

200925042A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 辻仲 利政

平成22(2010)年3月

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・・・・・・・・・・6
柿原 直樹
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・・・・・・・・・・7
塩崎 均
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・・・・・・・・・・9
山上 裕機
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・・・・・・・・・・11
栗田 啓
5. 食道胃接合部癌における予後因子の検討・・・・・・・・・・12
寺島 雅典
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・・・・・・・・・・14
宮代 勲
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
河内 保之
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
ランダム化比較第Ⅲ相試験に関する研究・・・・・・・・・・17
土岐 祐一郎

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・21

IV. 研究成果の刊行物・別冊・・・・・・・・・・25

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 胃癌外科グループの39施設と韓国胃癌学会の主要15施設によって実施された。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

辻本 広紀 防衛医科大学校、第一外科、上部消化器外科、講師
柿原 直樹 京都第二赤十字病院、外科、医師
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
土岐祐一郎 大阪大学大学院、消化器外科学、教授

A. 研究目的

治癒切除不能な進行胃癌に対して、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)、非治療因子 (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。急送報告を必要とする有害事象に関しては、リエゾン事務局を通じて両国での情報交換を行うシステムを構築している。

C. 研究成果

平成 19 年 12 月に JCOG プロトコール審査委員会での承認が得られ、平成 20 年 1 月に日本においてキックオフ会議を行い、その後各施設の IRB の承認を得て試験を開始した。日本での平成 22 年 3 月における登録症例数は 43 症例である。韓国では、現在 15 施設において IRB の承認が得られ、平成 22 年 3 月における登録症例数は 24 症例である。本年度、両国から定期モニタリングレポートが提出され、相互検討を行い、研究の同質性を担保している。本年度末までに 10 回の日韓研究者会議を開催した。平成 22 年 3 月には、韓国側のデータセンター（ソウル大学）のメンバーが JCOG データセンターを訪問し、施設見学と意見交換を行った。さらに、日本の研究事務局とデータセンターとの CRF レビューを実際に見学してもらい、両国におけるデータ管理の均質性を保つよう努力した。

本研究の意義、とくに胃癌手術に関する初の国際共同試験の意義について、韓国胃癌学会（韓国済州島：平成21年4月）にて報告し、国際胃癌学会（ポーランド、クラカウ：平成21年6月）において口演発表した。

日韓研究者会議のたびに、症例集積状況が予定よりも大幅に遅れている現状について検討した。両国において、適格症例数、同意および不同意数、研究説明の施行数をサーベイランスして動機付けを高めている。適格例に対する研究説明施行率を上げること、未登録施設からの登録を積極的に促すことを同意した。また、登録促進のために、運営委員を両国で1名ずつ増加した。日韓会議での合意事項に関して、日本の各施設担当者に通知した。

平成 21 年 10 月に急送報告の対象となる予期されないプロトコール治療中の死亡があり、JCOG 効果安全評価委員会に急送報告を行い、possible と判定された。日本の参加施設には班会議時に報告し、韓国へは英訳した報告書を送る予定にしている。

D. 考察

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意義がある。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インパクトも非常に大きい。

両国でのサーベイランスの結果から、本研究の対象となる患者数は、胃癌発生の多い両国においても比較的少ないことが判明した。症例数を確保する点でも、国際共同試験として本試験を計画したことは妥当であった。

研究開始から2年経過して、ようやく国際共同研究体制が整ってきた。今後は登録症例集積スピードの増加を見込んでいる。そのために、未登録施設の解消、適格症例の見逃しの防止、研究説明症例施行率の向上、を日韓研究者会議にて確認した。

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情報交換も機能してきており、経験が蓄積されてきた。

進行胃癌に対する治療開発が、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、徐々に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

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。対象症例が限られているため、研究の遅れはあるが着実に集積が進んでおり、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。現在までに、前述したように治療に関連した重篤な健康危険事象が1例発生した。高度進行胃癌が対象であり、治療関連死亡がある程度予想される。急送報告を JCOG 効果安全性評価委員会に提出し、回答を得た。回答を日本の研究者には班会議にて周知し、韓国研究者にはリエゾン事務局を通じて、各 IRB に報告してもらう予定である。

G. 研究結果

1. 論文発表

Motohiro Hira, Tsujinaka
Toshimasa, et al.
Randomized Controlled Trial of
Distal Gastrectomy for Gastric
Cancer

World Journal of Surgery33 :
290-295,2009

Kazumasa Fujitani, Toshimasa
Tsujinaka, et al.

