減じた手術の妥当性を検討した。手術成績は良好で、適切に症例を選択することで、より侵襲の低い術式が施行可能であると考えられた。

A. 研究目的

より低侵襲に大腸切除を行う reduced port surgery の妥当性を明らかにする。

しても安全に施行できると考えられた。

B. 研究方法

盲腸、上行結腸、S状結腸、直腸S状部の癌に対して、3ポートで腹腔鏡手術を行った症例の成績を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

後方視的な検討であり、かつ個々の症例の個人情報には明らかにされない内容である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中（Journal of Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques）

2. 学会発表

なし

C. 研究結果

2010年および2011年に合計28例に対して3ポートでの reduced port surgery を施行した。平均年齢は68歳、BMIは23.0で、病期はI,II,III,IVがそれぞれ3,8,11,6例であった。全例で reduced port surgery は完遂でき、術後の合併症は同時期に行われた通常の腹腔鏡手術と比較して同等であった。

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

D. 考察

腹腔鏡手術は技術的習熟が必要な手技であるが、腹腔鏡手術のある程度の経験があり、また手術が定型的で、患者に肥満がない場合には、より侵襲が低いと期待できる reduced port surgery の導入は問題なく行えた。今後はより手技に熟練した適応を拡大することが期待される。

E. 結論

適切に症例を選択することで、より低侵襲な reduced port surgery を大腸がんに対

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 0016（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、化学療法施行していたが、2012 年 10 月原癌死した。

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。2011 年 11 月他癌死した。

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) Sugihara K, Ohtsu A, Shimada Y, Mizunuma N, Lee PH, de Gramont A, Goldberg RM, Rothenberg ML, Andre T, Brienza S, Gomi K
Safty analysis of FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: A comparison between two Asian studies and four Western Studies
Clin Colorectal Cancer 2012 ; 11 (2) : 127-136
- 2) Kobayashi H, Higuchi T, Uetake H, Iida S, Ishikawa T, Sugihara K
Laparoscopic-assisted colectomy in a patient with colon cancer after percutaneous endoscopic gastrostomy
World J Surg Oncol 2012 ; 10 : 116
- 3) Kotake K, Honjyo S, Sugihara K, Hashiguchi Y, Kato T, Kodaira S, Muto T, Koyama Y
Number of lymph nodes retrieved is an important determinant of survival of patients with stage II and stage III colorectal cancer
Jpn J Clin Oncol 2012 ; 42(1) : 29-35
- 4) Ishiguro M, Watanabe T, Yamaguchi K, Satoh T, Ito H, Seriu T, Sakata Y, Sugihara K
A Japanese post-marketing surveillance of cetuximab (Erbix) in patients with metastatic colorectal cancer
Jpn J Clin Oncol 2012 ; 42(4) : 287-294

- 5) Kobayashi H, Higuchi T, Uetake H, Iida S, Ishikawa T, Ishiguro M, Sugihara K
Resection with en block removal of regional lymph node after endoscopic resection of T1 colorectal cancer
Ann Surg Oncol 2012; 19: 4161-4167
- 6) Uetake H, Tanaka S, Ishikawa T, Sugihara K, Arii S
Fate of metastatic foci after chemotherapy and usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography to detect minute hepatic lesions
J Hepatobiliary, Pancreat Sci 2012; 19: 509-514
- 7) Sugihara K, Uetake H
Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview
J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19(5): 523-527
- <学会発表>
- 1) Sugihara K
Optimal surgery for colon cancer
1st Asian Pacific Colorectal Cancer Congress: May. 18, 2012: Seoul (Korea)
- 2) Sugihara K
Japanese Experience: less extended, similar results as CME
Advanced Course in Colorectal Cancer Surgery: May. 22, 2012: Erlangen
- 3) Sugihara K, Boku N, Gemma A, Yamazaki N, Muro K, Hamaguchi T, Yoshino T, Ueno H, Ohtsu A
Post-marketing survey of panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: Interim report of 3005 patients
ESMO Congress VIENNA 2012
Oct. 1, 2012: Austria
- 4) Ishikawa T, Uetake H, Matsui S, Ishiguro M, Kobunai T, Sugihara K, ACTS-CC study group
Large-scale DNA copy number analysis as a biomarker study in the ACTS-CC trial (TRICC0706), a phase III trial of adjuvant chemotherapy with S-1 and UFT/LV in stage III colon cancer in Japan
CR: Apr. 3; 2012: Chicago, IL (USA)
- 5) 小林宏寿、榎本雅之、樋口哲郎、植竹宏之、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
根治性ならびに術後の自律神経機能温存を重視した下部直腸癌の手術手技
第 112 回日本外科学会定期学術集会: 2012 年 4 月 14 日: 幕張
- 6) 杉原健一
大腸癌化学療法による Survival Benefit
第 67 回日本消化器外科学会総会: 2012 年 7 月 19 日: 富山
- 7) 石川敏昭、岡崎聡、松山貴俊、石黒めぐみ、小林宏寿、飯田聡、杉原健一
切除不能進行再発大腸癌治療における肝動注化学療法的位置づけ～多剤併用療法困難例や標準治療耐性例に対する有用性
第 67 回日本大腸肛門病学会学術集会
2012 年 11 月 16 日: 福岡

