

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清の意義に関する研究

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 佐野 武

平成15（2003）年 4月

目 次

I. 総括研究報告書	-----	1
消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清の意義に関する研究		
佐野 武		
(資料) 胃癌脾摘プロトコール		
(資料) 直腸癌骨盤郭清プロトコール		
II. 分担研究報告	-----	135
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	137
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	139

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

総括研究報告書

消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清の意義に関する研究

主任研究者 佐野 武 国立がんセンター中央病院医長

本研究は多施設共同の臨床試験であり、個々の分担研究者固有の研究はないため、本総括研究報告書がすべてを代表するものとする

研究要旨：胃癌および直腸癌におけるリンパ節郭清の意義に関しては国際的に議論がある。このうち、特に近年注目を集めている「胃全摘における脾合併切除の意義」と「直腸癌における骨盤側方リンパ節郭清」に関して、専門施設を中心とした多施設共同研究グループを組織し、大規模ランダム化比較臨床試験を計画した。胃癌脾摘研究は初年度にプロトコールが完成し第2年度より症例登録が開始された。直腸癌側方郭清はプロトコール完成に長期間を要し、第3年度から症例登録が開始される予定である。いずれも手術手技および臨床試験の品質管理が重要となる。

分担研究者

木下 平	国立がんセンター東病院外来部部長
梨本 篤	新潟県立がんセンター新潟病院外科部長
古河 洋	市立堺病院副院長
辻仲利政	国立大阪病院外科部長
西連寺意勲	神奈川県立がんセンター一部長
斎藤和好	岩手医科大学第一外科教授
赤須孝之	国立がんセンター中央病院外科医長
加藤知行	愛知県がんセンター副院長
澤田俊夫	群馬県立がんセンター副院長
杉原健一	東京医科歯科大学外科教授

A. 研究目的

治療法の多様化が著しい消化管癌において、高レベルのエビデンスに基づく標準的治療の確立が望まれている。①胃全摘に伴う脾摘の意義は、今後わが国で増加が予想される胃上部癌の治療において科学的に解決すべき重要課題である。②下部直腸癌に対する自律神経温存骨盤側方リンパ節郭清術はわが国で開発された高度な術式であり、予後と QOL 維持の点で正しく評価されなければならない。いずれも、本研究により標準的治療が確立することによって患者が受ける利益は大きい。国際的にも解決が待ち望まれる問題であり、これをわが国で遂行する意義は大きい。

本研究ではこれら2点を解決するために、胃癌および直腸癌に対する二つの小班を組織し、①胃上部進行癌手術において、リンパ節郭清を目的とした脾合併切除が予後を改善するか否か、および、②下部直腸癌手術において、自律神経を温存しつつ側方骨盤リンパ節を予防的に郭清することが予後を改善するか否かを、ランダム化比較試験で検討する。

B. 研究方法

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) の胃がん外科グループおよび大腸がん外科グループの参加施設、ならびに JCOG データセンターを研究組織とする。本研究の意義を参加施設に十分に知らしめた後、班会議および JCOG データセンターの生物統計学者との討

議を通じて、臨床試験プロトコル案を作成する。これを JCOG プロトコル審査委員会および臨床試験審査委員会の審査を経て改訂し、承認を得る。この後、複数年にわたり症例の登録を行い、追跡調査結果を解析する。

プロトコルはともに多施設共同第 III 相試験である。primary endpoint は①胃癌では全生存期間、②直腸癌では無再発生存期間であり、secondary endpoint は①では術後合併症率、②では全生存期間、術後有害事象発生率、排尿機能、性機能。比較デザインはともに非劣性の証明とする。

本研究では以下のような治療法の比較を行う。

①胃癌では、

A 群 (脾摘群) : 脾臓を脱転し、脾を温存しつつ脾摘を行い、脾動脈周囲および脾門部リンパ節を完全に郭清する。

B 群 (脾温存群) : 脾臓を脱転せず、脾摘を行わない。脾動脈周囲リンパ節は可能な範囲で郭清する。

両群共通 : 胃全摘術を行い、リンパ節郭清は脾門部を除き D2 とする。登録前の術中迅速診断は行ってもよい。術後は再発を認めるまで抗癌治療は行わない。

②直腸癌では、

A 群 (TME 群) : mesorectum を全周にわたり完全に切除する。

B 群 (側方骨盤郭清群) : TME を行い、さらに骨盤内自律神経は完全に温存しつつ内腸骨血管周囲および閉鎖腔の脂肪リンパ組織を完全切除する。

両群共通：腫瘍部位に応じて低位前方切除術または腹会陰式直腸切断術を行う。術後病理検索にてリンパ節転移が認められた場合、5FU/I-LVによる補助化学療法を行う。

〔倫理面への配慮〕

年間の該当手術件数が一定数を超える基幹施設のみが参加し、手術が安全に行える全身状態を適格性基準として設定するので、患者の安全性は確保される。また、いずれの治療法も、該当する病期の疾患に対して広く行われているものである。ヘルシンキ宣言等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からしか患者登録を行わない。
- 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、個人情報保護を厳守する。
- 4) 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。

