

別 添 資 料



Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
胃がん外科グループ

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(H21-がん臨床-一般-019)
「胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下切除と開腹手術との比較に関する多施設共同ランダム化比較試験」班
厚生労働省がん研究助成金指定研究(20 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

JCOG0912

臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する 非劣性を検証するランダム化比較試験研究実施計画書 ver1.0

A phase III study of laparoscopy assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for
clinical stage I gastric cancer

略称: cSt-I GC LADG P3

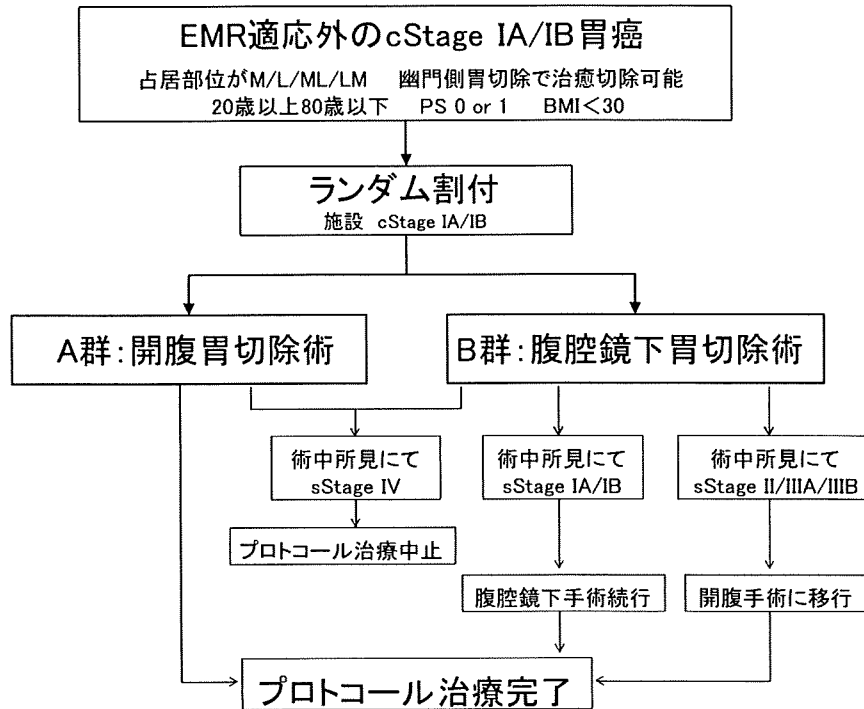
グループ代表者: 笹子 三津留
兵庫医科大学 上部消化管外科

研究代表者/研究事務局 : 片井 均
国立がんセンター中央病院 胃外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内線 2281)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: hkatai@ncc.go.jp

2009 年 6 月 27 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC902)
2010 年 2 月 4 日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

EMR の適応とならない T1N0、T1N1、T2(MP)N0(胃癌取扱い規約第 13 版)の胃癌患者を対象とし、標準治療である開腹幽門側胃切除術に対して、試験治療である腹腔鏡下幽門側胃切除術が全生存期間で劣っていないことを第Ⅲ相試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無再発生存期間、腹腔鏡下手術完遂割合、開腹移行割合、有害事象発生割合、手術関連死亡割合/早期死亡割合/Grade4 の非血液毒性発生割合、術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目まで及び入院期間中の体温の最高値)、術後 QOL

0.3. 対象

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に胃癌(一般型:pap, tub1, tub2, por1, por2, sig, muc のいずれか)と診断されている。
- 2) 内視鏡検査及び上腹部造影 CT 検査(スライス厚 1 cm 以下。造影剤アレルギーがある場合は単純 CT も可)にて、胃癌取扱い規約第 13 版における cStage IA(T1N0)または cStage IB(T1N1, T2[MP]N0)と診断されている。
- 3) 先行して EMR や ESD が行われていない場合、「cN1」あるいは「cN0 かつ、内視鏡検査にて EMR の適応外」と診断されている。内視鏡検査における EMR(ESD)の適応外とは、以下のいずれかの条件を満たす場合を指す。
 - ① 大きさが 2 cm より大きい。
 - ② 深達度が粘膜下層(SM)か固有筋層(MP)のいずれかと診断されている。
 - ③ 主たる組織型が未分化型(por1, por2, sig, muc)である。
 - ④ 肉眼型が 0-IIc(陥凹型)であり、かつ潰瘍もしくは潰瘍瘢痕を認める。
 - ⑤ EMR による腫瘍の一括切除が不可能と判断される。
- 4) 先行して EMR や ESD が行われている場合、EMR(ESD)後の病理組織学的検査により追加外科切除が必要と判断され、以下の①~③をすべて満たす。ただし、EMR や ESD をプロトコール治療に含む他の臨床試験と

の重複登録は認めない。

- ① 登録日が EMR(ESD)施行日から 56 日以内である(EMR(ESD)後 8 週間後の同一曜日の登録は許容する)。
 - ② 先行する EMR(ESD)にて、穿孔がない。
 - ③ EMR(ESD)後の内視鏡所見にて EMR(ESD)の切除縁が胃上部(U)にかからない。
- 5) 内視鏡検査にて、腫瘍の占居部位が M、L、ML、LM のいずれかであり、幽門側胃切除術で治癒切除が可能と診断されている。切除範囲内であれば同時性多発癌の有無は問わない。
 - 6) 十二指腸への浸潤を認めない。
 - 7) 20 歳以上 80 歳以下である。
 - 8) PS:Performance Status (ECOG)が 0 または 1 である。
 - 9) BMI(Body Mass Index)が 30 未満である。(BMI=体重(kg)÷身長(m)²)
 - 10) 上腹部手術の既往がなく、腸管(胃を含む)切除を伴う手術の既往がない。ただし、虫垂炎に対する虫垂切除は腸管切除に含めない。
 - 11) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法(内分泌療法を含む)や放射線治療の既往がない。
 - 12) 登録前 56 日以内の最新の検査値(登録日の 8 週間前の同一曜日は可)が下記のすべてを満たす。
 - ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ③ AST $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ④ ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑥ クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 13) 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A 群:開腹胃切除術