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 渡邊昌彦 北里大学医学部外科 教授

研究要旨 腹腔鏡下結腸癌を対象とした肥満群と標準群の単一施設の **matched case control study** では、肥満群は標準群に比べ有意に手術時間が長かった。また、肥満群は、術後合併症が有意に多く、特に創感染が有意に多かった。しかし、術後在院日数には有意差はなかった。術後再発率や長期予後には、両群には有意差がないことが明らかになった。

A. 研究目的

肥満患者に対する腹腔鏡下大腸癌手術の長期的なアウトカムは未だ不明である。BMI が 25 以上の肥満症例患者に対する腹腔鏡下結腸癌手術の成績を、臨床病理学的に背景の同じ BMI が 24 以下の腹腔鏡下結腸癌手術例と比較し、BMI25 以上の肥満患者に対する腹腔鏡下結腸癌手術の妥当性について検討した。

B. 研究方法

1995 年から 2006 年までの間に、Stage I～III 結腸癌のうち腹腔鏡下手術を施行した症例で、性別、占居部位、手術日(±5 年)、pTNM Stage がマッチングできた BMI25 以上の結腸癌患者(肥満群)140 例と、BMI24 以下の結腸癌患者(標準群)140 例の腫瘍学的アウトカムを比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者様への十分な説明のうえ、患者様の自由意思選択下に文書による承諾を得て行われたものである。

C. 研究結果

肥満群は、標準群に比べて、BMI が有意に高く ($p<0.0001$) に高かった。肥満群と標準群の観察期間の中央値は、それぞれ 60 ヶ月と 58 ヶ月で有意差は認めなかった。開腹手術への移行率は、肥満群で 3.3%(4/140 例)、標準群では 2.3%(3/140 例)で有意差は認めなかった。術後合併症は肥満群では 15%(21/140 例)、標準群は 6%(9/140 例)で有意

差を認めた($p=0.034$)。初発再発形式には、両群間に有意差はなく、ポート部再発も認めなかった。Stage I, II の場合は、無再発生存率および全生存率は肥満群で、98.6%, 98.8%, 標準群では 97.8%, 97.8%で両群に有意差は認めなかった。また、Stage III の場合でも、無再発生存率および全生存率は肥満群で、77.2%, 79.4%, 標準群では 83.4%, 84.9%で両群に有意差は認めなかった。

D. 考察

われわれの単一施設での腹腔鏡下結腸癌手術は、肥満群では標準と比較して術後合併症が有意に多かった。長期的な腫瘍学的アウトカムは、肥満群と標準群で同等であった。肥満群の腹腔鏡下結腸癌切除術の妥当性が明らかとなった。

