

200824070A

別添 1

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業
治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義
に関する研究
(H20-がん臨床—一般-011)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 辻仲 利政

平成 20 (2008) 年 3 月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告		
治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究	—————	1
辻仲 利政		
II. 分担研究報告		
1. 治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究	—————	5
市倉 隆		
2. 治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究	—————	6
河内 保之		
3. 治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究	—————	7
宮代 勲		
4. 治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究	—————	9
山上 裕機		
5. 治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究	—————	11
粟田 啓		
6. 治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究	—————	13
寺島 雅典		
7. 治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究	—————	16
塩崎 均		
8. 治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究	—————	18
竹中 温		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	19
IV. 研究成果の刊行物・別刷	—————	21

別添 3

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

I 総括研究報告書

治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究

研究代表者 辻仲利政

国立病院機構 大阪医療センター 外科科長、がんセンター診療部長

研究要旨

治癒切除不能胃癌を対象とした多施設共同ランダム化比較第Ⅲ相試験を行い、減量手術の意義を検証する。本試験の対象は肝転移（H1）、腹膜播種（P1）、#16a1/b2 大動脈周囲リンパ節転移（M1）の非治癒因子のうち 1 つのみを有する場合とし、JCOG 初の国際共同試験として、JCOG 胃がん外科グループの 33 施設と韓国胃癌学会の主要 15 施設によって実施される。本試験の予定登録症例は 330 名、症例登録期間は 4 年、追跡期間 2 年。総研究期間：6 年である。

研究分担者

市倉 隆 防衛医科大学校、第一外科、上部消化器外科、講師

竹中 温 京都第二赤十字病院、外科、副院長、外科部長

塩崎 均 近畿大学医学部、上部消化管外科、病院長、教授

山上 裕機 和歌山県立医科大学、第二外科、教授

栗田 啓 国立病院機構四国がんセンター、上部消化管外科、統括診療部長

寺島 雅典 静岡県立静岡がんセンター、胃外科、胃外科部長

宮代 勲 大阪府立成人病センター、消化器外科、消化器外科副部長

河内 保之 新潟県厚生連長岡中央総合病院、外科、外科部長

A. 研究目的

治癒切除不能な進行胃がんに対して、減量手術が選択されるとしては、胃原発巣は化学療法が比較的奏効しにくい部位であること、胃切除により原発

巣に起因する狭窄や出血などを回避できることである。しかし、減量手術を行うことにより、各種の術後合併症が発生する、術後化学療法の開始が遅れる、化学療法の完遂率が低下する、などの可能性がある。胃切除により生

存期間の延長が得られたとする報告が多いが、化学療法を行うか、胃切除を行うかの治療選択に際しては大きなバイアスがある。減量手術の意義は、最も科学的に信頼できるランダム化比較第Ⅲ相試験により検証する必要がある。

本研究は、減量手術の意義を検証する世界で初めてのランダム化比較第Ⅲ相試験であり、JCOG初の国際共同試験として行われる。世界の胃癌の約60%は東アジアで発生しており、日本と韓国はともに世界の胃癌治療の先導する役割を担っている。

B. 研究方法

JCOGプロトコール (JCOG0705) に記載された方法に従って研究は行われる。

組織学的に胃癌と証明され、あらかじめ定められた適格規準をすべて満たす患者を登録適格患者とする。

登録・割付に関して、日本の施設は登録適格性確認票を JCOG データセンターに電話連絡または FAX 送信にて、韓国の施設は国立ソウル大学病院データセンターに Web 送信にて、登録を行う。登録にあたって治療群は日韓それぞれのデータセンターでランダムに割りつける。ランダム割り付けに際しては、国 (日本/韓国) を層別因子とし、施設、リンパ節転移 (N0-1/N2-3)、非治癒因子 (H1/P1/ M1) を調整因子とする最小化法を用いる。

治療計画として、化学療法単独群 (A 群) では登録後 14 日以内に S-1+CDDP による化学療法、減量手術群 (B 群) では登録後 21 日以内にプロトコール治療を減量手術および S-1+CDDP による術後化学療法を開始する。両群における化学療法は、中止規準に該当しない限り継続する。B 群で行う減量手術は、開腹による胃切除および D1 郭清を原則とし、完全な D2 郭清や他臓器の合併切除は許容しない。

