様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　５ 月 １９ 日現在

機関番号：１４４０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：２０Ｋ０９６４１

研究課題名（和文）子宮頸癌に対する本邦での低侵襲手術の再発リスク因子の検証

研究課題名（英文）Verification of Risk Factors for Recurrence of Minimally Invasive Surgery for Cervical Cancer in Japan

研究代表者
小林　栄仁（Kobayashi, Eiji）

大阪大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：５０６１４７７３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：先進医療として承認された当該技術を保険診療とするために、「先進医療としての腹腔鏡下広汎子宮全摘術の実態に関する調査研究-JGOG1081s-」を2016年に計画し、これまで22施設から258例のLRH症例の周術期成績、短期予後情報を集積してきた。本研究は1081s研究の観察期間をより延長した上で、手術手技の詳細と予後情報を再調査するとともに、再発症例と非再発症例の手術ビデオをケースコントロール研究として調査し手術の習熟と予後が関係性について検討を行った。結果より詳細に手術手技予後情報が検証でき、ケースコントロール研究では手術手技と予後は一貫して関連することを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究により、先進医療として行われた子宮頸がんの実態を示すことができた。いまだに議論されている子宮頸がんに対する低侵襲手術の是非を検証する前向研究JGOG1087s研究のプロトコール作成の骨子となり、今後の本邦における子宮頸がん診療における貴重なエビデンスとなった。

研究成果の概要（英文）：In 2016, we planned the “Survey of Laparoscopic Radical Hysterectomy as an Advanced Medical Care - JGOG 1081s -" in order to make this technique, which was approved as an advanced medical treatment, an insured treatment, and have collected perioperative results and short-term prognostic information on 258 cases of LRH from 22 institutions. In this study, we extended the observation period of the 1081s study and re-examined the details of surgical techniques and prognostic information. We also examined the relationship between surgical skill and prognosis by examining surgical videos of recurrent and non-recurrent cases as a case-control study. The results showed that more detailed surgical technique and prognostic information could be verified, and that surgical technique and prognosis were consistently related in the case-control study.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮頸癌　低侵襲手術　腹腔鏡　多施設共同研究

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

我々は、先進医療として承認された子宮頸がんに対する低侵襲手術を保険診療とするために、「先進医療としての腹腔鏡下広汎子宮全摘術（LRH）の実態に関する調査研究-JGOG1081s-」を2016 年に計画し、これまで 22 施設から 258 例の LRH 症例の周術期成績、短期予後情報を集積してきた。
LRH が保険収載された 2018 年 4 月にアメリカで LRH と腹式広汎子宮全摘出術(ARH)との第 3 相比較試験の結果が報告され、LRH は ARH に比較して予後不良と報告された。

２．研究の目的

JGOG1081s の検討では観察期間の中央値が 15.6(1.0-33.2)ヶ月と比較的短く、手術手技の詳細や腫瘍学的予後に関して十分な検証がなされていなかった。
そのため、JGOG1081s の追跡期間を延長し、手術手技、再発の形式の詳細も加えて、予後に影響を与える因子を JGOG1081sA1 研究として再探索することを目的とした。

３．研究の方法

JGOG1081s の追跡期間を延長し、手術手技、再発の形式の詳細も加えて、予後に影響を与える因子を JGOG1081sA1 研究として再探索した。また術式および術者の習熟が予後に影響を与えるかを検討するためビデオレビューを実施し，再発例と非再発例の 1:1 ケースコントロール研究を行った。

４．研究成果

JGOG1081s の長期追跡の結果として，術後の追跡期間の中央値は 43.0 ヶ月となり，再発が 31 例,死亡が 10 例観察された。全 258 例での 5 年無再発生存率(RFS)は 87.2% (95% CI;82.3-90.9)、術前の腫瘍径が<2cm の症例では 5 年 RFS は 92%(85.1-95.8)、≧2cm では 82.7%(74.8-88.3)であった。5 年全生存率(OS)は 93.8% (95% CI;87.8-96.9)、術前の腫瘍径が<2cm の症例では 5 年 OS は 96.2%(75.7-99.4)、≧2cm では 91%(82.8-95.4)であった。多変量解析にて，経腹ルートでのリンパ節摘出(HR 2.82 (95% CI;1.06-7.45))、施設としての経験症例数 20 症例未満(HR 2.44(95% CI;1.11-5.38))を再発リスクとして同定した。