E. 結論

今回のわれわれの腹腔鏡下結腸癌を対象とした、肥満群と標準群の単一施設の **matched case control study** では、肥満群は標準群に比べ有意に手術時間が長かった。また、肥満群は、術後合併症が有意に多く、特に創感染が有意に多かった。しかし、術後在院日数には有意差はなかった。術後再発率や長期予後には、両群には有意差がないことが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中村隆俊, 渡邊昌彦:【内視鏡外科手術の腕をみがく-技術認定医をめざして】腹腔鏡下S状結腸切除術:臨床外科, 67巻4号, 498-503頁, 2012.04
- 2) 池田篤, 小倉直人, 内藤正規, 佐藤武郎, 中村隆俊, 渡邊昌彦:【内視鏡外科医のための微細局所解剖アトラス】S状結腸切除における腸管授動のlandmark-後腹膜の膜解剖-:手術, 66巻6号, 877-882頁, 2012.05
- 3) Nakamura T, Mitomi H, Onozato W, Sato T, Ikeda A, Naito M, Ogura N, Kamata H, Ooki A, Watanabe M.: Laparoscopic resection of a gastrointestinal stromal tumor of the rectum after treatment with imatinib mesylate: report of a case. Surgery Today, 42(11), 1096-99, 2012.11
2. 学会発表
- 1) 中村隆俊, 三浦啓寿, 筒井敦子, 小倉直人, 内藤正規, 池田篤, 佐藤武郎, 渡邊昌彦:長期予後からみた腹腔鏡下結腸癌手術の妥当性. 第112回日本外科学会定期学術集会, 2012.4.14, 千葉(日本外科学会雑誌113巻臨増2号, 757頁, 2012.03)
- 2) 三浦啓寿, 中村隆俊, 筒井敦子, 小倉直人, 内藤正規, 池田篤, 佐藤武郎, 渡邊昌彦:高度全身合併症を有するハイリスク症例患者における腹腔鏡下大腸切除の安全性の検討. 第112回日本外科学会定期学術集会, 2012.4.14, 千葉(日本外科学会雑誌113巻臨増2号, 766頁, 2012.03)
- 3) 小倉直人, 三浦啓寿, 筒井敦子, 内藤正規, 池田篤, 中村隆俊, 佐藤武郎, 渡邊昌彦:当院の腹腔鏡下低位前方切除における切離吻合の工夫. 第67回日本消化器外科学会総会, 2012.7.18, 富山(第67回日本消化器外科学会総会抄録, 87頁, 2012.06)
- 4) Masanori Naito, Takeo Sato, Naoto Ogura, Hirohisa Miura, Atsuko Tsutsui, Akira Ema, Ken Kojoyo, Naoko Minatani, Tomo Honda, Takatoshi Nakamura, and Masahiko Watanabe: Laparoscopic surgery for early colorectal cancer with the vascular pedicle ligation using automatic stapling device. The 13th KOREA-JAPAN - CHINA (KJC) COLORECTAL CANCER(CRC) SYMPOSIUM, 2012.9.9, Seoul
- 5) 内藤正規, 佐藤武郎, 小倉直人, 三浦啓寿, 筒井敦子, 中村隆俊, 渡邊昌彦:大腸早期癌に対する腹腔鏡下手術普及のために-手術手技の均霑化と簡便化の工夫-. 第67回日本大腸肛門病学会学術集会, 2012.11.16, 福岡(日本大腸肛門病学会雑誌, 65巻9号, 607頁, 2012.09)
- 6) 南谷菜穂子, 内藤正規, 佐藤武郎, 小倉直人, 三浦啓寿, 筒井敦子, 古城憲, 本田朋, 中村隆俊, 渡邊昌彦:肝硬変症を合併した大腸疾患手術症例の検討. 第67回日本大腸肛門病学会学術集会, 2012.11.16, 福岡(日本大腸肛門病学会雑誌, 65巻9号, 692頁, 2012.09)
- 7) 中村隆俊, 三浦啓寿, 筒井敦子, 小倉直人, 内藤正規, 佐藤武郎, 渡邊昌彦:上・下部直腸癌に対する腹腔鏡下手術の定型化の推進と妥当性. 第67回日本大腸肛門病学会学術集会, 2012.11.16, 福岡(日本大腸肛門病学会雑誌, 65巻9号, 611頁, 2012.09)
- 8) 三浦啓寿, 中村隆俊, 筒井敦子, 小倉直人, 内藤正規, 佐藤武郎, 渡邊昌彦:腹腔鏡下大腸切除における偶発症対策. 第25回日本内視鏡外科学会総会, 2012.12.6, 横浜,(日本内視鏡外科学会雑誌17巻7号, 416頁, 2012.11)
- 9) 内藤正規, 佐藤武郎, 小倉直人, 三浦啓寿, 筒井敦子, 中村隆俊, 渡邊昌彦:腹腔鏡下大腸癌手術でのステープリングデバイスの腸管切除・吻合時の適切な使用とリンパ節郭清における工夫. 第25回日本内視鏡外科学会総会,