

2009 25016B

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19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 佐野 武

平成22（2010）年 4月

目 次

I. 総合研究報告書	-----	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	-----	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

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： 胃上部進行癌に対する胃全摘術でリンパ節郭清を目的として行われる脾合併切除の意義を検証するため、JCOG 胃がん外科グループによる多施設共同のランダム化比較試験を行った。平成 14 年から登録を開始し、平成 19 年 8 月、補助化学療法および適格性に関するプロトコル改訂を行い、平成 21 年 3 月、505 例にて登録を終了した。極めて低い手術死亡率（0.6%）で安全に遂行できた。副次評価項目である術後合併症と手術時間・出血量の解析では、脾摘群の侵襲が有意に大きいことが確認された。最終生存解析に向けて、追跡調査を継続中である。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

平成 19 年度	大下裕夫	岐阜市民病院 外科部長	
木下 平	国立がんセンター東病院	木下 平	国立がんセンター東病院
	外来部長		病棟部長
斎藤俊博	国立病院機構仙台医療センター	斎藤俊博	国立病院機構仙台医療センター
	外科医長		総合外科部長
田中洋一	埼玉県立がんセンター	高金明典	函館五稜郭病院 診療部長
	副病院長	田中洋一	埼玉県立がんセンター
塚原康生	市立豊中病院 外科部長		副病院長
平塚正弘	市立伊丹病院 病院長	藤田淳也	市立豊中病院 医長
藤谷恒明	宮城県立がんセンター	二宮基樹	広島市立広島市民病院
	医療部長		外科主任部長
古河 洋	市立堺病院 院長	平塚正弘	市立伊丹病院 院長
宮下 薫	燕労災病院 副院長	藤谷恒明	宮城県立がんセンター
			医療部長
平成 20 年度			

平成 21 年度

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

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、欧米ではすでに脾摘は危険な手技として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) の胃癌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あらかじめ同意を得て、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、脾臓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。

主評価項目は全生存期間、副次評価項目は術後合併症発生割合、手術時間、出血量である。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 月から症例登録を開始した。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、S-1 投与群の生存期間が手術単独を上回ることが判明したため、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、プロトコル改訂を行い、切除後の pStage II/III 症例には 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、21年3月、505例をもって登録を完了した。

全登録症例の退院を待って副次評価項目の解析を行った。両群の手術時間には差を認めなかった(239分 vs. 236分)が、手術合併症発生割合は、脾摘群 30.3%、脾温存群 16.7%と脾摘群で有意に高く($p < 0.01$)、出血量も脾摘群が多かった(477ml vs. 405ml, $p = 0.02$)。以上より、脾摘が手術侵襲を高めることが明確となった。ただし術後在院死亡は3例、0.6%で両群に差はなく、専門施設では胃全摘+脾摘も極めて安全に遂行できることが示された。

平成21年12月に行われた第2回中間解析にて試験の継続が決定し、現在追跡調査を継続している(最終解析は平成26年)。また本試験では、欧米で言われている脾摘後の重症感染症発生に関しても経過を観察している。

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。1995年からは手術法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、今日、わが国の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いる。

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。脾摘に関しては過去最大のRCTとなった。手術死亡率は0.6%で、日本の手術技術の安全性を実証する結果となった。

登録終了後、全患者の退院を確認した後、副次評価項目の解析を行った。手術合併症発生割合は脾摘群で有意に高く、出血量も脾摘群が多かったが、手術時間には差を認めなかった。これは、脾温存に割りつけられた場合、臍脾を温存しながら細かい郭清操作を行ったために時間を要したためではないかと推測される。いずれにせよ脾摘が手術侵襲を高めることは明確となったため、最終生存解析で脾温存群の非劣性が証明された場合は、脾温存術が標準術式として採用されることになる。

プロトコル改訂前の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、長期にわたる重症感染症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RCT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。副次評価項目の解析により、脾摘の侵襲が有意に大きいことが証明された。最終生存解析（平成26年）により、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. 研究発表