C. 研究結果

①胃癌脾摘に関する臨床試験は平成14年4月にプロトコールが完成し（添付）、JCOG臨床試験審査委員会の

承認を得て、平成14年6月から症例登録が開始された。各施設の倫理審査委員会の承認を得るのに予想以上の時間を要したため、本格的な症例登録は11月からになったが、ほぼ予定通り、平成15年3月末までに54例が登録されている。手術中に適格基準を確認してランダム化割付を受けるという手法は、本グループではすでに過去の臨床試験で実績があり、特に問題なく進行している。今後はさまざまな登録促進策を行う予定である。年に3回開催する班会議では、手術ビデオの供覧を行いながら手技の統一に努めている。本研究の開始と意義が国際的に正しく認知されるよう、試験プロトコール概要を英文にて発表した（添付、Sano T. *Jpn J Clin Oncol* 32:363-364, 2002）。

②直腸癌側方骨盤郭清に関する臨床試験は、参加外科医の十分なコンセンサスを得るための会議とプロトコール修正が繰り返され、ようやく完成をみた（添付）。手術後に組織学的なリンパ節転移が陽性と判明した症例に対して補助化学療法を行うことなどが新たに盛り込まれた。JCOG臨床試験審査委員会の審査が終了し、承認待ちの状態である。胃癌と同様、手術中に適格基準を確認して登録し、ランダム割付を受けるという方法をとるが、大腸癌外科グループとしては新しい登録方法となるので、注意深く運用する予定である。

D. 考察

今日、臨床腫瘍学の分野では、欧米を中心とした大規模な臨床試験の結果に基づいて標準的治療が確立されている。腫瘍外科学でも同様にエビデンスの探求と標準手術法の確立が望まれるが、手術手技に関する大規模臨床比較試験は世界でもあまり例がない。理由として、①薬剤と異なり、手術手技は統一化、品質管理が難しい、②外科医が臨床試験というものになじまない、といったことが挙げられる。本研究は、胃癌と直腸癌に関して、異なる臨床研究グループを組織して第III相試験を行おうとする試みである。

JCOGの胃癌外科グループは1980年代から多施設共同研究を開始しており、手術後の補助化学療法に関する第III相試験を展開してきた。これを通じて、ランダム化試験の意義を患者に説明する経験を積み、標準治療の重要性を認識し、外科医が共同で研究することの意義を理解してきたといえる。1995年からは、補助化学療法を用いない手術同士の比較試験を開始し、その一つ「進行胃癌に対する腹部大動脈周囲リンパ節郭清の意義に関する研究」は、532例を集積するという成功を収めた。この試験も初め症例登録ペースが遅かったが、参加施設の理解が深まるにつれペースが上昇した。この経験の上に、今回の脾摘に関するプロトコールが完成したといえる。

この脾摘に関する臨床試験は、今日世界的な関心でありながら、実行できる臨床グループはおそらく本研究グ

ループにおいて他にない。胃癌、ことに治癒切除可能な胃癌が多いこと、手術手技が標準化されていること、ランダム化試験の経験があること、などが重要な要因である。

しかし本グループでさえ、プロトコール完成までには多大な努力と時間を要した。手術手技の細部に関しては、ともかく考えられる限りのさまざまな場面を設定して統一をはかり、互いの手術手技をビデオなどを通して検証した。リンパ節郭清効果に関しては、信ずるところを忌憚なく披露し合って議論した。こうした時間を経て完成したプロトコールである以上、一旦試験が開始されてからは淡々と登録が行われるものと期待しており、実際予定通りのペースで登録が進んでいる。

これに対して、大腸癌外科グループは、今回の研究のために新たに組織された臨床腫瘍グループである。多くの外科医は、補助化学療法の第III相試験であるN-SAS-CC試験に参加した経験があるが、手術手技を比較する試験に計画段階から参加することは初めてである。このため、プロトコール作成も幾多の問題をかかえることになった。しかし、全員参加の班会議における議論を通じて解決すべきポイントが出揃い、プロトコールが完成した。平成15年5月から登録が開始されるが、今後は登録促進とモニタリングに力を入れることになる。

E. 結論

胃癌と直腸癌という代表的消化器悪性腫瘍に対するリンパ節郭清の意義を、多施設共同の大規模ランダム化比較試験で検証するという国際的にも注目される研究は、プロトコールが完成し、順調に滑り出したといえる。今後は、手術手技の統一・品質管理に留意しつつ、予定の症例集積に向かって努力を続けることになる。

F. 健康危機情報

本研究では、該当する危機情報はなかった。

G. 研究発表

- 1) Sano T, Yamamoto S and Sasako M for the Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol* 32:363-364, 2002
- 2) 赤須孝之. 直腸癌に対する自律神経温存術. カレントセラピー 20:69-74, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況 特に予定していない。

