

「研究課題名：本邦における子宮体癌に対する低侵襲手術(MIS)の実態調査」

「研究課題名： Survey on minimally invasive surgery for endometrial cancer in Japan」

研究実施計画書

研究責任者：東海大学医学部専門診療学系産婦人科学
准教授 吉田浩

連絡先/0463-93-1121 内線/2381

E-mail/ h-yoshida@tsc.u-tokai.ac.jp

作成日 2021 年 3 月 11 日 第 1.3 版

(日本産婦人科学会 2021 年 3 月 11 日提出 第 1.1 版)

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」

および本研究実施計画書を遵守して実施する

1. 研究課題名

本邦における子宮体癌に対する低侵襲手術（MIS）の実態調査

2. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）

東海大学医学部専門診療学系産婦人科学 教授 三上 幹男
東海大学医学部専門診療学系産婦人科学 准教授 吉田 浩
東海大学医学部専門診療学系産婦人科学 助教 町田 弘子
南カリフォルニア大学婦人科腫瘍学 Assistant professor 松尾高司

研究代表者

東海大学医学部専門診療学系産婦人科学 准教授 吉田 浩

研究事務局

東海大学医学部専門診療学系産婦人科学 教授 三上 幹男
東海大学医学部専門診療学系産婦人科学 准教授 吉田 浩

（連絡先）

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143
東海大学医学部専門診療学系産婦人科学
TEL:0463-93-1121（内線）2381 FAX:0463-91-4343

研究参加施設

なし

【当院における実施体制】

研究責任者

東海大学医学部専門診療学系産婦人科学 准教授 吉田 浩

研究分担者

東海大学医学部専門診療学系産婦人科学 教授 三上 幹男
東海大学医学部専門診療学系産婦人科学 助教 町田 弘子

3. 研究の目的及び意義

子宮体癌は増加傾向にある癌であり、本邦では年間2万人の罹患が報告されている。子宮体癌の主治療は外科的切除であり、欧米を中心に低侵襲手術（MIS）具体的には腹腔鏡下手術・ロボット支援下手術による治療が浸透している。本邦では2008年より腹腔鏡下手術が先進医療として開始され、2014年4月より再発低リスクの子宮体癌に対する

腹腔鏡手術が、2018年4月よりロボット支援下手術が保険適応となった。さらに、本年4月より傍大動脈リンパ節郭清を含めた腹腔鏡下手術が保険適応となり、今後さらに子宮体癌に対する腹腔鏡手術・ロボット支援下手術（minimally invasive surgery 以下MIS）が増加していくと予想される。

しかしながら、現在の本邦における子宮体癌に対するMISの実態については把握できていないのが現状である。子宮頸癌においては同様に欧米を中心にMISが標準治療として普及したが、近年の大規模なランダム化比較試験の報告では、子宮頸癌に対する腹腔鏡手術・ロボット支援下手術が開腹手術に比較し再発率、生存率、共に劣ることが示され、その原因として、腫瘍細胞の飛散を予防した手技が確立されておらず、それらを考慮されていない施行例が混在していた可能性や、技術の未熟性に起因する切除範囲の不適合性などが指摘されており、本邦に於いてはJGOJ臨床試験（JGOG1081S）あるいは諸外国の研究グループによる再検定が進んでいる。すなわち、子宮頸癌に対しMISを導入した場合にどのような場合に開腹術に比較して予後不良な結果をもたらすかが不明確であったと考えられ、リアルワールドに還元された場合、これらの不利益な結果はより顕著に現れる可能性がある。

一方、子宮体癌におけるMISの腫瘍学的予後に関しては、LAP study（文献1）、LACE study（文献2）などによる開腹術との大規模なランダム化比較試験により早期子宮体癌に対するMISの非劣性が示されている。これらのエビデンスをもとに本邦でも早期子宮体癌に対するMISが導入されたが、果たしてその実態は明らかでない。

臨床試験を中心に十分なエビデンスのある医療技術ではあるが、本邦における保険診療との制約、施設の診療体制、施行者の技術的な面での差異などにより、国内全体におけるリアルワールドにおいて期待する結果が得られているかは明らかでない。近年、多くの施設が子宮体癌に対する腹腔鏡手術あるいはロボット支援下手術の成績を報告している。これらの報告では良好な成績を報告する施設がある一方、再発低リスク症例における腹腔鏡手術後に予想外の再発症例、up stage、組織型のup gradeが発生している施設からの報告も散見される（図1 文献3-9）。また、腹腔鏡手術後の再発症例には非典型的な形式を疑うとする報告もある。

