

図14 E式開肛器を使用したMITAS

Maeda K, et al : J Am Coll Surg 2004 ; 199 : 353-360

門へのE式開肛器の挿入時にshortening techniqueを行い、さらに腫瘍が口側に存在するときにはバブコック鉗子2本を用いて直腸を重積させ (invagination technique), さらにinvaginationさせた直腸の筋層以深に糸針を掛け、これをEndo-staplerで切除・吻合する術式を開発した (図14)³¹⁾。本術式をminimally invasive transanal surgery (MITAS) と命名した。MITASのこれまでの経肛門的な切除と根本的に違う概念は、腫瘍をより肛門側に引き出して切除することと、直腸を二つ折りにして切除する点である。腫瘍の切除距離は半分になるということである。

3) MITASの成績

MITASを施行した91例 (93腫瘍) の腫瘍径の中央値は25mm (range 8-83mm) で、肛門縁より腫瘍下縁までの距離は中央値9cm (range 5-20cm) であった。遠位S状結腸の腫瘍も切除可能であった。手術時間と出血量の中央値は、それぞれ20分 (range 7-66), 0ml (range 0-170ml) であった。術後の鎮痛剤は1例にのみ使用し、術後の合併症も一時的な出血3例と膿瘍1例のみであった。手術死亡はなかった。Surgical marginは93腫瘍のうち1例のみ陽性で、この症例

は1年後に局所再発したが、再度MITASにより切除しその後7年以上再発はない。腺腫と粘膜内癌、low riskの粘膜下癌では、この1例のみの再発で、他の症例での再発は5年以上の経過観察でない。High riskの粘膜下癌の症例のうち追加切除を施行した8例では再発はないが、追加切除を拒否した8例のうち2例で再発が見られ、これらの症例はsalvage surgeryが不能であった³¹⁾。

4) MITASの展望

直腸局所切除に対するstaplerの3回までの使用は2010年より保険でカバーされるようになり、2012年にMITASは保険収載され、より施行しやすくなった。MITASは円形の形であることが多い腫瘍を直線状であるstaplerで切除するため、staplerの形状がより円形に近いものか、切除径の短いstaplerが開発されると、より便利で施行しやすい手技になることが期待できる。

Ⅶ 直腸肛門部の解剖学的検討とISRへの応用

以前より直腸前壁の剥離層には疑問をもって手術を行っていた。手術や解剖の教科書を見ても、この部位の解剖には理解しがたいところがあった。そこで当科の小出講師とともに、解剖学教室において骨盤部の矢状断を作成して検討を行った。詳細は講演でもお話できなかったので、別稿³²⁾を参照していただきたい。本検討の結論は、Denonvilliers筋膜と称される部位は、筋膜という膜状の構造として認識して手術するのではなく層状の組織として認識し、癌の深達度や部位を考慮して、より直腸側で剥離するか前立腺 (膣) 側で剥離するかの認識にたつて剥離する必要がある。より前立腺側の剥離を行う場合には排尿性機能に関連する神経の末梢枝の損傷の可能性もあることを認識し剥離する必要もある。これらの検討は、以降何人かによって追試され同様に結論されている。

肛門部の筋肉構造についても検討を行った。結果的には、直腸の内輪筋は内肛門括約筋に連続し、外縦筋は肛門挙筋にも連続し連合縦走筋となり、外肛門括約筋にも部分的に入り込んでいるため、intersphincteric resection (ISR) 手術などのときには注意を要する。これらの解剖の知識と肛門領域の機能における当科の経験を基礎に、2000年よりISRを開始した。基本的に当科の機能の経験よりtotal ISRは行っていない。成績に関しては別稿を参照していただきたい。

Ⅷ より低侵襲な治療への挑戦

直腸癌に対する腹腔鏡下手術は普及しつつあるが、

より操作性の細かいrobotic surgeryを直腸手術に導入した。本手術は花井準教授、勝野講師を中心をお願いしている。大腸癌に対するrobotic surgeryを本邦で最初に施行して報告した³³⁾。まだまだ発展途上の手技であるが、その視野認識と詳細な鉗子の操作性で直腸癌、特に本邦で開発された側方郭清術への応用が期待できるところである。

IX 次世代の若手外科医へのメッセージ

講演では私自身の経験を発表させていただいた。先輩諸氏からも多くの教えをいただいた。私はいろいろ臨床で困って、いくつかのことを開発して検討してきた。一番重要なことは、臨床で困ることである。それには患者さんや手術に向き合い、疑問をもつことである。そして疑問について調べてみることである。ある先生から100個新しいことを思いついたら、調べてみなさい。大体だれかがやっているよと言われた。さらに、そのうち1個でもこれまでやられてないことを発見したら君はラッキーだと思いなさいとも言われた。まさに先人は偉大である。その先人のoriginalityを大切にしつつ、自分のoriginalityを追及してもらいたい。さらに、その結果を、できれば英文で論文化してもらいたい。

おわりに

講演の終わりに“縁”についてお話した。私は多くの先輩、同僚、後輩に支えてもらいながら、これまで仕事をすることができた。これもいろいろな“縁”があり、結ばれてきた結果であると考えている。最後にご縁があった方々に心からの感謝の意を表して本稿の締めくくりとしたい。

文 献

- 1) 前田耕太郎, 花井恒一, 佐藤美信他: 大腸癌の手術. 手術 2006; 60: 1469-1474
- 2) 前田耕太郎, 橋本光正, 西堀英樹他: S状結腸癌, 直腸癌における骨盤自律神経およびその周囲組織への転移に関する検討. 日本大腸肛門病会誌 1993; 46: 740-745
- 3) 前田耕太郎, 丸田守人, 橋本光正他: 直腸癌に対する神経周囲浸潤および自律神経周囲微小転移の検討—転移頻度および転移例の特徴と予後—. 日本大腸肛門病会誌 1998; 51: 457-464
- 4) Yamakoshi H, Ike H, Oki S, et al: Metastasis of rectal cancer to lymph nodes and tissues around the autonomic nerves spared for urinary and sexual function. Dis Colon Rectum 1997; 40: 1079-1084
- 5) Ueno H, Mochizuki H, Fujimoto H, et al: Autonomic nerve plexus involvement and prognosis in Patients with rectal cancer. Br J Surg 2000; 87: 92-96
- 6) Maeda K, Maruta M, Utsumi T, et al: Does perifascial rectal excision (i.e.TME) when combined with the autonomic nerve-sparing technique interfere with operative radicality? Colorectal Dis 2002; 4: 233-239
- 7) Sato K, Sato T: The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the rectosacral fascia. Surg Radiol Anat 1991; 13: 17-22
- 8) Maeda K, Maruta M, Utsumi T, et al: Bladder and male sexual functions after autonomic nerve-sparing TME with or without lateral node dissection for rectal cancer. Tech Coloproctol 2003; 7: 29-33
- 9) 佐藤美信, 丸田守人, 前田耕太郎他: 直腸癌に対する側方リンパ節郭清を伴う自律神経温存手術の適応に関する検討. 日本大腸肛門病会誌 2000; 53: 1-11
- 10) Bonnel C, Parc YR, Pocard M, et al: Effect of perioperative radiotherapy for primary resectable rectal adenocarcinoma on male sexual and urinary function. Dis Colon Rectum 2002; 45: 934-939
- 11) Nesbalkkken A, Nygaard K, Bull-Njaa T, et al: Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 2000; 87: 206-210
- 12) Havenga K, Enker WE, McDermonntt K, et al: Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with automatic nerve preservation for carcinoma of the rectum. J Am Coll Surg 1996; 182: 495-502
- 13) Maas CP, Moriya Y, Steup WH, et al: Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands: a prospective study on morbidity and functional outcome. Br J Surg 1998; 85: 92-97
- 14) Sugihara K, Moriya Y, Akasu T, et al: Pelvic autonomic nerve preservation for patients with