Japan Clinical Oncology Group
胃がん外科グループ

厚生科学研究費補助金による 21 世紀型医療開拓推進研究事業 (メディカル・フロンティア)
「外科的手術手技の技術評価及び標準化のための研究」班
厚生労働省がん研究助成金指定研究 (11 指-4)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班
厚生労働省がん研究助成金指定研究 (11 指-3)
「消化器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

JCOG 0110-MF

GCSSG-SPNX

上部進行胃癌に対する胃全摘術における脾合併切除の意義に関する
ランダム化比較試験実施計画書

研究代表者

笹子 充
国立がんセンター中央病院 外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 内線 2327
FAX: 03-3542-3815
E-mail: msasako@gan2.ncc.go.jp

研究事務局

佐野 武
国立がんセンター中央病院 外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 内線 2311
FAX: 03-3542-3815
E-mail: tksano@gan2.ncc.go.jp

2000 年 7 月 1 日 プロトコールコンセプト承認
2001 年 10 月 16 日 計画書案第 1 版
2002 年 2 月 22 日 計画書案第 2 版
2002 年 4 月 2 日 計画書案第 3 版
2002 年 4 月 4 日 臨床試験審査委員会承認

目次

概要

0.1.	シエーマ	6
0.2.	目的	6
0.3.	対象症例	6
0.4.	治療	6
0.5.	予定症例数と研究期間	6
1.	目的	7
2.	背景	7
2.1.	対象	7
2.1.1.	疾患の背景	7
2.1.2.	対象集団選択の根拠	7
2.1.3.	合併症	8
2.1.4.	標準治療	8
2.1.5.	脾摘の意義	8
2.2.	治療計画	9
2.2.1.	薬剤	9
2.2.2.	外科切除術	9
2.2.3.	放射線治療	10
2.2.4.	治療レジメン	10
2.3.	試験デザイン	10
2.3.1.	試験デザイン設定根拠	10
2.3.2.	エンドポイントの設定根拠	10
2.3.3.	症例数設定の根拠	11
2.3.4.	割付調整因子設定の根拠	11
2.3.5.	効果判定規準選択（設定）根拠	11
2.4.	試験参加者に予想される利益と危険（不利益）の要約	11
2.5.	本試験の意義	12
2.6.	付随研究	12
3.	本試験で用いる規準や定義	12
3.1.	病変記述・分類規準	12
3.2.	リンパ節分類・郭清程度	13
3.3.	根治度の分類	13
4.	症例選択規準	13
4.1.	適格規準	13
4.2.	除外規準	14

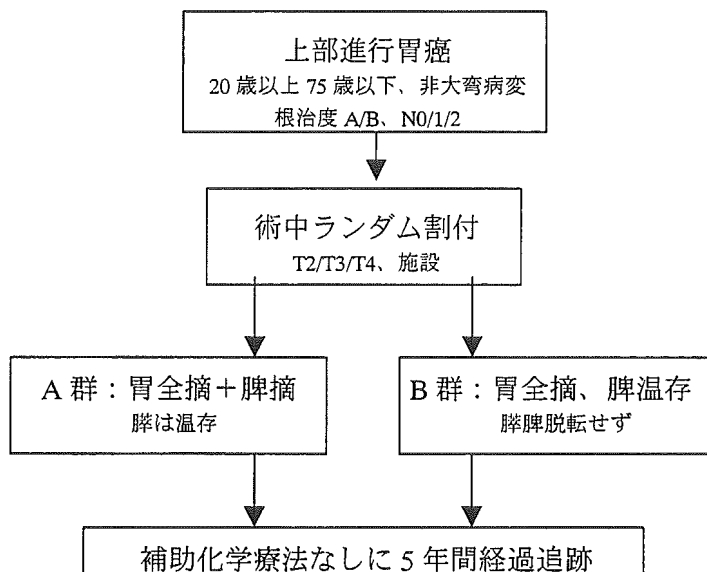
5.	登録・割付	15
5.1.	登録の手順	15
5.2.	ランダム割付と割付調整因子	15
5.3.	多段階登録	15
6.	治療計画	16
6.1.	プロトコール治療	16
6.1.1.	使用薬剤	16
6.1.2.	化学療法	16
6.1.3.	放射線療法	16
6.1.4.	外科的切除術	16
6.2.	プロトコール治療中止・終了規準	16
6.3.	後治療	17
7.	予期される有害反応と治療変更規準	17
7.1.	有害反応の評価	17
7.2.	予期される有害反応	17
7.3.	治療変更規準	17
7.4.	併用療法・支持療法	17
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	18
8.1.	登録前評価項目	18
8.2.	手術の評価項目	18
8.3.	治療終了後（術後）の評価項目	18
8.4.	スタディカレンダー	19
9.	データ収集	19
9.1.	記録用紙の種類と提出期限	19
9.2.	記録用紙の送付方法	20
10.	有害事象の報告	20
10.1.	報告義務のある有害事象	20
10.1.1.	急送報告義務のある有害事象	20
10.1.2.	通常報告義務のある有害事象	20
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	21
10.2.1.	急送報告	21
10.2.2.	通常報告	21
10.3.	研究代表者／研究事務局の責務	21
10.3.1.	登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断	21
10.3.2.	効果・安全性評価委員会への報告	21
10.3.3.	定期モニタリングにおける有害事象の検討	22

