

研究課題名： 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

課題番号： H24-がん臨床一般-005

研究代表者： 大分大学 学長 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、わが国の医療環境の中で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として、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あり、目標登録数 1050 症例という国内外で最大規模の手術療法に関する第 III 相試験である。このプロジェクトは、進行大腸がんの中でも根治可能な「stage II/III 大腸がんに対する根治性に関する第 III 相試験(JCOG 0404)」、および、昨年度より新たに開始した根治不能な「stage IV 大腸がんに対する有用性に関する第 III 相試験(JCOG 1107)」の 2 つのプロジェクトを平行して進めている。その中で今年度は、stage II/III 大腸がんに対する第 III 相試験の短期成績をトップジャーナル (Ann Surg) に掲載し、さらにサブグループ解析にて、日本のオリジナルである D3 リンパ節廓清に伴う大腸切除術（腹腔鏡 vs 開腹手術）の評価を国内外に発表できた点が大きな成果だと考えている。また stage IV 大腸がんに対する第 III 相試験では、その登録が順調に行われている。具体的な研究成果を以下に示す。

【stage II/III 大腸がんに対する第 III 相試験(JCOG 0404)】

- (1) stage II/III 大腸がんに対する腹腔鏡手術の標準術式としての妥当性の評価について、登録目標 1050 例（片群 525 例）に対して総登録数 1057 例に達し、今年度、全参加施設における年 2 回の追跡調査（6 月と 11 月）を行い、登録 1057 例の臨床記録用紙（CRF）の収集とそのレビューを行った。その結果、5 年生存割合 91.4%（95%信頼区間 89.7%-93.9%）、5 年無再発生存割合 79.7%（95%信頼区間 77.2%-82.3%）と高い治療成績を示しており、安全性についても問題は認めないことを確認した。
- (2) 短期成績の解析結果、腹腔鏡手術は、開腹手術と比較し、手術の出血量が少ない、術後の創感染発生が少ない、術後の排ガスが早い、術後在院日数が短い、などのメリットを示した。開腹移行割合は 5.4%であり、海外報告の 10~20%と比較し低値であった。
- (3) 本短期成績の結果は、外科系トップジャーナル Ann Surg に掲載予定である。
- (4) 手術手技の第 III 相試験では特に重要な Quality control の評価のため、登録全症例の手術写真提出による中央判定委員会での解析結果を 12 月開催の日本内視鏡外科学会で公表した。D3 郭清は 99%に実施され、切除標本からも適切な癌切除が行われていた。現在論文投稿中である。

【stage IV 大腸がんに対する第 III 相試験(JCOG 1107)】

- (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手術の第 III 相試験を開始し、現在登録数 30 症例と着実に登録が進捗している。
- (2) インフォームドコンセント取得状況のアンケート調査を行い、その現状と IC 取得できない症例の背景因子の分析を行った。
- (3) 2013 年 2 月、5 月、11 月の 3 回にわたり班会議を開催し、登録症例の CRF から見た問題点と解決策を討議した。
- (4) 日本対がん協会との共催で、2014 年 1 月 18 日、大分市にて本研究成果に関するがん医療従事者研修会を予定している。医師・看護師・臨床工学士など医療従事者全般に対して、大腸癌に対する腹腔鏡下手術の標準手術としての位置づけ、適応、手技、ピットフォールなどを参加型形式のセミナーとして企画している。

2. 前年度までの研究成果

進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の標準手術療法の妥当性評価のため、1000例を超える世界最大規模の手術療法に関する多施設共同第 III 相試験 (JCOG 0404) を計画した。国際的評価基準に基づく臨床試験プロトコルの作成、患者説明文書および DVD の制作、IC 取得アンケート調査の実施、手術の Quality control 確保のための全例の手術写真提出による中央判定委員会の設置など、種々の工夫点を盛り込み、参加 27 施設は各施設の IRB 承認を得て、症例登録を実施した。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、2009 年度に目標の 1050 例に到達した。2006 年 10 月、2011 年 2 月に、研究成果発表会として、日本対がん協会との共催で市民公開講座 (大分市) を開催した。

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、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。本研究は、進行大腸がんに対する腹腔鏡手術と開腹手術の第 III 相試験であり、ステージ II/III に対して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、その遠隔成績および安全性の評価に関してのエビデンスレベルは極めて高く、国内外から注目されている。今年度、この第 III 相試験における短期成績結果を外科系トップジャーナル (Ann Surg) に掲載できた意義は非常に大きい。日本のオリジナルである D3 リンパ節廓清に伴う大腸切除術において、腹腔鏡手術と開腹手術の手術成績を明らかにし、さらに手術写真の中央判定解析にて、手術手技の高い Quality とともに腹腔鏡手術の特徴も明確にすることができた。2014 年秋、いよいよ長期成績が明らかになれば、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と同時に、腹腔鏡手術の長期経過によるイレウス発症率の低下や腹壁癒痕ヘルニアなどの創関連合併症軽減などどの程度メリットがあるのか明らかにされる。本第 III 相試験の手術の Quality に関する報告は、2013 年 12 月日本内視鏡外科学会 (福岡市) で発表し、2014 年 6 月 ASCO (米国癌治療学会; シカゴ市) で報告予定である。また本研究の 2014 年の最終結果は、本邦の大腸がん治療ガイドラインの次回改訂版および現在改訂中の内視鏡外科学会診療ガイドラインに盛り込まれる予定である。また本研究で明らかにされた腹腔鏡手術の術後在院日数の短縮や創感染率の低下は、医療費の削減に直接つながるため、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わが国の厚生労働行政へ大きく貢献しうるものと確信している。

