

200824043A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

胃上部癌手術における脾合併切除の意義に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 佐野 武

平成 21 (2009) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書	-----	1
胃上部癌手術における脾合併切除の意義に関する研究		
研究代表者 佐野 武 財団法人癌研究会有明病院		
II. 研究成果の刊行・発表に関する一覧表	-----	5
III. 資料 JCOG0110-MF プロトコール		
IV. 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）

総括研究報告書

胃上部癌手術における脾合併切除の意義に関する研究

研究代表者 佐野 武 財団法人癌研究会有明病院 上部消化管担当部長

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して胃全摘術を行う際、リンパ節郭清を目的とした脾合併切除が行われる。この脾摘の意義を検証する目的で、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展開中である。目標症例数の64%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、プロトコール改訂の後に登録を再開した。再開後も順調に登録が進み、平成21年3月で登録を完了した。

研究分担者

大下裕夫 岐阜市民病院 部長
木下 平 国立がんセンター東病院
部長
斎藤俊博 国立病院機構仙台医療センター
部長
高金明典 函館五稜郭病院 部長
田中洋一 埼玉県立がんセンター
副病院長
藤田淳也 市立豊中病院 医長
二宮基樹 広島市立広島市民病院 部長
平塚正弘 市立伊丹病院 院長
藤谷恒明 宮城県立がんセンター
部長

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する。

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。

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。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。

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。

これを受けてプロトコル改訂を行い、Stage II、III 症例では脾摘群、脾温存群ともに術後に S-1 を投与することとした。また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も対象に加えることとした。平成 19 年 8 月末から登録を再開し、停止前を上回るペースで順調に進み、21 年 3 月、505 例をもって登録を完了した。今後は、追跡生存調査を行いつつ、まず secondary endpoint の解析に着手する。

D. 考察

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、今日、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

した。途中、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ため、登録完了までに6年9か月の長期間を要したが、純粋な外科多施設臨床試験で505例のRCTを完遂できた意義は大きい。

プロトコール改訂前の319例と改訂後の186例では、補助化学療法の有無および食道浸潤の適格性が異なる。この両者の比較もまた、臨床腫瘍学上興味深い示唆を与えると期待される。

本試験でもう一点注目すべきは、脾摘による術後免疫能低下の有無に関するデータ収集である。両群の術直後の合併症のみならず、長期にわたる感染エピソードの有無とリンパ球数の変化も調査している。欧米では脾摘後に肺炎球菌感染が増加するとされ、ワクチンや抗生物質の投与が古くから行われているが、本邦ではそうしたデータがなく、ワクチン投与も通常行われない。この問題にも本試験が初めてエビデンスを与えることになる。

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遂行中である。手術手技の統一・品質管理に留意しつつ、予定の症例数の登録が完了した。今後は追跡生存調査を行いつつ、結果解析に着手する。上部進行胃癌に対する標準手術法に関する重要なエビデンスが得られることになる。

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. 論文発表

1. Sano T. Adjuvant and neoadjuvant therapy of gastric cancer : a comparison of three pivotal studies. *Current Oncol Rep.* 2008,10:191-198.
2. Sasako M, Sano T. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008,359:453-62.
3. Morita S, Sano T. Outcome of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg.* 2008,95:1131-5.
4. Oda I, Sano T. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg.* 2008,95:1495-1500.
5. Nakagohri T, Yoneyama Y, Kinoshita T, et al. Prognostic Significance of Peritoneal Washing Cytology in Patients with Potentially Resectable Gastric Cancer. *Hepato-gastroenterology.* 2008,55:1913-1915.
6. 信岡大輔, 後藤田直人, 木下平, 他. 早期胃癌における術前MDCTの有用性の検討. *日本臨床外科学会雑誌.* 2008, 69:1303-1307.