- ・胃癌治療ガイドライン(医師用第 3 版)で規定されるリンパ節郭清を伴う開腹幽門側胃切除術(幽門保存胃切除術を含む)を行う。

B 群:腹腔鏡下胃切除術

- ・胃癌治療ガイドライン(医師用第 3 版)で規定されるリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下幽門側胃切除術(幽門保存胃切除術を含む)を行う。
- ・術中に sStage II、III A、III B(胃癌取扱い規約第 13 版)と診断された場合や、術中合併症の対処のために開腹が必要となった場合には、腹腔鏡下手術を中止して、プロトコール治療としての開腹胃切除術に切り替える。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:920 名

登録期間:5 年、追跡期間:登録終了後 5 年、総研究期間:10 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格標準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.5)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

目次

| | |
|--|----|
| 0. 概要..... | 2 |
| 0.1. シェーマ..... | 2 |
| 0.2. 目的..... | 2 |
| 0.3. 対象..... | 2 |
| 0.4. 治療..... | 3 |
| 0.5. 予定登録数と研究期間..... | 3 |
| 0.6. 問い合わせ先..... | 3 |
| 1. 目的..... | 7 |
| 2. 背景と試験計画の根拠..... | 8 |
| 2.1. 対象..... | 8 |
| 2.2. 対象に対する標準治療..... | 11 |
| 2.3. 治療計画設定の根拠..... | 11 |
| 2.4. 試験デザイン..... | 13 |
| 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約..... | 15 |
| 2.6. 本試験の意義..... | 15 |
| 2.7. 手術手技の品質管理..... | 15 |
| 2.8. QOL調査..... | 15 |
| 2.9. 附随研究..... | 16 |
| 3. 本試験で用いる規準・定義..... | 17 |
| 3.1. 解剖学的事項..... | 17 |
| 3.2. 肉眼的分類..... | 17 |
| 3.3. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第13版)..... | 17 |
| 3.4. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第14版)..... | 20 |
| 3.5. 組織型分類..... | 21 |
| 3.6. 切除後の根治度の評価..... | 22 |
| 3.7. 登録前EMR(ESD)における病変の定義..... | 23 |
| 4. 患者選択規準..... | 24 |
| 4.1. 適格規準(組み入れ規準)..... | 24 |
| 4.2. 除外規準..... | 25 |
| 5. 登録・割付..... | 26 |
| 5.1. 登録の手順..... | 26 |
| 5.2. ランダム割付と割付調整因子..... | 27 |
| 6. 治療計画と治療変更規準..... | 28 |
| 6.1. プロトコル治療..... | 28 |
| 6.2. プロトコル治療中止・完了規準..... | 31 |
| 6.3. 併用療法・支持療法..... | 31 |
| 6.4. 後治療..... | 32 |
| 6.5. 腹腔鏡下胃切除術の妥当性の検討に関する中央判定のための写真撮影:B群のみ..... | 33 |
| 7. 予期される有害反応..... | 37 |
| 7.1. 予期される有害反応..... | 37 |
| 7.2. 有害事象/有害反応の評価..... | 39 |
| 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール..... | 40 |

| | | |
|-------|---|----|
| 8.1. | 登録前評価項目 | 40 |
| 8.2. | 術中・術後の検査と評価 | 40 |
| 8.3. | スタディカレンダー(両群共通) | 43 |
| 9. | データ収集 | 44 |
| 9.1. | 記録用紙(CRF: CASE REPORT FORM) | 44 |
| 10. | 有害事象の報告 | 45 |
| 10.1. | 報告義務のある有害事象 | 45 |
| 10.2. | 施設研究責任者の報告義務と報告手順 | 46 |
| 10.3. | 研究代表者/研究事務局の責務 | 46 |
| 10.4. | 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応 | 47 |
| 10.5. | 効果・安全性評価委員会での検討 | 47 |
| 11. | 効果判定とエンドポイントの定義 | 48 |
| 11.1. | 解析対象集団の定義 | 48 |
| 11.2. | エンドポイントの定義 | 48 |
| 12. | 統計的事項 | 52 |
| 12.1. | 主たる解析と判断規準 | 52 |
| 12.2. | 予定登録数・登録期間・追跡期間 | 52 |
| 12.3. | 中間解析と試験の早期中止 | 53 |
| 12.4. | SECONDARY ENDPOINTSの解析 | 55 |
| 12.5. | 最終解析 | 56 |
| 13. | 倫理的事項 | 57 |
| 13.1. | 患者の保護 | 57 |
| 13.2. | インフォームドコンセント | 57 |
| 13.3. | 個人情報の保護と患者識別 | 58 |
| 13.4. | プロトコルの遵守 | 59 |
| 13.5. | 医療機関の倫理審査委員会の承認 | 59 |
| 13.6. | プロトコルの内容変更について | 59 |
| 14. | モニタリングと監査 | 61 |
| 14.1. | 定期モニタリング | 61 |
| 14.2. | 施設訪問監査 | 62 |
| 15. | 特記事項 | 63 |
| 15.1. | 腹腔鏡手術の妥当性に関する中央判定(B群) | 63 |
| 15.2. | ビデオによる手術術式の検討(B群) | 63 |
| 15.3. | QOL調査 | 63 |
| 16. | 研究組織 | 67 |
| 16.1. | 本試験の主たる研究班 | 67 |
| 16.2. | JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ) | 67 |
| 16.3. | JCOG代表者 | 68 |
| 16.4. | 研究グループとグループ代表者 | 68 |
| 16.5. | 研究代表者/研究事務局 | 68 |
| 16.6. | QOL調査研究組織 | 68 |
| 16.7. | 参加施設 | 70 |
| 16.8. | JCOGプロトコル審査委員会 | 71 |

| | | |
|--------|-----------------------|----|
| 16.9. | JCOG効果・安全性評価委員会 | 71 |
| 16.10. | JCOG監査委員会 | 72 |
| 16.11. | データセンター/運営事務局 | 72 |
| 16.12. | プロトコール作成 | 73 |
| 17. | 研究結果の発表 | 74 |
| 18. | 参考文献 | 75 |