1. 論文発表

1. 古河洋, 今村博司: 胃癌の術前診断と術式選択. 外科 69(2): 138-145, 2007.
2. Tsujinaka T, Sano T. Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG 9501). Ann Surg Oncol 14:355-361, 2007
3. Sano T. Tailoring treatments for curable gastric cancer. Br J Surg. 94:263-264, 2007
4. Sasako M, Sano T. Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. Dig Surg 24:101-107, 2007
5. Sano T. We have entered a new era of adjuvant/neoadjuvant therapy for gastric cancer. Gastrointest Cancer Res 1:156-157, 2007
6. Nunobe S, Sano T. Two distinct pathways of

tumorigenesis of adenocarcinomas of the esophagogastric junction, related or unrelated to intestinal metaplasia. Pathol Int 57:35-321, 2007

7. Nomura E, Sano T. Risk factors for para-aortic lymph node metastasis of gastric cancer from a randomized controlled trial of JCOG9501. Jpn J Clin Oncol 37:429-433, 2007
8. Sakuramoto, S., Kinoshita, T., et al., Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine, The New England Journal of Medicine, 18 (357):1810-20, 2007.
9. Nakajima, T., Kinoshita T., et al., Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer, British Journal of Surgery, 94:1468-76, 2007.
10. Imamura H, Furukawa H et al.: Phase II study of 2-week TS-1 administration followed by 1-week rest for gastric cancer. Hepato-Gastroenterol 54:2167-2171, 2007.
11. Sano T. Adjuvant and neoadjuvant therapy of gastric cancer : a comparison of three pivotal studies. Current Oncol Rep. 2008, 10:191-198.
12. Sasako M, Sano T. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 2008,359:453-62.
13. Morita S, Sano T. Outcome of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. Br J Surg .2008,95:1131-5.
14. Oda I, Sano T. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. Br J Surg. 2008, 95 :1495-1500.
15. 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.
16. 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.
 17. Fukagawa T, Sasako M, Shimoda T, Sano T, Katai H, Saka M, Mann GB, Karpeh M, Coit DG, Brennan MF. The prognostic impact of isolated tumor cells in lymph nodes of T2N0 gastric cancer: Comparison of American and Japanese gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 16:609-613, 2009
 18. Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, Fukunaga T, Inoue H, Yamada K, Sano T, Yamaguchi T, Nakajima T. Therapeutic value of lymph node dissection in advanced gastric cancer with macroscopic duodenum invasion: is the posterior pancreatic head lymph node dissection beneficial? *Ann Surg Oncol* 16:1241-1246, 2009
 19. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, Oshita H, Ito S, Kawashima Y, Fukushima N. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Brit J Surg* 96:1015-1022, 2009
 20. Kinoshita T, Sasako M, Sano T, et al. Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer. (*JCOG 0002*) *Gastric Cancer*. 12(1). 37-42. 2009.
 21. Fujita T, Gotohda N, Kinoshita T. Clinical and histopathological features of remnant gastric cancers, after gastrectomy for synchronous multiple gastric cancers. *J Surg Oncol*. 100(6). 466-471. 2009.
 22. 日置勝義, 後藤田直人, 木下平, 小西大, et al. 上部胃癌に対する噴門側胃切除の至適適応基準についての検討. *日本消化器外科学会雑誌*. 42(8). 1360-1365. 2009.
 23. 手島 伸、斎藤俊博、菊地 秀 S-1 投与からみた胃癌術後化学療法の問題点：癌と化学療法 37:255-258, 2010
 24. 真船健一、田中洋一、森 正樹 消化器癌の臨床病期分類と国際比較 上部消化管(食道・胃)癌 *消化器外科* 32 : 529-539, 2009
 25. 平塚正弘、古河 洋：胃癌手術の Knack & Pitfalls 7. 左上腹部内臓全摘術. 荒井邦佳編集 胃外科の要点と盲点. 第2版 . 文光堂, 東京, 2009, p238-241
2. 学会発表
 1. Chin K, Iishi H, Furukawa H, et al.: Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer: preliminary results of a randomized phase III study. ASCO, Chicago, 2007.
 2. Kishimoto T, Imamura H, Furukawa H, et al.: A retrospective study of surgical treatment for gastric cancer in our institute as a clinical hospital in Japan. ASCO, Chicago, 2007
 3. Takiuchi H, Imamura H, Furukawa H, et al.: Multi-center phase II study for combination therapy with paclitaxel/ doxifluridine to treat advanced/recurrent gastric cancer showing resistance to S-1: final results(OGSG 0302). ASCO, Chicago, 2007.
 4. 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. 11 東京

