

2013年7月4日

大腸癌研究会プロジェクト研究

『低位前方切除術における一時的人工肛門造設に関する多施設共同前向き観察研究』

研究代表者 国立がん研究センター東病院 大腸外科 齋藤 典男
研究事務局 静岡県立静岡がんセンター 大腸外科 塩見 明生

1. 目的

腫瘍下縁が肛門縁から10cm以内に存在する直腸癌患者に対する低位前方切除術（LAR）において、規定された統一の評価基準に基づく前向き調査を行い、縫合不全発症とDiverting stoma（DS）造設有無の関連を検討すること。

2. 適格基準

- 1) 腫瘍下縁が肛門縁から10cm以内に存在する原発性直腸癌患者で待機手術例。
- 2) 器械吻合再建を伴う低位前方切除術を施行した症例。
- 3) 直腸原発腫瘍の生検にて、組織学的に直腸腺癌が証明されている。
- 4) 他のがん種に対する治療も含めて、直腸切除術（ただし局所切除を除く）の既往がない。
- 5) 登録時の年齢が20歳以上である。
- 6) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

(注)

- (i) Diverting Stoma造設の有無を問わない
- (ii) 術前補助療法の有無を問わない
- (iii) 開腹手術／腹腔鏡手術を問わない
- (iv) 臨床病期を問わない
- (v) 手術根治度を問わない
- (vi) Performance Status (ECOG)、併存疾患の有無は問わない
- (vii) 観察研究であるため、他の臨床試験に登録する症例も許容

3. エンドポイント

Primary endpoint

Diverting stoma造設と縫合不全発症の関連の解析

Secondary endpoint

その他の縫合不全危険因子の解析

注) Endpointの主たる解析にはSymptomatic leakageを対象とする。

4. 結果報告

4. 1. 症例登録

2010年8月1日登録開始～2012年12月31日登録終了（登録期間2年5ヶ月）

登録可能施設 40施設、登録数 1014例

LAR以外の術式（ハルトマン・APR・ISR）への変更は78例（7.7%）存在した。

よって、解析対象であるLARは 936例 であった。

4. 2. 手術関連死亡

術後30日以内の死亡 4例（0.4%）であり、内2例は縫合不全が原因であった。

これは諸家の直腸癌手術におけるMortalityの報告と比べ、良好な成績であった。

4. 3. 人工肛門造設状況

解析対象であるLAR症例 936例の内、394例（42.1%）にDS造設が行われた。

DS造設と関連する因子は、

『性別、腫瘍径、腫瘍位置、壁深達度、リンパ節転移、術前（化学）放射線療法、手術時間、出血量、下腸間膜動脈根部切離、側方リンパ節郭清、開腹手術、DSTリング不完全、リークテスト陽性、吻合部低位』

過去に縫合不全危険因子と報告された因子を有する患者に、より多くDS造設されている現状であった。

4. 4. 縫合不全発生状況

本研究では、縫合不全を下記のGradingを用いて評価した（「3.1.2. 縫合不全の定義とそのGrade分類」）

Grade A: Radiological Leakage

Grade B: Symptomatic Leakage without re-laparotomy

Grade C: Symptomatic Leakage requiring re-laparotomy

Grade B+C（Symptomatic leakage）は121例（12.9%）に発生した。

Grade A+B+C（All anastomotic leakage）は149例（15.9%）に発生した。

| | Grade A | Grade B | Grade C |
|--------------------|--------------|---------------|--------------|
| Without DS (n=542) | 1 (0.1%) | 29 (5.4%) | 40 (7.4%) |
| With DS (n=394) | 27 (6.9%) | 48 (12.2%) | 4 (1.0%) |

4. 5. Diverting stoma造設と縫合不全発症の関連の解析 (Primary endpoint)

| | Without DS n=542 | With DS n=394 | p value |
|---------------------|---------------------|------------------|---------|
| Anastomotic leakage | | | |
| Grade B+C | 69 (12.7%) | 52 (13.2%) | 0.84 |
| Grade C | 40 (7.4%) | 4.0 (1.0%) | <0.001 |

Symptomatic Leakage (Grade B+C) と DS造設の関連は認めなかった。

一方、サブグループ解析として、緊急手術介入を要する縫合不全 (Grade C) に関しては DS造設群で有意に低率であった。

4. 6. 縫合不全の危険因子について (Secondary endpoint)