1. 目的

EMR の適応とならない T1N0、T1N1、T2(MP)N0(胃癌取扱い規約第 13 版)の胃癌患者を対象とし、標準治療である開腹幽門側胃切除術に対して、試験治療である腹腔鏡下幽門側胃切除術が全生存期間で劣っていないことを第Ⅲ相試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無再発生存期間、腹腔鏡下手術完遂割合、開腹移行割合、有害事象発生割合、手術関連死亡割合/早期死亡割合/Grade4 の非血液毒性発生割合、術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目まで及び入院期間中の体温の最高値)、術後 QOL

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

胃癌の死亡率は、我が国では男女とも1970年代から低下傾向が続き、男性では1993年以降肺癌がこれを上回り胃癌は第2位になった¹。

また世界的に見ても、東アジア及び東欧の胃癌の死亡率は我が国と同程度であり、そのほかの地域では低い²。また、すべての国をあわせて集計すると肺癌が1位で胃癌が2位である²。一方、我が国の罹患率(男女計、人口10万対、年齢調整)は、肺癌が37.8で2位であるのに対して、胃癌は47.7で最も高い³。特に早期胃癌(リンパ節転移の有無を問わず深達度がT1)の増加が顕著で、1990年以降は胃癌全体に占める早期胃癌の割合は55%に達している⁴。一方、内視鏡検査が我が国ほど普及していない欧米では、早期胃癌の割合はまだ15%と低い⁵。このように我が国では、胃癌の罹患率が第1位であるにもかかわらず死亡率が1位でなくなった背景には、胃癌に対する医療技術が進歩し、早期発見と早期治療による胃癌全体の治癒率の向上が大きく貢献したことが考えられる。

2.1.2. 臨床病理

胃癌取扱い規約第13版では、胃癌の大部分を占める腺癌を一般型とし、腺癌以外のものを特殊型に分類している。臨床病理学的には、腺癌をさらに分化型癌(intestinal type)と未分化癌(diffuse type)に分ける分類法が用いられている。一般に分化型癌は腺管形成の良好な癌で膨張性の発育を示し、肉眼形態は境界明瞭な限局型が多い。進行すると血行性の肝転移が多く、また比較的高齢者に多い。一方、未分化型癌は腺管形成に乏しくびまん性に浸潤する癌とされ肉眼的に境界不明瞭なものが多く、リンパ行性転移や腹膜播種が多くみられる。分化型癌に比し若年者の割合が高い。

2.1.3. 病期分類と病期別の予後・標準治療

胃癌の病期分類は深達度を示すT分類と、リンパ節転移の程度を示すN分類の組み合わせによって決まる。胃癌取扱い規約第13版では深達度はT1(M:粘膜層、SM:粘膜下層)、T2(MP:固有筋層、SS:漿膜下組織)、T3(SE:漿膜浸潤あり)、T4(SI:他臓器浸潤)に分類され、N分類はリンパ節転移の位置によってN1(1群までのリンパ節転移)、N2(2群まで)、N3(3群まで)と分類される。

日本胃癌学会によって2001年に作成された胃癌治療ガイドライン(医師用第2版。以下同じ)によると、胃癌に対する定型手術(D2郭清)後の5年生存割合はIA期93.4%、IB期87.0%、II期68.3%、IIIA期50.1%、IIIB期30.8%、IV期16.6%と報告されている⁶。早期胃癌が含まれるIA期、IB期の予後は極めて良好で、胃の所属リンパ節転移の頻度も低い⁶ため、IA期のうちT1(M)で分化型2.0cm以下で潰瘍(UL)のない胃癌に対する標準治療としては内視鏡的粘膜切除術(EMR)を、残りのIA期とIB期の一部に対する標準治療としてはリンパ節郭清範囲の縮小と胃切除範囲の縮小を含む縮小手術を推奨している。なお、胃癌治療ガイドラインには、腹腔鏡下手術は有望な縮小手術だが、臨床研究として検討すべきであると記述されている。

胃癌治療ガイドラインにおける臨床病期別の標準治療を表2.2.1.1に示す。

表 2.2.1. 日常診療における Stage 分類別の治療法の適応(胃癌治療ガイドライン医師用第 2 版)

| | N0 | N1 | N2 | N3 |
|---------|--|--|---------------|----|
| T1 (M) | IA ・ EMR(分化型、2.0 cm 以下、 陥凹型では UL(-)に限る) ・ D1+ α (上記以外) | IB ・ D1+ β (2.0 cm 以下) ・ 定型 D2 (2.1 cm 以上) | II 定型 D2 | IV |
| T1 (SM) | IA ・ D1+ α (分化型、1.5 cm 以下) ・ D1+ β (上記以外) | | | |
| T2 | IB 定型 D2 | II 定型 D2 | IIIA 定型 D2 | IV |
| T3 | II 定型 D2 | IIIA 定型 D2 | IIIB 定型 D2 | IV |
| T4 | IIIA 拡大手術 | IIIB 拡大手術 | IV | IV |

リンパ節郭清の α 、 β の部位

α : 部位にかかわらず#7、病変が下部にある場合はさらに#8a を郭清する。

β : #7、#8a、#9 を郭清する。

なお、この胃癌治療ガイドラインにおける臨床病期別の標準治療は、胃癌取扱い規約第 13 版の病期分類に基づくものであるが、2010 年に胃癌取扱い規約は第 14 版に改訂される予定である。第 14 版では、T 分類が T1 (M、SM)、T2 (MP)、T3 (SS)、T4 (SE、SI) と変更され、N 分類についてもリンパ節転移の「位置」ではなく「個数」により、N1 (リンパ節転移個数 1-2 個)、N2 (3-6 個)、N3 (7 個以上) と分類される予定である。ただし、リンパ節転移の「個数」を術前に診断することは困難であることから、本試験におけるリンパ節転移に関する適格性は第 13 版における規定、すなわちリンパ節転移の「位置」で判断する。