5. 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. 2009. 3 東京
 6. 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. 2008. 7 札幌
 7. 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,
 8. 大野 聡, 高倉範尚. 胃癌に対する脾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. 2 横浜
 9. 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. 11 東京
 10. 佐野 武 胃癌補助療法: 世界の行方、日本の考え 第 54 回静岡県癌治療研究会 2009. 3 静岡
 11. 佐野 武 T2/T3胃癌に対する正確で安全なD2郭清 第64回日本消化器外科学会総会 2009. 7 大阪
 12. 佐野 武 国際標準としてのD2胃切除 第64回日本消化器外科学会総会ランチョンセミナー 2009. 7 大阪
 13. 佐野 武 上部胃癌における脾門・脾動脈周囲の郭清 第71回日本臨床外科学会総会 2009. 11 京都
 14. 網倉克己, 川島吉之, 田中洋一 胃癌切除術後 5 年以上生存例に対する遠隔期 Follow up 第109回日本外科学会定期学術集会 2009. 4 福岡
 15. Sano T. Pancreas-preserving total gastrectomy The Royal College of Surgeons of England Oesophago-Gastric Cancer Surgery Course 2009.3.23-25 London,England
 16. Sano T. D2 lymphadenectomy for gastric cancer: State of art lecture. 8th International Gastric Cancer Congress. 2009.6.10-6.13.Krakow, POLAND
 17. Sano T. Intraoperative influences of obesity in gastric cancer surgery. Brazilian Congress of Surgery.2009.7.27-30,Brazil
 18. Sano T. Extended Surgery (D3) for Advanced Gastric Cancer. 19th World Congress of the International Association of Surgeons,Gastroenterologists,and Oncologists. (IASGO) 2009.10,Beijing
 19. Sano T. Lymphadenectomy. VIII World Congress of Surgical Oncology.2009.12, Brazil
- 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
平塚 正弘	胃癌手術の Knack & Pitfalls	荒井邦佳編集	胃外科の要点と盲点	文光堂	東京	2009	238-241
古河 洋	7. 左上腹部内臓全摘術.		第2版				

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
古河洋, 今村博司, 岸本朋乃, 他	胃癌の術前診断と術式選択	外科	69(2)	138-145	2007
Tsujinaka T, <u>Sano T.</u>	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
Sasako M, <u>Sano T.</u>	Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective.	Dig Surg	24	101-107	2007
Sano T.	We have entered a new era of adjuvant/neoadjuvant therapy for gastric cancer. Gastrointest Cancer Res 1:156-157, 2007	Gastrointest Cancer Res	1	156-157	2007
Nunobe S, <u>Sano T.</u>	Two distinct pathways of tumorigenesis of adenocarcinomas of the esophagogastric junction, related or unrelated to intestinal metaplasia.	Pathol Int	57	35-321	2007
Nomura E, <u>Sano T.</u>	Risk factors for para-aortic lymph node metastasis of gastric cancer from a randomized controlled trial of JCOG9501.	Jpn J Clin Oncol	37	429-433	2007
Sakuramoto, S., <u>Kinoshita, T.</u> , et al.	Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine,	The New England Journal of Medicine	18(357)	1810-20	2007