エンドポイントと必要症例数に関しては、本試験の主要評価項目は生存期間、副次評価項目は無増悪生存期間および有害事象発生割合とした。本試験の A 群における 2 年生存割合は 20~25%程度と予想し、B 群においては A 群に対して 2 年生存割合で 10%の上乗せ効果を期待し、 $\alpha=0.05$ (片側)、検出力 80%、登録期間 4 年、追跡期間 2 年とし、必要症例数は両群合計 330 名とした。

(倫理面での配慮)

本試験では、試験の参加に際しては同意説明文を用いた説明と文書での同意を前提とし、研究参加に関して各施設の倫理審査委員会の承認を受ける。研究は、JCOG 効果安全評価基準に基づいて行われる。データの取り扱いに際しては、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

(プライバシー) 保護を厳守する。倫理面での配慮は十分保障されている。

C. 研究成果

本試験の結果、減量手術群の優越性が示された場合には、現在の標準治療である化学療法単独治療に延命効果で優る新しい標準治療が確立されることになる。減量手術群の優越性が示されなかったとしても、これまで十分なエビデンスがないまま広く行われていた治癒切除不能進行胃癌に対する化学療法施行前の胃切除術に対して歯止めをかけ、化学療法単独治療が標準治療であるという確固たるエビデンスを示すことの意義は大きい。また、本研究を日韓国際共同研究として行うことで、迅速な症例登録が得られるだけではなく、両国における結果の再現性が確認され、得られた結果の国際的なインパクトも非常に大きいものとなる。

平成 20 年 3 月、日本での第 1 例が登録され、平成 21 年 3 月における日本での登録数は 18 症例である。平成 20 年 11 月に韓国ソウル市において日韓会議を開催して、日本での症例登録状況と症例報告を行い、韓国からは IRB 通過状況について報告を受けた。現在 10 施設において IRB の承認が得られ、4 施設において再審査中であり、1 施設で IRB 申請準備中である。韓国における研究体制も整っており、平成 2

1 年 2 月に第 1 例目が登録され、3 月の時点で 4 症例が登録された。日本および韓国での会議に際して、それぞれの担当者が実際の適格例の症例報告と治療経過を報告している。治療の質の確保、逸脱の防止に役立っている。韓国での会議に際して、韓国施設訪問を行い、手術レベルの確認、相互理解の向上に役立っている。今後の症例集積が期待されている。

D. 考察

韓国での手続きが遅れていたため、症例登録まで長い期間経過したが、一旦症例登録が開始されると集積速度は速い。日本での症例集積速度が予定よりも遅いが、適格症例の有無、研究参加説明の有無および最終治療選択を継続してアンケート調査することにより、できるだけ取りこぼしを防止するようにしている。同じアンケートを韓国でも行う予定である。

初めての国際共同研究であるが、定期交流を重ねることにより、研究推進への共同意識や質の高い研究とするための認識が形成されてきている。リエゾン事務局を介した相互の情報交換も機能してきており、経験が蓄積されてきた。

対象患者数が限られているため、国際共同研究によって症例集積が促進するメリットは生かされてきている。また、日韓国際共同研究として行われて

いることは日本およびアジア各国で認知されてきており、すでにある程度の国際的なインパクトが得られてきている。現在の共同研究体制を活用して、新たな共同研究の検討をすでに開始している。

E. 結論

平成 20 年度において、国際共同研究の基盤が固まり、症例集積が両国で開始された。研究は多少の遅れはあるが順調に進行しており、最終結果が得られる可能性が高い。

F. 健康危険情報

両国において、健康危険事象が発生した場合の対応システムを確立している。現在に至るまで治療に関連した重篤な健康危険事象は発生していない。死亡症例を班会議において検討して、検討結果を JCOG 効果安全性評価委員会に提出した。

G. 研究結果

1. 論文発表

Kazumasa Fujitani, Han-Kwang Yang, Yukinori Kurokawa, Do Joong Park, Toshimasa Tsujinaka, Byung-Jo o, Park, Haruhiko Fukuda, Sung Hoon Noh, Narikazu Boku, Yung-Jue Bang, Mitsuru Sasako and Jong-Inn Lee for the Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group and Korea Gastric Cancer Association. Randomized

Controlled Trial Comparing Gastrectomy Plus Chemotherapy with Chemotherapy Alone in Advanced Gastric Cancer with A Single Non-curable Factor: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. Jpn J Clin Oncol 2008;38(7):504-506.