図1. 本邦における子宮体癌低リスクに行われた腹腔鏡手術の予後報告例

報告 (学会 報告含 む)	対象	術式	再発 (再発率)	再発詳細	up grade	up stage
1	術前IA G1-2とした11例	TLH BSOのみ	2例 (18%)	IB G2:肺転移, IB G2: 閉鎖リンパ節再発	N/A	33%
2	術前IA G1-2とした50例	PLN 30%に施行	4例 (8%)	2例が未分化癌, 2例が類内膜癌G1-2, 腔断端再発2例	4%	20%
3	保険内で行った88例, 100例の開腹術と比較			3yPFS 開腹95.8% 腹腔鏡90.7%		
4	保険内で行った43例	TLH BSOのみ	3例 (7.0%)	観察期間中央値23ヶ月 PFS 94%		
5	術前IA G1-2とした36例	PLA 10%	2例 (6%)	再発症例はいずれもIA期, 1例は播種再発		12%
6	術前IA G1-2とした12例	全例でPLA	1例 (8%)	腹膜播種再発	4例(33%)でG3にup grade	
7	術前IA G1-2とした81例		5例 (6%)	1例ポート再発, 3例が腹腔内播種再発		

これらを比較的報告数の多い施設の報告 (図2 文献10-12) と比較すると再発率で3-7倍、組織型のup grade率は2-5倍、up stage率は2倍以上と推定された。

図2. 本邦における低リスクに行われた腹腔鏡手術の予後報告 (件数の多い施設)

報告	対象	術式	再発 (再発率)	再発詳細	up grade	up stage
8	低リスク症例401例含む454例		6例 (1.2%)	3例は腹膜播種		
9	術前IA G1-2とした47例		1例 (2.1%)	肺転移		12.8%
10	術前IA G1-2とした104例	全例でカフ形成 42.3%にPLA	0例 (0%)		6%	13%

報告8: 全国的な癌治療ハイボリュームセンター
 報告9: 腹腔鏡ハイボリュームセンター
 報告10: 癌症例が比較的多い腹腔鏡ハイボリュームセンター

以上により、本邦における子宮体癌に対するMISはリアルワールドにおいては予後に変化をもたらしている可能性がある。本研究では別途の計画書と併せ、本邦における子宮体癌に対するMIS治療の実態 (これまでの実施数、手術適応、手術術式、腫瘍学的予後、どのような施設で実施されているのかなど) を後方視的に解析し本邦の現状を把握することにより、問題点を明らかにし、今後の子宮体癌に対するMISのより適切で安全な普及を図ることを目的とする。

4. 研究の科学的合理性の根拠

子宮体癌に対するMISは本邦で急激に広まりつつあるが、実施数、実施施設、手術適応、手術術式、腫瘍学的予後に及ぼす影響については全く不明である。そのために後方視的実態調査を計画した。

5. 研究の方法

本研究では本邦のリアルワールドにおける子宮体癌に対する MIS 治療の実態と予後への影響を明らかにすることが目的であるため、日本産婦人科学会腫瘍登録データベースを利用する。腫瘍登録データベースを用いる理由は 1) 本邦における婦人科悪性腫瘍を治療する施設の大多数 (2020 年現在, 469 施設) がデータ登録に参加しているため、リアルワールドの治療状況を反映していること、2) 子宮体癌の年間症例数は上記のように多数であるため、個々の施設から網羅的にデータを集積することが困難であるからである。