- rectal carcinoma. *Cancer* 1996 ; 78 : 1871-1880
- 15) Masui H, Ike H, Yamaguchi S, et al : Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996 ; 39 : 1140-1145
- 16) Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, et al : Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *Eur J Cancer* 1995 ; 31A : 1229-1232
- 17) Maeda K, Maruta M, Hanai T, et al : Irrigation volume determines the efficacy of "Rectal Wash-out. *Dis Colon Rectum* 2004 ; 47 : 1706-1710
- 18) 倉本正文, 蓮尾友伸, 石原光二郎他 : Functional end-to-end anastomosis術後に吻合部再発をきたしたS状結腸癌の1例. *日臨外会誌* 2005 ; 66 : 1976-1979
- 19) 若山顕治, 前田好章, 篠原敏樹他 : 機能的端々吻合線上に局所再発をきたしたS状結腸癌の1例. *日臨外会誌* 2007 ; 68 : 2024-2027
- 20) Maeda K, Hanai T, Sato H, et al : Intraluminal exfoliated cancer cells and effectiveness of bowel ligatures during sigmoidectomy for sigmoid colon cancer. *Surg Today* 2014 ; 44 : 297-301
- 21) Goligher JC : The blood supply of the sigmoid colon and rectum with reference to the technique of rectal resection with restoration of continuity. *Br J Surg* 1949 ; 37 : 157-162
- 22) 前田耕太郎 : 左側結腸切除時における肛門側腸管の血行状態に関する実験的・臨床的研究. *日本大腸肛門病会誌* 1990 ; 43 : 542-553
- 23) 馬場正三, 三枝直人 : 低位前方切除術. *消外* 1995 ; 18 : 1004-1010
- 24) Goligher JC : Detailed surgical managemtns of patients with potentially resectable carcinoma of the rectum. Goligher J, In *Surgery of the anus rectum and colonn*, 5th edit, Goligher J, DUTHIE H & Nixon H, Bailliére Tindall, London, 1984, p617-640
- 25) 前田耕太郎, 丸田守人, 橋本光正他 : 下部直腸手術時における腰部高位の体位の有用性についての検討. *日消外会誌* 1996 ; 29 : 1964-1967
- 26) 前田耕太郎, 花井恒一, 佐藤美信他 : 下部直腸癌に対する全自律神経温存・側方郭清術を伴う低位前方切除術. *消外* 2013 ; 36 : 263-273
- 27) Maeda K, Maruta M, Sato H, et al : "On table" positioning for optimal access for cancer excision in the lower rectum. *World J Surg* 2004 ; 28 : 416-419
- 28) Maeda K, Maruta M, Utsumi T, et al : Vertical division of the rectum by endostapler in very low colorectal anastomosis with a double-stapling technique. *Min Invas Ther & Allied Technol* 1999 ; 8 : 3-4
- 29) Sato H, Maeda K, Hanai T, et al : Colorectal anastomosis using a novel double-stapling technique for lower rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2007 ; 22 : 1249-1253
- 30) Maeda K, Hashimoto M, Katai H, et al : Peranal introduction of the stapler in colorectal anastomoses with a double-stapling technique. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 1057
- 31) Maeda K, Maruta M, Sato H, et al : Outcome of novel transanal operation for selected tumors in the rectum. *J Am Coll Surg* 2004 ; 199 : 353-360
- 32) 小出欣和, 前田耕太郎, 花井恒一他 : 直腸肛門部の解剖と機能. *臨消内科* 2010 ; 25 : 9-16
- 33) 勝野秀稔, 前田耕太郎, 花井恒一他 : 大腸癌に対するロボット手術の現状と展望. *日本大腸肛門病会誌* 2013 ; 66 : 982-990



Japan Clinical Oncology Group

Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
大腸がんグループ

厚生労働科学研究委託費革新的がん医療実用化研究事業 H26-革新的がん一般-039

「直腸癌側方骨盤リンパ節転移の術前診断の妥当性に関する観察研究」班

独立行政法人国立がん研究センター研究開発費 26-A-4

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG1410-A

直腸癌側方リンパ節転移の術前診断能の妥当性に関する観察研究計画書 ver1.0

Japanese Observational Study to Evaluate the Accuracy of Preoperative Imaging Diagnosis for Lateral Pelvic Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer

略称: JUPITER study

グループ代表者: 島田 安博

高知医療センター 腫瘍内科

研究代表者 : 金光 幸秀

国立がん研究センター中央病院 大腸外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 7104)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: ykanemit@ncc.go.jp

研究事務局 : 池田 聡

県立広島病院 消化器・乳腺・移植外科

〒734-8530 広島県広島市南区宇品神田 1 丁目 5-54

TEL: 082-254-1818 (内線 2508)

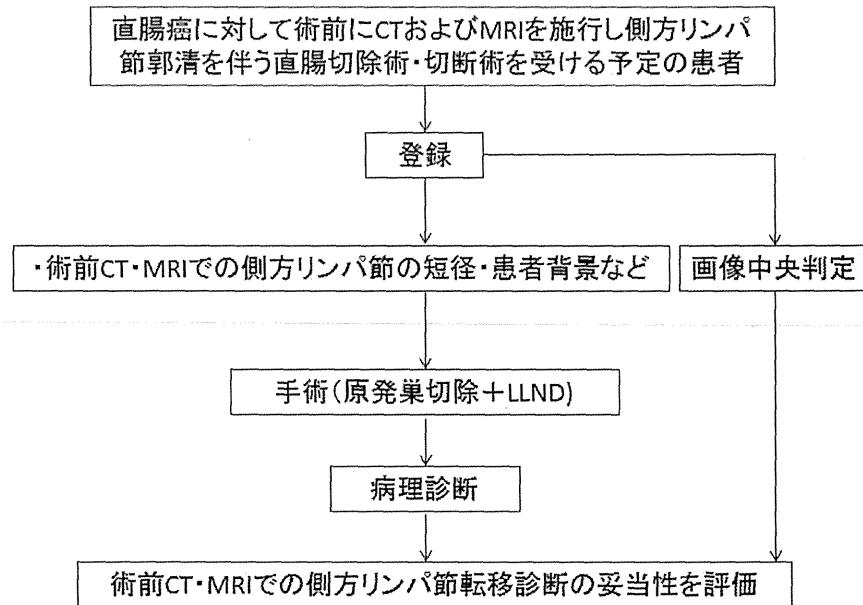
FAX: 082-253-8274

E-mail: sikedai965@way.ocn.ne.jp

2015年2月12日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

側方リンパ節郭清を伴う直腸切除術を受ける直腸癌患者を対象に、術前画像検査(CTあるいはMRI)のデータおよび術前に判明する患者因子・腫瘍因子と術後病理診断における側方リンパ節転移の有無の関連を検討する。これによって術前画像診断で側方リンパ節転移陽性を予測する因子を同定し、直腸癌に対して行う予定である次期第 II/III 試験で用いる術前診断における側方リンパ節転移陽性の判断規準を決定することを目的とする。

Primary endpoint: 画像での側方リンパ節転移陽性診断に関する偽陽性割合

Secondary endpoints: ①画像での側方リンパ節転移陽性診断に関する偽陰性割合、陽性的中度、陰性的中度、感度、特異度
②画像診断上の側方リンパ節短径に、側方リンパ節転移の有無に関連すると判断された患者因子・腫瘍因子(性別、生検組織型、壁深達度(cT)、直腸間膜リンパ節転移、腫瘍下縁からAVまでの距離など)のうちの1因子以上を加えた場合の側方リンパ節転移陽性診断に関する偽陽性割合、偽陰性割合、陽性的中度、陰性的中度、感度、特異度
③画像診断の中央判定結果と各施設診断の差

0.3. 対象

以下の適格規準をすべて満たす患者を登録適格例とする。

- 1) 直腸原発巣からの術前内視鏡生検で、組織学的に大腸癌取扱い規約第8版における腺癌(粘液癌、印環細胞癌、髓様癌を含む)、または腺扁平上皮癌と診断されている。
- 2) 術前画像検査として骨盤造影CTおよび骨盤造影MRIが施行されている(CTはスライス厚1mmあるいは1.25mmおよび5mmのデータ、MRIはスライス厚3mmあるいは5mmのデータが提出できる)。
- 3) 以下のいずれかを満たし、腫瘍の主占居部位が下部直腸・肛門管のいずれかである。あるいは腫瘍下端が下部直腸に存在する。
 - ① 壁深達度がT2以深(大腸癌取扱い規約第8版)である。
 - ② 術前画像検査で側方リンパ節転移が疑われる。
 - ③ 術前画像検査で直腸間膜内リンパ節転移が疑われる。
- 4) 術前に直腸癌に対して化学療法・放射線療法を行っておらず、直腸原発巣切除とともに側方リンパ節郭清が予定されている。

- 5) 骨盤内腫瘍(直腸癌・婦人科癌・泌尿器科癌など)に対する手術歴・化学療法歴・放射線治療歴がない。
- 6) 術前画像検査で遠隔臓器転移・遠隔リンパ節転移・腹膜播種がない(cStageIV ではない)。

