

「直腸癌内視鏡治療後追加切除適応症例についての アンケート調査」 研究計画書

研究代表者

京都大学 消化管外科 坂井義治

研究事務局

京都大学 消化管外科 肥田侯矢 我如古理規 西崎大輔 住井敦彦

2018年6月8日 version 1.0

2018年6月25日 version 1.1

2018年6月28日 version 1.2

2018年7月10日 version 1.3

目次

1. 研究の目的及び意義	4
2. 研究の方法及び期間	5
2.1. 研究方法	5
2.2. 研究期間	5
3. 研究対象者の選定方針	5
3.1. 選択基準	5
3.2. サンプルサイズ	6
4. 研究の科学的合理性の根拠.....	6
5. データ収集について	6
5.1. 試料・情報	6
5.2. 観察項目	6
5.3. 解析の概要	6
6. 倫理的事項	7
6.1. 遵守すべき諸規則	7
6.2. 倫理審査委員会での審査と承認.....	7
6.3. インフォームド・コンセント.....	7
6.4. 研究内容の公開	7
6.5. 個人情報の保護と患者識別	7
6.6. 研究対象者に生じる負担ならびに予測されるリスク及び利益.....	8
6.7. 研究機関の長への報告	8
6.8. 研究対象者からの相談等への対応.....	8
7. 研究費用及び補償	8
7.1. スポンサー及びCOI（利益相反）	8
7.2. 研究に関する費用	8
8. 研究実施計画書の改訂	8
9. 研究の終了と早期中止	8
9.1. 研究の終了	8
9.2. 研究の早期中止	9
10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法.....	9
11. 研究成果の帰属と結果の公表.....	9

12.	研究組織	9
13.	文献	9

1. 研究の目的及び意義

大腸癌治療ガイドラインでは、内視鏡治療が可能な T1 軽度浸潤癌に対してはまず内視鏡治療を行う。病理診断結果によってリンパ節転移リスクが高い (high risk T1 大腸癌) とされれば、外科的追加切除を追加することになっている[1]。リンパ節転移リスク因子として、垂直断端陽性の場合は単独で外科的切除が望ましいとされている。また、(1)SM 浸潤度 1000 μ m 以上、(2)脈管侵襲陽性、(3)低分化腺癌、印鑑細胞癌、粘液癌、(4)浸潤先進部の簇出 (budding) Grade2/3、のうちの一因子でも認めた場合もリンパ節郭清を伴う腸切除を考慮することとなっている。

T1 大腸癌では中間リンパ節転移も少なくないため D2 郭清が必要とされ、直腸癌手術は TME (total mesorectal excision) または TSME (tumor-specific mesorectal excision) が原則である。適応基準に従い追加手術を行うと、リンパ節転移が陽性となるのは 10%程度であり[1]、over surgery となる症例も少なくない。下部直腸癌では人工肛門が必要となる場合もあり、術後に排便機能・性機能・排尿機能の低下が問題となることもある[2]。結腸癌と直腸癌の追加手術の適応は同じであるが、侵襲の大きさが異なり、直腸癌患者において追加手術を拒否する割合が多いとされ[3]、直腸癌に対する追加手術の適応は結腸癌よりも慎重に検討すべきではないかと考える。

一方で High risk T1 大腸癌に対して追加手術を行った場合の局所再発割合は直腸癌で 0.6%、結腸癌で 0.3%であったのに対し、経過観察のみとした場合には直腸癌で 10.8%、結腸癌で 1.4%であったと報告されており[3]、直腸癌こそ適応通りに追加手術を行うべきであると考えられることもできる。

欧米では直腸癌術後に局所再発の頻度が高かったことから、補助放射線療法の検証が行われてきた。進行直腸癌に対しては補助化学放射線療法後の手術が標準治療である。化学放射線療法が著効する症例もあり、奏効症例に対する臓器温存を目的とした watch&wait の有効性の報告[4]が増えている。進行癌において手術を回避する傾向があり、早期癌においても化学放射線療法と厳重な経過観察による臓器温存の妥当性の検証が行われている[5][6]。