また、胃癌治療ガイドラインに関しても 2010 年に第 3 版へ改訂される予定である。EMR の適応や腹腔鏡下手術の適応は変わらない見通しであるが、リンパ節郭清度(郭清すべきリンパ節番号の規定)には変更が加えられる予定である。ガイドライン改訂後は、新しいガイドラインに沿って治療が行われるため、本試験の郭清度に関しても新しい胃癌治療ガイドライン第 3 版に沿ったものとする。

なお、臨床病期を示す場合には記号の前に“c”を付け(例:cT1)、病理病期を示す場合には記号の前に“p”を付ける(例:pT1)。また、以下「T 分類」、「N 分類」は特に断りのない限り第 13 版の定義を用いる。

2.1.4. 腫瘍関連合併症

本試験の対象となる cStage IA、IB 胃癌は、治療開始時、ほとんどが無症状であり、特徴的な腫瘍関連合併症はない。

2.1.5. 再発/増悪形式

本試験の対象の約80%を占める早期胃癌(pT1N0、pT1N1)の再発率は、Sanoらのreviewによると1.9%であった⁷。再発様式の約60%が肝、肺、骨などの血行性転移で、腹膜転移を含む局所再発及びリンパ節再発がそれぞれ約20%であった。なお、再発の約20%は術後5年以降に認められた。pT2N0胃癌も漿膜浸潤がないため再発様式は同様と考えられる。

腹腔鏡操作で露出した癌細胞が散布されることにより、腹腔鏡下手術に特有の再発形式である術後の創転移が増加する可能性が指摘されているが⁸、本試験の対象のように漿膜浸潤がなく、腫瘍が胃の壁内にとどまる胃癌では問題とならない。また、二酸化炭素による気腹操作が癌細胞にどのような影響を及ぼすかを検討した動物実験では、開腹手術と比べ肝臓への転移が促進されるという結果⁹と、それとは逆に気腹が肺転移を抑制するとの結果¹⁰も報告されており、一定の見解が得られていない。

2.1.6. 予後因子/予測因子

胃癌の予後に影響を与える因子としては、Maruyamaらが予後因子の後ろ向き多変量解析による検討を行い、遠隔転移、深達度、リンパ節転移が最も重要なものと報告している¹¹。また、岡島らの行った多変量解析では、胃壁深達度、リンパ節転移、年齢、肝・腹膜転移などが重要な予後因子として報告された¹²。ただし、本試験の対象はcT1N0、cT1N1、cT2 (MP)N0のみであるため、年齢、リンパ節転移以外の因子の影響はほとんど

ないと考えられる。なお、対象を早期胃癌(pT1)に限った場合の予後因子としては、リンパ節転移が報告されている^{13,14}。

2.1.7. 対象集団選択の根拠

1) cStage IA(cT1N0)、IB(cT1N1、cT2[MP]N0)を対象とした理由

腹腔鏡下手術のペネフィットが最も大きく、かつリスクが小さいと考えられる対象は、郭清手技の相違が予後に影響する可能性が最も低いN0-1、気腹に対する腫瘍細胞の影響を無視できるT1-2、腹膜転移を起こさないように腹膜側から病変部を注意深く取り扱う必要がないT1-2の胃癌であることから、本試験の対象はEMR絶対適応外のcStage IA(cT1N0)、IB(cT1N1、cT2[MP]N0)とした。これは胃癌治療ガイドライン(医師用第2版)の臨床研究としての腹腔鏡下胃切除術の適応と一致している。

なお、胃癌取扱い規約第13版では深達度SS(漿膜下組織)はT2に含まれ、T2(MP)N0、T2(SS)N0ともにstage IBIに分類されるのに対して、第14版ではSSがT3となり、T2(MP)N0がstage IB、T2(SS)N0がより進行したstage IIAIに分類される。腫瘍がSSにまで達すると、腹膜播種や局所再発のリスクが高くなるため病変部の直接把持は避ける等、慎重な手術操作が要求されるが、腫瘍の位置を触診で確かめられない腹腔鏡手術ではこの操作が困難となる。そのためT2(SS)は対象から除外することとした。

2) cT2N1 を除外した理由

腹腔鏡下手術を治療の第一選択として行っている施設ではcT2N1を対象に含めるべきという意見もあるが、cT2N0のpN2の割合は 9%であるのに対して、cT2N1のpN2の割合は 25%と2群以上のリンパ節転移の頻度が高くなる(国立がんセンター中央病院1993-94年)。腹腔鏡下手術でもD2郭清は可能であるが技術的な難易度が高く、施設によっては開腹手術のD2郭清より不十分な郭清しか行われられない可能性がある。また、pN2の頻度が高いことから、傍大動脈リンパ節転移の有無を確認する必要をしばしば生じるが、その場合には十二指腸を後腹膜より授動する必要があり、腹腔鏡下では困難である。2009年胃癌学会での会場アンケート調査においても、多くの外科医がstage II以上の胃癌を腹腔鏡下手術の対象とは考えていなかったこともあり、本試験の対象からcT2N1は除外した。

3) EMR(ESD)後の患者を対象とする理由

前述のように胃癌治療ガイドラインでは、cT1(M)で分化型 2 cm 以下、かつ UL(-)の胃癌に対しては EMR が標準治療となる。ただし、最近ではガイドラインの適応を超えて EMR や内視鏡的粘膜下層切除術(ESD)が行われるようになりつつある。JCOG 消化器がん内科グループでも cT1(M)分化型胃癌のうち、①UL なしで 2 cm を超えるもの、②UL ありで 3 cm 以下のものを対象として、JCOG0607「早期胃癌における内視鏡的粘膜切除術(EMR、ESD)の適応拡大に対する第Ⅱ相試験」が行われている。また、別の JCOG 試験として、cT1(M)、未分化型 2 cm 以下、UL(-)胃癌に対して EMR や ESD を試験治療とする第Ⅱ相試験が計画中である。

