

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

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 施設の多施設共同で行っており、本年度の研究成果を以下に示す。

(1)本臨床試験の登録目標は1050例(片群525例)であり、2008年11月までの総登録数は約950例に達している。この1年間の登録状況は月平均22症例であり、年間250例を維持し、順調な進捗状況である。(2)5月および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55%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)9月に中間解析を行い、標準治療群(開腹手術)および試験治療群(腹腔鏡下手術)の治療成績を明らかにした。3年生存割合95.1%(95%信頼区間90.6%-97.5%)、3年無再発生存割合79.0%(95%信頼区間73.8%-83.2%)と高い治療成績を示しており、両群のいずれも安全性に問題は認めないことを確認した。(7)本研究の今年度成果を第16回ヨーロッパ内視鏡外科学会(6月、ストックホルム)、第11回世界内視鏡外科学会(9月、横浜)にて報告した。

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、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。当初、実施が困難と考えられている1000例規模の手術療法ランダム化比較試験として、これまでに類のない高い集積実績を示している。今年度の成果は、さらに来年開催の米国内視鏡外科学会(SAGES)にて報告予定である。

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・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 0404として第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2~3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。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大規模な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と開腹手術の遠隔成績および安全性を明らかにし、腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性・安全性の同等性が確認されれば、短期成績(低侵襲性・整容性)で良好な腹腔鏡下手術が、進行大腸がん患者にも適応拡大され、その恩恵をもたらすことが可能となる。本研究は、海外でもこれまで例の無い 1000 例を越える進行大腸がんだけを対象としたランダム化第 III 相試験であり、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においてもすでにこれまでの成果が引用されており、今後、わが国の大腸がん診療ガイドライン作成時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) Wei JM, Kitano S, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D1+beta compared with D1+alpha lymph node dissection. Surg Endosc 22(4): 955-960, 2008.
- 2) Kitano S, et al. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. Ann Surg 245(1): 68-72, 2007.
- 3) Yamamoto S, Moriya Y et al: Wound infection after a laparoscopic resection for colorectal cancer. Surg Today 38: 618-622, 2008.
- 4) Nakamura T, Watanabe M et al: Risk Factors for Wound Infection after Surgery for Colorectal Cancer. World J Surg 32:1138-1141, 2008.

- 5) 猪股雅史, 北野正剛、他: 進行結腸癌に対する腹腔鏡下手術－厚生労働省班研究に基づく本邦の現況－. 日本内視鏡外科学会雑誌, 13(1): 47-53, 2008

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
森谷亘皓	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	准教授
齋藤典男	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 東病院大腸骨盤外科	外来部長
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
斉田芳久	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	東邦大学附属大橋病院第三外科	准教授
森 正樹	臨床試験の登録	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	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	臨床教授
工藤進英	臨床試験の登録	新潟大学医学部 昭和45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
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	専任講師
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	副院長
斎藤修治	臨床試験の登録	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	副医長
安井昌義	臨床試験の登録	和歌山県立医科大学 平成7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	外科医師
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	主任部長、外科部長、保健指導部長、地域医療連携部長事務取扱