国内でも cT2 を含む追加切除適応の早期直腸癌に対する化学放射線療法の有効性の報告がある[7]。全 57 例の内 T1 症例は 53 例と小規模ではあるが、5 年無病生存割合が 96%、局所再発割合が 2%と、同時期に手術が施行された症例と同等の成績であった。

QOL を維持しながら癌治療としての根治性を保つためには、上記のような化学放射線療法等の代替治療の有効性を検討する必要があるのではないかと考える。大腸癌研究会でも、手術適応の妥当性を評価するための前向きコホート研究や、より効果的な症例の絞り込みを可能とする新たなリスク因子の検索を目的とした研究が行われている。各リスク因子の組み合わせによるリンパ節転移予測とともに、手術以外の治療が許容される症例の絞り込みを行うことも必要であると考えられる。

現状では、high risk T1 直腸癌に対して外科的切除を行った場合の、術後合併症や

長期予後についての情報はある。しかし、high risk T1 直腸癌に対して経過観察や化学放射線療法を行った場合の予後や、各群の治療後の QOL の比較などについての情報は無い。癌治療の個別化と言うと、遺伝子型による分子標的薬の適応に絞り込みや包括的な癌関連遺伝子解析による治療法の開発など、薬剤の有効性について言及されることが多い。しかし腫瘍学的な因子のみではなく、患者の社会的背景や嗜好、社会構造も含めた多面的な因子から検討する必要があるのではないかと考える。各治療方法により期待できる根治性や予後などのメリットと、それに伴う合併症等のリスクや術後の QOL への影響、他の治療方法と比べた場合の根治性や予後の点でのデメリットを提示することが必要である。

早期直腸癌の再発割合は高くなく、経過観察後の局所再発の確認の中央値は 3 年程度と報告されており、各治療の有効性を検証するには単施設では症例数が十分ではない。そこで、各施設で行われている治療状況や症例数を把握するためにアンケート調査を行い、High risk T1 直腸癌に対して経過観察か化学放射線療法を行った後で再発した症例についての情報を収集し、それらの特徴を記述する。

これらの結果をもとに各治療法の成績を比較する後ろ向き観察研究を計画する。

2. 研究の方法及び期間

2.1. 研究方法

第 90 回大腸癌研究会ホームページに掲示し、各施設の担当者に WEB 記入してもらう形式のアンケート調査である。アンケート内容は各施設における早期直腸癌症例の治療の内訳と治療方針に関する質問、および経過観察あるいは化学放射線療法での再発症例について匿名化されたデータのみとする。

2.2. 研究期間

倫理委員会承認後から 2019 年 12 月 31 日までとする。

倫理委員会承認後にアンケート調査を開始し、2018 年 12 月末日までにアンケートの集積を完了し、第 90 回大腸癌研究会（2019 年 1 月 25 日）において集積結果を報告する。解析結果は 2019 年 12 月末日までを目標に論文化を予定する。

3. 研究対象者の選定方針

3.1. 選択基準

アンケート対象施設：大腸癌研究会参加施設のうちで、アンケート調査趣旨に賛同して頂ける施設。

2008～2017 年の 10 年間に、内視鏡治療後に追加切除適応 T1 直腸癌と診断し、化学放射線療法、もしくは経過観察を施行した症例の内、再発した症例についての調査を行う。

3.2. サンプルサイズ

第 81 回大腸癌研究会で早期大腸癌に対する初期治療に関するアンケート調査が行われており、61 施設からの回答を得ている。他のアンケート調査の回答数を考慮すると 20~40 施設からの回答を得られるのではないかと考える。

大腸癌治療ガイドラインの資料で治癒切除後の Stage1 大腸癌の再発割合は 3.7%とされている。国内での早期直腸癌に対する化学放射線療法後の再発割合は 2%であった。化学放射線療法または経過観察後の再発割合に関する報告はないが、2~4%程度と推測される。ガイドライン外の治療であり、適格となるのは各施設で 0~数例程度と予想される。合計で 100 例前後の症例の集積を見込んでいる。