本試験では、試験間で検査間隔の規定が異なる等のテクニカルな理由により、これらの試験との重複登録は認めないが、日常診療でもガイドラインの適応を超えて EMR や ESD を行った場合や、肉眼的にガイドラインの適応と考えて EMR や ESD を行った場合に、組織学的診断の結果、遺残や深達度、腫瘍径により追加胃切除術が必要となる場合がある。このような場合の手術のリスクは、EMR や ESD を行わずに最初から胃切除術を行う場合と変わらないため、これらについても対象に含める。

4) 胃全摘術を要する対象を除外した理由

厚生労働省がん研究助成金「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」で、腹腔鏡下手術を推進している9施設にアンケート調査を行ったところ¹⁵、早期胃癌に対する腹腔鏡下手術は約1,600名に行われているが、そのうち、胃全摘術の割合はわずか4%であり、一般に普及するには時期尚早である。特に吻合技術の確立がまだ不十分であり、少なくとも現段階においては多施設共同臨床試験の対象とすべきではない。

5) 肥満患者(Body Mass Index (BMI)≥30)を除外した理由

通常の開腹手術では、肥満患者で合併症の発生割合が増加すると報告されており^{16,17}、さらにリンパ節郭清の確実性が落ちるという報告もある¹⁸。一方、腹腔鏡下手術に関して、肥満患者の合併症発生割合は非肥満患者と同等であるという報告もあるが、手術時間は明らかに増加し、技術的に難易度が高い¹⁹。したがって、本術式の安全性を担保するためには、一般適応から手術の難易度が高くて日本での頻度の低い肥満患者を除外するのが妥当と考えられるため、WHOの肥満基準²⁰で肥満に分類されるBMI≥30の患者(日本人の約3%)は本試験の対象とはしない。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 外科的切除

これまで、我が国における早期胃癌に対する手術治療は、進行胃癌と同じく 2/3 以上の胃切除とD2 郭清を行う定型的胃切除術が行われ、良好な成績を示してきた²¹。さらに、粘膜癌の詳細な解析からリンパ節転移の可能性がほとんどない患者集団の抽出が可能となった²²。また、2 群リンパ節転移がない(pN0-1)早期胃癌の予後は非常に良好であることも判明し、すべての早期胃癌に定型手術を行うことはover surgeryであると考えられるようになった。前述の胃癌治療ガイドラインに示したように、cT1(M)N0で分化型 2.0 cm以下の胃癌に対してはEMR、その他の胃癌に対してはリンパ節郭清を伴う開腹胃切除術が標準治療として記載されている。ただし、EMRの適応とならないcT1(M)N0、あるいはcT1(SM)N0で分化型 1.5 cm以下の胃癌には、D1 郭清に左胃動脈根部リンパ節(#7)と総肝動脈周囲リンパ節(#8a、ただし下部胃癌のみ)郭清を加えた、D1+ α 郭清が行われている。さらに、D1+ α 郭清の適応とならないcT1(SM)N0、あるいはcT1N1で 2.0 cm以下の胃癌には、D1 郭清に左胃動脈根部リンパ節(#7)、総肝動脈周囲リンパ節(#8a)、腹腔動脈周囲リンパ節(#9)郭清を加えた、D1+ β 郭清が行われている。早期胃癌でもcT1N1で 2.1 cm以上のものやcT1N2に対しては、D2 郭清(定型手術)が推奨されている。

なお、オランダ及び英国で行われた多施設ランダム化比較試験では、D1郭清に比べてD2郭清の生存期間における優越性が証明されなかったため、欧米ではD1郭清が胃癌の標準手術とされている^{23,24}。ただし、この結果はD2郭清において手術関連死亡が非常に多かったことが原因だという意見もあり、D2郭清が行われている欧米の施設も存在する。

我が国ではD2 郭清を伴う開腹幽門側胃切除術が非常に安全に行われている。我が国における開腹幽門側胃切除術での合併症の発生割合は、縫合不全 1-2.7%、膵液瘻 0.6%であった^{25,26}。また、JCOG胃癌外科グループアンケート調査(T1、T2 胃癌 1,493 名)では、縫合不全 1.3%、膵液瘻 0.5%であった。また、5 年生存割合(国立がんセンター中央病院 1969-1990 年)は、pT1N0(n=1,556):93.3%(95%CI, 91.1-94.6%)、pT1N1(n=350):88.0%(95%CI, 81.7-94.4%)、pT2N0(n=127):88.1%(95%CI, 84.6-91.8%)であった。一方、欧米では、胃癌罹患率が低い、胃癌検診を実施していない、内視鏡技術が進歩していない等の理由から、早期胃癌が発見されることは稀であり、早期胃癌の治療成績に関する報告はほとんどない。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 本試験の対象に対する腹腔鏡下手術

腹腔鏡下手術は低侵襲性への期待から、導入当初は良性疾患での適用が主であったが、機器、手技の進歩とともに、現在ではがん治療にまで応用されるようになってきた。欧米では大腸癌における開腹手術との大規模比較臨床試験も行われており、米国(NCI trial²⁷)、英国(Classic trial²⁸)、オーストラリア、ドイツ、スペイン²⁹、ヨーロッパ(COLOR Trial³⁰)の研究グループが 1990 年代後半に行った大規模比較試験の報告によると、腹腔鏡下手術と開腹手術との間の生存期間に差はないとされている。また、Surgical Therapy Study Groupによる、stage 0~IV大腸癌患者 872 名を対象とした腹腔鏡下手術と開腹手術のランダム化比較試験の結果³¹では、全生存期間での非劣性が証明された(3 年生存割合:腹腔鏡下手術群 86% vs.開腹手術群 85%)。ただし、これらのランダム化比較試験には早期癌が多く含まれており、早期大腸癌に対しては、すでに腹腔鏡下手術が標準となっているのに対して、T3、T4 の進行大腸癌のみを対象とした試験は行われていない。そのため、現在JCOG大腸がん外科グループにおいても、cT3-4 大腸癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術の非劣性試験(JCOG0404)が進行中である。