2. 学会発表

辻仲利政、他. 治癒切除不能進行胃癌に対する胃切除術の意義に関する日韓共同ランダム化比較試験 日本消化器外科学会誌 41 (7):987、2008

黒川幸典、辻仲利政、他. 日韓共同臨床試験における問題点の対処法 Gastric Cancer 第 8 1 回 日本胃癌学会総会 記事: 172, 2009

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究
研究分担者 市倉 隆 防衛医科大学校、第一外科、上部消化器外科、 講師

進行胃がんに対する最適な治療を確立すべく行われている JCOG 胃がん外科グループによる以下の多施設共同研究に参加している。

JCOG 0110 (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)

本研究では、当初、脾摘群、脾温存群ともに術後補助化学療法を行わないプロトコルであったが、2006年8月にTS-1による術後補助化学療法の有効性が証明されたため(ACTSGC)、一時登録中止となっていた。その後グループ内での議論を経て、両群ともTS-1による術後補助療法を行うプロトコルに変更され、登録が再開された。

登録再開後、当施設からも症例登録を重ね、全体の登録が予定数に達したため登録は終了となった。現在、追跡を行っている。

JCOG 0405 (高度リンパ節転移を伴う進行胃がんに対する、術前TS-1+CDDP併用療法+外科切除の第II相臨床試験)

すでに症例の登録は終了している。当施設からは2例登録し、現在、追跡中である。

JCOG 0501 (根治切除可能な大型3型・4型胃癌に対する術前TS-1+CDDP併用療法による第III相試験)

本研究も、JCOG 0110と同じ理由で一時的登録が停止されていたが、手術群、術前化学療法+手術群、いずれも術後補助化学療法を追加するというプロトコルに変更され、登録が再開された。

当施設では登録再開後、ランダム化に同意が得られた症例はなく、いまだ本研究への登録はないが、今後、症例を登録していく予定である。

JCOG 0705 (根治切除不能進行胃癌に対する胃切除術の意義に関するランダム化比較第III相試験)

当施設では平成20年3月3日に倫理委員会の承認が得られた。これまでランダム化に同意が得られず、本研究への登録はないが、今後、症例を登録していく予定である。

胃癌における肥満評価法の確立に関する研究

研究分担者 河内保之 新潟県厚生連長岡中央総合病院外科部長

研究要旨

現在まで当院では該当症例はない。

A. 研究目的

治癒切除不能の肝転移、治癒切除不能の腹膜播種、もしくは#16a1/b2に及ぶ大動脈周囲リンパ節転移のいずれか1つを有する stageIV胃癌患者に対して、胃切除術施行後に化学療法を行う治療の優越性を、標準治療である化学療法単独とのランダム化比較第Ⅲ相試験にて検証する。

B. 研究方法

定められた適格条件を満たす治癒切除不能進行胃癌患者に本研究の趣旨を説明し、参加の同意が得られた場合、JCOGデータセンターに登録し、ランダム化割付を受ける。規定のプロトコールに従って化学療法単独または胃切除+術後化学療法を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は当院の倫理委員会によって審議され平成19年12月27日付けで承認された。

C. 研究結果

本研究は現在も継続中である。また、

D. 考察

切除術施行後に化学療法を行う治療の優越性が証明されれば、延命効果のある新しい標準治療となる。

E. 結論

本研究は現在も継続中であり、結論はでていない

F. 健康危険情報

本研究に関する

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

胃癌における肥満評価法の確立に関する研究

研究分担者 宮代 勲

地方独立行政法人 大阪府立成人病センター 消化器外科副部

研究要旨

内臓脂肪面積は胃癌手術後膵液瘻発生に影響する

A.研究目的

肥満が胃全摘術に及ぼす影響を明らかにする。肥満の指標として用いられることが多い body mass index (BMI) は必ずしも内臓脂肪面積 (visceral fat area, VFA) を反映しない。