Feasibility Study of S-1 plus Weekly
Docetaxel Combined with
Concurrent Radiotherapy in
Advanced Gastric Cancer Refractory
to First-line Chemotherapy

ANTICANCER RESEARCH 29:
3385-3392,2009

2. 学会発表

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81回 日本胃
癌学会総会 記事: 172, 2009

Tsujinaka T.,et al.

Influence of visceral fat and body
mass index on operative
morbidity in gastric cancer
patients undergoing gastrectomy
8th IGCC Abstract book 71,2009

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 柿原 直樹

京都第二赤十字病院 外科 医師

JCOG 胃癌外科グループにお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：早期胃癌におけるセンチネルリン

パ節生検の妥当性を検討する研究

7例登録中

0110：上部胃癌における脾摘群 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型胃癌に対する術前

化学療法

1例登録中

0705：治癒切除不能進行胃癌に対す減

量手術の意義に関する研究

III 追跡終了した研究

9501：大動脈周囲リンパ節廓清の臨床
的意義に関する研究

9502：食道浸潤胃癌の外科治療に関
する臨床的意義に関する研究

0210：根治切除不能な大型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

厚生労働省科学研究費補助金（がん研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 塩崎 均

近畿大学医学部 上部消化管外科 教授

研究要旨

術前短所化学療法 of 胃癌細胞に対する効果

研究目的

術前短期化学療法（s-NAC）による胃癌患者が細胞の増殖能力変化を検討する。

研究方法

胃切除術の72時間前に化学療法が63人の胃癌患者に行われた。この63人をGroup Fは5Fuの単独投与を受けた16例、Group CはCDDPの単独投与を受けた15人、Group FCは5-FU+CDDP両者の投与を受けた16名、Control Groupとして化学療法を行っていない15名の4つのグループに分類し化学療法施行前の生体検査組織並びに手術で摘出した胃癌組織を用いてTUNEL法およびMIB-1抗体を用いた免疫組織化学的方法で癌細胞のアポトーシス（AI）および増殖能（MI）を評価した。

倫理面への配慮

この研究は近畿大学医学部附属病院治験審査委員会によって承認された。すべての患者に文章による同意を得た。

研究結果

生検組織では各のグループにAIやMIの差は認められなかった。切除標本ではAIは他のグループと比較してGroup FCの胃癌組織で高値であった（ $p < 0.01$ ）。MIはGroup FCにおいて他のグループよりも低値であった（ $P < 0.05$ ）。つまりs-NACはGroup FCにおいて増殖能を大幅に抑制しアポトーシスを誘導した。

考察

5FUは時間依存性にまたCDDPは濃度依存性に癌細胞に作用するため5FUを手術前に72時間連続、CDDPは30分の投与とした。S-NAC施行前の生検標本と施行後の手術標本を比較するとGroup FCで癌細胞の増殖能は低下し、apoptosisは増加した。これらのデータは5FUとCDDPを併用することで胃癌細胞にアポトーシスを誘導し、

NACとして適している可能性を示唆した

結論:胃癌細胞に対して術前化学療法として5FuとCDDPを併用することにより胃癌細胞の増殖能を低下させ、アポトーシスを増加させた。

研究発表

今野元博、塩崎均他

腹膜播種陽性隙留守胃癌に対する腹腔鏡+逐次全身化学療法 Hybrid

Chemotherapy

癌の臨床 55(1)59-64,2009

今野元博、塩崎均他

化学療法施行中に癌性腹水を生じた胃癌症例に対するリザーバーシステムを用いた腹腔内化学療法

消化器科 48(5)586-591,2009

今野元博、塩崎均他

腹膜播種陽性胃癌症例に対する集学的治療

第94回日本消化器病学会総会記念誌別冊 168-171,2009

Motohiro Imano, Hitoshi Shiozaki, et al.