0.4. 検査と治療

- 下部内視鏡検査、骨盤造影 CT(MDCT、4 列以上を推奨)、骨盤造影 MRI(磁場強度 1.5T 以上)。
- CT はスライス厚 1 mm あるいは 1.25 mm と 5 mm いずれでも可能だが、画像中央判定にはスライス厚 1 mm あるいは 1.25 mm と 5 mm 両方のデータを提出する(eCRF にスライス厚を入力する)。
- MRI はスライス厚 3 mm あるいは 5 mm(推奨は 3 mm 厚)。
各施設診断は何 mm のデータを用いても良いが、画像中央判定には 3 mm あるいは 5 mm のデータを提出する(eCRF にスライス厚を入力する)。
- 術後病理診断は大腸癌取扱い規約第 8 版に基づいて各施設で行われた結果を用いる(病理中央診断は行わない)。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:550 人

登録期間:1 年。病理所見記録提出後は追跡調査を行わない。

総研究期間 1.5 年。

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、検査、治療など、臨床的判断を要するもの:研究事務局
登録手順、記録用紙(eCRF)記入など:JCOG データセンター

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 検査と治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	6
2. 背景と研究計画の根拠	6
2.1. 対象	6
2.2. 対象に対する標準治療	8
2.3. 研究計画設定の根拠	10
2.4. 本研究の意義	13
2.5. 研究デザイン	13
2.6. 予想される利益および不利益	14
3. 本観察研究で用いる規準・定義	15
3.1. 診断方法	15
3.2. 疾患の規準・定義	17
3.3. 腫瘍から切離面までの距離と腫瘍浸潤距離	24
4. 患者選択規準	25
5. 登録	25
5.1. 登録の手順	25
5.2. 登録に際しての注意事項	25
6. データ収集	26
6.1. 記録フォーム(ELECTRONIC CASE REPORT FORM: ECRF)	26
7. 評価項目	27
7.1. 評価項目	27
7.2. 調査項目	27
7.3. 画像中央判定	27
7.4. エンドポイントの定義	28
8. 統計的事項	29
8.1. 主たる解析と判断規準	29
8.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	29
8.3. 中間解析と研究の早期中止	29
8.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析	29
8.5. 最終解析	30
9. 倫理的事項	30
9.1. 患者の保護	30
9.2. インフォームド・コンセント	30
9.3. 個人情報の保護と患者識別	30
9.4. プロトコールの遵守	31

9.5.	医療機関の倫理審査について.....	31
9.6.	プロトコールの内容変更について.....	32
9.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	33
9.8.	補償について.....	33
10.	研究組織.....	34
10.1.	本観察研究の主たる研究班(資金源).....	34
10.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	34
10.3.	JCOG 代表者.....	34
10.4.	研究グループとグループ代表者.....	34
10.5.	研究代表者.....	34
10.6.	研究事務局.....	34
10.7.	研究班主任研究者.....	35
10.8.	画像中央判定委員.....	35
10.9.	参加施設.....	36
10.10.	JCOG プロトコール審査委員会.....	37
10.11.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	37
10.12.	データセンター/運営事務局.....	38
10.13.	プロトコール作成.....	38
11.	研究結果の発表.....	39
12.	参考文献.....	40

1. 目的

側方リンパ節郭清を伴う直腸切除術を受ける直腸癌患者を対象に、術前画像検査(CT あるいは MRI)のデータおよび術前に判明する患者因子・腫瘍因子と術後病理診断における側方リンパ節転移の有無の関連を検討する。これによって術前画像診断で側方リンパ節転移陽性を予測する因子を同定し、直腸癌に対して行う予定である次期第 II/III 試験で用いる術前診断における側方リンパ節転移陽性の判断規準を決定することを目的とする。

- Primary endpoint: 画像での側方リンパ節転移陽性診断に関する偽陽性割合
- Secondary endpoints: ①画像での側方リンパ節転移陽性診断に関する偽陰性割合、陽性的中度、陰性的中度、感度、特異度
- ②画像診断上の側方リンパ節短径に、側方リンパ節転移の有無に関連すると判断された患者因子・腫瘍因子(性別、生検組織型、壁深達度(cT)、直腸間膜リンパ節転移、腫瘍下縁から AV までの距離など)のうちの 1 因子以上を加えた場合の側方リンパ節転移陽性診断に関する偽陽性割合、偽陰性割合、陽性的中度、陰性的中度、感度、特異度
- ③画像診断の中央判定結果と各施設診断の差

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

日本において、大腸がんの罹患率は死亡率と伴に年々増加している。男女別死因では、男性で肺がん、胃がん、肝がん仅次于第四位であり、女性では 2003 年に胃がんを抜いて第一位となった⁽¹⁾。今後も増加が予想され、2015 年には全体で胃がん、肺がんを抜いて第一位となると予想されている。一方、欧米諸国においても大腸がんは肺がんに次いでがんによる死因の第二位を占めており、大腸がんの予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。

2.1.2. 臨床病理

大腸がんの 90%以上は腺癌である。大腸がんの発生部位としては、「結腸」と「直腸」の比がおおむね 2:1 である。また大腸がんでは同時性多発癌を 3-5%に認める。大腸癌取扱い規約第 8 版⁽²⁾では、悪性上皮性腫瘍を腺癌(乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、粘液癌、印環細胞癌、髓様癌)、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、その他の癌、に分類している¹。内分泌細胞癌と扁平上皮癌は生物学的悪性度や化学療法・放射線治療に対する感受性が腺癌とは異なるとされているため対象には含めず、本観察研究では、JCOG0212(臨床病期 II, III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験)と同様に腺癌、腺扁平上皮癌を対象とする。

2.1.3. 病期分類

大腸癌は、進行度によって Stage 0~Stage IV に分類される(大腸癌取扱い規約第 8 版⁽²⁾ 一部改変)。

- Stage 0 : 粘膜内癌で、リンパ節転移・遠隔転移ともになし。
- Stage I : 腫瘍の浸潤が固有筋層までであり、リンパ節転移・遠隔転移ともになし。
- Stage II : 腫瘍が固有筋層を超え、漿膜下層もしくは腹膜被覆のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤もしくは直接他臓器浸潤しているが、リンパ節転移・遠隔転移ともになし。
- Stage IIIa : 壁深達度が粘膜下層以深で腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 3 個以下。遠隔転移がない。
- Stage IIIb : 壁深達度が粘膜下層以深。腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 4 個以上、あるいは主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める。遠隔転移がない。
- Stage IV : 壁深達度、リンパ節転移の有無によらず、遠隔転移を有する。

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

Stage 0 に対しては、内視鏡的切除術が標準治療である。Stage I~III に対しては外科的切除が行われ、病理学的リンパ節転移を有する Stage III には術後補助化学療法が行われる。根治切除可能な肝転移または肺転移のみである場合は転移巣の切除を含む外科的切除が行われ、根治切除不能な Stage IV 大腸癌には

全身化学療法が標準治療として行われる。

2010年版の大腸癌全国登録(1991-1994年度手術例)によると、pathological (p-) Stage I, II, IIIa, IIIb の治癒切除例での術後5年生存割合は、結腸癌でそれぞれ90.6%, 83.6%, 76.1%, 62.1%、直腸癌でそれぞれ89.3%, 76.4%, 64.7%, 47.1%であった。すなわち、結腸癌ではp-Stage III、直腸癌ではp-Stage II および III の予後が不良(80%未満)であると考えられている。

また、直腸癌では腫瘍の占居部位によっても予後に差のあることが知られている。腫瘍の占居部位が、直腸 S 状部(RS)または上部直腸(Ra)である直腸癌(上部直腸癌)の予後は、結腸癌のそれとほぼ同等である。一方、腹膜翻転部以下である下部直腸(Rb)または肛門管(P)に腫瘍下縁を有する下部直腸癌の p-Stage I, II, IIIa, IIIb の治癒切除例での術後5年生存割合はそれぞれ87.3%, 75.2%, 60.6%, 43.7%と前者に比べ不良である。側方リンパ節転移頻度は、占居部位 RS では1.9%、Ra では7.4%、Rb では16.7%であり、占居部位 Rb で側方リンパ節転移頻度が高い。Rb で予後不良である一因としてこの高い側方リンパ節転移頻度が考えられており、事実、その他の報告においても、側方リンパ節転移を有する直腸癌はp-Stage IIIb に分類され5年生存割合は40%程度と予後不良である(表 2.1.5.)。

2.1.5. 側方リンパ節転移

直腸癌の所属リンパ節のうち、内腸骨動脈に沿うリンパ節、閉鎖神経と閉鎖動脈周囲リンパ節、総腸骨動脈および外腸骨動脈に沿うリンパ節を「側方リンパ節」と呼ぶ。大腸癌研究会プロジェクト研究における直腸癌約 3,000 例の分析では、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にあり、かつ、固有筋層を超えて浸潤している癌の側方リンパ節転移頻度は20.7%である。側方リンパ節転移例は治癒切除後でも局所再発、遠隔転移再発する可能性が高く予後不良であるが、側方リンパ節郭清を行うと、骨盤内再発リスクは50%減少し、5年生存割合は8-9%改善すると予測されている。