B.研究方法

2001年2月から2006年6月に膵切除を伴わない胃全摘術を行った胃癌患者168例を対象とした。(1)メタボリックシンドローム診断基準に準じ、FATSCAN 3.0で計測したVFAが100cm²以上(高VFA群42例)と未満(低VFA群126例)に分け、手術時間、出血量、膵液瘻発生有無などを比較した。(2)日本肥満学会の肥満判定に準じ、BMI25以上(高BMI群41例)と未満(低BMI群127例)に分けて比較した。(3)膵液瘻発生に関して多変量解析を行った。

C.研究結果

(1)高VFA群は低VFA群に比べて、手術時間と出血量が有意に多く、膵液瘻発生も有意に高頻度であった。(2)高BMI群は低BMI群に比べて、出血量は有意に多かったが、手術時間と膵液瘻発生に関しては有意な差を認めなかった。(3)膵液瘻発生に関する多変量解析で、VFAおよび摘脾有無が独立した危険因子として抽出された。

D.考察

腹腔鏡下手術では開腹手術に比べて膵液瘻発生が多くなり得ると考えられており、術後膵液瘻発生の危険因子としてのVFAにより留意すべきと考えられる。

E.結論

胃全摘術後膵液瘻発生にVFAは影響する。

G.研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

1. 宮代 勲, 田中晃司, 岸 健太郎, 他. 内臓脂肪面積は胃癌手術後膵液瘻発生に影響する. 第 21 回内視鏡外科学会. 2008 年 9 月, 横浜.

2. Miyashiro I, Tanaka K, Kishi K, et al. Visceral fat area affects development of pancreatic fistula after gastrectomy. 11st World Congress of Endoscopic Surgery. September 2008, Yokohama.

3. Tanaka K, Miyashiro I, Yano M, et al. Accumulation of excess visceral fat is a risk factor for pancreatic fistula formation after total gastrectomy. Ann Surg Oncol, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況
報告書執筆時点における本件に関する知的所有権の取得はない。

治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究

研究分担者 山上裕機 和歌山県立医科大学第2外科

研究要旨

A.研究目的

JCOG 胃癌外科グループに参加し、治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術などの多施設共同研究を行い、胃癌の標準的治療を確立することを目的とする。

B.研究方法

本年度は以下の JCOG 胃癌外科の臨床試験について施設倫理委員会の承認をうけ、症例登録を行なった。

*JCOG 0110 (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)

*JCOG 0405 (高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する、術前 TS-1 + CDDP 併用療法 + 外科切除の第 II 相臨床試験)

*JCOG 0501 (根治切除可能な大型 3 型・4 型胃癌に対する術前 TS-1 + CDDP 併用療法による第 III 相試験)

*JCOG 0703 (臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性に関する第 II 相試験)

*JCOG 0705 (治癒切除不能進行胃癌に対する胃切除術の意義に関する

ランダム化比較第 III 相試験)

C.研究結果

*JCOG 0110

2002 年 6 月から登録が開始されたが、その後、胃癌術後補助化学療法の有効性を証明する研究 (ACTS-GC) で、TS-1 による術後補助化学療法の有効性が証明されたため protocol の改訂が行われ、その後より研究に参加している。本年度は 4 例登録を行った。

*JCOG 0405

登録は終了し、現在追跡調査中である。我々は 1 例の登録を行い、現在追跡調査中である。

*JCOG 0501

本研究も 0110 と同様 ACTS-GC の結果により protocol の改訂が行われた。本年度は対象症例が少なく登録できていない。

*JCOG 0703

登録は終了し、我々は本年度 16 例を含む 20 例の登録を行った。

*JCOG 0705

2008 年 2 月末の施設倫理委員会の承認を受けたが、現在まで、適応

症例がないため登録できていない。

D. 考察・結論

JCOG 0110 の登録はまもなく終了し、その結果により胃全摘における脾摘が標準治療となるかが明らかとなり、我が国の胃癌外科診療に大きな impact を与えるものと考えられる。早期胃癌に対する腹腔鏡下（補助下）胃切除の Phase II である JCOG 0703 の登録が終了し、最終解析は終了していないものの、今後、開腹手術とのランダム化比較試験により、その有用性が明らかになるものと考えられる。JCOG 0705 は治癒切除不能進行胃癌に対する胃切除術の意義を明らかにする極めて重要な試験であり、最重点テーマとして今後、登録を進めていきたい。

G. 研究発表

2. 論文発表

1. Tsuji T, Iwahashi M, Nakamori M, Ueda K, Ishida K, Naka T, Ojima T, Akamatsu H, Yamaue H: Multiple early gastric cancer with gastritis cystica profunda showing various histological types.