2. 学会発表

1. 種村廣巳, 大下裕夫, 山田 誠, 波頭経明, 足立尊仁, 松井康司, 小島則昭, 山田 慎, 棚橋利行, 兼松昌子, 安田香織. 胃全摘後食道空腸吻合部(Roux-Y法)縫合不全など合併症防止のためのコツ. 第70回日本臨床外科学会総会 2008年11月 東京都
2. 高金明典, 秋山有史, 入野田 崇, 早川善郎, 加藤久仁之, 小林 慎, 目黒英二. 胃全摘脾温存における超音波凝固切開装置を用いたNo. 11p, 11dリンパ節郭清手技. 第81回日本胃癌学会. 東京, 2009年3月
3. 高金明典, 目黒英二, 小林 慎, 早川善郎, 入野田 崇, 秋山有史. 当科におけ

る胃癌周術期のSSI対策. 第63回日本消化器外科学会. 札幌, 2008年7月.

4. 二宮基樹, 西崎正彦, 笹田伸介, 大西哲平, 原野雅生, 小島康知, 青木秀樹, 塩崎滋弘,
5. 大野 聡, 高倉範尚. 胃癌に対する脾温存胃全摘術におけるNo. 11郭清.
(ビデオ) 第80回日本胃癌学会
2008年2月 横浜
6. 二宮基樹, 西崎正彦, 渡邊伸一郎, 笹田伸介, 大西哲平, 原野雅生, 松川啓義, 小島康知, 塩崎滋弘, 大野 聡, 高倉範尚. 胃癌手術における超音波凝固切開装置の有用性. 第70回日本臨床外科学会総会 2008年11月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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.	Adjuvant and neoadjuvant therapy of gastric cancer : acomparison of three pivotal studies.	Current Oncol Rep.	10	191-198	2008
Sasako M, <u>Sano T.</u>	D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer.	N Engl J Med.	359	453-462	2008
Morita S, <u>Sano T.</u>	Outcome of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer.	Br J Surg.	95	1131-1135	2008
Oda I, <u>Sano T.</u>	Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer.	Br J Surg.	95	1495-1500	2008
Nakagohri T, Yoneyama Y, <u>Kinoshita T.</u> et al.	Prognostic Significance of Peritoneal Washing Cytology in Patients with Potentially Resectable Gastric Cancer.	Hepato-gastroenterology.	55	1913-1915	2008
信岡大輔, 後藤田直人, 木下平, 他.	早期胃癌における術前 MDCT の有用性の検討.	日本臨床外科学会雑誌.	69	1303-1307	2008

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 (17 指-5)

「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 (17 指-3)

「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班

JCOG 0110-MF ver 2.1

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 三津留

兵庫医科大学 外科

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

TEL: 0798-45-6767

FAX: 0798-45-6764

E-mail: msasako@hyo-med.ac.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 2252

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
2006 年 11 月 20 日 第 1 回改正承認 11 月 20 日発効
2007 年 7 月 12 日 第 2 回改訂承認 8 月 20 日発効

目次

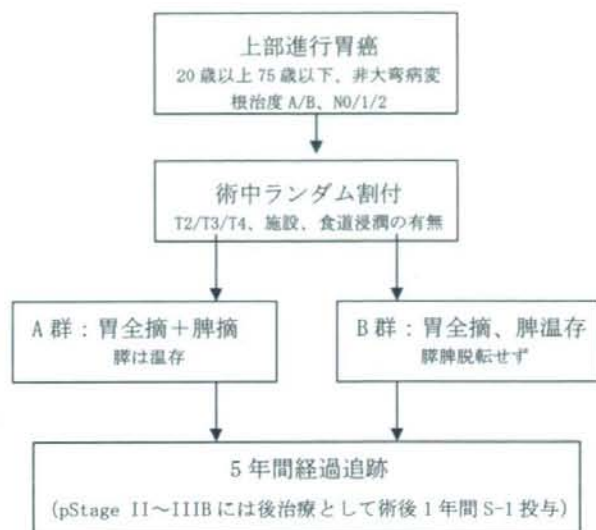
0. 概要	5
0.1. シェーマ	5
0.2. 目的	5
0.3. 対象	5
0.4. 治療	6
0.5. 予定登録数と研究期間	6
1. 目的	7
2. 背景	7
2.1. 対象	7
2.2. 治療計画	10
2.3. 試験デザイン	11
2.4. 試験参加者に予想される利益と危険（不利益）の要約	12
2.5. 本試験の意義	13
2.6. 付随研究	13
3. 本試験で用いる規準や定義	13
4. 症例選択規準	15
4.1. 適格規準	15
4.2. 除外規準	16
5. 登録・割付	17
5.1. 登録の手順	17
5.2. ランダム割付と割付調整因子	17
5.3. 多段階登録	17
6. 治療計画	18
6.1. プロトコール治療	18
6.2. プロトコール治療中止・終了規準	19
6.3. 後治療	19
7. 予期される有害反応と治療変更規準	21
7.1. 有害反応の評価	21
7.2. 予期される有害反応	21
7.3. 治療変更規準	22
7.4. 併用療法・支持療法	22
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	23
8.1. 登録前評価項目	23
8.2. 手術の評価項目	23
8.3. 治療終了後（術後）の評価項目	23