10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	22
11.	効果判定とエンドポイントの定義	22
11.1.	効果判定	22
11.2.	解析対象集団の定義	22
11.2.1.	全登録例	22
11.2.2.	全適格例	22
11.3.	エンドポイントの定義	23
11.3.1.	生存期間	23
11.3.2.	手術合併症発生割合	23
11.3.3.	手術時間、出血量	23
12.	統計的事項	23
12.1.	本試験終了後の結果による標準的治療の Decision criteria	23
12.2.	Primary endpoint の解析	23
12.3.	中間解析と試験の早期中止・変更	24
12.3.1.	中間解析	24
12.3.2.	中間解析の解析方法	24
12.3.3.	試験の早期中止・変更	24
12.4.	予定登録症例数、登録期間、追跡期間	25
12.4.1.	予定登録症例数算出根拠	25
12.4.2.	登録期間	26
12.4.3.	追跡期間	26
12.5.	secondary endpoint の解析	26
12.6.	最終解析	26
13.	倫理的事項	26
13.1.	患者の保護	26
13.2.	インフォームドコンセント	26
13.2.1.	患者への説明	26
13.2.2.	同意	27
13.3.	プライバシーの保護と患者識別	27
13.4.	プロトコールの遵守	28
13.5.	施設の倫理委員会（機関審査委員会）の承認	28
13.5.1.	試験参加開始時の承認	28
13.5.2.	IRB 承認の年次更新	28
13.5.3.	プロトコール改訂時の承認	28
14.	モニタリングと監査	28
14.1.	定期モニタリング	29

14.1.1.	モニタリングの項目	29
14.1.2.	有害事象の許容範囲	29
14.1.3.	プロトコール逸脱・違反	29
14.2.	施設訪問監査	30
15.	特記事項	30
15.1.	手術手技の品質管理	30
16.	研究組織	31
16.1.	メディカル・フロンティア	31
16.2.	JCOG (Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ)	31
16.3.	JCOG 代表者	31
16.4.	研究グループとグループ代表者	31
16.5.	研究事務局	32
16.6.	参加施設	32
16.7.	JCOG 臨床試験審査委員会ならびに効果・安全性評価委員会	33
16.8.	データセンター	34
17.	研究結果の発表	35
18.	参考文献	35
19.	付表	36
付表 1	37
付表 2	38
説明同意文書	39
同意書	43

概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

進行胃癌に対する胃全摘術において、脾門リンパ節郭清のために従来から行われている脾合併切除が予後の改善に寄与するか否かを、第 III 相試験において検討する。Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint は手術合併症発生割合、手術時間、出血量とする。

0.3. 対象症例

〔術前〕 1) 組織学的に胃腺癌が証明されている。

2) 胃 U 領域に進行病変が存在する（病変の主占居部位は問わない）。

3) 食道浸潤がなく、4 型癌・残胃の癌でない。

4) 20 歳以上 75 歳以下で、胃全摘・脾摘が可能な全身状態を有する。

5) 本人から文書による同意が得られている。

〔術中〕 6) 視診・触診で大弯線上に病変が存在せず、視診・触診で T2/T3/T4・N0/N1/N2 で、脾および脾の合併切除なしに根治度 A または B の手術が可能な症例。

7) 脾動脈周囲・脾門リンパ節に明らかな転移を認めない。

0.4. 治療

術中所見で適格性を確認し、電話登録にて以下の 2 群にランダム割付けする。

A 群（脾摘群）：脾を脱転し、脾を温存しつつ脾摘を行う。

B 群（脾温存群）：脾は脱転せず、温存する。脾動脈周囲のリンパ節は可及的に郭清する。脾門部のリンパ節は、前面から容易に摘出できるものは郭清してもよい。

いずれの群でも、その他のリンパ節部位に関しては D2 郭清を行う。手術後は、再発が確認されるまで、補助化学療法は行わない。

0.5. 予定症例数と研究期間

予定症例数：500 例

登録期間：5 年。追跡期間：登録終了後 5 年。総研究期間：10 年

1. 目的

進行胃癌に対する胃全摘術において、脾門部のリンパ節郭清のために従来から行われている脾合併切除が予後の改善に寄与するか否かを、第 III 相試験において検討する。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint は術後合併症発生割合、手術時間、出血量とする。