一方、胃癌に対する腹腔鏡下手術は、大腸癌に比べると普及の度合いは低いものの、Kitanoらが1991年に初めて報告³²して以来徐々に普及し、2004年のアンケート調査の時点では全国で約 4,000 名がリンパ節郭清を伴う胃切除術を受けていた。つまり、限定された施設においては、幽門側胃切除手技とリンパ節郭清手技が既に確立されているといえる。厚生労働省がん研究助成金「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」で、腹腔鏡下手術を推進している 9 施設にアンケート調査(1994~2003年の手術症例)を行ったところ³³、早期胃癌に対する腹腔鏡下手術は約 1,600 名に行われており、そのうち、リンパ節郭清を伴う手術の割合は 99%であった。あくまでも後ろ向きの生存解析で全患者の追跡期間が 5 年を経過していないが、臨床病期期胃癌の 5 年生存率を 99%と報告している。また、腹腔鏡下手術の歴史が浅いため、長期間の追跡調査の結果

ではないが、Kitanoらは116名の解析で再発死亡を認めないことを報告している(観察期間中央値53か月)³⁴。そのほかの後ろ向きの生存解析の報告も非常に少ないが、Mochikiらは早期胃癌の5年生存割合に関して、腹腔鏡下手術群で98%、開腹手術群で95%と報告している³⁵。さらに、進行胃癌と早期胃癌を含む59名の限られたサンプルサイズでのランダム化比較試験であるが、Huscherらは腹腔鏡下手術群と開腹手術群の術後5年生存割合はそれぞれ58.9%、55.7%と報告している。このように、いずれの報告においても腹腔鏡下手術と開腹手術の間で生存期間に関して明らかな差は認められていない³⁶。

2.3.2. 腹腔鏡下手術の長所と短所

腹腔鏡下手術の長所としては、開腹手術と比べて術後疼痛が少ない、腸管蠕動の回復が早い、入院期間や社会復帰までの期間が短縮される、及び手術創の傷跡が小さい、といった点が挙げられる^{37,38,39,40}。胃癌に対する大規模な臨床試験の報告はないが、前述の大腸癌患者872名を対象としたSurgical Therapy Study Groupによる腹腔鏡下手術と開腹手術のランダム化比較試験の結果では、入院期間中央値は腹腔鏡下手術群での5日に対して開腹手術群では6日、非経口の鎮痛剤の使用を必要とした日数の中央値も腹腔鏡下手術群の3日に対して開腹手術群の4日と、いずれも腹腔鏡下手術群で統計学的に有意に短かったと報告している。Kitanoらによる30名の胃癌患者を対象にした小規模なランダム化比較試験の報告では、出血量(腹腔鏡下手術群117 mL vs. 開腹手術群258 mL)、排ガスまでの期間(腹腔鏡下手術群2.9日 vs. 開腹手術群3.9日)、離床までの期間(腹腔鏡下手術群1.8日 vs. 開腹手術群2.6日)、疼痛(pain visual analog scale)(第1病日:腹腔鏡下手術群35 vs. 開腹手術群79、第3病日:腹腔鏡下手術群15 vs. 開腹手術群55)、肺活量(第3病日:腹腔鏡下手術群2,144 mL vs. 開腹手術群1,444 mL)に関して統計学的に有意に腹腔鏡下手術群が優れていた。また、韓国からも同様の報告がある⁴¹。韓国の単一施設で行われた164名の胃癌患者を対象にした小規模なランダム化比較試験の報告では、出血量(腹腔鏡下手術群112 mL vs. 開腹手術群267 mL)、鎮痛剤の総投与量(腹腔鏡下手術群39.4 mL vs. 開腹手術群47.8 mL)、手術創の長さ(腹腔鏡下手術群6.1 cm vs. 開腹手術群19.3 cm)、術後入院日数(腹腔鏡下手術群7.2日 vs. 開腹手術群8.6日)に関して、統計学的に有意に腹腔鏡下手術群が優れていた。さらに、同報告では、術後3か月時点でのQOLをEORTC-QLQ-C30とQLQ-STO22を用いて評価している。同報告によると、Global health score、Physical functioning、Emotional functioning、Fatigue、Appetite lossに関して、有意に腹腔鏡下手術群が優れていた(EORTC-QLQ-C30とQLQ-STO22の評価項目については「11.2.8.術後QOL」を参照)。このように、腹腔鏡下手術では、開腹手術に比べて、患者の術後短期のQOLが良好であると考えられる。

一方、腹腔鏡下手術の短所としては、手術器具の操作角度や視野が限定されることから、合併症の増加の可能性が挙げられる。ただし、大腸癌に関するSurgical Therapy Study Groupによる大腸癌のランダム化比較試験では、術中合併症(腹腔鏡下手術群8% vs. 開腹手術群16%)及び術後早期合併症(腹腔鏡下手術群19% vs. 開腹手術群19%)において、両群間で統計学的有意差を認めなかった。しかし、胃癌の手術は解剖学的に複雑でリンパ節郭清が難しいことや、腹腔鏡下手術における胃切除後の再建手技の確立も不十分であることから、縫合不全やリンパ節郭清に伴う膵液瘻などの発生頻度が高くなると予想されており、長期入院、ひいては在院死亡につながる合併症の増加の可能性も指摘されている⁴²。術後合併症については、先述のアンケート調査では、腹腔鏡下手術後の合併症の発生割合は、縫合不全2.1%、膵液瘻1.0%であり、縫合不全の発生割合が14%という報告もあり⁴³、通常の開腹手術よりも高くなる可能性も示唆された。

なお、開腹手術と腹腔鏡下手術のコストの概算は以下のとおりとなる。開腹手術に比べ腹腔鏡下手術では自己負担分にして2万円程度の負担増となる。

表 2.3.2. 開腹手術と腹腔鏡下手術のコストの概算

| | 開腹手術 | 腹腔鏡下手術 |
|----------|------|--------|
| 手術の費用 | 42万円 | 51万円 |
| 入院費 | 21万円 | 21万円 |
| 自己負担(3割) | 19万円 | 21万円 |