Immunohistochemical Expression of Osteopontin in Gastric Cancer

J Gastrointest Surg.

13:1577-1582,2009

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 山上裕機

和歌山県立医科大学第二外科 教授

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、症例登録および追跡調査を行なった。

* 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）

* 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

登録は終了し、現在追跡調査中である。我々は 5 例の登録を行い、現在追跡調査中である。

* 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

現在登録中である。我々は現在まで 2 例の登録を行っている。

* JCOG 0703

登録は終了し、現在追跡調査中である。我々は 20 例の登録を行い、現在追

跡調査中である。

* 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 の登録が終了し中間解析が施行されたが、追跡調査を予定通り続けて行くこととなった。この試験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 の登録が終了し安全性が確認され、同じ対象で開腹手術とのランダム化比較試験がまもなく開始される予定である。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、対象となる症例は少ないが、最重点テーマとして今後、登録を進めていきたい。

F. 健康危険情報

当科の臨床試験においては該当する症例はなく、安全に施行できた。

G. 論文発表

1. 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 2009; 394: 647-653.

2. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, Ueda K, Katsuda M, Iida T, Tsuji T, Yamaue H.

Influence of overweight on gastric cancer patients after curative gastrectomy: an analysis of 689 consecutive cases managed by a single

center.

Arch Surg 2009; 144:351-358.

3. Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Iida T, Katsuda M, Ueda K, Yamaue H.

Evaluation of double tract reconstruction after total gastrectomy in patients with gastric cancer: prospective randomized controlled trial.

World J Surg. 2009; 33:1882-1888.

4. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Yamaue H. Association of allogeneic blood transfusions and long-term survival of patients with gastric cancer after curative gastrectomy.

J Gastrointest Surg. 2009; 13:1821-1830.

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 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

A. 研究目的

JCOG0705： 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相臨床試験への登
録状況と経過報告

てられ、現在生存中で化学療法を行っ
ている。

C. 研究結果

現在までに2症例をエントリーした。1
例目は57歳男性。開腹時に腹膜播種が
発見され、根治切除が不能と判断され
たが、JCOG0705の同意を得ていたため、
術中にランダム化が行われた。胃切除
後に化学療法を行う群に割り当てら
れられ、同日胃全摘術が行われた。現
在生存中で術後の化学療法中である。
2例目は37歳男性。審査腹腔鏡で腹膜
播種が発見され、根治切除不能と診断
された。JCOG0705の説明を行い同意が
得られた。ランダム化の結果、胃切除
は行わず化学療法を行う群に割り当

G. 研究発表

1. 論文発表

栗田 啓 噴門側胃切除の適応
胃外科の要点と盲点 116, 2009

栗田 啓 噴門側胃切除術
胃外科の要点と盲点 214, 2009

太田耕司、栗田 啓他 幽門胃切
除術後過食を契機とした胃破裂の
1例 日本消化器外科学会雑誌
42巻253-256, 2009

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

食道胃接合部癌における予後因子の検討

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

食道胃接合部癌は近年増加傾向にあるものの、未だその症例数は少なく、明確な予後因子は規定されていない。そこで、食道胃接合部癌について下噴門部癌と比較検討し、食道胃接合部癌の予後因子について検討した。対象は、過去6年間に当科で経験した胃癌症例1828例中 Siewert の分類に従い、食道胃接合部癌である Type II 57例と下噴門部癌である Type III 22例とした。Type II と Type III との臨床病理学的因子の比較では、唯一、最大腫瘍径の平均が 67mm vs 89mm と Type III で有意に大きかった。根治切除例 57例に限って壁深達度、リンパ節転移、分化度、根治度などと生存期間との関連について検討すると、Type II では壁深達度、リンパ節転移の有無、組織型、根治度で生存期間に有意な差が認められた。多変量解析ではリンパ節転移が独立した予後予測因子として選択された。食道胃接合部癌においてはリンパ節転移の有無が重要な予後因子と考えられ、リンパ節転移を有する症例に対しては、術前もしくは術後に強力な補助療法を考慮すべきと思われる。

