

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清に関する研究

平成16年度～平成18年度 総合研究報告書

主任研究者 佐野 武

平成19（2007）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		
II . 研究成果の刊行・発表に関する一覧表	-----	7
III. 資料 JCOG0110-MF プロトコール 研究成果の刊行物・別刷		

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

（総合）研究報告書

消化管悪性腫瘍に対するリンパ節郭清に関する研究

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：胃上部の進行癌に対する胃全摘術に際し、リンパ節郭清を目的とした脾合併切除が生存に寄与するか否かを検証する目的で、専門施設を中心とした多施設共同のランダム化比較試験を行った。目標症例数 500 例の 64%にあたる 319 例を登録した時点で、他研究により胃癌補助化学療法に関する新しいエビデンスが生まれたため、本研究の登録を一時停止し、プロトコールを改訂している。第 1 回中間解析では試験の継続が決定した。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

平成 16 年度

木下 平・国立がんセンター東病院部長
小西孝司・富山県立中央病院院長
小林 理・神奈川県立がんセンター部長
清水利夫・国立国際医療センター部長
田中洋一・埼玉県立がんセンター部長
塚原康生・市立豊中病院部長
辻仲利政・国立病院機構大阪医療センター
センター長
平塚正弘・市立伊丹病院副院長
藤谷恒明・宮城県立がんセンター部長
宮下 薫・燕労災病院副院長
宮代 勲・大阪府立病院機構大阪府立成人
病センター医長

平成 17 年度

北村正次・東京都立墨東病院院長

木下 平・国立がんセンター東病院部長
栗田 啓・国立病院機構四国がんセンター
部長
斎藤俊博・国立病院機構仙台医療センター
医長
清水利夫・国立国際医療センター副院長
竹中 温・京都第 2 赤十字病院副院長
谷川允彦・大阪医科大学教授
塚原康生・市立豊中病院部長
辻仲利政・国立病院機構大阪医療センター
センター長
藤谷恒明・宮城県立がんセンター部長
山上裕機・和歌山県立医科大学教授

平成 18 年度

市倉 隆・防衛医科大学校講師
河内保之・新潟県厚生連長岡中央総合病院

医長

栗田 啓・国立病院機構四国がんセンター
部長

齋藤俊博・国立病院機構仙台医療センター
医長

塩崎 均・近畿大学医学部教授

種村廣巳・岐阜市民病院副院長

二宮基樹・市立広島市民病院部長

藤谷恒明・宮城県立がんセンター部長

平塚正弘・市立伊丹病院副院長

宮下 薫・燕労災病院副院長

山上裕機・和歌山県立医科大学教授

A. 研究目的

本研究は、胃癌に対する胃全摘術において、リンパ節郭清を目的とする脾合併切除が生存率の向上に寄与するか否かを、多施設共同のランダム化比較試験で検証することを目的としている。

胃上部に発生した胃癌は、たびたび脾門部および脾動脈幹沿いのリンパ節に転移をきたす。これを十分に郭清する目的で、胃全摘に加えて脾を合併切除する術式が広く行われてきた。しかし、脾摘に伴い手術合併症が増加することや脾門リンパ節の郭清効果が不明確なこともあって、脾摘の意義に対する否定的な考えもあり、欧米ではすでに脾摘は避けるべきものという評価が固まりつつある。

本研究では、治癒切除可能な胃上部の進行癌に対する脾摘の意義を前向き試験で検証する。

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参加施設および JCOG デ

ータセンターを研究組織とした。

胃上部進行胃癌で胃全摘手術予定の患者から前もって同意を得て、手術中に適格条件を確認し、ランダム割付を行う。治療法は以下の通り。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。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。術後は再発を認めるまで抗癌治療は行わない。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint は術後合併症率、手術時間、出血量。比較デザインは非劣性の証明とし、標準治療である脾摘群に対し、より侵襲の少ない脾温存群が生存において劣らなければこれを採る。

予想される生存率比較において統計学的有意差を得るために、両群合わせて 500 例の登録を行う。

C. 研究結果

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同年 11 月からになった。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た。本研究の開始と意義が国際的に正しく認知されるよう、試験プロトコル概要を英文にて発表した。

平成 17 年 7、8 月に、参加全施設におけるすべての胃全摘症例の調査を行い、本 RCT に登録される症例が全体に占める割合

を調査した。手術前に本 RCT の適格基準を満たした症例は 25%で、同意取得率は 6 割であった。実際に登録された症例は 1 割であった。年齢、早期胃癌やスキルス癌などが主な除外の理由であった。これは、この研究が決着した時にその結果を一般化するための基本データとなる。

