

研究課題：進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の確立に関する研究

課題番号：H18-がん臨床-013

主任研究者：大分大学医学部第1外科

北野正剛

1. 本年度の研究成果

本研究は、進行大腸がんに対して低侵襲治療である腹腔鏡下手術の遠隔成績を明らかにし、開腹手術と比較して根治性が保持されうるかを調べ、わが国の進行大腸がんにおける腹腔鏡下手術の標準術式としての妥当性を明確にするための多施設共同ランダム化比較試験である。日本臨床腫瘍グループの臨床試験(JCOG 0404)として行っており、本年度の研究成果を以下に示す。

(1)本臨床試験は2004年10月に登録開始し、2007年12月までの総登録数は約680例に達している。この1年間の登録状況は月平均25症例、年間300例のペースを越えており、順調な進捗状況である。(2)4月および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RCT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の中央判定を施行し、班会議にても施設間の手術手技の供覧を施行。(4)患者説明用ビデオ・DVDを用いた患者説明により、わかりやすい臨床試験の説明によりIC取得率向上につなげた。(5)年3回にわたるIC取得に関するアンケート調査を行い、IC取得率58%という高い取得率と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。(6)本研究成果の内容を4月に開催の日本外科学会学術集会および11月の日本内視鏡外科学会総会にて報告し、学会参加者への啓蒙活動を行った。(7)9月に第1回中間解析を行い、標準治療群(開腹手術)および試験治療群(腹腔鏡下手術)のいずれも安全性に問題は認めなかった。

本臨床研究は、海外のこれまで報告されている大腸がんに対する腹腔鏡下手術の臨床試験の問題点を克服したプロトコールに基づいて順調に症例登録を重ねており、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おり、実施が困難と考えられている手術療法RCTとして、年間300例以上の集積実績を示しており、順調に進捗している。本年度の研究成果については、2008年9月に横浜で開催予定の世界内視鏡外科学会で報告予定である。

2. 前年度までの研究成果

2003年9月に現在用いているプロトコールの骨子となるプロトコールコンセプトを作成し日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の運営委員会にて承認され、JCOG臨床研究としてプロトコール作成を開始した。2004年10月に本臨床試験プロトコール・患者説明用文書およびビデオ・DVD、臨床研究記録用紙(CRF)の作成を完了しJCOG臨床試験審査委員会における承認を取得し、JCOG 0404として臨床試験を開始した。参加24施設は2005年3月までに各施設のIRB承認を得て、症例登録に向けての準備が完了した。前年度までに登録総数は約400例に達しており、手術手技の評価やインフォームドコンセントの現状などの調査も開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

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、低侵襲手術のカテゴリーを確立しこの15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てきているが、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。従って、わが国で、進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の適応に関する妥当性について、その判断となる長期成績に関する臨床試験が必要とされる状況である。本研究によって、進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の遠隔成績を明らかにし、根治性が保持されるか否かを評価し、腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性の同等性が確認されれば、短期成績で良好な腹腔鏡下手術の適応が、早期がんに加え進行大腸がん患者にも拡大され、その利益をもたらすことが可能となる。また本研究成果から明らかにされる術後在院日数の短縮や早期社会復帰は、医療費の適正化、医療経済の面からも社会貢献できると考えられる。本研究は、日本の大腸がん治療の手術術式選択の根拠となりうる質の高い研究と位置づけられており、2008年4月発行の日本内視鏡外科学会ガイドライン作成の指針として引用されている。

4. 倫理面への配慮

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する。

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。

5. 発表論文

- 1) Kitano S, Shiraishi N, Sugihara K, Tanigawa N, the Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg*, 2007; 245(1): 68-72.
- 2) Yasuda K, Inomata M, Shiromizu A, Shiraishi N, Higashi H, Kitano S. Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum*, 2007; 50(9): 1370-1376.
- 3) Kitano S, Kitajima M, Konishi F, Kondo H, Satomi S, Shimizu N, and the Japanese Laparoscopic Surgery Study Group: A multicenter study on laparoscopic surgery for colorectal cancer in Japan. *Surg Endosc*, 2006; 20(9): 1348-1352.
- 4) 猪股雅史, 白石憲男, 北野正剛: 内視鏡外科における基礎研究の進歩. *医学のあゆみ*, 2007; 220(8): 612-616