2. 背景

2.1. 対象

2.1.1. 疾患の背景

胃癌は西洋諸国で顕著な減少傾向が続いているとはいえ、いまだ世界で最も多い悪性腫瘍の一つである。わが国でもゆるやかな減少傾向は認められ、男性の死亡率では 1994 年以来胃癌に替わり肺癌が第 1 位となっているが、罹患率ではまだ胃癌が最も高い。1997 年には 49,000 人が胃癌で死亡した¹⁾。

近年西洋諸国では、胃癌のうち噴門付近に発生する腺癌の割合が急上昇しており、すでに胃癌の半数以上が胃上部に発生するとされている。その原因は不明であるが、増加する上部胃癌の患者背景（年齢、生活水準など）は従来下部胃癌のそれと異なっており、下部食道腺癌の増加とともに新しい疾患単位として認識されつつある²⁾。一方わが国ではこの傾向は認められておらず、いまだ胃の遠位側に発生する癌が胃癌の約 7 割を占めている^{3),4)}。今後、西洋諸国と同じ胃上部へのシフトが生じるか否かは不明である。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

本研究で対象とするのは、胃の上部に発生した癌、もしくは胃中部以下に発生した癌が上部に浸潤したもので、通常胃全摘・脾合併切除により治療される症例である。ただし早期胃癌（胃壁深達度 T1 の癌；3-1 参照）では予後は極めて良好で脾摘も省略されることが多いので、本研究では胃上部の病変の深達度が T2 以上（T2/T3/T4）の進行癌（以下、「上部進行胃癌」と称する）を対象とする。また、すでに腹膜転移（腹腔洗浄細胞診陽性を含む）や血行性転移（肝、肺、骨などへの転移）をきたしたものは手術による根治は望めないため対象とはしない。4 型胃癌（いわゆるスキルス胃癌）も手術術式にかかわらず予後不良であるので除外し、残胃の癌（消化性潰瘍や胃癌のために幽門側胃切除を受けた残胃に発生した癌）はリンパ流の変化から脾門リンパ節の意義付けが異なるので除外する。胃原発巣が脾に直接浸潤する場合や、脾動脈周囲あるいは脾門部のリンパ節に明らかな転移所見が認められる場合、これを確実に郭清するには脾臓の脱転（脾体尾部および脾を後腹膜から授動して翻転挙上する操作）と脾摘が必要と考えられるので、このような症例は対象としない。また胃大弯線上に病変が存在すると脾門部への直接浸潤やリンパ節転移の可能性が高くなるので、このような症例も除外する。

以上より本研究では、脾の脱転・切除や脾摘を行わなくとも根治度 A または B の切除（明らかな癌の遺残がない切除；3-3 参照）が可能と考えられる上部進行胃癌を対象とすることになる。

2.1.3. 合併症

本研究の対象となる胃癌では、腫瘍からの慢性的な出血による貧血および噴門部の通過障害が存在することがある。

2.1.4. 標準治療

進行胃癌に対する根治的治療法は手術による切除であり、リンパ節郭清をとともなう治癒切除が行われた症例で根治が期待できる。わが国では、リンパ節転移の実態および郭清手術後の治療成績に関して膨大な研究があり、その成果として第 2 群までのリンパ節（原発巣の位置により規定される；3-2 参照）を郭清する D2 手術⁵⁾が標準的に行われている。主占居部位に関わらず胃上部に病変が存在する場合の D2 郭清には、脾門リンパ節が含まれる。D2 手術により治癒切除が行われた T2、T3 胃癌の 5 年生存率は、それぞれ約 75%、45%であるが^{6),7)}、本研究で対象とする上部胃癌では、下部胃癌に比較して生存率が若干低いことが報告されている。D2 に加えて大動脈周囲リンパ節を郭清する拡大郭清手術の意義に関しては、現在第 III 相試験（JCOG 9501：治癒切除可能な進行胃癌を手術中にランダム化し、D2 または D2+大動脈周囲リンパ節の郭清を行い、補助化学療法なしに経過を追跡する）の登録が終了し、経過追跡中である。また治癒切除が行われた進行胃癌に対する補助化学療法の意義は確立されておらず、現在第 III 相試験（JCOG 9206-2：深達度 T3・T4 の治癒切除可能な進行胃癌を、手術中に手術単独群または術中 CDDP 腹腔内投与を含む補助化学療法群にランダム化する）の登録が終了して経過追跡中である。

2.1.5. 脾摘の意義

脾臓は脾動脈・短胃動脈を介して胃と接し、リンパ経路においても胃と密接な関係にある。上部進行胃癌ではリンパ節転移がしばしば脾動脈周囲および脾門部におよぶことから、これを郭清する目的で胃全摘に加えて脾尾部および脾を合併切除する術式が古くから行われてきた⁸⁾。この胃全摘における脾摘の意義に関しては古くから議論があり、学会でも繰り返し「脾摘の功罪」が論じられてきたが、確定的な結論は得られていない。2001 年 3 月に発行された胃癌治療ガイドライン（日本胃癌学会編）でも、「定型手術」は D2 であるとしながら、「脾脾合併切除の治療効果は確立しておらず、臨床研究として適正に評価されるべき」とコメントされている。