Hepatogastroenterol.2008;55:1150-2.

2. Ueda K, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, Ojima T, Yamaue H.: Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases from gastric cancer.

Langenbecks Arch Surg. 2008; 15.

[Epub ahead of print]

3. Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, Tabuse K, Mori K, Taniguchi K, Aoki Y, Yamaue H.: Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. Am J Surg. 2008;196:425-9.

高度進行胃癌に対する術前 TS-1+CDDP 療法の組織学的効果と予後

研究分担者 栗田 啓 国立病院機構 四国がんセンター 統括診療部長

研究要旨

大型 3 型, 4 型および N3 胃癌に対し, 術前化学療法として TS-1+CDDP (以下 NAC-SP) を行った. 切除標本から得られた化療の効果と予後との関連を評価した. 化療の画像評価と予後, 組織学的効果と予後との関連はみられなかった.

A. 研究目的

切除可能な高度進行胃癌を対象とし, 術前化学療法としての TS-1, CDDP 併用療法 (以下, NAC-SP) の安全性と有効性を評価する.

B. 研究方法

2004 年から 2007 年の間に長径 10cm 以上の 3 型胃癌あるいは 4 型胃癌, N3 症例に対し術前腹腔鏡を行い, 旧規約での P0 あるいは切除可能な P1 症例に NAC-SP を行い切除する. NAC-SP; TS-1: 80-120mg/body を 4 週投与 2 週休薬, CDDP: 60mg/m² を Day8 に投与し 2 コース行う. 1 年以上経過した症例が対象. これらに対し, 安全性の評価 (NCI-CTC Version 2.0), 画像上効果 (RECIST 改変) および切除後の組織学的効果の評価, ならびに予後との関連を検討した. 過去のデータを, 後ろ向き

に検討するので患者に対する負担, プライバシーの侵害は生じない.

C. 研究結果

TS-1 と CDDP 併用術前化学療法の完遂率は, 93%であった. Grade 3/4 の有害事象は血色素低下 7%, 白血球減少 7%, 好中球減少 14%, 血小板減少 7%, 悪心・嘔吐 7%であった. 画像上治療効果は原発巣の改善 10 例 (71%), 不変 4 例 (29%), リンパ節は SD/NC 9 例 (64%), PR 5 例 (36%), 総合効果は改善 10 例 (71%), 不変 4 例 (29%)であった. 組織学的効果 (Grade) は, 0; 2 例 (14%), 1a; 5 例 (36%), 1b; 3 例 (21%), 2; 4 例 (29%)であった.

D. 考察

画像上効果, 組織学的効果ともに予後との関連は見いだせなかったが, 症例数が少なく, 断定はできないと思われる. 進行胃癌を対象とした TS-1 と CDDP 併用術前化学療法の

Phase III study は検討に値すると
考えられた。実際, JCOG0501 にお
いて臨床試験が始まっており, 結果
に注目したい。

G. 研究発表

3. 論文発表

大田 耕司, 栗田 啓, 棚田 稔,
小島 誉也, 野崎 功雄, 久保
義郎, 高嶋 成光: 幽門側胃切除
術後過食を契機とした胃破裂の 1
例. 日消外会誌
42:253-256, 2009

胃癌における肥満評価法の確立に関する研究

研究分担者 寺島雅典 静岡県立静岡がんセンター 胃外科部長

研究要旨

胃癌手術において肥満により出血量や術後合併症が増加する事が懸念されるが、肥満を評価する方法は確立されておらず、手術への影響を適格に予想できる評価法の確立が望まれている。本科学研究費の課題である減量手術に際しても、合併症が生ずる事は手術群の成績を大いに損なう可能性があり、その予測法の開発は極めて重要と思われる。当科にて根治的な切除術並びにリンパ節郭清が行われた 118 例を対象とし、FatScan を用いて全脂肪面積 (TF)、皮下脂肪面積 (SF)、内臓脂肪面積 (VF) および、BMI、腹囲と、手術時間、出血量、術後合併症との関連について比較検討した。出血量と VF、BMI、腹囲とは相関傾向が認められ、特に胃全摘例では出血量と VF に相関が認められた。術後合併症は 30 例 (25%) に認められたが、術後合併症の発生した症例では、TF、VF、BMI、腹囲が有意に高値であった。術後合併症の予測因子に関するロジスティック回帰では VF が有意な独立した予測因子として選択され、胃癌手術において肥満によるリスクを評価する指標としては術前 CT による内臓脂肪面積の測定が有用と思われた。