Results of multivariable Cox regression analysis (n=251)

Variable (reference)	Category	Model 1			Model 2		
		HR	95% CI	*p*-value	HR	95% CI	*p*-value
Pathological subtype (adenocarcinoma)	Others	6.56	0.73-59.22	0.196	7.60	0.73-59.22	0.136
	Adenosquamous	1.89	0.34-10.52		2.01	0.34-10.52	
	Squamous	2.80	0.95-8.23		3.06	0.95-8.23	
Tumor diameter, cm (<2)	=>2	1.96	0.88-4.36	0.100	2.05	0.88-4.36	0.080
pN	Yes	1.96	0.88-4.40	0.101	1.61	0.88-4.40	0.247
Route of lymph node removal (transvaginal)	Transabdominal	2.88	1.09-7.63	0.034		NA	
Experience cases perinstitution (>=20)	<20		NA		2.49	1.12-5.53	0.025

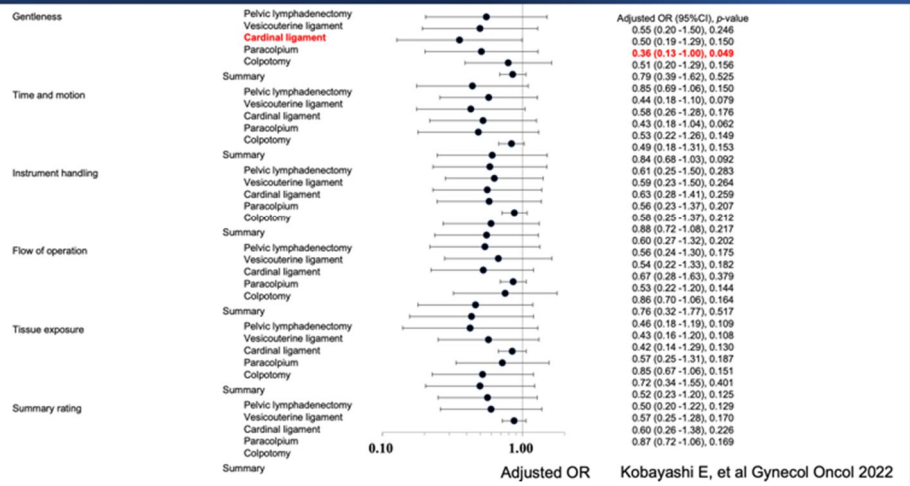
HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval

一方，ビデオレビューを伴うケースコントロール研究 JGOG1081sA1 では，手技の評価を評価者に患者の転帰がマスクされた状態で行った。手術の習熟において基靱帯手術操作の習熟が再発と有意に関連し、手術手技では傍子宮織の切除法が有意でないものの再発と関連していた。
また我々の研究結果をもとに現在、臨床進行期 IA2 期、IB1/2 期または IIA1 期子宮頸癌を対象として、術者術式を厳密に規定した上で、開腹広汎子宮全摘術（標準治療）に対して腹腔鏡下広汎子宮全摘術（試験治療）が 4.5 年無再発生存割合において劣らないことを検証する日本婦人科悪性腫瘍研究機構 JGOG グループの JGOG01087s 研究が開始され本邦での子宮頸がんに対する低侵襲手術の腫瘍学的安全性の検証が行われている。

Results of univariable conditional logistic regression analysis in case-control surgical review study (n=46)