治癒切除可能な上部進行胃癌では、脾摘後の病理検索により約 15～20%の症例で脾門リンパ節に転移が存在し、この有転移例の 20～25%が 5 年生存する（すなわち脾摘のリンパ節郭清効果があったと考えられる）という報告がある^{7),9)}。またリンパ節転移とは別に、原発腫瘍が脾尾部に直接浸潤する場合も、これを切除するために脾尾部、そして解剖学的必然性により脾が合併切除される。基礎研究では、脾はサプレッサー T 細胞を活性化するため腫瘍免疫学的には抑制的に働く臓器であるという研究があり、脾を切除することは担癌宿

主に有利に働く可能性がある¹⁰⁾。このような理由から、わが国では上部進行胃癌に対し、脾尾部・脾合併切除が広く行われてきた。その後、脾を温存しつつ脾動脈周囲リンパ節を郭清する手技¹¹⁾が普及したため、今日脾切除は腫瘍の直接浸潤例に限られるようになってきたが、脾の合併切除は広く行われている。本研究に参加予定の JCOG 胃癌外科グループでのアンケートでも、すべての施設で進行胃癌に対する胃全摘では脾摘を行うとの回答を得た。すなわち脾摘は、少なくともわが国の専門施設においては標準的に行われている術式であるといえる。

一方で、脾摘の効果を疑問視する意見も多い。脾門リンパ節に転移がある症例では他部位のリンパ節にも広範に転移があることが多いため、これを郭清しても生存への寄与は小さく、さらに脾摘に伴う合併症や術死の増加、長期的な免疫力の低下により、術後生存率はむしろ低下する、とする考えである。欧米では古くから脾摘後に肺炎球菌感染症が増加するとされ、脾摘例にはワクチンや抗生剤の使用が行われている（わが国ではこうした傾向は認められず、ワクチンも一般的には使用されない）。欧米での retrospective 研究^{12),13)}では、脾摘群の5年生存率は脾温存群に対して10%以上下回るものが多く、わが国の比較研究報告でも脾摘による5生率の改善を示唆したものはほとんどない^{14),15)}。しかし当然ながら進行した腫瘍ほど脾摘が行われることが多いので、これら retrospective 研究における単純な比較から evidence を引き出すことは到底できるものではない。

最近ヨーロッパで行われた胃癌のD1・D2リンパ節郭清を比較する二つのランダム化比較試験^{17),18)}では、脾摘および脾尾部の合併切除が術後合併症および術死の大きな危険因子として注目された。これを受けて欧米では、胃癌手術における脾脾合併切除は可能な限り避けるべきであるとする考えが広がりつつある。わが国では前述のごとく脾合併切除が標準的に行われており、JCOG 9501でも脾摘に起因すると考えられる術死は報告されていないが、予後を損なうことなく脾の温存が可能であるなら、臓器温存および手術侵襲の軽減という点で患者のメリットは大きい。

以上のように、胃全摘における脾摘の意義に関しては相反する二つの主張があり、いずれも広く行われている。しかしこの問題の解決を目的とした prospective な臨床試験は世界でも例がなく、脾摘推進派も脾温存派も、その臨床腫瘍学的な優位性を主張するための evidence は存在しない。

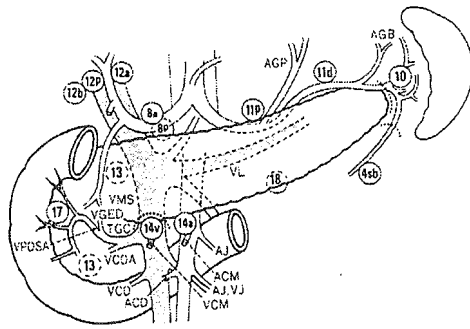
2.2. 治療計画

2.2.1. 薬剤

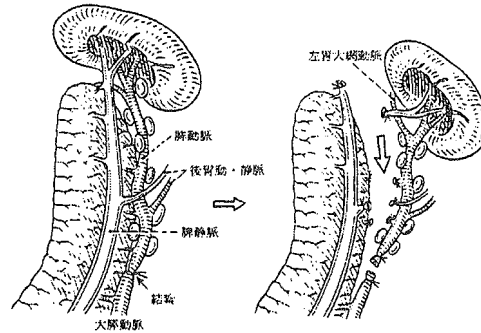
本研究は術中・術後の補助化学療法は行わない。ただし、前述の JCOG 9206-2 研究の最終解析にて補助化学療法の有効性が示された場合には、プロトコール改訂を検討する。

2.2.2. 外科切除術

本研究では、術中のランダム割付けにて治療法を決定する。（手術の詳細については「6.1.4 外科的切除術」も参照）



脾動脈周囲・脾門部のリンパ節
(胃癌取扱い規約第13版)



脾臓を脱転した脾温存脾摘術
(佐野、他。「手術」2001年55巻339頁より)