A. 研究目的

近年、胃癌手術においても肥満を有する症例が増加しており、手術の難易度が増すと同時に、出血量や術後合併症が増加する事が懸念される。一方、肥満を評価する方法は確立されておらず、手術への影響を適格に予想できる評価法の確立が望まれている。今回、CT scan により測定可能な肥満の指標と手術時間、出血量、術後合併症との関連について検討を加えた。

B. 研究方法

対象は 2008.4.1 から 2008.9.19 までに当科にて切除術を実施し胃癌症例 162 例のうち、原発性胃癌で、開腹手術で胃切除もしくは胃全摘と D1+ β 以上の郭清が行われ、根治的な切除が可能であった 118 例とした。これらの症例において FatScan を用いて測定した全脂肪面積 (TF)、皮下脂肪面積 (SF)、内臓脂肪

肪面積 (VF) および、BMI、腹囲と、手術時間、出血量、術後合併症との関連について比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究に関しては特に倫理的に問題となるような内容は含まれていない。

C. 研究結果

TF、SF、VF は $203 \pm 106 \text{ cm}^2$ 、 $107 \pm 57 \text{ cm}^2$ 、 $95 \pm 63 \text{ cm}^2$ に分布しており、SF は女性に、VF は男性に多い傾向が認められた。肥満の指標はそれぞれに良く相関が認められたが、SF と VF の相関は比較的不良であった。手術時間と各肥満指標には相関が認められなかったが、出血量と VF、BMI、腹囲とは相関傾向が認められ、特に胃全摘例では出血量と VF に相関が認められた。術後合併症は 30 例 (25%) に認められたが、術後合併症の発生した症例では、TF、VF、BMI、腹囲が有意に高値であった。術後合併症の予測因子に関するロジスティック回帰では VF が有意な独立した予測因子として選択された。

D. 考察

これまで腹腔鏡補助下胃切除術においては内臓脂肪と出血量が相関する事が報告されているが、開腹手術において内臓脂肪が合併症の予測因子である事が今回初めて証明された。今後は、合併症のリスクの高い症例における合併症を回避する工夫について検討する予定である。

E. 結論

胃癌手術において肥満は出血量、術後合併症の発生を増加させるリスク要因である。肥満によるリスクを評価する指標としては術前 CT による内臓脂肪面積の測定が有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

胃癌手術とリンパ節郭清、コンセンサス癌治療、7 巻 4 号・186-189・2008
フッ化ピリミジンと遺伝子多型、癌と化学療法、35 巻 7 号・1101-1104・2008

胃癌の治療 分子標的治療の展望、消化器外科、31 巻 5 号・733-738・2008
Prognostic role of immunosuppressive acidic protein in patients with esophageal cancer, Disease of the Esophagus, 21(3), 214-219, 2008

2. 学会発表

胃癌手術における肥満の影響、第 81 回日本胃癌学会総会、2001 年 3 月、

東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

新たに考案したラット腹膜転移モデルに対する
paclitaxel 腹腔内投与の効果に関する研究
研究分担者 塩崎均 近畿大学医学部 外科

研究要旨

我々が新たに考案したラット腹膜転移モデルに paclitaxel を腹腔内投与し、その腹膜浸透距離を検討した結果、paclitaxel 腹腔内投与により腹膜表層の腫瘍細胞に apoptosis が誘導される事が判明し、paclitaxel の腹腔内投与による直接的な抗腫瘍効果が確認された。

I. 研究目的

新たに考案したラット腹膜転移モデルに paclitaxel を腹腔内投与し、その腹膜浸透距離を検討する。

J. 研究方法

本研究では、我々が新たに考案したラット腹膜転移モデルに paclitaxel を腹腔内投与し、その腹膜浸透距離を検討した。まず、Fischer 344 ラットの壁側腹膜を擦過した後に 1×10^6 個の RCN-9 細胞を腹腔内投与すると、2 週間後に厚さ約 1mm の板状腹膜転移巣を形成するというラット腹膜転移モデルを樹立した。このラット腹膜転移モデルに paclitaxel の腹腔内投与(60mg/m²)を施行した。paclitaxel の腹腔内投与は 1 週間間隔で 3 回行い、腹膜内投与後 0.5, 1, 2, 7 日で腹膜の採取を行った。採取した腹膜に通常の