8.4.	スタディカレンダー	24
9.	データ収集	25
9.1.	記録用紙の種類と提出期限	25
9.2.	記録用紙の送付方法	25
10.	有害事象の報告	26
10.1.	報告義務のある有害事象	26
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	27
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	27
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	28
11.	効果判定とエンドポイントの定義	29
11.1.	効果判定	29
11.2.	解析対象集団の定義	29
11.3.	エンドポイントの定義	29
12.	統計的事項	30
12.1.	本試験終了後の結果による標準的治療の Decision criteria	30
12.2.	Primary endpoint の解析	30
12.3.	中間解析と試験の早期中止・変更	30
12.4.	予定登録症例数、登録期間、追跡期間	32
12.5.	secondary endpoint の解析	34
12.6.	最終解析	35
13.	倫理的事項	35
13.1.	患者の保護	35
13.2.	インフォームドコンセント	35
13.3.	プライバシーの保護と患者識別	36
13.4.	プロトコルの遵守	36
13.5.	施設の倫理委員会（機関審査委員会）の承認	36
14.	モニタリングと監査	37
14.1.	定期モニタリング	37
14.2.	施設訪問監査	39
15.	特記事項	39
15.1.	手術手技の品質管理	39
16.	研究組織	40
16.1.	メディカル・フロンティア	40
16.2.	JCOG (Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ)	40
16.3.	JCOG 代表者	40
16.4.	研究グループとグループ代表者	40

16.5.	研究事務局.....	41
16.6.	参加施設	42
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.....	43
16.8.	データセンター.....	45
17.	研究結果の発表.....	45
18.	参考文献	45
19.	付表	46
	付表 1	1
	付表 2	2
	説明同意文書	1
	同意書.....	5

0. 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

[術前]

- 1) 組織学的に腺癌と診断されている。
- 2) 胃U領域に進行病変 (T2/T3/T4) が存在している (病変の主占居部位は問わない)。
- 3) 内視鏡検査および胃透視にて、食道浸潤がないもしくは 3 cm 以内である。
- 4) 内視鏡検査にて、大弯線上に病変が存在しない。
- 5) 残胃の癌でない。
- 6) 肉眼型が 4 型でない。
- 7) 画像上、N0/N1/N2 のいずれかであり、遠隔転移がない。
- 8) 胃全摘・脾摘が可能な全身状態・臓器機能を有する。
- 9) 年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 10) 胃癌に対する抗癌剤および外科的治療の既往がない。
- 11) 文書で本人から同意が得られている。

〔術中〕

- 1) 視診・触診にて、大弯線上に病変が存在せず、食道浸潤がないもしくは3 cm以内である。
- 2) 視診・触診にて、T2/T3/T4・N0/N1/N2である。
- 3) 腹腔洗浄細胞診が陰性である。
- 4) 膈および脾の合併切除なしに根治度AまたはBの手術が可能と判断される。
- 5) 脾動脈周囲および脾門部に肉眼的リンパ節転移を認めない。

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）：膈脾を脱転し、膈を温存しつつ脾摘を行う。

B群（脾温存群）：膈脾は脱転せず、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。第2回改訂後は、術後の病理診断にてpStage II～IIIB（pT1を除く）かつ根治度A/Bの場合には、後治療としてS-1による術後補助化学療法を行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定数：500例