4. 研究の科学的合理性の根拠

大腸癌ガイドラインでリンパ節転移リスク因子が陽性であったとしても、個々の症例の身体的・社会的背景、患者自身の意思等を十分に考慮した上で追加切除の適応を決定することが重要とされている。意思決定に際しては、術後合併症発生や機能障害による QOL の低下に関しても十分な情報を提供した上で、治療方法を提示する必要があると考える。

再発リスク因子の検討には内視鏡治療後追加切除適応 T1 直腸癌のうちでガイドライン通りに手術を行った群との比較が必要である。本研究は観察研究ではなくアンケート調査であり、簡易に調査できるよう再発症例のみのデータを収集しその特徴を記述する。

5. データ収集について

5.1. 試料・情報

本研究は新たに研究対象者から試料等を直接取得せず介入を伴わない、既存の試料・情報を用いるアンケート調査である。

5.2. 観察項目

内視鏡治療日、内視鏡治療時年齢、性別、ECOG-PS、腫瘍部位、陽性であった high risk 因子、内視鏡治療時の CEA、内視鏡治療前の腫瘍の大きさ、内視鏡治療後の治療方針、再発形式、内視鏡治療から再発までの期間、再発に対する治療、追加切除をした場合の根治性。

5.3. 解析の概要

各施設の内視鏡治療後追加切除適応直腸癌に対する治療状況を記述する。

内視鏡治療後追加切除適応直腸癌に対して化学放射線療法または経過観察を行った症例のうちで再発をきたした症例の臨床的特徴を記述する。

6. 倫理的事項

6.1. 遵守すべき諸規則

本研究では、すべての研究者はヘルシンキ宣言及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）」を遵守し、研究対象者の個人情報保護に努め、化学的かつ倫理的な研究を遂行する。

6.2. 倫理審査委員会での審査と承認

大腸癌研究会と主研究機関である京都大学附属病院の倫理審査委員会で承認を得る。

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 5 章「インフォームド・コンセント等」第 12 1 (3) ア (ア)「他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合のインフォームドコンセント」、「匿名化されているもの（特定の個人を識別することができないものに限る。）であること。」、に該当すると考えられる。

特定の個人を識別できない情報を提供することから、情報提供を行う施設の長が当該既存試料・情報の提供について把握できるような体制が整っていれば、施設内の倫理委員会等での審査及びオプトアウト等の手続きを経る必要はないが、各施設での方針にしたがってもらおう。各施設で「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」を提出してもらおう。

6.3. インフォームド・コンセント

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 5 章「インフォームド・コンセント等」第 12 1 (2) イ (ウ)「自らの研究機関において保有している既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合」及び第 12 1 (4)「(3)の手続に基づく既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする場合」に該当すると考えられ、研究対象者から口頭や文書によるインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。情報提供施設においては第 12 1 (3) ア (ウ)に従って、機関の長の許可を受け、提供元より「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」を確認・記録する。倫理審査については各施設の方針に従ってもらおう。

研究計画書を変更した際には、ホームページ上での公開文書を更新し、新しい情報を得られるようにする。もともと研究対象者に対して侵襲のない研究であり、新たな侵襲が加わったり、研究対象者に危害が及ぶ可能性はない。