研究の方法の骨子を以下に記す。研究は A 及び B に区分した計画書とした。研究 A (別途の研究計画書; 本邦における子宮体癌に対する低侵襲手術 (MIS) の実態調査—日本産科婦人科学会腫瘍登録データからの分析): 日本産科婦人科学会腫瘍登録データベースからのデータを用い解析する。研究 A では再発状況に関する情報、手術手技に関する情報がないため、さらに一連の研究として本研究 B (本計画書; 本邦における子宮体癌に対する低侵襲手術 (MIS) の実態調査) を施行する。研究 B ではデータベースで不足している個々の症例の情報 (再発状況、手術手技、術後補助療法の情報などについての情報提供の協力の有無と施設属性情報 (腫瘍専門医や内視鏡技術認定医の有無など) をアンケート形式で回答を得る。アンケートはデータベースから特定した子宮体癌に対する MIS 施行施設を含む日本産科婦人科学会腫瘍登録事業の全施設に対して行う。さらに、協力承諾施設から症例情報を集積しデータベースからのデータと統合することにより、再発率 (無病生存率)、施設属性などによる差異を検討する (別途計画書; 本邦における子宮体癌に対する低侵襲手術 (MIS) の実態調査参照)。なお、子宮体癌症例数は年間 1 万例に及び、必要な全ての症例データを各協力施設から集積することは、各施設の膨大な負担となる。データの集積性、正確性の観点から、解析に必要な不足しているデータのみを各施設から新たに供与を受け、データベースのデータと統合することで、これらの問題を回避し、より多くの症例を対象とした研究とする。

以下、別途の研究 A の計画書に記載した研究方法を転記する。具体的には 2015 年以降、2019 年登録までの日本産科婦人科学会腫瘍登録データベースをより抽出するデータは、年齢、手術施行の有無、FIGO 及び TNM 分類、リンパ節郭清と転移の有無、腹腔内洗浄細胞診、筋層浸潤の有無、系統的治療法、開腹術、腹腔鏡手術、ロボット支援下手術の別、生存状況などである。これによりそれぞれの基礎的な累計、年次推移と傾向を把握し、さらに MIS 並びに開腹術におけるリンパ節郭清状況、病期分類、TNM 分類、筋層浸潤の情報、組織型及び異型度から up grade, up stage の頻度を推計し、MIS 治療の適用状況を解析する。さらに子宮体癌に対する腹腔鏡下あるいはロボット支援下子宮体癌手術を施行している施設を特定する。

本研究 B においては、日本産科婦人科学会腫瘍登録事業の全施設に対し、施設アンケート調査を送付し実施した上で、協力の承諾が得られた施設から症例集積を行う。調査内容（施設アンケート・症例集積）は以下の通りである。

症例集積は施設によっては非常に多数の症例になるため、データ集積の負担と正確性を保つために、新たに各施設から供与されるデータは別途の研究 A で入手した腫瘍登録データベースで不足しているものだけに限り、入手した不足データをそれに統合し再発リスク分類、再発率、再発様式、またそれらの施設属性、手術手技による差異について検討する。

施設アンケート調査項目（資料 1）

- (1) 協力の是非
- (2) 腫瘍専門医の有無、内視鏡技術認定医の有無
- (3) 腹腔鏡下子宮全摘術の数 など

症例集積での調査項目（資料 2）参照

- (1) 術式の詳細：卵管の閉鎖処置の有無、子宮マニピュレーターの使用の有無、膣切開の方法など
- (2) 術前診断（組織病理・Clinical stage）など
- (3) 術後補助療法の有無など
- (4) 病理結果（脈管侵襲の有無）
- (5) 再発の有無・再発日・再発場所（局所・遠隔・実際の場所）など

6. 臨床研究実施期間と研究対象者の選定方針・目標症例数

臨床研究実施期間：承認日 から 2022 年 3 月 31 日

予定研究対象者数：3,600 例（2015 年 1 月より 2017 年 12 月の間に子宮体癌に対するに
腹腔鏡手術・ロボット支援下手術を施行した症例）

【設定根拠】

2015-2017 年の日本産科婦人科学会患者年報によると、IA 期の子宮体癌は 17,161 例と報告されている。同年報によると 2015 年に子宮体癌症例で腹腔鏡下手術が施行されたものは 1866 例、2016 年不明、2017 年では 2584 例であった。日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会悪性腫瘍オンライン登録 (<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-go/new5.html>) よって、設定の研究期間（3 年間）の腹腔鏡下手術症例は 6,000 件に及ぶと推定される。このうち 60% の症例についての情報収集が得られるものとして算出した。