その他の報告においても、側方リンパ節転移を有する直腸癌の5年生存割合は40%程度と予後不良である(表 2.1.5.)。

表 2.1.5. 側方リンパ節転移を有する直腸癌の長期予後

	多施設調査 ⁽³⁾		国がん中央 ⁽⁴⁾	藤田保健衛生 ⁽⁵⁾	がん研有明 ⁽⁶⁾
	Internal-LPLN (N=411)	External-LPLN (N=243)	N=91	N=64	N=41
5yOS	45%	29%	39%	36.2%	41.5%
5yDFS			27%	n.a	n.a
5yCSS	49%	34%			
登録期間	1978-1998		1985-2004	1990-2005	1985-1999

Internal-LPLN: 内腸骨領域リンパ節, External-LPLN: 閉鎖、外腸骨、総腸骨、大動脈分岐部および正中仙骨領域リンパ節、

OS: overall survival, DFS: disease free survival, CSS: cancer-specific survival

表 2.1.5.の通り、側方リンパ節転移を有する直腸癌の長期予後は、術後補助療法の薬剤がフルオロウラシル(FU)系抗がん剤単剤であった時代であり、現在は、後述のとおり、FU系抗がん剤とオキサリプラチンの併用療法が日常診療で用いられているが、学会報告ならびに論文においても長期予後の報告はない。海外の結腸癌の補助療法の結果から、オキサリプラチンを併用することで、側方リンパ節転移を有する直腸癌の5年生存割合は、5-10%程度の上乗せが期待される。

2.1.6. 再発/増悪形式

直腸癌の術後再発形式は遠隔再発と局所再発に分けられる。遠隔再発には、肝転移、肺転移、腹膜転移、遠隔リンパ節転移などがあり、局所再発には、側方リンパ節再発、切離断端再発、吻合部再発、会陰再発がある。

大腸癌研究会プロジェクト研究(1991-1996年)の集計によると再発の頻度は、大腸癌の治癒切除患者の中で肝転移7.1%、肺転移4.8%、局所4.0%、吻合部0.4%、その他3.8%であった。この結果は、Stage I, II, IIIすべてを含んだデータであり、Stage別の再発割合はStage I:3.7%、Stage II:13.3%、Stage III:30.8%である。一方、直腸癌の再発の頻度は、肝転移7.3%、肺転移7.5%、局所8.8%、吻合部0.8%、その他4.2%であり、肺転移、局所再発の割合が高くなる。

2.1.7. 下部直腸癌の予後因子/予測因子

下部直腸癌 Stage I, II, III に対して根治切除が実施された 11,567 例の国内多施設登録調査の結果が 2012 年に公表されている⁽⁶⁾。予後因子は、性別、年齢、組織型、壁深達度、郭清リンパ節個数、補助療法の有無、リンパ節転移の有無が報告されている(表 2.1.6.)。

表 2.1.7. 下部直腸癌の予後因子

	予後因子	OS		CSS	
		HR	95% CI	HR	95% CI
性別	女性に対して男性	1.16	1.07-1.26	-	-
年齢	60 歳未満に対して 60 歳以上	1.55	1.43-1.67	1.20	1.10-1.32
組織型	高・中分化に対してそれ以外	1.46	1.27-1.66	1.57	1.35-1.82
壁深達度	T1/T2 に対して T3/4	2.30	2.09-2.54	2.73	2.40-3.12
リンパ管浸潤	なしに対してあり	1.24	1.13-1.35	1.34	1.19-1.51
脈管浸潤	なしに対してあり	-	-	1.10	1.00-1.22
側方リンパ節郭清	なしに対してあり	0.85	0.78-0.93	0.88	0.79-0.98
リンパ節郭清個数	12 個未満に対して 12 個以上	0.77	0.71-0.85	0.77	0.69-0.86
術後補助化学療法	なしに対してあり	-	-	1.13	1.02-1.25
リンパ節転移	なしに対して腸管膜リンパ節転移あり	2.05	1.88-2.23	2.88	2.59-3.20
	なしに対して internal-LPLN 転移あり	2.96	2.49-3.50	4.20	3.45-5.07
	なしに対して external-LPLN 転移あり	4.86	3.80-5.71	6.88	5.44-8.61

2.2. 対象に対する標準治療

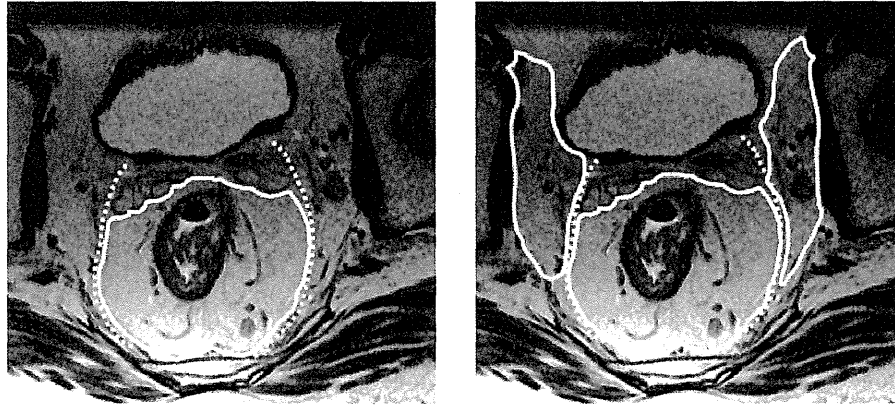
本観察研究の対象は、側方リンパ節郭清を伴う直腸切除術を受ける直腸癌患者である。

2.2.1. 外科的切除

直腸癌の外科的切除の原則は、肛門管直上までの直腸間膜をすべて切除する直腸間膜全切除 (total mesorectal excision: TME) または腫瘍の位置に応じて直腸間膜を部分的に切除する腫瘍特異的直腸間膜切除 (tumor-specific mesorectal excision: TSME) である。更に日本では、欧米の拡大リンパ節郭清を発展させ、「側方リンパ節郭清 (lateral lymph node dissection: LLND)」という現在の手術手技を独自に開発した。このため進行直腸癌に対しても化学放射線療法を併用せずに手術を行うことが一般的であり、TME (TSME) に LLND を加えることが標準術式である。

術前画像で側方リンパ節転移が疑われない患者を対象に行う LLND の意義に関しては、2003 年から登録を開始し 2010 年に登録を完遂した JCOG0212「臨床病期 II, III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験」(TME+LLND vs. TME) が実施され、登録終了後の安全性データの解析により LLND の安全性が示された⁽⁷⁾。有効性に関しては、primary endpoint の無再発生存期間の群間比較結果が 2015 年に行われる主たる解析で明らかになる。JCOG0212 の主たる解析の結果、TME+LLND に対する TME 単独の非劣性が証明された場合、短径 10 mm 以上の側方リンパ節の腫大を有さない下部直腸癌に対する標準術式は TME 単独となるが、非劣性が証明されなかった場合は TME+LLND が標準術式となる。

一方、JCOG0212 では対象としなかった、短径 10 mm 以上の側方リンパ節腫大を有する下部直腸癌に対しては、R0 切除のためには側方リンパ節郭清が必須と考えられているため、TME+LLND が標準術式として行われており、JCOG0212 の主たる解析の結果により標準術式が変わることはない。



TME TME+側方リンパ節郭清(LLND)

図 2.2.1. TME と側方リンパ節郭清(男性の精嚢レベルの MRI 横断像)
実線が切除範囲、破線は骨盤神経の位置

2.2.2. 術後補助化学療法

日本では、これまで直腸癌を対象に手術単独群を対照とした経口 FU 系抗がん剤(UFT)による術後補助化学療法のランダム化比較試験が TAC-CR、NSAS-CC01 の 2 試験行われてきたが、ともに無再発生存期間の延長が示され、うち 1 試験(NSAS-CC01)では全生存期間の延長も示された^{(8) (9) (10)}。NSAS-CC01 は、TME+LLND が行われ組織学的治癒切除と判断された病期Ⅲ期の直腸癌を対象に手術単独に対するUFT内服の優越性を検証する第Ⅲ相試験であった。2003 年の中間解析において、無再発生存期間および全生存期間において UFT 群が手術単独群に比べて有意に良好であり早期公表がなされた^{(9) (10)}。NSAS-CC01 試験の結果をもとにすると、直腸癌の術後病期Ⅲ期に対する標準治療は UFT 単独による術後補助化学療法である。