A群(脾摘群)では、脾体尾部および脾を後腹膜から脱転し、脾動脈に沿うリンパ節(No.11p, 11d)を郭清し、脾摘を行って脾門リンパ節(No.10)を郭清する。脾動脈は通常、根部から5-6cm末梢で結紮切離するが、脾尾部の血流が懸念される症例では脾門部近くで切離してもよい。この場合でも脾動脈周囲のリンパ節は十分に郭清する。脾体尾部は切除しない。

B群(脾温存群)では、胃脾間膜を脾門部付近で切離しつつ脾を温存する。左胃大網動静脈は根部で結紮切離する。脾臓を脱転せず、前面からの操作で可能な範囲で、No.11p, 11dを郭清する。脾門リンパ節は容易に摘出できるものはしてもよい。脾門および脾動脈遠位(11d)のリンパ節郭清は不完全なものとなる。

その他のリンパ節に関しては、D2郭清を行う。大動脈周囲リンパ節は郭清しない。左腎は授動しない。

2.2.3. 放射線治療

本研究では放射線治療は行わない。

2.2.4. 治療レジメン

本研究では抗癌剤による治療は行わない。

2.3. 試験デザイン

2.3.1. 試験デザイン設定根拠

本試験は、胃全摘における脾摘に対して、脾温存の非劣性を検証する第III相ランダム化比較試験である。進行胃癌に対する胃全摘では第2群の脾門リンパ節を郭清するために脾摘が標準的に行われているが、脾を温存し手術侵襲を軽減しても予後は劣らないのではないかと仮説を検証することになる。胃全摘における脾合併切除は広く行われている術式であり、また脾を温存する胃全摘も早期胃癌などに対して広く行われている。すなわち本研究で用いる二つの手術術式はともに十分確立したものであり、第I/II相試験を省略することが可能である。

2.3.2. エンドポイントの設定根拠

治癒切除可能な胃癌を対象として生存に及ぼす脾摘の影響を評価するため、primary endpointは全生存期間とする。無病生存率も重要であるが、本研究の対象となる胃癌では再

発の多くが腹膜播種の形式をとると予想される。腹膜再発は、その発生時期が理学所見や画像診断で最も決定しにくい再発形式であり、無病生存期間を endpoint として設定しても意義のあるデータ収集は困難と考えられるため採用しない。

secondary endpoint は、術後合併症率、手術時間および出血量とする。合併症には、臍液瘻、腹腔内感染、肺炎などの術直後の合併症と、肺炎球菌感染を含む術後長期の感染性合併症を含む。手術時間と出血量は、手術の安全性および侵襲の大きさの評価として用いる。術死亡率も重要であるが、JCOG 9501 の経過を見ると脾摘を伴う胃全摘でも術死は1%以下の発生率であり、endpoint とはなりえないと判断した。

2.3.3. 症例数設定の根拠

A 群（脾摘群）の5年生存率を65~75%と想定する。B 群（脾温存群）の5年生存率がA 群を5%以上下回るという帰無仮説を棄却できた場合、脾温存は脾摘に対して劣性ではないと判断する。B 群がA 群を3%上回る場合を規準としてサンプルサイズを設計すると、 $\alpha = 0.05$ （片側）の場合、一群あたり250例とすれば検出力70%以上を確保できるので、サンプルサイズを両群合わせて500例とする。（13.5.1 参照）。

JCOG 胃がん外科グループでは、JCOG 9501 において年間約140例の登録が行われた。このうち40%で胃全摘が行われており、本研究の対象となりうると考えられる。本研究では、症例選択規準が9501 に比して広く、患者の同意も得られやすいと予想されるため、1年間に100例程度の登録が可能であり、5年以内に集積を終了する見込みである。

2.3.4. 割付調整因子設定の根拠

割付け調整因子は、1) 施設、2) 術中診断腫瘍深達度（T2/T3/T4）の2因子とする。2) は胃癌の重要な予後因子である（T2/T3/T4 の治癒切除後の5年生存率はそれぞれ78/47/30%⁷⁾）。

2.3.5. 効果判定規準選択（設定）根拠

本研究は腫瘍縮小効果を評価する研究ではない。

2.4. 試験参加者に予想される利益と危険（不利益）の要約

本試験参加患者は上部胃癌治療のために胃全摘を必要としており、試験に参加しないならば従来通り胃全摘・脾合併切除を受けるはずである。試験に参加すると1/2の確率で脾が温存されることになる。脾温存の場合、臍脾脱転操作および脾摘操作に伴う出血量の増加や術後合併症を避けることができ、長期的に見ても免疫力低下による感染症発生の危険増加もない。一方、脾摘をすれば切除されたはずの脾門リンパ節転移が、脾温存のために遺残する可能性があり、これにより再発の危険性が高くなる可能性がある。しかし肉眼的に認識できない微小なリンパ節転移を残した場合、それが再発に直結するかどうかは明らかでない。

