

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：H21-がん臨床一般-017

研究代表者：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、近年、低侵襲治療として急速に普及している腹腔鏡下手術が標準治療法として妥当であるかどうかを明らかにするため、これまでの標準治療である開腹手術とのランダム化比較試験(第 III 相試験)を実施している。日本臨床腫瘍グループの臨床試験(JCOG 0404)として、わが国の内視鏡外科手術の先進的 27 施設による多施設共同研究で行っている。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」の実施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) 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) 本研究成果は第 22 回日本内視鏡外科学会(12 月、東京)での国際シンポジウムで報告した。
- (7) 本年度改訂されたわが国の大腸癌治療ガイドラインに本研究内容が引用されている。

【stage IV 大腸がんに対する第 III 相試験】

- (1) stage IV 大腸がんにおいて、これまで開腹手術が行なわれてきたが、遠隔転移を有する病態での腹腔鏡下手術の有用性に関するデータは国内外ではほとんどない。今年度は、stage IV 大腸がんにおける開腹手術と腹腔鏡下手術の第 III 相試験のプロトコール作成を行った。
- (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) 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。
- (4) 今年度作成したプロトコールに基づき、来年度、多施設共同第 III 相試験を開始予定である。

2. 前年度までの研究成果

2004年10月に本臨床試験プロトコールおよび臨床研究記録用紙(CRF)の作成を完了し、JCOG 0404として多施設共同第III相臨床試験を開始した。参加27施設は各施設のIRB承認を得て、症例登録を開始した。症例登録推進のため、年3回の班会議を開催し、その時点での問題点を議論した。また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合わせて行い本研究の推進に努め、また一般の方への啓蒙として市民公開講座も実施した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

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、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。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の重要な根拠となりえる研究と位置づけられている。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。

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, Inomata M.: Is laparoscopic surgery acceptable for advanced colon cancer? Cancer Science 100(4): 567-571, 2009
- 2) Inomata M, Yasuda K, Shiraishi N, Kitano S.: Clinical evidences of laparoscopic versus open surgery fir colorectal cacner. Jpn J Clin Oncol 38(8): 471-477, 2009
- 3) Konishi F, Kawamura Y, Kitano S, Kimura T, Watanabe M: Laparoscopic colorectal cancer surgery: Japanese experience. Asian J Endosc Surg 2(2): 36-42, 2009
- 4) Kitano S: What technique is suitable for laparoscopic suprapancreatic lymph node dissection? Gastric Cancer 12(2): 67-68, 2009
- 5) 猪股雅史, 北野正剛: がん手術の進歩. 治療 91(10): 2496-2500, 2009.

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 研究計画書作成	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 第一外科	教授
山本 聖一郎	臨床研究の登録 と解析 研究計画書作成	慶應義塾大学 医学部平成3年卒 医学博士 腫瘍外科	国立がんセンター 中央病院第一領域 外来部大腸科	医員
小西 文雄	臨床研究の登録 と解析 研究計画書作成	東京大学医学部 昭和47年卒 医学博士 消化器外科	自治医科大学付属 さいたま医療セン ター消化器外科	教授
杉原 健一	臨床研究の登録 と解析 研究計画書作成	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	臨床研究の登録 と解析 研究計画書作成	慶應義塾大学 医学部昭和54年卒 医学博士 外科学	北里大学医学部 外科	教授
齋藤 典男	臨床試験の登録 と解析 研究計画書作成	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 東病院大腸骨盤外 科	外来部長

齊田 芳久	臨床試験の登録 と解析 研究計画書作成	東邦大学大学院 平成4年卒 医学博士 消化器外科	東邦大学医療セン ター大橋病院第三 外科	准教授
齊藤 修治	臨床試験の登録 と解析 研究計画書作成	大阪市立大学 医学部平成5年卒 医学博士 消化器外科	静岡県立静岡がん センター大腸外科	医長
藤井 正一	臨床試験の登録 と解析 研究計画書作成	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
長谷川 博俊	臨床試験の登録 と解析 研究計画書作成	慶應義塾大学 医学部昭和62年卒 医学博士 一般・消化器外科	慶應義塾大学医学 部外科	専任講師
山口 高史	臨床試験の登録 と 解析	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 大腸・骨盤外科	外科医師
正木 忠彦	臨床研究の登録 と解析	東京大学医学部 昭和56年卒 医学博士 消化器外科	杏林大学医学部 外科	准教授
村田 幸平	臨床試験の登録 と解析	大阪大学医学部 昭和61年卒 医学博士 消化器外科	市立吹田市民病院 外科	主任部長
森 正樹	臨床試験の登録 と解析	九州大学医学部 昭和55年卒 医学博士 消化器外科	大阪大学消化器外 科	教授
岡島 正純	臨床試験の登録 と解析	広島大学医学部 昭和56年卒 医学博士 消化器外科	広島大学大学院、医 歯薬学総合研究科 内視鏡外科学講座 大腸癌の外科治療	教授
宗像 康博	臨床試験の登録 と解析	信州大学医学部 昭和54年卒 医学博士 外科	長野市民病院消化 器外科	副院長

佐藤 武郎	臨床試験の登録と解析	北里大学医学部 平成6年卒 医学博士 外科学・腫瘍学・ 消化器病学	北里大学東病院消化器外科	助教
伴登 宏行	臨床試験の登録と解析	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
安井 昌義	臨床試験の登録と解析	和歌山県立医科大学 平成7年卒 医学博士 消化器外科	国立病院機構大阪医療センター外科	外科医師
久保 義郎	臨床試験の登録と解析	岡山大学医学部 昭和58年卒 医学博士 消化器外科	独立行政法人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	臨床試験の登録と解析	新潟大学医学部 昭和48年卒 医学博士 外科	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	臨床研究の登録と解析	慶應義塾大学医学部 昭和54年卒 医学博士 消化器外科	藤田保健衛生大学医学部下消化管外科学	教授
谷川 允彦	臨床試験の登録と解析	京都大学医学部 昭和45年卒 医学博士 消化器外科	大阪医科大学一般・消化器外科	教授
福永 正氣	臨床試験の登録と解析	順天堂大学医学部 昭和51年卒 医学博士 内視鏡外科	順天堂大学浦安病院外科 消化器外科	教授
八岡 利昌	臨床試験の登録と解析	東北大学大学院医学系研究科 平成12年卒 医学博士 消化器外科学	埼玉県立がんセンター消化器外科	医長