しかし、「2.1.4.病期別の標準治療と予後の概略」に前述したように、下部直腸癌(Rb)の予後は結腸癌に比して不良であり、また、下部直腸癌での側方リンパ節転移の予後への影響を分析した多施設研究でも、直腸固有間膜内、内腸骨動脈より内側領域の側方リンパ節、内腸骨動脈より外側領域の側方リンパ節への転移を認めた場合、それぞれの 5 年生存率は 55%、45%、29%と報告されており予後不良である(図 2.2.2.)⁽³⁾。このため、直腸間膜や側方領域にリンパ節転移を有する直腸癌に対して術後 UFT 単独では不十分と考える臨床医が多く、直腸癌における明確な国内エビデンスはないものの、結腸癌の術後補助化学療法で FU 系抗がん剤単独に対して無増悪生存期間および生存期間への上乗せ効果が示されている FU 系抗がん剤とロイコボリンやオキサリプラチンとの併用療法が実施されることが多い。

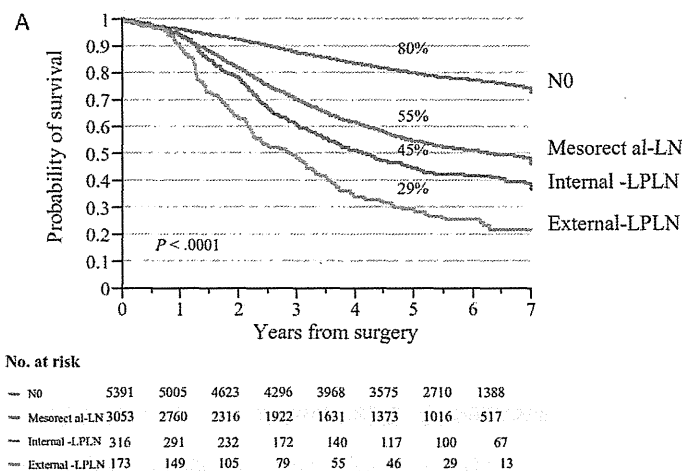


図 2.2.2.リンパ節転移の領域別生存曲線

Mesorectal-LN :直腸固有間膜内リンパ節転移単独
Internal-LPLN :内腸骨血管内側リンパ節転移単独
External-LPLN :内腸骨血管外側リンパ節転移単独

2.3. 研究計画設定の根拠

2.3.1. 直腸癌に対する JCOG 大腸がんグループの治療開発の考え方

JCOG 大腸がんグループはこれまで直腸癌の転移再発リスクに関して、側方リンパ節転移がない場合を「low risk」、側方リンパ節転移のある場合を「high risk」と扱ってきた。先述の JCOG0212 は low risk 直腸癌に対して国際標準手術である TME 単独と国内標準手術である TME+LLND を比較する試験であり、2015 年に行われる主たる解析の結果で low risk 直腸癌に対する標準治療が TME 単独か TME+LLND のいずれかに定まる。現在、想定される JCOG0212 の結果に応じた low risk 直腸癌に対する臨床試験を計画立案中であり、その概略を下図に示す。標準治療が TME 単独になった場合は、開腹による TME(Open TME)に対して腹腔鏡下での TME(Lap TME)の非劣性を検証する第Ⅲ相試験を行い、標準治療が TME+LLND になった場合は、TME+LLND に対して術前化学放射線療法+TME の優越性を検証する第Ⅲ相試験を行うことを考えている。

JCOG大腸がんグループにおけるcstageII/III下部直腸癌に対する治療方針

Low risk: 側方リンパ節転移の無い症例

High risk: 側方リンパ節転移の有る症例・・・low riskと比較してより転移再発riskが高い

現在の治療開発の方針と今後の臨床試験

	画像診断での側方リンパ節サイズ	
	10mm以上の腫大LNなし	10mm以上の腫大LNあり
	Low risk	High risk
標準治療	JCOG0212の結果で ・ TME単独 ・ TME+LLND	TME+LLND(+Cx)
次期臨床試験計画	標準がTME単独の場合	TME+LLND+postCx Vs TME+LLND+periCx
	Open vs Lap TME(案)	
	標準がTME+LLNDの場合	
	TME+LLND vs CRT+TME(案)	

画像診断での側方リンパ節サイズ	5mm	10mm
	現在の分類	Low risk
真の分類(病理)	Low risk	High risk

このギャップを縮めるための研究が必要

一方、high risk 直腸癌に対しては、JCOG 大腸がんグループでこれまで行われた臨床試験はないが、現在、high risk 直腸癌に対して本邦の標準治療である TME+LLND+術後補助化学療法に、術前補助化学療法を加える意義を検証するランダム化比較試験(「側方リンパ節転移が疑われる下部直腸癌に対する術前補助化学療法の意義に関するランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験(JCOG1310)」)を計画中であり、コンセプトが2013年12月のJCOG運営委員会で承認されたところである。

前述のように、直腸癌の low risk、high risk の分類は側方リンパ節転移の有無によるが、現状では術前画像診断(CT および MRI)でのリンパ節の大きさを診断根拠としており、長径 10 mm 以上の腫大リンパ節をリンパ節転移陽性とした場合、その病理学的リンパ節転移陽性に対する感度・特異度・陽性的中度はそれぞれ 55%・100%・100%であり、短径 10 mm 以上であれば長径 10 mm 以上よりも転移の頻度が高いと考えられていることから、リンパ節腫大のカットオフ値を「短径 10 mm 以上」とすることについてはコンセンサスが得られている⁽¹¹⁻¹³⁾。

そのため、JCOG0212 は「スライス厚 5 mm 以下の CT または MRI で短径 10 mm 以上の側方リンパ節腫大がない」を「側方リンパ節転移なし=low risk」と定義して実施され、JCOG1310 では現在のところ JCOG0212 の対象集団の補集合として「腹部造影 CT または MRI で、短径 10 mm 以上の側方リンパ節腫大を認める」を「側方リンパ節転移あり=high risk」と定義して対象とする予定である。しかし、前者の「短径 10 mm 以上の側方リンパ節腫大がない」患者の中には「短径 10 mm 未満の側方リンパ節腫大がある」患者が理論上含まれて

おり、事実、JCOG0212 試験では側方リンパ節転移がないと判断され(CT/MRIで10 mm以上のリンパ節腫大を認めない)、側方リンパ節郭清が行われた351例中26例(7%)に病理組織学的に側方リンパ節転移を認めた⁷⁾。つまり、現在の「短径10 mm以上のリンパ節腫大がある/ない」の規準は、真の病理学的リンパ節転移を過小評価していると考えられ、現在の「low risk 直腸癌」の中には真の「high risk 直腸癌」が含まれていると考えられる。そのため、JCOG 大腸がんグループは、画像診断に基づく現在の分類規準と病理学的診断による真の分類とのギャップを縮める研究が必要と考えた。

また、CT・MRIなどの診断機器の改良が進み、JCOG0212の登録期間(2003年～2010年)よりも現在は診断能が向上していると考えられており、現在のCT・MRIを用いれば、腫大リンパ節の短径のカットオフ値を10 mmよりも小さい値(5～9 mm)とした場合に、病理学的な側方リンパ節転移をより正しく診断できる可能性があり、現行のlow risk/high riskの分類規準よりも真のlow risk/high riskに近い分類規準が設定できるのではないかと考えた。

2.3.2. リンパ節径に関するこれまでの報告

これまでに報告されている術前側方リンパ節転移診断と病理診断の一致に関する報告を以下に示す(表2.3.2)。各報告でばらつきはあるが側方リンパ節郭清例のうち10.8%から22.4%に側方リンパ節転移を認めている(大腸癌治療ガイドライン資料では16.7%)。多くの検討がリンパ節短径5 mmから10 mmの間の値をカットオフとして行われているが、いずれも検討例数は多くなく、報告内容にもばらつきがある。CT/MRIで短径10 mm以上のリンパ節を術前に転移陽性と診断することには異論はないものと思われるが、短径5 mmから10 mm未満のリンパ節に関しては感度50-85%、特異度41-75%、正診率51-86%と非常にばらつきが大きく、術前診断のリンパ節短径のみによって、真に「側方転移陽性」患者を十分正確に選択できるかどうかは不明である。

そこで、本観察研究では、今日のCT/MRI画像を用いた前向きな検討として、リンパ節径による真の側方リンパ節転移予測精度を明らかにするとともに、術前画像上のリンパ節の大きさのみならず、術前に判明する他の臨床病理学的瘍因子を加味することで、側方リンパ節転移の予測精度を向上させることが可能かどうかを検討することとした。