※入院期間は10日間として計算

2.3.3. JCOG0703の結果

JCOG 胃がん外科グループでは腹腔鏡下手術の安全性を確認するために、cStage IA(cT1N0)、IB(cT1N1、cT2N0)患者177例を対象として、縫合不全と膵液瘻の発生割合をprimary endpointとしたJCOG0703「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相試験を行った。違反登録の1例を除いて主たる解析を行った結果、primary endpointである縫合不全と膵液瘻の発生割合は全登録例176例中3例(1.7%)であり、80%信頼区間の上限が3.6%と当初設定した閾値8%を下回った($p=0.0003$)。また、2008年度前期モニタリングレポートによると、治療関連死症例やその他の重篤な(Grade 3以上の)合併症はなく、輸血例や再手術例もなかった。また、開腹移行となったのは6cmを超える皮切を行った1例のみであった。以上の結果より、腹腔鏡下手術の先進施設においては、cStage IA/IB胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性が確認されたと結論し、引き続いて開腹手術に対する腹腔鏡下手術の非劣性を証明するための第III相試験を行うこととしたのが本試験である。

表 2.3.3. JCOG0703における縫合不全と膵液瘻の発生割合

| | | 膵液瘻 | | | | | 計 |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|
| | | Grade0 | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 | |
| 縫合不全 | Grade0 | 173 | 0 | 0 | 1 | 0 | 174 |
| | Grade1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Grade2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| | Grade3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Grade4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 計 | 174 | 0 | 0 | 2 | 0 | 176 |

2.3.4. 後治療

本試験では、術後病理所見にてpStage II(T1N2を除く)、IIIA、IIIBかつ根治度A・Bと診断された場合に限り、S-1による術後補助化学療法を行うことを推奨することとした(「6.5. 後治療」参照)。これは、根治切除を受けたpStage II(T1N2を除く)、IIIA、IIIBを対象に我が国で行われた手術単独群($n=530$)と術後S-1群($n=529$)のランダム化比較試験(ACTS-GC)において、術後S-1群の生存における優越性が統計学的に証明され(全生存期間のハザード比0.68、 $P=0.002$)、我が国における標準治療として確立されたからである。なお、S-1による術後補助化学療法をプロトコル治療とはせず、後治療として推奨するにとどめた理由は、前述のJCOG0703でpStage II、IIIA、IIIBは全体の7.3%しか存在せず、有効性の群間比較に対する影響は小さいと考えたからである。

なお、pT2N1-2胃癌に対する手術単独群($n=95$)と術後UFT群($n=93$)のランダム化比較試験(NSAS-GC)においても、術後UFT群の生存における優越性が統計学的に証明されたが(全生存期間のハザード比0.46、 $P=0.018$)、NSAS-GCは予定どおりに登録が進まなかったために、488名の必要登録数のうち188名を登録した段階で途中中止となったこと、及び手術単独群の成績が不良であることなどから、試験結果に対する信頼性が低いと考えられており、この試験結果をもってUFTが標準治療とされるには至らなかった。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

1) Primary endpoint

本試験は、臨床病期I期胃癌を対象とし、標準治療である開腹胃切除術に対して、腹腔鏡下胃切除術の非劣性を検証することを目的とした第III相試験であり、真のendpointである全生存期間(overall survival)を本試験のprimary endpointとした。

2) Secondary endpoints

Secondary endpointsは①無再発生存期間、②腹腔鏡下手術完遂割合、③開腹移行割合、④有害事象発生割合、手術関連死亡割合/早期死亡割合/Grade4の非血液毒性発生割合、⑤術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後3日目まで及び入院期間中の体温の最高値)、⑥術後QOLとした。①は全生存期間のsurrogate endpointとして重要であるためにsecondary endpointとして設定した。②と③は、腹腔鏡下手術が開腹に移行する割合が高ければ、本試験で得られたデータは腹腔鏡下手術自体の成績であるとは言い難いので、secondary endpointとして設定した。②と③に関しては腹腔鏡下手術群のみのデータとなり、それぞれの期待値はJCOG0703と同様に70%、5%と想定している。④は、腹腔鏡下手術の安全性を評価するためにsecondary endpointとして設定した。⑤は、腹腔鏡下手術の低侵襲性の評価項目であり、大腸癌に対する腹腔

鏡下手術と開腹手術の非劣性試験(JCOG0404)でも同様の項目をsecondary endpointとして設定しているため、本試験でも用いることにした。⑥は腹腔鏡下手術の低侵襲性を患者自身が直接評価する指標として設定した。韓国からもEORTCの調査票を用いた術後3か月までのQOLのランダム化比較試験で開腹手術よりも腹腔鏡下手術が優れていることが報告されている⁴⁾。一方、前向き研究において、術後長期経過後のQOLを評価した報告はない。韓国の報告では、術後3か月後においてもQOLの差が継続して認められている。そこで、本試験においても腹腔鏡下手術のメリットを評価するひとつの探索的なエンドポイントとして術後短期および長期のQOLを設定した。

ただし、全施設からの登録例に対してQOL調査を行うことは膨大な労力を要することから、本試験におけるQOL調査は、比較的登録数の多いことが予想される4施設(国立がんセンター中央病院、神奈川県立がんセンター、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院)からの登録患者を対象とし、術前、術後30日、術後90日、術後1年、術後3年に限定して行う。(具体的な手順については「15.3.QOL調査」参照)。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて、創が小さい、術後の痛みが少ない、術後の回復が早い、早期社会復帰が可能などの臨床的有用性を期待できる。ただし、これらの指標を定量的に測定し、低侵襲性の評価に用いることは困難である。本試験における低侵襲性の指標は術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後3日目まで及び入院期間中の体温の最高値)、および一部の施設で実施する術後QOLであるが、これらも長期的な低侵襲性を示すものではない。客観的、定量的な低侵襲性の指標として確立されたものはない。そのため、本試験で全生存期間をprimary endpointとして腹腔鏡下胃切除術群の開腹胃切除術群に対する非劣性が検証された場合、試験治療の低侵襲性の有無にかかわらず、腹腔鏡下手術は開腹手術とともに標準治療の一つと位置づける。一方、primary endpointである全生存期間について腹腔鏡下胃切除術群の開腹胃切除術群に対する非劣性が示され、さらに優越性が示された場合には、試験治療の低侵襲性の有無にかかわらず、腹腔鏡下手術が開腹手術にかわって新たな標準治療であると結論づける。