B. 研究目的

近年、欧米では急速な勢いで上部胃癌、下部食道腺癌が増加している。我が国においても僅かずつではあるものの食道胃接合部癌が増加傾向にあるが、未だその症例数は少なく、明確な予後因子は規定されていない。本科学研究費補助金による臨床試験においても食道胃接合部癌が増加傾向にあるものの胃体部との違いは明確に示されてい

ない。そこで、今回、当科で経験した食道胃接合部癌について下噴門部癌と比較検討し、食道胃接合部癌の予後因子について検討した。

C. 研究方法

対象は、2002年9月から2008年12月までに当科において切除された胃癌症例1828例を Siewert の分類に従って分類し食道胃接合部癌である Type II 57例と下噴門部癌である Type III 22例とした。これら症例に

において各臨床病理学的因子と生存期間との関連について解析し、食道胃接合部癌の予後因子を検索した。

(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。

D. 研究結果

Type II と Type III との臨床病理学的因子の比較では、胃壁深達度、リンパ節転移程度、腹膜播種、肝転移、組織型などに関しては両群間に有意な差を認めなかった。唯一、最大腫瘍径の平均が 67mm vs 89mm と Type III で有意に大きかった。根治切除例 57 例に限って壁深達度、リンパ節転移、分化度、根治度などと生存期間との関連について検討すると、Type II では壁深達度($p=0.0016$)、リンパ節転移の有無($p=0.0008$)、組織型 ($p=0.035$)、根治度 ($p=0.035$) で生存期間に有意な差が認められたが、Type III では有意な差を認めなかった。多変量解析では唯一リンパ節転移が独立した予後予測因子として選択された。

E. 考察

食道胃接合部癌は、噴門部癌より悪性度が高い事が示唆され、中でもリンパ節転移が重要な予後因子と考えられた。

F. 結論

食道胃接合部癌においてはリンパ節転移の有無が重要な予後因子と考え

られた。従ってリンパ節転移を有する症例に対しては、術前もしくは術後に強力な補助療法を考慮すべきと思われる。

G. 健康危険情報

H. 研究発表

1. 論文発表

最新の癌治療、胃癌、治療、91 巻
10 号・2454-2458・2009

2. 学会発表

食道胃接合部癌における予後因子の検討. 第 64 回日本消化器外科学会総会、2009 年 7 月、大阪
食道胃接合部癌の予後因子からみた治療戦略. 第 71 回日本臨床外科学会総会、2009 年 11 月、東京

I. 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

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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
分担研究者 宮代 勲

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター消化器外科副部長

研究要旨

大型胃癌に対して診断的腹腔鏡で非根治切除を回避し化療対象を選別する治療戦略

研究目的

治療成績が向上している胃癌の中にあっても未だに予後不良な4型などの大型胃癌に対し、診断的腹腔鏡により非根治切除を回避する治療戦略の妥当性を評価する。

研究方法

非根治要因が明らかでなく腫瘍径8cm以上の胃癌に対して診断的腹腔鏡を行い、非根治要因が明らかになれば全身化療を選択し非根治切除は行わない。化療後の腹腔鏡再検で非根治要因が明らかでなければ、根治切除（定型手術）を行う。初回腹腔鏡前に化療を行っていない58例（99年11月-08年12月）を対象に、（1）腹膜転移（P1）あるいは腹腔細胞診陽性（CY1）が明らかになる割合を調べ、（2）同時期の他院外科切除例と予後を比較する。