表 2.3.2. 側方リンパ節転移と画像診断

Author	Year	n	modality	cut-off	sensitivity	specificity	PPV	NPV	accuracy
幡野ら ⁽¹⁴⁾	2010	25	MRI	短径 6 mm	50	90.9	42.9	93	84.8
青山ら ⁽¹⁵⁾	2004	21	CT	短径 5 mm	62.5	69.2	(72.7)	(60)	66.7
Arii et al ⁽¹⁶⁾	2006	53	CT	7 mm	33	78	8	95	75
			MRI	7 mm	56	97	91	81	83
Min et al ⁽¹⁷⁾	2009	151	MRI	短径 10 mm (1996-2003)			76.9		
				短径 5 mm (2004-2006)			100		
Ishida et al ⁽¹⁸⁾	2012	47	切除標本	短径 5 mm	68.5	72.3			72.8
				長径 8 mm	71.4	71.9			71.9
Fujita et al ⁽¹⁹⁾	2009	210	CT	5 mm	62	90	64	89	84
Akasu et al ⁽¹¹⁾	2009	104	MRI	短径 4 mm	87	87	52	97	87
				短径 3 mm	93	81	45	99	83
Matsuoka et al ⁽²⁰⁾	2007	58	切除標本	短径 4 mm	96	68			82
Matsuoka et al ⁽²¹⁾	2007	51	MRI	短径 5 mm+ovoid shape	67	83			78

PPV=positive predictive value(陽性的中度)、NPV=negative predictive value(陰性的中度)

2.3.3. 側方リンパ節転移に関する臨床病理学的因子に関するこれまでの報告

以下に、これまで報告された側方リンパ節転移の危険因子として抽出された臨床病理学的因子を示す(表2.3.2.b)。これまでの報告では、性別(女性>男性)、組織型、壁深達度、直腸間膜内リンパ節転移、腫瘍占居部位、脈管侵襲などが側方リンパ節転移の危険因子として抽出されている。本観察研究では、画像診断におけるリンパ節径に、これらの臨床病理学的因子を組み合わせる検討する。

表 2.3.3. 側方リンパ節転移の臨床病理学的危険因子

Author	Year	n	Lateral pelvic lymph node positive rate	Preope factors	Postope factors
玉川ら ⁽²²⁾	2011	183	22.4%		pT, pMesorectal-LN, ly
小林ら ⁽²³⁾	2011	930	13.9%	gender, Rb, size(4 cm)	pT, histological type
Tan et al ⁽²⁴⁾	2010	1,046	10.8%	gender, size(3 cm),	pT, histological type, pMesorectal-LN, ly, v
Akiyoshi et al ⁽³⁾	2012	5,789	11.3%	gender,	pT, histological type, pMesorectal-LN, ly, v
Fujita et al ⁽¹⁹⁾	2009	210	22.4%	Rb, CT diagnosis(5 mm)	histological type, pMesorectal-LN
Ueno et al ⁽⁶⁾	2005	237	17.3%	(Rb, -4 cm)	histological type, pMesorectal-LN
Kinugasa et al ⁽²⁵⁾	2013	450	13.1%		pMesorectal-LN
Kobayashi et al ⁽²⁶⁾	2009	784	14.9%	gender	histological type, pMesorectal-LN

2.3.4. 腫瘍から切離面までの距離と腫瘍浸潤距離

CT/MRI 画像でのリンパ節径や臨床病理学的因子以外では、近年、腫瘍と外科剥離面との距離が注目されている。

大腸癌取り扱い規約第 8 版⁽²⁾では手術切除標本の評価項目に「外科剥離面 (resection margin; RM)」が含まれており、外科剥離面に癌浸潤を認めるか認めないかを評価・記録し、癌浸潤を認めない場合には癌から剥離面までの距離を記載することとされている。近年、この剥離面までの距離に相当する画像診断上の概念として、「腫瘍浸潤最深部から外科切離面までの距離 (circumferential resection margin; CRM)」や「固有筋層最外縁から腫瘍浸潤最深部までの距離 (distance of mesorectal extension; DME, extramural depth of tumor; EMD)」が予後と相関するとの報告があり注目されている。

Taylor らは、CRM および EMD を術前 MRI にて評価し、病理診断との対応および予後との関係を検討した (MERCURY study)^{(27) (28)}。その結果、TNM 分類による staging に比べて、術前 MRI による CRM は全生存割合・無再発生存割合・局所再発のリスクをより正確に予測し得ると報告した。また本邦でも、Akagi らが、術前 MRI による DME が 4 mm 以上の場合、DME が 4 mm 未満の場合と比べて予後が不良であると報告した⁽²⁹⁾。

このように、術前画像診断による CRM および DME は直腸癌の予後因子である可能性は高いと思われるが、これらが側方リンパ節転移の予測に有用であるかどうかは現段階では不明である。そこで、本観察研究では術前 CT・MRI による CRM と DME を評価し、病理学的側方リンパ節転移の有無との関連を検討することとした。

2.3.5. 対象集団選択の根拠

現在 JCOG 大腸がんグループで計画中の JCOG1310「側方リンパ節転移が疑われる下部直腸癌に対する術前補助化学療法の意義に関するランダム化比較試験」は、CT や MRI による術前画像診断で、明らかにリンパ節腫大があるとみなせる「短径 10 mm 以上の腫大リンパ節を認める」患者を対象としている。一方、JCOG0212「臨床病期 II、III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験」では「短径 10 mm 以上の腫大リンパ節を認めない」患者を対象としていたが、先述のとおり、TME+LLND 群で、351 例中 26 例 (7%) に病理組織学的側方リンパ節転移を認めた。つまり、「短径 10 mm 以上の腫大リンパ節を認めない」患者の中には真の側方リンパ節転移を有する患者が含まれており、そうした患者では「短径 10 mm 未満ではあるが (例えば 5-9mm の) 腫大リンパ節」があった可能性がある。ただし、JCOG0212 では短径 10 mm 未満の腫大リンパ節の有無のデータは CRF にて収集していなかった。

JCOG0212 の主たる解析の結果、TME+LLND に対する TME の非劣性が検証された場合、「病理学的側方リンパ節転移を有する患者」であっても LLND の再発予防・延命効果はない (TME は劣性) という解釈も成り立ち得るが、逆に、本当はそうした患者には LLND による再発予防・延命効果はあるが、そうした患者は全体の 7% と少数であるため、全体の非劣性には影響を及ぼさず真の効果を検出されなかったという解釈もあり得る。いずれの解釈が正しいかを検討するため、JCOG 大腸がんグループは観察研究として、病理学的なリンパ節「あり」を予測する術前診断でのリンパ節短径のカットオフを前向き (prospective) に検討することとした。

リンパ節短径の適切なカットオフ値を検討するためには、病理学的なリンパ節転移の有無によらず、リンパ節腫大を認めない患者からさまざまな短径のリンパ節腫大を認める患者まで広く対象に含める必要があるこ

とから、広く「側方リンパ節郭清を含む直腸切除術を予定している患者」を対象とした。

なお、本観察研究の計画段階では、JCOG0212の登録が5年以上前であることから、画像の収集が困難と判断していたが、JCOG0212への登録数20例以上の主要11施設にアンケート調査を行ったところ、ほぼ全ての施設で当時の画像が残っていることが判明した。したがって、本観察研究と並行して、JCOG0212の術前側方リンパ節の状況について再調査することとなった。

2.4. 本研究の意義

下部進行直腸癌の組織学的側方リンパ節転移陽性例は、5年生存割合が40%前後と、陰性例の80%前後と比べて予後不良であり、より有効な治療の開発が必要であり、術前化学療法が1つの候補として期待される。短径10 mm以上の腫大リンパ節を認める場合には、病理学的リンパ節転移陽性がほぼ確実であるため、従前化学療法の対象とすることは妥当と考えられ、JCOG大腸がんグループで行われる次期臨床試験「側方リンパ節転移が疑われる下部直腸癌に対する術前補助化学療法の意義に関するランダム化比較第II/III相試験(JCOG1310)」は「短径10 mm以上の側方リンパ節腫大を認める」を適格条件としている。しかし、短径10 mm未満のリンパ節腫大については診断規準は確立されておらず、術前化学療法の臨床試験の対象とすることは、過剰治療となる可能性があることから現時点では妥当ではない。