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ている。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: 本研究班および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) T Akagi, M Inomata, S Kitano, et al.: Multicenter study of short- and long-term outcomes of laparoscopic palliative resection for incurable, symptomatic stageIV colorectal cancer in Japan. J Gastrointest Surg, 17(4): 776-783, 2013.
- 2) M Inomata, T Akagi, S Kitano, et al.: Prospective Feasibility Study to Evaluate Neoadjuvant-synchronous S-1 + RT for Locally Advanced Rectal Cancer: A Multicenter Phase II Trial. Jpn J Clin Oncol. 43(3), 321-323, 2013.
- 3) 猪股雅史、北野正剛、他.: 大腸外科におけるエビデンス. 消化器外科, 36 (3) , 299-306, 2013.
- 4) S Yamamoto, M Inomata, H Katayama, et al. Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0404. Ann Surg, in press

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③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、 第Ⅲ相試験の登録と解析	大分大学 (同上)	学長
山本 聖一郎	第Ⅲ相試験の登録と解析、 研究計画書作成	平塚市民病院外科 (同上)	主任医長
堀江 久永	第Ⅲ相試験の登録と解析、 研究計画書作成	自治医科大学附属さいたま医療セン ター一般・消化器外科 (同上)	准教授
杉原 健一	第Ⅲ相試験の登録と解析、 研究計画書作成	東京医科歯科大学腫瘍外科学分野 (同上)	教授
渡邊 昌彦	第Ⅲ相試験の登録と解析、 研究計画書作成	北里大学医学部外科 (同上)	教授
齋藤 典男	第Ⅲ相試験の登録と解析、 研究計画書作成	国立がん研究センター東病院大腸骨 盤外科 (同上)	大腸外科長
斉田 芳久	第Ⅲ相試験の登録と解析、 研究計画書作成	東邦大学医療センター大橋病院外科 (同上)	教授
絹笠 祐介	第Ⅲ相試験の登録と解析、 研究計画書作成	静岡県立静岡がんセンター大腸外科 (同上)	大腸外科部長
大田 貢由	第Ⅲ相試験の登録と解析、 研究計画書作成	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 (同上)	准教授
長谷川 博俊	第Ⅲ相試験の登録と解析	慶應義塾大学外科学教室一般・消化器 外科 (同上)	准教授
山口 高史	臨床試験の登録と解析	京都医療センター大腸・骨盤外科 (同上)	外科医長
正木 忠彦	臨床研究の登録と解析	杏林大学医学部消化器外科学 (同上)	教授
村田 幸平	臨床試験の登録と解析	市立吹田市民病院外科、大腸癌 (同上)	診療局長

宗像 康博	臨床試験の登録と解析	長野市民病院外科・消化器外科 (同上)	副院長、 外科部長
佐藤 武郎	臨床試験の登録と解析	北里大学医学部外科 (北里大学東病院)	講師
伴登 宏行	臨床試験の登録と解析	石川県立中央病院消化器外科 (同上)	診療部長
関本 貢嗣	臨床試験の登録と解析	大阪医療センター外科 (同上)	がんセンター診療部 長、総括外科部長
久保 義郎	臨床試験の登録と解析	四国がんセンター消化器外科 (同上)	消化器外科医長
工藤 進英	臨床試験の登録と解析	昭和大学横浜市北部病院消化器セン ター (同上)	消化器センター長
前田 耕太郎	臨床研究の登録と解析	藤田保健衛生大学医学部下消化管 外科学 (同上)	教授
福永 正氣	臨床試験の登録と解析	順天堂大学浦安病院外科 (同上)	教授
八岡 利昌	臨床試験の登録と解析	埼玉県立がんセンター消化器外科お よび臨床遺伝学 (同上)	副部長
森 正樹	臨床試験の登録	大阪大学消化器外科 (同上)	教授
奥田 準二	臨床試験の登録	大阪医科大学一般・消化器外科 (同上)	准教授
大塚 幸喜	臨床試験の登録	岩手医科大学外科大腸外科 (同上)	講師
山口 茂樹	臨床試験の登録	埼玉医科大学国際医療センター消化 器外科 (同上)	教授
池 秀之	臨床試験の登録	済生会横浜市南部病院消化器外科 (同上)	副院長 外科部長
猪股 雅史	第Ⅲ相試験の研究事務局業務	大分大学医学部消化器・小児外科学 講座 (同上)	准教授