登録はほぼ順調に進み、平成 18 年 7 月までに目標症例数の 64%にあたる 319 例を登録していたが、この時点で胃癌補助化学療法が多施設共同 RCT、ACTS-GC が決着し、経口抗癌剤 S-1 の投与群の生存期間が手術単独を上回ることが判明した。このため、本研究で従来通り補助化療なしに登録を続けることは非倫理的であると考え、登録を一時停止した。

平成 18 年 11 月の追跡調査結果に基づき、12 月に第 1 回中間解析が行われ、試験の継続が決定された。

これを受けて参加外科医間で討論を繰返し、今後の方針として、両群ともに術後に S-1 を投与することと、これまで他試験との重複を避けるために除外していた食道浸潤胃癌を対象に加えることを柱として、プロトコル改訂を行うこととし、この作業を行っている。

D. 考察

JCOG 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。1995 年からは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。この経験の上に今回のプロトコルが完成したといえる。

欧米においては、脾摘によるリンパ節郭清の生存に関する意義を検討する以前に、脾摘による合併症で手術死亡率が上昇する。これは、肥満や併存症などの患者条件が異なることと、外科医の手術管理技術の差によるものと考えられる。脾摘が安全に行えるという条件でその腫瘍学的な意義を検討できるのは、JCOG 胃癌外科グループにおいて他にない。本研究はすでに国際的な注目を集めており、参加施設の外科医はその意義を熟知して患者同意取得に努力を続けている。

中間解析では、①脾摘群に対して脾温存群の非劣性が証明されるか、②脾温存群が脾摘群に対して許容範囲を超えて劣ることが証明された場合は、試験を中止することになっていたが、解析の結果、試験の継続が決定された（試験当事者は解析結果を知らされない）。

ACTS-GC 試験の予想外の結果により、一時停止を余儀なくされたが、プロトコル改訂が承認され次第、登録を再開する予定である。

平成 18 年に韓国から類似の脾摘 RCT の結果が発表されたが、症例数は 207 例と少数で、非治癒切除例も 20%近く含まれることから、脾摘の意義に関しては inconclusive とせざるをえず、われわれの試験の遂行には影響を及ぼさないと判断した。

E. 結論

胃癌に対する脾摘の意義を、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を行った。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ている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sano T, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 22:2767-2773, 2004

Sayegh ME, Sano T, et al. TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist? *Gastric Cancer* 7:140-8, 2004

Whiting J, Sano T, et al. Report of the seventeenth international symposium of the foundation for promotion of cancer research: recent advances in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34:481-8, 2004

Katai H, Sano T, et al. Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality. *Surg Oncol* 13:235-8, 2004

Katai H, Sano T, et al. Update on surgery of gastric cancer: new procedures versus standard technique. *Dig Dis* 22:338-344, 2004

Kubo T, Sano T, et al. Increasing body mass index in Japanese patients with gastric cancer.

Gastric Cancer 8:39-41, 2005

Saka M, Sano T, et al.

Pancreaticoduodenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 8:1-5, 2005

T.tujinaka, et al. Delayed gastric emptying after distal gastrectomy for gastric cancer. *Hepato-Gastroenterol* 52:305-309, 2005

Katai H, Sano T, et al. Risk factors for pancreas related abscess after total gastrectomy. *Gastric Cancer* 8:137-141, 2005

Sano T. An international forum for discussion of gastric cancer is needed, particularly now. *Gastric Cancer* 8:133 -134, 2005

Kodera Y, Sano T, Kurita A, et al. Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg* 92:1103-1109, 2005

Sasako M, Sano T, et al. Surgical resection of the stomach with lymph node dissection. In: Fielding JW, Hallissey MR editors. *Upper Gastrointestinal Surgery*, London: Springer-Verlag 2005; 335-347

H.Yamaue. Individualized adjuvant chemotherapy guided by hemoresponsiveness test sequential to extended surgery for advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 25(5) 3453-3459 2005

H.Yamaue. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg.* 30(1) 28-35 2006

二宮基樹 術後 QOL をめざした胃癌の機能温存手術 市倉 隆・日比紀文
別冊・医学のあゆみ 消化管疾患 - state of arts □.消化管(食道・胃・腸)
医学図書出版株式会社 東京 566-569

Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 9:74-81, 2006

Etoh T, Sasako M, Ishikawa K, Katai H, Sano T, Shimoda T. Extranodal metastasis is an indicator of poor prognosis in patients with gastric carcinoma. *Br J Surg* 93:369-373, 2006

Yoshikawa T, Sasako M, Sano T, Nashimoto A, Kurita A, Tsujinaka T, Tanigawa N, Yamamoto S. Analysis of stage migration caused by D2 with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer from the results of a prospective randomized controlled trial. *Brit J Surg* 93:1526-1529, 2006

Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for cardia or subcardia cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:644-651, 2006

Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Modern surgery for gastric cancer - Japanese perspective. *Scand J Surg* 95:232-235, 2006

Tsujinaka T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Katai H, Shimizu T, Furukawa H, Inoue S, Hiratsuka M, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y. Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501). *Ann Surg Oncol*.14:355-361,2007

Sano T. Tailoring treatments for curable gastric cancer. *Br J Surg*. 94:263-264, 2007

Nasu J., Nishina T., Kuirta A., et al.: Predictive Factors of Lymph Node Metastasis in Patients with Undifferentiated Early Gastric Cancers. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 412-415

2. 学会発表

吉川貴己 上部非大弯進行胃癌における #10、#11 リンパ節郭清効果 日本臨床外科学会総会(第66回) 2004. 10. 13

小林 理 Efficacy of the Dissect of the Lymph Nodes along the splenic artery (#11) and the Splenic Hilum(#10) in Advanced Gastric Carcinoma not Invading Greater Curvature I S D S (第19回) 2004. 12. 9

宮下 薫 当科における上部領域胃癌切除例の臨床病理学的検討 日本外科系連合学会(第29回) 2004. 7. 2

宮下 薫 U領域胃癌の臨床病理学的特徴からみた噴門側胃切除の適応 日本胃外科術後障害研究会 (第34回) 2004. 10. 28

Sano T. 第29回イタリア腫瘍外科学会 Surgical randomized trials on gastric cancer. 4/29/2005 ローマ

Sano T. チリ外科学会 Randomized trial to evaluate splenectomy for gastric cancer. Randomized trial to evaluate splenectomy for

gastric cancer. 11/22/2005 チリ、プコン 第3回ASCO GI

Sano T. Comparison of Japanese vs. Western surgical approaches to gastric cancer 1/26/2006 サンフランシスコ

栗田 啓, 他. 噴門部胃癌の検討. 第77回日本胃癌学会総会. (4月6-8, 横浜, 2005)

栗田 啓, 他. 噴門部胃癌の検討. 第105回日本外科学会総会. (4月11-13, 名古屋, 2005)

栗田 啓, 他. 胃癌におけるリンパ節郭清. 第80回中国四国外科学会. (9月9-10, 高知, 2005)

栗田 啓, 他. 胃癌におけるリンパ節郭清. 第59回国立病院総合医学会. (10月14-15, 広島, 2005)

市倉隆、帖地憲太郎、ほか. わが国における食道胃接合部の腺癌をどう扱うか? 第60回日本食道学会学術集会. 東京 2006. 6

坂本直子、市倉隆、ほか. 胃全摘術・pouch再建症例における術後愁訴の傾向に関する傾向. 第36回胃外科・術後障害研究会. 宇都宮 2006. 11

市倉隆、帖地憲太郎、ほか. 食道・胃切除後の再建における器械吻合の安全性と経済性. 第68回日本臨床外科学会総会. 広島 2006. 11

手島 伸, 斎藤俊博: 噴門部癌に対する外科治療. 第61回日本消化器外科学会総会, 横浜, 7月13日.

栗田 啓、野崎功雄、久保義郎、棚田 稔、青儀健二郎、大田孝司、高嶋成光
噴門側胃切除における問題点

第106回 日本外科学会定期学術集会
2006年3月29日～31日 東京

G. 知的所有権の取得状況
特に予定していない。

研究成果の刊行・発表に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
二宮基樹	術後QOLをめざした胃癌の機能温存手術	市倉 隆 日比紀文	別冊・医学のあゆみ 消化管疾患—state of arts □. 消化管（食道・胃・腸）	医学図書出版 株式会社	東京	2006	566-569

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sano T, et al.	Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501.	J Clin Oncol	22	2767-2773	2004
Sayegh ME, Sano T, et al.	TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist?	Gastric Cancer	7	140-8	2004
Whiting J, Sano T, et al.	Report of the seventeenth international symposium of the foundation for promotion of cancer research: recent advances in gastric cancer.	Jpn J Clin Oncol	34	481-8	2004
Katai H, Sano T, et al.	Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality.	Surg Oncol	13	235-8	2004
Katai H, Sano T, et al.	Update on surgery of gastric cancer: new procedures versus standard technique.	Dig Dis	22	338-344	2004
Kubo T, Sano T, et al.	Increasing body mass index in Japanese patients with gastric cancer.	Gastric Cancer	8	39-41	2005
Saka M, Sano T, et al.	Pancreaticoduodenectomy for advanced gastric cancer.	Gastric Cancer	8	1-5	2005
T.tujinaka	Delayed Gastric Emptying after distal gastrectomy for gastric cancer.	Hepato-Gastroenterology	52	305-309	2005
Katai H, Sano T	Risk factors for pancreas related abscess after total gastrectomy.	Gastric Cancer	8	137-141	2005