本観察研究では、前向きに術前画像所見を収集することで、術前画像診断によるリンパ節径やその他の臨床病理学的因子を組み合わせ、側方リンパ節転移を正しく予測できるかどうかを検討する。本観察研究により、腫大リンパ節の短径が10 mm未満の場合であっても側方リンパ節転移陽性となる集団を設定することが出来れば、それらの集団もJCOG1310の対象に含めることが出来、JCOG1310の登録ベースの向上と試験結果の一般化可能性の向上が期待できるとともに、JCOG0212の主たる解析結果の判明後に開始する予定のlow risk直腸癌に対する第III相試験の対象集団から、真のhigh risk直腸癌患者を適切に除外することも期待され、併せて、適切な治療開発戦略を通じて下部直腸癌患者の予後の改善につながることを期待される。

また、下部直腸癌の側方リンパ節の転移の有無について術前診断を正確に行うことができれば、リンパ節転移陰性と診断される場合には不要な側方リンパ節郭清を省略し、それに伴う性功能障害や排尿機能障害を回避することが出来る可能性がある。

さらに、欧米の標準手術が側方リンパ節郭清を行わない直腸間膜全切除(TME)のみであるのに対して、本邦ではTMEに側方リンパ節郭清を加えることが標準治療であり、病理学的に側方リンパ節転移の陽陰性を確認できることから、本観察研究は日本でのみ行える研究である。

2.5. 研究デザイン

本観察研究では、前向き観察研究として、側方リンパ節郭清を行う予定の直腸癌患者を登録し、術前画像診断結果・手術所見・病理所見などを収集・解析し、術前画像診断における側方リンパ節転移診断精度の向上を試みる。また、各施設の診断画像を収集し、画像中央判定を行い、術前画像診断の施設間差を把握すると共に施設間のバラツキを小さくすべく術前画像診断の標準化を試みる。

術前画像診断での側方リンパ節径のカットオフ値を定め(例えば短径5 mm以上、短径7 mm以上など)、カットオフ値ごとに、病理診断での側方リンパ節転移に関する偽陽性割合・偽陰性割合・陽性的中度・感度・特異度・陰性的中度を算出する。また、リンパ節短径のみでは側方リンパ節転移陽性の診断精度が低い場合、リンパ節短径に臨床病理学的因子を加えて、同様に病理診断での側方リンパ節転移に関する偽陽性割合・偽陰性割合・陽性的中度・感度・特異度・陰性的中度を算出する。併せて術前画像診断における深達度やCRMなどに関する情報も収集し、同様の検討を行う。さらに各施設の術前画像診断と画像中央判定結果を比較し、解離のある場合には画像中央判定委員(10.7.)らによる診断方法・診断規準を各施設にフィードバックするとともに、標準的な「画像診断規準」の確立を目指す。

2.5.1. エンドポイントの設定根拠

本観察研究ではprimary endpointを術前画像診断の側方リンパ節転移に対する「偽陽性割合」とした。すなわち、術前CTあるいはMRIで側方リンパ節転移ありと診断されたが病理診断で側方リンパ節転移なしとされた割合である。本観察研究は、次期試験「側方リンパ節転移が疑われる下部直腸癌に対する術前補助化学療法の意義に関するランダム化比較第II/III相試験(JCOG1310)」のための予備的研究であり、JCOG1310は側方リンパ節郭清およびオキサリプラチンを含む補助化学療法を行う、患者に対する侵襲の大きい治療の試験である。従って、術前診断において最も重視すべきは、本当はリンパ節転移がないにもかかわらずリンパ節転移ありと判断される偽陽性を少なくすることであり、直腸癌患者が不要な侵襲的な治療を受ける可能

性を低くすることであることから、primary endpoint を偽陽性割合とした。

2.5.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本観察研究の臨床的仮説は、「術前に側方リンパ節転移陽性と診断したが、病理診断で側方リンパ節転移陰性である割合(偽陽性割合)が十分に低い(10%以下)」である。これを満たす規準が見出された場合、その診断規準を用いて側方リンパ節転移の high risk 群を同定することは妥当であると結論する。一方、これを満たす規準が見出せなかった場合には、現在用いている「短径 10 mm 以上」をリンパ節転移陽性(=high risk 直腸癌)と診断することが妥当と結論する。

大腸癌治療の現状として、10%程度のリンパ節転移の可能性のある深部粘膜下層浸潤癌の標準治療が外科切除単独であり、これは大腸癌治療ガイドラインでも推奨されていること、また、JCOG 大腸がんグループ会議における議論でも10%程度の偽陽性割合は許容範囲であるという意見が多数であったことから偽陽性割合の目標を10%以下とした。

2013年11月にJCOG大腸がんグループ参加60施設に対して、2012年10月から2013年9月までの1年間に側方リンパ節郭清を伴う直腸癌手術例に関するアンケート調査を行った(53施設が解答、回収割合88%)(表2.5.2)。手術総数は640例で、そのうち術前化学療法あるいは術前化学放射線療法を行っていない(下表A+C+E+G)のは474例であった。回収割合88%を加味すると、JCOG大腸がんグループで、本観察研究への登録数は年間539例が見込まれる。

表 2.5.2. 大腸がんグループアンケート結果

側方リンパ節郭清を行った症例	病理での側方リンパ節転移		手術方法		術前化学療法あるいは化学放射線療法					
	側方転移あり	149例	→	開腹	107例	→	なし	78例	A	
あり	29例						B			
側方転移なし	491例			→	腹腔鏡ロボット	42例	→	なし	26例	C
								あり	16例	D
側方転移なし	491例	→	開腹	368例	→	なし	299例	E		
						あり	69例	F		
側方転移なし	491例	→	腹腔鏡ロボット	123例	→	なし	71例	G		
						あり	52例	H		
							640例			

2.6. 予想される利益および不利益

本研究は観察研究であり、いずれの検査も日常診療として行われる検査であるため、本観察研究に参加することで生じる特別な危険や不利益はない。また、本観察研究で行われる検査は、日常診療の一環としてすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、患者が本観察研究に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

3. 本観察研究で用いる規準・定義

3.1. 診断方法

3.1.1. 術前画像診断

本観察研究では術前画像診断として造影 CT と造影 MRI 検査の両方を行った患者を対象とする。

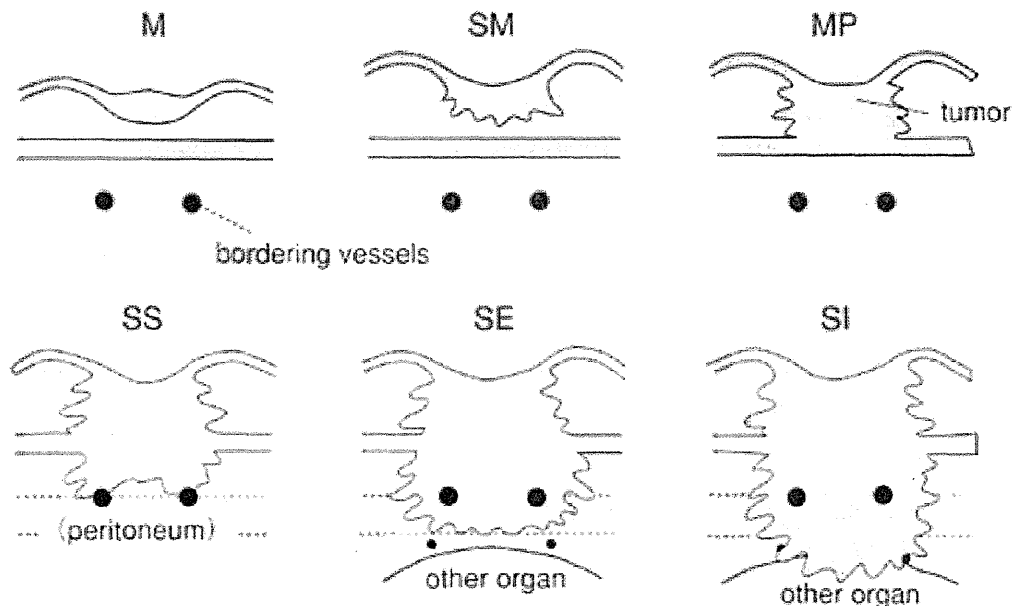
1) CT 診断

造影 CT では Multi-detector CT (MDCT: 4 列以上を推奨) のスライス厚 1 mm あるいは 1.25 mm および 5 mm 厚での診断結果および診断画像を収集・解析する。各施設の診断結果は診断を行ったスライス厚とともに eCRF に入力する。

画像中央判定にはスライス厚 1 mm あるいは 1.25 mm 厚と 5 mm 厚の画像データを提出する。CT のスライス厚によって診断精度に差が生じるか否かの既報はないため、本観察研究において診断精度の差の有無を検討する。