研究結果

（1）大型胃癌58例中28例（48%）でP1あるいはCY1が明らかになり

（P1CY1：17例、POCY1：10例、P1CY0：1例）、深達度SS以深全体での29%（122/417）（Miyashiro I et al, W J Surg, 2005）より高頻度であった。4型41例中22例（54%）を占めた。（2）全身化療後の腹腔鏡再検でPOCY0と判定された4例（P1CY1：1例、POCY1：3例）に根治切除を行い、2例が無再生存（初回腹腔鏡検査後2730日、1977日）、1例が再再生存（同1472日）している。出血などの要因で非根治切除を行った4例を除く19例に対する外科切除は行われていないが、これらを含むP1あるいはCY1胃癌27例（P1CY0の1例は旧規約P1で根治切除を施行したため除外）の生存中央値は477日であり、「癌研胃癌データベース1946-2004」同対象切除例（344日）の予後と有意な差はなく、POCY1に限っても同様であった。

考察

（1）診断的腹腔鏡は4型を主体とした大型胃癌の治療方針決定に不可

欠であり，診断的腹腔鏡により非根治切除を回避する治療戦略は予後の観点からも妥当性がある。（２）予後の優位性が示されない状況ではCY1胃癌に対する切除を積極的に行う根拠に乏しい。

結論

診断的腹腔鏡は4型を主体とした大型胃癌の治療方針決定に不可欠である。

研究発表

宮代 勲，岸 健太郎，田中晃司，他．大型胃癌に対して診断的腹腔鏡で非根治切除を回避し化療対象を選別する治療戦略の再評価．第64回日本消化器外科学会．2009年7月，大阪．

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 河内保之

新潟県厚生連長岡中央総合病院外科部長

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）

患者及び家族に対して十分な説明を行い、その意義、及び不利益を受けないことを説明し、納得の上で本試験を行う。なお、患者や家族から不同意の返事が来ても、その後の医療には全く差のないことも説明する。

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、現

在まで当院では該当症例はない。

D. 考察

胃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、結論はでない。

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床戦略研究事業）
分担研究報告書

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相試験に関する研究

研究分担者 土岐祐一郎
大阪大学大学院消化器外科

研究要旨

治癒切除不能の肝転移(H1)、治癒切除不能の腹膜播種(P1)、もしくは#16a1/b2 に及ぶ大動脈周囲リンパ節転移(M1)のいずれか1つを有する stage IV 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。割付は国(日本/韓国)を層別因子とし、A 群(化学療法単独群): S-1+CDDP による化学療法単独治療群と B 群(胃切除+術後化療群): 胃切除術(D1 郭清)および S-1+CDDP による術後化学療法群の 2 群に割り付けを行う。全生存期間を主要評価項目とし、試験治療(胃切除術+術後化療)群が標準治療(化学療法単独)群に対して 2 年生存割合として 10%の上乗せ効果があることを期待する。登録期間 4 年、追跡期間 2 年として、両群合計 330 例にて検証する。

A.研究背景、目的
(背景)

世界における胃癌の年次罹患数および死亡数は、先進国では減少傾向にあるものの、悪性新生物の中ではいずれも肺癌に次いで第 2 位を占めている。日本における胃癌の罹患率(対人口10万人)は高く、1997年にはそれぞれ、107.3、51.3 へと上昇し第 1 位を占めている。韓国においても同様の傾向で、2002 年の Korea Central Cancer Registry によると、悪性新生物に占める胃癌の割合は、男性で 24.0%、女性で 16.8%といずれも第 1 位であった。

一方、近年胃癌による死亡割合は早期胃癌の割合の増加や治療成績の向上もあり減少傾向にある。しかしながら、胃癌全体の治療成績は向上しているものの、発見時に IV 期である患者は 15%程度で、そのうち治癒切除が不可能な高度進行胃癌は 4-9%程度存在し、その場合の 3 年生存割合は 10%未満と予後は著しく不良である。治癒切除を不可能にし得る非治癒因子として、日本の胃癌治療ガイドライン第 2