すなわち、試験参加者は脾が温存されることにより、より安全な手術を受け免疫力を保持できる可能性と、腫瘍の再発が若干増加する可能性の両方を与えられることになる。

2.5. 本試験の意義

胃全摘に伴う脾合併切除の是非に関しては、前述のごとくまったく相反する主張が存在しているが、これまでにいずれかの臨床腫瘍学的優位性を示唆できる prospective 研究は存在しない。この問題に答えるには、本研究のような設定のランダム化比較試験が必須であるが、脾摘が安全に行える状況（参加外科医の手術技術、術後管理）と確実な患者登録数を確保できる環境は、世界的に見ても少ない。本試験により、術死の危険が極めて低い状況における脾合併切除の生存に及ぼす効果が明らかになるであろう。

脾摘群の生存期間が脾温存群に優れば、標準治療としての脾合併切除の意義が確立し、安全な脾合併切除が広く行われるよう教育に力を入れることになる。逆に脾温存群が脾摘群に劣らない生存期間を示した場合、予防的リンパ節郭清としての脾合併切除の意義は否定され、腫瘍の直接浸潤を切除する場合を除いて脾摘は行われなくなり、患者の負担は減るであろう。いずれの場合も、将来の胃癌患者にとって意義の大きい結論が得られると考えられる。

2.6. 付随研究

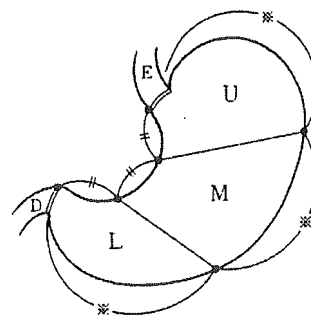
脾摘の長期予後に対する影響を明らかにする目的で、全症例の追跡期間が10年に達した時点での生存調査を行い、両群の全生存期間を比較する。

3. 本試験で用いる規準や定義

3.1. 病変記述・分類規準

胃癌の臨床病理学的記載、病期分類、手術所見等の記述は、下記のごとく胃癌取扱い規約第13版⁵⁾に従う。

胃の区分は、大弯および小弯を3等分し、それぞれの対応点を結んで、U（上部）、M（中部）およびL（下部）の3つの領域に分ける。また胃壁の断面を小弯、大弯、前壁、後壁に区分する。



腫瘍の胃壁深達度は、以下のように定義される。

- T1：癌の浸潤が粘膜（M）または粘膜下組織（SM）にとどまるもの
- T2：癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層（MP）または漿膜下組織（SS）にとどまるもの
- T3：癌の浸潤が漿膜下組織を超えて漿膜に接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの（SE）
- T4：癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの（SI）

リンパ節転移の有無にかかわらず T1 を早期胃癌と呼び、T2～T4 を進行胃癌と呼ぶ。本試験では、病変の主座にかかわらず U 領域に進行病変が存在するものを対象とする。

3.2. リンパ節分類・郭清程度

胃に関連するリンパ節は、その解剖学的部位により番号・名称・境界が定められており、腫瘍の占居部位に応じて第 1、2、3 群に分類される（付表 1 参照）。リンパ節転移はこれに従い N0、N1、N2、N3 に分類される。本試験で特に慎重に取り扱うべきリンパ節は、脾門リンパ節（No.10）、脾動脈幹近位リンパ節（No.11p、脾門からは遠い）、脾動脈幹遠位リンパ節（No.11d、脾門に近い）、大弯リンパ節左群短胃動脈リンパ節（No.4sa）である。U 領域の癌では、このうち No.4sa のみが第 1 群であり、他は第 2 群に分類される。

リンパ節郭清程度の分類は、以下のように定義される

D0：第 1 群リンパ節の郭清を行わないか、その郭清が不完全なもの

D1：第 1 群リンパ節のみの郭清を行ったもの

D2：第 1 群および第 2 群リンパ節の郭清を行ったもの

D3：第 1 群、第 2 群および第 3 群リンパ節の郭清を行ったもの。

本試験では、D2 郭清を行うが、B 群（脾温存群）では脾門リンパ節（No.10）郭清がなされないか不十分となるため、「D2 マイナス No.10」となる。

3.3. 根治度の分類

切除後の根治度は以下のように定義される。

根治度 A：T1 または T2 病変、肝転移・腹膜転移・遠隔転移なし、切除断端 10mm 以内に癌浸潤なしで、N0・D1 以上または N1・D2 以上

根治度 B：根治度 A および根治度 C 以外のもの

根治度 C：確実に癌の遺残があるもの

開腹時の腹腔洗浄細胞診が陽性（CY 1）の場合は、手術法にかかわらず根治度 C となり、他の因子にかかわらず Stage IV となる。

4. 症例選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない症例を登録適格例とする。

4.1. 適格規準

〔術前〕

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に腺癌と診断されている。
- 2) 内視鏡検査または胃透視にて、胃 U 領域に進行病変（T2/T3/T4）が存在している（病変