壁深達度および計測可能な腸間膜リンパ節・側方リンパ節の長径と短径を部位別に eCRF に入力する。

造影 CT における壁深達度診断は以下のシェーマを参考とする。すなわち、CT 所見が下図の各深達度のシェーマにもっとも近いものを選んで深達度とする。いずれに近いかの判断に迷う場合は、より深い深達度とする。



南 学, 椎貝真成, 森健作. 癌取扱い規約からみた悪性腫瘍の病期診断と画像診断: 消化器癌 胃. 臨床放射線 50: 1355-1370, 2005

MDCT の multiplanar reconstruction (MPR) 表示で腫瘍と bordering vessels との位置関係から壁深達度を予想した場合、国立がん研究センター中央病院での下部直腸癌における正診率は 88%であった。なお、bordering vessels とは漿膜外層を走行する辺縁動静脈を示している。

2) MRI 診断

MRI 検査は以下の条件で撮影した画像での診断結果および診断画像を収集・解析する。

- ① スライス厚 3 mm あるいは 5 mm (推奨は 3 mm 厚)
- ② 磁場強度 1.5T 以上の MRI 撮影装置
- ③ phased array coil を用いている
- ④ 鎮痙剤・グリセリン浣腸の前処置はなくてもよい(使用していてもよい)
- ⑤ 空気・水・ゲルなど前処置の注腸はなくてもよい(使用していてもよい)
- ⑥ T1 強調、T2 強調、造影 T1 強調像の 3 種類

MRI 検査では壁深達度・計測可能な腸間膜リンパ節・側方リンパ節の長径と短径・CRM(circumferential resection margin)・DME(distance of mesorectal extension)を eCRF に入力する。

MRI 検査における深達度診断は CT 診断に準じる。

MRI 検査における CRM 診断に関しては MERCURY Study における判定規準を用いる⁽³⁰⁾。すなわち、MRI 検査で①腫瘍と直腸固有筋膜の間の距離が 1 mm 以下の場合、②腫瘍と恥骨直腸筋の間の距離が 1 mm 以下の場合、③腫瘍が肛門管に及ぶ場合は内肛門括約筋を超えて浸潤している場合、のいずれかの場合に CRM 陽性と定義する。

MRI 検査における DME(distance of mesorectal extension)は固有筋層最外縁から腫瘍が最も深く浸潤しているところまでの距離とし mm で表記する。

3)PET 診断

本観察研究では PET 検査の有無は問わない。ただし、PET 検査が行われた場合、10 mm 未満の側方リンパ節腫大が有るかつそのリンパ節が PET 検査で陽性であった患者には積極的に側方リンパ節郭清が行われ、PET 検査で陰性であった患者には側方リンパ節郭清が行われない可能性があり、本観察研究の登録患者の背景に影響を及ぼす可能性がある。そこで PET 検査が行われた患者に関しては eCRF に詳細を入力することとする。

3.1.2. 病理診断

大腸癌取扱い規約第 8 版⁽²⁾に則った病理診断方法のほか以下に以下の病理診断方法を推奨する。

1)手術検体の取り扱い

下記の方法のいずれかを研究開始前に施設毎に選択し、研究期間中は原則変更しない。

① 通常法

摘出された検体の腸管は長軸方向に切開し、すべての腸間膜を腸管から外し、直腸間膜内のリンパ節を検索し、病理診断を行う。

② MERCURY 法

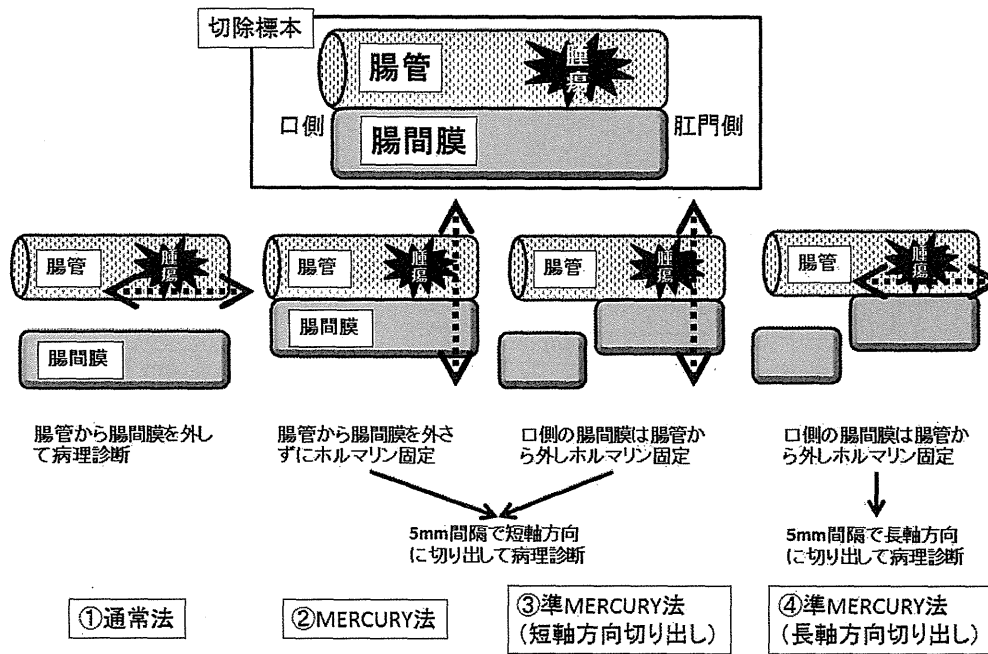
腸管および腸間膜(手術摘出検体をそのまま)をホルマリン固定し、腸管短軸方向に 5 mm 間隔で切り出しを行い、病理診断を行う。

③ 準 MERCURY 法(短軸方向切り出し)

腸管は長軸方向に切開する。切離腸管最口側から腫瘍の口側 3 cm 程度までの腸間膜は通常法と同様に腸管から腸間膜を外しリンパ節を検索する。腫瘍口側 3 cm 程度と腫瘍肛門側の腸間膜はそのまま腸管につけたままホルマリン固定を行う。その後、腸管短軸方向に 5 mm 間隔で切り出しを行い、病理診断を行う。全割が可能な施設では、全割して病理診断を行う。

④ 準 MERCURY 法(長軸方向切り出し)

腸管は長軸方向に切開する。切離腸管最口側から腫瘍の口側 3 cm 程度までの腸間膜は通常法と同様に腸管から腸間膜を外しリンパ節を検索する。腫瘍口側 3 cm 程度と腫瘍肛門側の腸間膜はそのまま腸管につけたままホルマリン固定を行う。その後、腸管長軸方向に 5 mm 間隔で切り出しを行い(全割)、病理診断を行う。



2) CRM 診断

上記4つの方法全てで通常の深達度・リンパ節転移個数・DME診断は可能であるが、CRM診断は「①通常法」では行い得ない。

CRM診断は②MERCURY法、③準MERCURY法(短軸方向切り出し)、④準MERCURY法(長軸方向切り出し)で病理診断が行われたもので判定を行い、手術検体の取扱い方法をeCRFに入力する。

3.2. 疾患の規準・定義

本観察研究での各種分類は、「大腸癌取扱い規約第8版」⁽²⁾に従う。ただし、試験終了後に他試験(主に海外)との比較や統合解析が想定されるため、「UICC TNM 悪性腫瘍の分類 第7版 2009年度版(UICC-TNM 第7版)」に基づくデータも併せて収集する。

3.2.1. 原発巣の臨床病期分類(大腸癌取扱い規約第8版)

壁深達度[T]

- TX: 壁深達度の評価ができない。
- T0: 癌を認めない。
- Tis: 癌が粘膜内(M)にとどまり、粘膜下層(SM)に及んでいない。
- T1: 癌が粘膜下層(SM)までにとどまり、固有筋層(MP)に及んでいない。
 - T1a: 癌が粘膜下層(SM)までにとどまり、浸潤距離が1,000 μm未満である。
 - T1b: 癌が粘膜下層(SM)までにとどまり、浸潤距離が1,000 μm以上であるが固有筋層(MP)に及んでいない。
- T2: 癌が固有筋層(MP)まで浸潤し、これを越えていない。
- T3: 癌が固有筋層を越えて浸潤している。
 - 漿膜を有する部位では、癌が漿膜下層(SS)までにとどまる。
 - 漿膜を有しない部位では、癌が外膜(A)までにとどまる。
- T4a: 癌が漿膜表面に露出している(SE)。
- T4b: 癌が直接他臓器に浸潤している(SI/AI)。

リンパ節転[N]

- NX: リンパ節転移の程度が不明である。
- N0: リンパ節転移を認めない。
- N1: 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下。