版では、他臓器浸潤(T4)、高度リンパ節転移(N3/bulky N2)、肝転移(H1)、腹膜播種(P1)、腹腔細胞診陽性(CY1)、遠隔転移(M1)などが挙げられている。ただし、これらの非治癒因子の中でも T4 胃癌の 5 年生存割合は約 25%、N3/bulky N2 胃癌の 3 年生存割合は約 25%、P0CY1 胃癌の 3 年生存割合は約 20%であり、他の非治癒因子である H1/P1/M1 胃癌の 3 年生存割合約 5%とは大きく異なる。また、これらの非治癒因子を有する胃癌に対する標準治

療は確立しておらず、日本の胃癌治療ガイドライン第 2 版においても、拡大手術(姑息手術)、減量手術、化学療法のいずれもが試験的治療とされ、治癒切除不能進行胃癌に対する治療方針は多岐にわたっている。

そうした現状をふまえて JACOG 胃がん外科グループの現時点では、治癒切除不能な肝転移(H1)、治癒切除不能な腹膜播種(P1)、#16a1/b2 に及ぶ大動脈周囲リンパ節転移(M1)を有する胃癌に対しては、化学療法単独

を標準治療とし、胃切除術と術後化学療法を試験的治療と位置付けている。日本の「胃癌治療ガイドライン第2版」においても、これらに対して手術を行うかどうかの評価が定まっていないために臨床試験による検討を要すると明記されている。したがって、これらの非治癒因子を有する胃癌を共通の標準治療と試験的治療を有する患者集団として本試験の対象とし、胃切除術追加の意義を検証することとした。

(目的)

治癒切除不能の肝転移(H1)、治癒切除不能の腹膜播種(P1)、もしくは#16a1/b2に及ぶ大動脈周囲リンパ節転移(M1)のいずれか1つを有するstage IV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。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、有害事象発生割合

B. 研究方法

登録に先立ち、担当医は説明文書を患者本人に渡し、口頭で詳しく説明する。臨床試験への参加・不参加・撤回は自由である。患者本人が試験参加に同意した場合は、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、日本の施設は JCOG データセンターに電話連絡または FAX 送信して登録する。治療群は日韓それぞれのデータセンターで国(日本/韓国)を層別因子とし、S-1+CDDP による化学療法を行う A 群と胃切除術および S-1+CDDP による術後化学療法を行う B 群の 2 群にランダムに割りつける。化学療法のレジメンは S-1: 80 mg/m² (po) day 1-21、CDDP: 60 mg/m²

(div) day 8 を 5 週 1 コース(3 週投与 2 週休薬)として中止規準に該当しない限り継続する。全生存期間を本試験の主要評価項目とし、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。また、治療効果の交互作用や、背景因子、治療経過、安全性の評価項目、有効性の評価項目に関する日韓の違いについて検討する。

(倫理面への配慮)

1. 被験者のプライバシー確保に関する対策
臨床試験に参加された患者の名前や住所など個人情報に厳重に保護される。データセンターのデータベースには、施設個人情報管理責任者が患者番号対照表に記載した認識番号のみを記載し、個人を同定できないよう配慮する。大阪大学消化器外科における対照表は、情報管理責任者である大阪大学消化器外科助教 瀧口修司が、施錠された書棚に厳重に保管する。
2. 研究結果の被験者への告知について
試験終了後、評価項目として検討した結果については、学会や医学雑誌にて発表を行なう。被験者の希望があれば、結果は担当医より説明する。
3. 被験者から採取した生体材料の取り扱い
本試験では、特に生体材料を採取する予定はない。
4. 被験者に不利益が生じた場合の措置
進行胃癌に対する治療を行う際に、本臨床試験とは関係なく合併症が生じる可能性はある。合併症が生じた場合も試験参加の有無に関係なく、全力で治療にあたる。その際、試験参加の有無に関わらず医療費その他の補償はない。通常通りの保険診療にて治療を行なう。

C. 研究結果

現在進行中の臨床試験である。