7. 統計学的事項

本調査研究の主目的は、本邦における子宮体癌に対するに腹腔鏡手術・ロボット支援下手術の実態を明らかにし、今後の子宮体癌に対するに腹腔鏡手術・ロボット支援下手術に関して、施行施設、手術適応基準、手術術式、腫瘍学的予後などについて検討し、今後のさらなる普及の指針の一助とすることである。したがって、集積したデータについて Chi-square test、Student's T test、Mann-Whitney U test、Spearman's correlation coefficients、binary logistic regression などにて検定を行い、予後の検討には Kaplan-Meier method、log-rank test を単解析に、Cox hazard model を多変量解析に用いる。

8. インフォームド・コンセントを受ける手続き等

1) 被験者の同意取得の方法

研究責任者は、所属機関外の者から既存資料等の提供を受けて研究を実施しようとするときは、提供を受ける資料の内容及び提供を受ける必要性を研究計画書に記載して倫理審査委員会の承認を得て、研究を行う機関の長の許可を受けなければならない。本研究により登録されたデータベースはすでに匿名化されている情報(特定の個人を識別することができないもの)であるため、資料を所属機関外の者に提供することができる。なお、既存資料等の提供については各施設の規定に準ずる。また本研究は匿名化された「既存資料のみを用いる観察研究」に相当し、研究対象者からの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。匿名化されている情報(特定の個人を識別することができないもの)の提供を受けることから、提供先施設においては、「情報の提供に関する記録」を作成し提出することが必要である。

また、過去の受診患者が対象であり、対象者個人から同意を得ることが困難であるため、ポスターの公示により研究を実施していること・内容・方法などに関する情報を広報する。ポスターは東海大学医学部臨床研究審査委員会 HP への掲載および産婦人科外来に掲示する。

2) プライバシーの保護

本試験を実施するにあたっては、匿名化されている情報(特定の個人を識別することができないもの)なので被験者のプライバシーを保護されると考えられる。患者の登録情報は対応表にて管理し、その対応表は登録施設外には出さない。

9. 個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法を含む。)

本研究におけるデータ集積の方法は受領された腫瘍登録データベースの日本産科婦人科学会登録番号と施設名をもとに行われるが、研究責任者が受領するデータは日本産科婦人科学会番号と日本産科婦人科学会登録施設番号が削除され新たな番号が付与された、腫瘍登録デ

データベースとは突合出来ない新規のデータベースとして構築される。これにより、匿名化された情報（どの研究対象者の情報であるかが直ちに判別できないよう加工又は管理されたもの）とする。日本産科婦人科学会登録番号と新たな番号の対応表の破棄については研究代表者より研究協力各施設に連絡を行う。

実際のデータ集積は、各施設はデータ入力ファイルに調査事項を記入し、日本産科婦人科学会HP上で誤送信のないようファイル添付の送信フォームを使用し、ファイルをアップロードする。送信フォームへはパスワード入力でのログインが必要で、データの送信はSSL暗号化通信で行われ、添付ファイルの一時保管は外部攻撃に備えた高いセキュリティのサーバー上で行われる。

具体的な作業フローを以下に記す。

- ① 本研究への協力が得られた施設に対し、登録データベースより施設ごとに抽出し、日産婦番号を含めたデータファイルを各施設に上記の方法で送付する。このデータは正確な治療日が記載されていないため、直ちに個人を特定できないものである。一方で、このデータファイルには施設の属性を分類する符号が付与されている。このデータファイルには研究B（本研究）で新たに供与されるデータ項目が追加されている。
- ② 日産婦番号を含めたデータファイルを受け取った各施設は、治療年月日を含めた新たなデータを項目に従って付加する。日産婦番号と対応した新たな番号を付与し、対応表を作成し、日産婦番号を消去したデータファイルを作成し、新たなデータが付加されたデータファイルを上記の方法でアップロードされたデータが返送される。
- ③ 日産婦番号の対応表は各施設で保管し、問い合わせなどの照会を含め全てのデータ集積が終了した時点で破棄する。
- ④ 本研究室では新たに送付されたデータファイルをもとにデータ集積し研究Bの解析に用いる。