Nakajima, T., <u>Kinoshita T.</u> , et al.	Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer,	British Journal of Surgery	94	1468-76	2007
H. Imamura, <u>H Furukawa</u> et al.	Phase II study of 2-week TS-1 administration followed by 1-week rest for gastric cancer.	Hepato-Gastroenterol	54:	2167-2171	2007
Sano T.	Adjuvant and neoadjuvant therapy of gastric cancer : a comparison 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
Fukagawa T, Sasako M, Shimoda T, <u>Sano T.</u> , Katai H, Saka M, Mann GB, Karpeh M, Coit DG, Brennan MF.	The prognostic impact of isolated tumor cells in lymph nodes of T2N0 gastric cancer: Comparison of American and Japanese gastric cancer patients.	Ann Surg Oncol	16	609-613	2009
Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, Fukunaga T, Inoue H, Yamada K, <u>Sano T.</u> , Yamaguchi T, Nakajima T.	Therapeutic value of lymph node dissection in advanced gastric cancer with macroscopic duodenum invasion: is the posterior pancreatic head lymph node dissection beneficial?	Ann Surg Oncol	16	1241-1246	2009
Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, <u>Sano T.</u> , Imamura H, Fujitani K, Oshita H, Ito S, Kawashima Y, Fukushima N.	Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer.	Brit J Surg	96	1015-1022	2009

<u>Kinoshita T</u> , Sasako M, Sano T, et al.	Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer. (JCOG 0002)	Gastric Cancer.	12(1)	37-42	2009
Fujita T, Gotohda N, <u>Kinoshita T</u> .	Clinical and histopathological features of remnant gastric cancers, after gastrectomy for synchronous multiple gastric cancers.	J Surg Oncol.	100(6)	466-471	2009
日置勝義, 後藤田直人, <u>木下平</u> , 小西大, 他	上部胃癌に対する噴門側胃切除の至適応基準についての検討	日本消化器外科学会雑誌	42(8)	1360-1365	2009
手島 伸, <u>斎藤俊博</u> , 菊地 秀	S-1 投与からみた胃癌術後化学療法の問題点	癌と化学療法	37	255-258	2010
真船健一, <u>田中洋一</u> , 森 正樹	消化器癌の臨床病期分類と国際比較 上部消化管(食道・胃)癌	消化器外科	32	529-539	2009

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

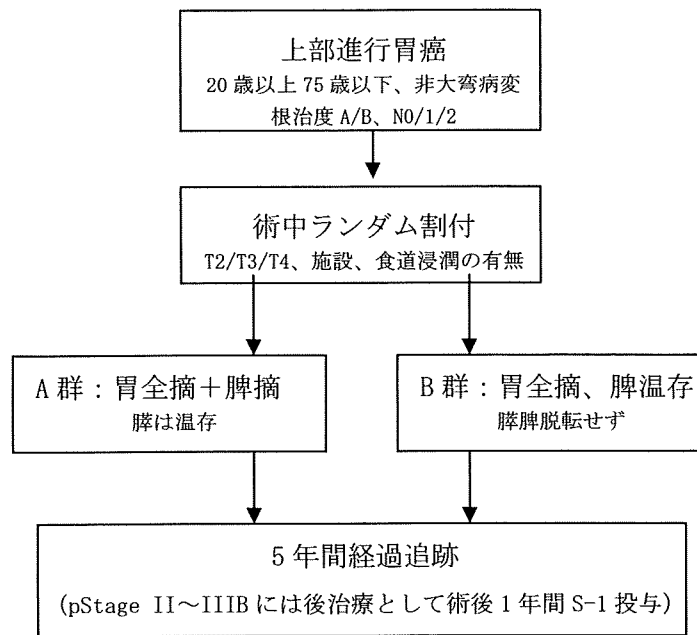
0. 概要	5
0.1. シェーマ	5
0.2. 目的	5
0.3. 対象	5
0.4. 治療	6
0.5. 予定登録数と研究期間	6
1. 目的	7
2. 背景	7
2.1. 対象	7
2.2. 治療計画	10
2.3. 試験デザイン	11
2.4. 試験参加者に予想される利益と危険（不利益）の要約	12
2.5. 本試験の意義	13
2.6. 付随研究	13
3. 本試験で用いる規準や定義	13
4. 症例選択規準	15
4.1. 適格規準	15
4.2. 除外規準	16
5. 登録・割付	17
5.1. 登録の手順	17
5.2. ランダム割付と割付調整因子	17
5.3. 多段階登録	17
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) 膵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）：膵脾を脱転し、膵を温存しつつ脾摘を行う。

B群（脾温存群）：膵脾は脱転せず、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、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義については、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膵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、「膵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、原発腫瘍が膵尾部に直接浸潤する場合も、これを切除するために膵尾部、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