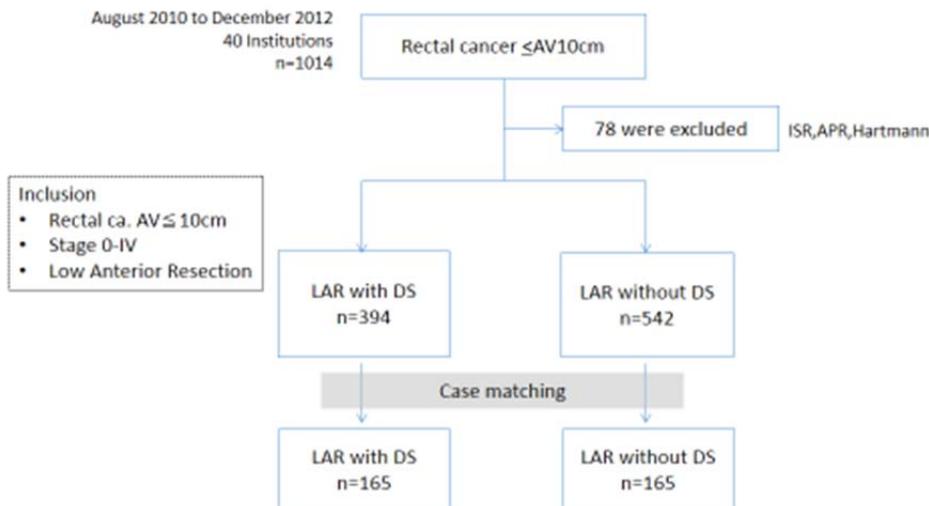
| Factor | p-value | Odds ratio (95% CI) |
|------------------------------|---------|---------------------|
| Male | <0.001 | 3.2 (1.8-5.7) |
| Tumor size | <0.001 | 1.2 (1.1-1.4) |
| Tumor invasion (cT3-T4) | 0.12 | 0.6 (0.4-1.1) |
| Node positive | 0.13 | 1.5 (0.9-2.5) |
| Operating time | 0.31 | 1.0 (0.9-1.0) |
| Intraoperative bleeding | 0.11 | 1.0 (1.0-1.0) |
| High ligation | 0.07 | 1.5 (0.9-2.2) |
| LLND | 0.97 | 1.1 (0.6-1.6) |
| Simultaneous resection | 0.16 | 1.6 (0.8-3.2) |
| Number of firing (3 or more) | 0.13 | 1.9 (0.8-4.8) |

Grade B+C の縫合不全の独立危険因子は、「男性」と「腫瘍径」であった。

4. 7. Propensity Score Matched case study

DS造設に関しては、4. 3. で述べたごとく、両群間で患者背景におおきな差があるため、Propensity score matched case-control studyを行い、両群間の患者背景をmatchさせたいうえで、DS造設と縫合不全の関連を検討した。

Flow chart of the matched case-control study



| | Before Matching | | | After Matching | | |
|---------------------|---------------------|------------------|---------|---------------------|------------------|---------|
| | Without DS n=542 | With DS n=394 | p value | Without DS n=165 | With DS n=165 | p value |
| Anastomotic leakage | | | | | | |
| Grade B+C | 69 (12.7%) | 52 (13.2%) | 0.84 | 26 (15.8%) | 18 (10.9%) | 0.26 |
| Grade C | 40 (7.4%) | 4.0 (1.0%) | <0.001 | 15 (9.1%) | 1 (0.6%) | <0.001 |

Matchingの結果、GradeごとのDiverting stoma造設と縫合不全発症の関連は、同様の結果であった。

4. 8. 結語

直腸癌に対する低位前方切除術において、Diverting Stoma造設は再手術を要する重度の縫合不全発症を有意に減少する役割において有用である。

本研究の結論として、上記内容が了承された。

5. 今後の活動について

5. 1. サブグループ解析

「DS造設群、非造設群それぞれの縫合不全危険因子解析」の依頼があった。結果は次回大腸癌研究会プロジェクト委員会で報告することとなった。

5. 2. 論文化に関して

主解析の結果の論文化を研究事務局が進めていくことが承認された。

サブグループ解析の論文化は、登録数の多い施設から順に、施設研究責任者または施設コーディネータに研究代表者から適宜依頼する予定である。

5. 3. 学会発表に関して

学会発表に関しては、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究代表者または施設コーディネータの中から、持ち回りで発表を行うこととする。研究代表者から適宜依頼する予定である。