Sano T.	An international forum for discussion of gastric cancer is needed, particularly now.	Gastric Cancer	8	133 -134	2005
Kodera Y, Sano T, Kurita A.	Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer.	Br J Surg	92	1103-1109	2005
Sasako M, Sano T.	Surgical resection of the stomach with lymph node dissection.	In:Upper Gastrointestinal Surgery		335-347	2005
H.Yamaue	Individualized adjuvant chemotherapy guided by chemosensitivity test sequential to extended surgery for advanced gastric cancer.	Anticancer Res	25(5)	3453-3459	2005
H.Yamaue	Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach.	World J Surg.	30(1)	28-35	2006
Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M.	Follow-up of gastric cancer: a review.	Gastric Cancer	9	74-81	2006
Etoh T, Sasako M, Ishikawa K, Katai H, Sano T, Shimoda T.	Extranodal metastasis is an indicator of poor prognosis in patients with gastric carcinoma.	Br J Surg	93	369-373	2006
Yoshikawa T, Sasako M, Sano T, Nashimoto A, Kurita A, Tsujinaka T, Tanigawa N, Yamamoto S.	Analysis of stage migration caused by D2 with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer from the results of a prospective randomized controlled trial.	Brit J Surg	93	1526-1529	2006
Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M.	Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for cardia or subcardia cancer: a randomised controlled trial.	Lancet Oncol	7	644-651	2006
Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T.	Modern surgery for gastric cancer - Japanese perspective.	Scand J Surg	95	232-235	2006

Tsujinaka T, Sasako M, Yamamoto S, <u>Sano T</u> , Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Katai H, Shimizu T, Furukawa H, Inoue S, Hiratsuka M, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y.	Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501).	Ann Surg Oncol	14	355-361	2007
<u>Sano T</u> .	Tailoring treatments for curable gastric cancer.	Br J Surg.	94	263-264	2007
Nasu J., Nishina T., Kuirta A., et al.	Predictive Factors of Lymph Node Metastasis in Patients with Undifferentiated Early Gastric Cancers.	J Clin Gastroenterol	40	412-415	2006

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

2005 年 8 月 25 日 第 1 回改訂承認 9 月 5 日発効

目次

概要

0.1.	シェーマ	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

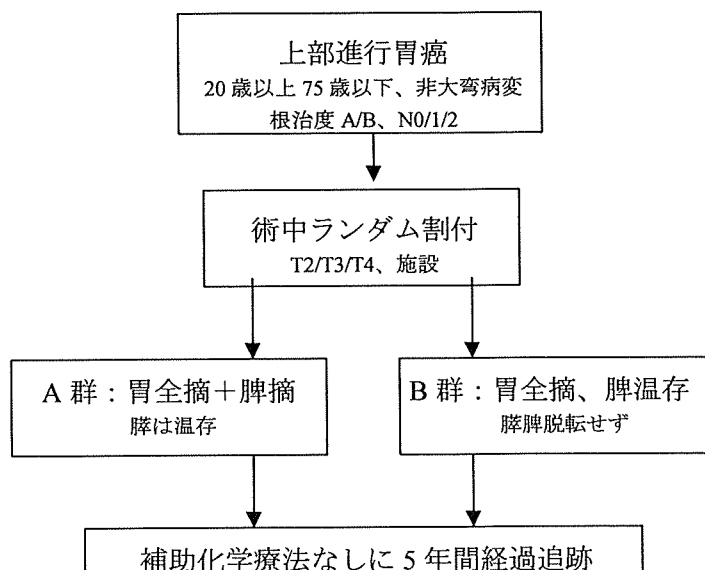
5.	登録・割付.....	15
5.1.	登録の手順.....	15
5.2.	ランダム割付と割付調整因子.....	15
5.3.	多段階登録.....	15
6.	治療計画.....	16
6.1.	プロトコール治療.....	16
6.1.1.	使用薬剤.....	16
6.1.2.	化学療法.....	16
6.1.3.	放射線療法.....	16
6.1.4.	外科的切除術.....	16
6.2.	プロトコール治療中止・終了規準.....	16
6.3.	後治療.....	17
7.	予期される有害反応と治療変更規準.....	17
7.1.	有害反応の評価.....	17
7.2.	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。胃原発巣が膵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膵脾の脱転（膵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、膈の脱転・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膈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、「膈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、原発腫瘍が膈尾部に直接浸潤する場合も、これを切除するために膈尾部、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、膵尾部・脾合併切除が広く行われてきた。その後、膵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、今日膵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年生存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、脾摘および膵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、胃癌手術における膵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）