6.4. 研究内容の公開

本研究は介入を伴わない後ろ向き観察研究であるため、公開データベースには登録しない。結果は第 90 回大腸癌研究会及び論文にて公表する。

6.5. 個人情報の保護と患者識別

情報提出症例に関しては各施設で、個人を識別できないように完全に匿名化をしてもらう。研究事務局で利用する患者識別情報は登録番号のみとするため、特定の個人

の識別はできない。

個人情報の利用は各施設の研究担当者に限られ、各研究担当者は職務上知り得た個人情報、在職中及び退職後に渡って正当な理由なく漏洩してはならない。

6.6. 研究対象者に生じる負担ならびに予測されるリスク及び利益

既存試料のみを用いるアンケート調査であり、研究対象者に負担ならびにリスク及び利益は発生しない。

6.7. 研究機関の長への報告

大腸癌研究会倫理委員会を通じて大腸癌研究会会長に1年に1回、研究実施状況を報告するとともに、研究代表者施設の長に1年に1回以上、研究実施状況を報告する。研究を終了又は中止した時は、終了・中止を大腸癌研究会倫理委員会および研究代表者施設の長に報告する。

6.8. 研究対象者からの相談等への対応

京都大学消化管外科医局

(TEL 075-366-7595、FAX 075-366-7492)

京都大学医学部附属病院 相談支援センター

(Tel)075-751-4748 (E-mail)ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

7. 研究費用及び補償

7.1. スポンサー及びCOI（利益相反）

本研究の資金は第90回大腸癌研究会の運営費の一部で賄う。必要に応じて京都大学消化管外科講座の研究費を用いる。本研究は、特定の企業からの資金提供は受けず、利益の衝突は発生しない。

7.2. 研究に関する費用

研究に関する経費は、倫理審査に要する費用、アンケート調査における通信費、データ収集、公表準備、論文作成にかかる諸費用となる。

8. 研究実施計画書の改訂

研究実施計画書の改訂が必要な際には、改訂内容とその理由を研究代表者施設および大腸癌研究会の倫理審査委員会に申請し、承認を得る。

9. 研究の終了と早期中止

9.1. 研究の終了

本研究はデータの収集、結果の公表を以て終了とする。

9.2. 研究の早期中止

予期せぬ理由などによる本研究の早期中止は、研究施設における協議の上、倫理審査委員会に報告を行い決定する。

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

本調査において収集したアンケート結果及び解析データは、京都大学消化管外科学講座にて研究終了（解析の終了または結果公表のいずれか遅い方）から10年間保管する。

本研究で取得した試料・情報は将来の研究で用いる可能性がある。その場合には、本研究のデータを二次利用することの有益性を検討した上で、あらためて大腸癌研究会の倫理審査委員会の承認を受け利用する。

11. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究の研究成果は「大腸癌研究会」に帰属する。

12. 研究組織

主任研究者：坂井 義治 京都大学 消化管外科
分担研究者：肥田 侯矢 京都大学 消化管外科
我如古 理規 京都大学 消化管外科
西崎 大輔 京都大学 消化管外科
住井 敦彦 京都大学 消化管外科

大腸癌研究会参加施設：

(http://www.jsccr.jp/about_jsccr/participation_facilities.html)
を対象にアンケートを実施する。

13. 文献

1. 大腸癌治療ガイドライン 2016年版（大腸癌研究会編）,金原出版,
2. Carlo A, et al: Urinary and Sexual Disorders After Laparoscopic TME for Rectal Cancer in Males. J Gastrointest Surg. 2011;15:637-643.
3. Ikematsu, et al: Long-term Outcomes After Resection for Submucosal Invasive Colorectal Cancers. GASTROENTEROLOGY. 2013;144:551-559.
4. Habr-Gama A, et al: Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. Ann Surg, 2004;240:711-717.
5. Rombouts AJM, et al: Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal microsurgery following (chemo) Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early Rectal Cancer (STAR-TREC study)?: protocol for a

multicenter, randomized feasibility study. *BMJ Open*, 2017;e019474.

6. Borstlap et al: A multi-centred randomized trial of radical surgery versus adjuvant chemoradiotherapy after local excision for early rectal cancer. *BMC Cancer*, 2016;16:513.
7. Sasaki T, et al: Postoperative chemoradiotherapy After Local Resection for High-Risk T1 to T2 Low Rectal Cancer: Results of a single-Arm, Multi-Institutional Phase II Clinical Trial. *DCR*, 201