HE 染色を行い、形成された板状転移巣の腫瘍厚を測定した。また TUNEL 法にて RCN-9 細胞の apoptosis を検出し、腹膜転移巣表面から TUNEL 陽性 RCN-9 細胞が集簇して出現している部分までの距離をもって薬剤浸透距離とした。

(倫理面への配慮)

尚、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針を遵守して行った。

K. 研究結果

各 paclitaxel 投与群の腫瘍厚は、どの群においても腹膜内投与後 0.5 日に比べ腹膜内投与後 7 日では有意に厚く観察された($p < 0.05$)。また、薬剤浸透距離は、全ての paclitaxel 投与群において、投与後 0.5, 1 日に比べ投与後 2 日では有意に深く ($p < 0.05$)、paclitaxel 1 回投与群では投与後 2 日で平均 673 μ m の浸透距離を認めた。

また全ての観察時点において、paclitaxel 3回投与群は1回投与群に比べ薬剤浸透距離は有意に浅くなった($p < 0.01$)。

L. 考察

本研究の結果、paclitaxel 腹腔内投与により腹膜表層の腫瘍細胞にapoptosisが誘導される事が判明し、paclitaxelの腹腔内投与による直接的な抗腫瘍効果が確認された。また腹腔内投与を施行した場合、腫瘍厚の範囲内の腫瘍細胞はダメージを受けるが、薬剤浸透距離より深い部分に存在する腫瘍細胞はダメージを受ける事なく、後に増大すると考えられる。よって複数回の腹腔内化学療法を行っても、薬剤浸透距離が腫瘍厚を上回るような薬剤濃度設定、投与方法の工夫を行わなければ腫瘍全体に薬剤が到達することはなく、腹腔内化学療法のみでは十分な治療効果が得られるとは言いがたい。つまり腹腔内化学療法単独での治療効果を得るためには、腹腔内腫瘍のサイズが大きな影響を与えると考えられた。

M. 結論

paclitaxelの転移腫瘍組織における薬剤浸透距離を新たに樹立したラット腹膜転移モデルを用いて測定した。その薬剤浸透距離は初回腹腔内投与時に最大を示し、平均 $673 \pm 142 \mu\text{m}$ であった。また腹腔内化学療法単独での治

療効果は、腹腔内腫瘍のサイズに大きく左右されると考えられた。

G. 研究発表

4. 論文発表

今野元博、安田卓司、今本治彦、他：抗癌剤単回腹腔内投与+逐次複数回全身投与療法の腹膜播種を伴う胃癌症例に対する効果。癌の臨床 第54巻5号 329-336 2008

今野元博、安田卓司、今本治彦、他：胃癌 -基礎・臨床研究のアップデート- VIII 再発・転移 腹膜播種 化学療法 -抗癌剤腹腔内投与・全身化学療法併用療法。日本臨床 66 巻増刊号 5 : 596-602 2008

研究分担者 竹中温 京都第二赤十字病院、外科、副院長、外科部長

治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術の意義に関する研究

研究分担者 竹中 温 京都第二赤十字病院、外科、副院長、外科部長

JCOG 胃がん外科グループに於ける
当科の研究は以下の通りであります。

I 登録停止、終了した研究

0302：早期胃癌における戦地寝るリンパ節生検の妥当性を検討する研究

7例登録中

0110：上部胃がんにおける脾摘群
対 脾温存群 の検討

1例登録中

II 登録中の研究

0501：大型3型、4型胃がんに対する
術前化学療法

1例登録中

0705：治癒切除不能進行胃癌に対する
減量手術の意義に関する研究

2008年2月当院倫理委員会で承認許可を得ております

III 追跡終了した研究

9501：大動脈周囲リンパ節郭清の臨床的異議に関する研究

9502：食道浸潤胃がんの外科治療に関する臨床的意義に関する研究

0210：根治切除可能な大型3型・4型胃がんに対する術前S-1+CDDP併用療法の安全性確認試験