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
北野正剛	研究の総括	九州大学医学部 昭和51年卒、医学博士、消化器外科	大分大学医学部 外科第1	教授
森谷宜皓	臨床試験の登録と解析	岡山大学医学部 昭和46年卒、医学博士、外科学	国立がんセンター中央病院 大腸外科	特殊病棟部長
小西文雄	臨床試験の登録と解析	東京大学医学部 昭和47年卒、医学博士、消化器外科	自治医科大学附属大宮医療センター 外科	教授
杉原健一	臨床試験の登録と解析	東京大学医学部 昭和49年卒、医学博士、消化器外科	東京医科歯科大学 腫瘍外科	教授
渡邊昌彦	臨床試験の登録と解析	慶應義塾大学医学部 昭和54年卒、医学博士、外科学	北里大学外科 外科	教授
前田耕太郎	臨床試験の登録	慶應義塾大学医学部 昭和54年卒、医学博士、消化器外科	藤田保健衛生大学 消化器外科	教授
正木忠彦	臨床試験の登録	東京大学医学部 昭和56年卒、医学博士、消化器外科	杏林大学第一外科	講師
斎藤典男	臨床試験の登録	千葉大学医学部 昭和51年卒、医学博士、消化器外科	国立がんセンター東病院骨盤外科	手術部長

谷川允彦	臨床試験の登録	京都大学医学部 昭和45年卒、医学博士、消化器外科	大阪医科大学医学部 一般・消化器外科	教授
炭山嘉伸	臨床試験の登録	東邦大学医学部 昭和45年卒、医学博士、消化器外科・感染症	東邦大学 外科学第三講座	教授
門田守人	臨床試験の登録	大阪大学医学部 昭和45年卒、医学博士、消化器外科	大阪大学大学院 病態制御外科	教授
岡島正純	臨床試験の登録	広島大学医学部 昭和56年卒、医学博士、消化管運動生理	広島大学大学院、広島大学附属病院 内視鏡外科	教授
福永正氣	臨床試験の登録	順天堂大学医学部 昭和51年卒、医学博士、消化器外科	順天堂大学浦安病院 外科、消化器外科	准教授
佐藤武郎	臨床試験の登録	北里大学医学部 平成6年卒、外科	北里大学東病院、 消化器外科	助教
伴登宏行	臨床試験の登録	金沢大学医学部 昭和60年卒、医学博士、消化器外科	石川県立中央病院 消化器外科	診療部長
長谷川博俊	臨床試験の登録	慶應義塾大学医学部 昭和62年卒、医学博士	慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科	助教
宗像康博	臨床試験の登録	信州大学医学部 昭和54年卒、医学博士、外科	長野市民病院 外科	科長

石井正之	臨床試験の登録	自治医科大平成2年卒、外科	静岡がんセンター大腸外科	医長
東野正幸	臨床試験の登録	大阪市立大学医学部 昭和47年卒、医学博士、消化器外科	大阪市立総合医療センター 消化器外科	副院長
久保義郎	臨床試験の登録	岡山大学医学部、 昭和58年卒、医学博士、消化器外科	国立病院四国がんセンター	医員
山口高史	臨床試験の登録	京都大学医学部 平成6年卒、消化器外科	京都医療センター 消化器外科	医師
藤井正一	臨床試験の登録	鹿児島大学医学部 昭和63年卒、医学博士、消化器外科	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
村田幸平	臨床試験の登録	大阪大学医学部 昭和61年卒、医学博士、消化器外科	吹田市民病院外科	外科部長