保管場所

東海大学医学部附属病院産婦人科准教授室 スタンドアローンパソコン

保管責任者：東海大学医学部附属病院産婦人科 吉田浩

10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

なし

11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

本研究で得られた情報は研究終了後5年または研究結果発表後3年のいずれか遅い時期に廃棄する。

12. 研究機関の長および臨床研究審査委員会への報告内容及び方法

本臨床研究の実施に際しては、東海大学医学部付属病院に設置された臨床研究審査委員会における承認を必要とする。また、研究参加施設の研究分担者は、各施設の臨床研究審査委員会における承認を必要とする。

研究責任者は、臨床研究の期間が1年を越える場合には1年ごとに「臨床研究実施状況報告書」を審査委員会に提出し、以降の継続の可否について臨床研究審査委員会の意見に従う。また、研究終了または中止後1ヶ月以内に、「臨床研究終了（中止）報告書」を、臨床研究審査委員会に提出する。なお、下記の①については、発生後1週間以内に、「重篤な有害事象及び不具合に関する報告書」を臨床研究事務室に提出する。

臨床研究責任者は、以下の場合、研究継続の可否について臨床研究審査委員会の意見に従う。

- ① 重篤な有害事象等が生じた場合
- ② 臨床研究実施計画書について重大な変更が行われる場合
- ③ 同意文書及びその他の説明文書について重大な変更が行われるとき
- ④ その他審査の対象となる資料が改訂された場合
- ⑤ その他研究機関の長が審査の必要を認めた場合

13. 研究の資金源および研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究費及び利益相反なし

14. 研究に関する情報公開の方法

本調査結果に関しては、研究代表者を中心に日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会にて検討した後に、学会発表・論文作成を行う。

15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

調査内容に関する問い合わせ先

東海大学医学部付属病院産婦人科 吉田浩

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

東海大学医学部専門診療学系産婦人科学

TEL: 0463-93-1121 FAX: 0463-91-4343

E-mail: h-yoshida@tsc.u-tokai.ac.jp

16. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

ない。

17. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合、重篤な有害事象が発生した際の対応
起こりえない。
18. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
なし。
19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
変化なし。
20. 研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定
されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性が
ある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
その可能性はない。

【参考文献】

1. Laparoscopy Compared With Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine
Cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2
Joan L Walker¹, et al. J Clin Oncol 2009 Nov 10;27(32):5331-6.
2. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on
Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized
Clinical Trial
Monika Janda¹ et al. JAMA 2017 Mar 28;317(12):1224-1233.
3. 早期子宮体癌に対し腹腔鏡下子宮全摘を施行した症例についての検討。
渡辺百恵ら。日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2017.33, (19), 63-68,
4. 当センターでの早期子宮体癌に対する腹腔鏡手術の治療成績の検討。
岩宮正ら。大阪急総医雑誌。2019.41(1) 21-27.
5. 当院での初期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術の治療成績の検討
峰俊輔ら。山梨産婦人科学会雑誌 2020. 10(2) 17-22.
6. 当院における早期子宮体癌に対する腹腔鏡下根治術の成績
峰俊輔ら。第59回日本産科婦人科内視鏡学会学術集会, 2018.8. [0-336]
7. 術前に再発低リスクと推定され腹腔鏡手術を施行した子宮体癌の再発に関する検討
金森玲ら。第59回日本産科婦人科内視鏡学会学術集会, 2019.9. [0-257]
8. 当院における早期子宮体癌に対する腹腔鏡手術の現状
矢野竜一郎ら。第59回日本産科婦人科内視鏡学会学術集会, 2019.9. [0-249]

9. 腹腔鏡下に生検下子宮体癌再発症例と同病期の再発症例の病理学的検討
大竹紀子ら．第 59 回日本産科婦人科内視鏡学会学術集会，2019.9. [0-255]
10. 当院における腹腔鏡下子宮体癌根治術後の腹腔内播種再発 3 例の検討
中林誠ら．第 59 回日本産科婦人科内視鏡学会学術集会，2019.9. [0-258]
11. 子宮体癌に対する腹腔鏡手術の oncologic outcome に関する後方視的検討
竹本周二ら．日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2020.36(1) 60-65
12. 当院における子宮体癌鏡視下根治術症例の予後—再発低リスク・中リスクの検討—古郡
恵ら．第 61 回日本婦人科腫瘍学会学術集会，2019.7 [OS-032]