Variable (N=46)	Category	Recurrence		Univariable conditional logistic regression			
		Yes	No	OR	95% CI	*p*-value	global *p*-value
Use of uterine manipulator	Yes	14	13	1.00			0.763
	No	9	10	0.83	0.25-2.73	0.763	
Vaginal cuff closure	Yes	9	14	1.00			0.118
	No	14	8	3.50	0.73-16.85	0.118	
Method of uterine retrieval	Transvaginal with bag	3	4	1.00			0.971
	Transabdominal with bag	2	0	>999.99	<0.01- >999.99	0.994	
	Transvaginal without bag	12	12	1.64	0.23-11.83	0.624	
	Transabdominal without bag	6	6	1.42	0.22-9.18	0.716	
Method of lymph node retrieval	Retrieved with protection	20	18	1.00			0.484
	Retrieved without protection	3	5	0.60	0.14-2.51	0.484	
Type of radical hysterectomy	Type III	5	15	1.00			0.071
	Type II	16	7	10.87	1.39-85.01	0.023	
	Type I	2	1	12.60	0.53-300.73	0.118	
Intraperitoneal lavage	No	6	7	1.00			0.848
	Small amount of washing	17	14	1.40	0.44-4.41	0.566	
	Sufficient amount of washing	0	2	<0.01	<0.01- >999.99	0.995	
Colpotomy method	Colpotomy under pneumoperitoneum	22	21	NA			
	Colpotomy without pneumoperitoneum	1	1				
Intraoperative tumor spillage	No spillage	7	9	1.00			0.132
	Possible spillage	4	8	0.51	0.09-2.93	0.451	
	Obvious spillage	12	5	3.44	0.65-18.08	0.145	
Difficulty of the case	Normal	18	20	1.00			0.424
	Hard	5	3	2.00	0.37-10.92	0.424	

Bivariate conditional logistic regression analysis for each surgical score



Kobayashi E, et al Gynecol Oncol 2022

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Kobayashi, E. Nakatani, E. Tanaka, T. Yosuke, K. Kanao, H. Shiki, Y. Kotani, Y. Hoshiba, T. Minami, R. Yoshida, H. Kyo, S. Yorimitsu, M. Yamashita, T. Hasegawa, T. Matsuura, T. Kagami, S. Fujioka, T. Hirohiko, T. Nishio, S. Takekuma, M. Mikami, M. Enomoto, T.	４．巻 —
２．論文標題 Surgical skill and oncological outcome of laparoscopic radical hysterectomy: JGOG1081s-A1, an ancillary analysis of the Japanese Gynecologic Oncology Group Study JGOG1081	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Gynecol Oncol	６．最初と最後の頁 —
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ygyno.2022.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 小林栄仁
２．発表標題 <シンポジウム　子宮悪性腫瘍に対する低侵襲手術の確立に向けて>先進医療として行われた子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術の長期予後，再発リスク因子の検討（JGOG1081sA1研究）
３．学会等名 第63回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
４．発表年 2021年

１．発表者名 小林栄仁
２．発表標題 <臓器別シンポジウム18　早期子宮頸がんに対するMISの総合治療成績>早期子宮頸がんに対するMISの総合治療成績-JGOG1081s研究-
３．学会等名 第58回日本癌治療学会
４．発表年 2020年

１．発表者名 小林栄仁
２．発表標題 <シンポジウム5　子宮頸がんに対する腹腔鏡下広汎子宮全摘手術> 先進医療として行われた子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術の長期予後（JGOG1081sA1研究）
３．学会等名 第60回日本産科婦人科内視鏡学会
４．発表年 2020年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	上田　豊 (Ueda Yutaka) (10346215)	大阪大学・大学院医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	平松　宏祐 (Hiramatsu Kosuke) (10650591)	大阪大学・医学部附属病院・助教 (14401)	
研究分担者	三上　幹男 (Mikami Mikio) (30190606)	東海大学・医学部・教授 (32644)	
研究分担者	中川　慧 (Nakagawa Satoshi) (30650593)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	金尾　祐之 (Kanao Hiroyuki) (80372621)	公益財団法人がん研究会・有明病院　婦人科・部長 (72602)	
研究分担者	中谷　英仁 (Nakatani Eiji) (80627670)	静岡社会健康医学大学院大学・社会健康医学研究科・准教授 (23806)	
研究分担者	武隈　宗孝 (Takekuma Munetaka) (80644062)	静岡県立静岡がんセンター（研究所）・その他部局等・研究員 (83802)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	木村　敏啓 (Kimura Toshihiro) (90584524)	大阪大学・大学院医学系研究科・講師 (14401)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関