登録期間：7年（第2回改訂後2年）。追跡期間：登録終了後5年。総研究期間：12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た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）は従来の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、膵の脱転・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、リンパ節郭清をとま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、D2 vs. D2 + 大動脈周囲リンパ節の郭清 (PAND) の第 III 相試験 (JCOG9501) を行った結果、D2 群 (n=263) の 5 年生存割合が 69.2%であったのに対して D2+PAND 群 (n=259) が 70.3%であり、全生存期間のハザード比は 1.03 (95%信頼区間 0.77-1.37、片側 P=0.57) であったため、D2 群の予防的な大動脈周囲リンパ節郭清の意義は否定された (ASCO 2006)。

一方、食道浸潤胃癌に対する左開胸下の切除・郭清の意義に関しては、3 cm 以内の食道浸潤胃癌に対する開腹 vs. 開胸開腹の第 III 相試験 (JCOG9502) を行った結果、第 1 回中間解析 (2003 年 12 月) において無効中止が決定され、開腹手術が引き続き標準となった。なお、2006 年 3 月にアップデートされた結果によると、開腹群 (n=82) の 5 年生存割合が 52.3%であったのに対して開胸開腹群 (n=85) が 37.9%であり、全生存期間のハザード比は 1.36 (95%信頼区間 0.89-2.08、片側 P=0.92) であった (Lancet Oncol 2006)。

また、治癒切除が行われた進行胃癌に対する術後補助化学療法の意味については、根治切除を受けた pStage II~IIIB (pT1 を除く) の胃癌患者を対象とした手術単独群 vs. S-1 補助化学療法群の第 III 相試験 (ACTS-GC: Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer) の第 1 回中間解析において有効中止が決定され、手術単独群 (n=530) の 3 年生存割合が 70.1%であったのに対して S-1 補助化学療法群 (n=529) が 80.5%であり、全生存期間のハザード比は 0.68 (95%信頼区間 0.52-0.87、両側 P=0.002) であった (ASCO-GI 2007)。安全性についても、S-1 補助化学療法群での Grade 3 以上の血液毒性はいずれも 2%以下、Grade 3 以上の非血液毒性については食欲不振 6.0%、嘔気 3.7%、下痢 3.1%といずれも低頻度であった。以上の結果より、S-1 による術後補助化学療法が新しい標準治療として確立されるに至った。

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、脾はサブプレッサー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胃がん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

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

第2回改訂後は、術後の病理診断にてpStage II～IIIB (pT1を除く)かつ根治度A/Bの場合には、S-1による術後補助化学療法を行うよう規定する。ただし、本試験は手術手技の比較試験であり化学療法の比較試験ではないこと、S-1の有害事象として大きな問題となるものは非常にまれであること(2.1.4.参照)、脾摘の有無によってS-1の有害事象あるいは術後の晩期合併症に差が出るとは考えにくいこと、S-1による術後補助化学療法はすでに標準治療としてJCOG胃がん外科グループ内に広く浸透していることなどから、S-1による術後補助化学療法はプロトコール治療としてではなく、後治療として規定する。

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いう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、膵液瘻、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。

<ver 2.1 での追記事項>

第 2 回プロトコル改訂後は、適格規準の中に 3 cm 以内の食道浸潤例も加わり、pStage II~IIIB (pT1 を除く) かつ根治度 A/B の場合には、両群ともに後治療として S-1 補助化学療法を行うことになった。これらの変更に伴い、両群の予想される 5 年生存割合も変更されることになるが、「12.4.1. 予定登録症例数算出根拠」に後述する理由により、必要登録数は 500 例のまま変更しない。登録期間は 7 年間 (第 2 回改訂後 2 年間) とする。

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⁾。

<ver 2.1 での追記事項>

第 2 回改訂後は、食道浸潤の有無を層別割付因子として用いる。食道浸潤の有無は胃癌の重要な予後因子であり、JCOG9502 治癒切除開腹群の 5 年生存割合が 52.3%と、2006 年度後期定期モニタリングレポートから計算される両群併せた 5 年生存割合 73.3%を約 20%下回ると考えられる。

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、脾臓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

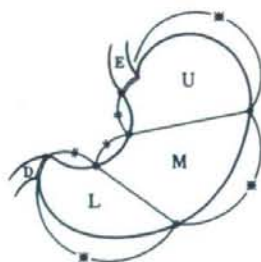
脾摘の長期予後に対する影響を明らかにする目的で、全症例の追跡期間が10年に達した時点での生存調査を行い、両群の全生存期間を比較する。

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）