開腹手術群の5年生存割合を90%、腹腔鏡下胃切除術群の成績が開腹胃切除術群と同等であることを期待し、登録期間5年、追跡期間5年、片側 $\alpha=5\%$ 、5年生存割合における非劣性マージンを5%(ハザード比:1.54)として非劣性を検証する場合に、検出力を75%、80%、85%とすると、両群あわせてそれぞれ786名、904名、1052名が必要となる。80%の検出力を最低限確保するため、予定登録数を920名とした。

2.4.3. 患者登録見込み

本試験と対象の一部が重複する他のJCOG臨床試験としては、消化器がん内科グループのJCOG0607(適応拡大した早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術の第II相試験)があるが、JCOG0607は2008年1月末現在で予定登録数470名のうち既に271名が登録されており、本試験の登録期間とはほとんど重ならない見込みである。また、前述のとおり、消化器がん内科グループでは2cm以下のcT1(M)未分化癌を対象にEMR、ESDの有効性を調べる第II相試験を計画中であるが、胃がん外科グループ参加施設においては本試験への登録を優先することとする。

本試験のPhase IIである、JCOG0703試験の登録は、約180例/9か月であった。1年では約240例の登録が期待できる。また、腹腔鏡下手術を行うJCOG胃がん外科グループ参加施設を対象に行った調査では、本試験の対象となる患者は1年間で600名存在する。本試験は、腹腔鏡下及び開腹下での手術の経験を元に手術担当責任医を設定して行うが、本試験治療は既にJCOG参加施設では日常診療として定着しつつあるため、JCOG0703登録時よりも参加施設は増えることが予想され、多くのJCOG胃がん外科グループ参加施設、特にhigh volume centerにおいては参加規準をクリアできるものと思われる。第III相試験であることによる同意取得割合の低下を考慮に入れ、約1/3の登録を見込んで年間登録は200例と予測し、登録集積期間は5年とした。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整はJCOGにおける標準となっている。

2) cStage (IA/IB)

「2.1.6. 予後因子/予測因子」で示したように、胃壁深達度、リンパ節転移は重要な予後因子となるために、これらを組み合わせた指標である臨床病期(cStage)を割付調整因子とした。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で行われる開腹手術、腹腔鏡下手術は日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の診療費はすべて患者の保険及び自己負担により支払われるため、日常診療に比べて、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

2.3.2.で述べた短所が、本試験において予想される危険と不利益となる。これらの有害事象の危険や不利益を最小化するために、本試験の参加施設は、腹腔鏡下手術に習熟した施設のみとし、腹腔鏡下手術に十分な経験を持つ医師のみが執刀することとしている(「6.1.1.手術担当責任医」参照)。さらに、「4. 患者選択規準」、「6. 治療計画と治療変更規準」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取扱いガイドライン」及び関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

医療費については、本試験の参加施設の診療報酬が包括医療となっているため入院費用に関する利益・不利益は生じないものと考えられるが、腹腔鏡下手術の診療報酬は開腹手術よりも高額であるために、全体の医療費はその分高くなる。しかし、高額療養費制度が適用された場合は、自己負担限度額を超えた分の費用が払い戻されるため、開腹手術と腹腔鏡下手術との間に医療費の差は生じない。

2.6. 本試験の意義

我が国の胃がん罹患数は、すべてのがんの中で第 1 位であり、中でも早期胃癌の割合は 50%を超えている。予後の極めて良好な早期胃癌の患者に対して、低侵襲性の期待される腹腔鏡下手術は、機器・手技の進歩とともに普及しつつあるが、大腸癌に比べて腹腔鏡下手術の技術的難易度は高いため、いまだ標準治療の 1 つとして認められるには至っていない。しかしながら、今後もなし崩し的に腹腔鏡下手術が日常臨床に導入されていく可能性が高いことを考えると、早急に有効性と安全性の科学的な評価をすることが望まれる。したがって、本試験において臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下手術の有用性を検証することができれば、EMR の適応とならない臨床病期 I 期胃癌患者に対して、低侵襲である新しい標準治療のオプションを提供することができるようになる。

なお、腹腔鏡下手術の有用性が証明されなかった場合は、基準をクリアした腹腔鏡下手術のエキスパートが本試験を行っていることを考慮すると、本治療は日常診療として推奨できる治療とはなりえない。したがって、開腹手術に比べて治癒率が低下する腹腔鏡下手術の普及に警鐘を鳴らすことができ、非常に重要な情報となり得る。

2.7. 手術手技の品質管理

本試験は手術手技の試験であり、手術手技の品質管理が重要となる。そのため、術野・切除標本の写真による「15.1. 腹腔鏡手術の妥当性に関する中央判定」と、さらに手術ビデオを用いた「15.2. ビデオによる手術術式の検討」にて手術手技の品質管理を行う。また、手術担当責任医を定め(「6.1.1. 手術担当責任医」参照)、手術の質をさらに高めるよう努力する。これらによって質の高い試験を行うことを目指す。

2.8. QOL調査

腹腔鏡下手術の低侵襲性を探索的に評価するため、比較的登録数の多いことが予想される 4 施設(国立がんセンター中央病院、神奈川県立がんセンター、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院)からの登録患者を対象に QOL 調査を行う(QOL 調査を実施するための研究組織は、「16.6.QOL 調査研究組織」を参照)。調査票には信頼性・妥当性が確認されグローバルに用いられている EORTC QLQ-C30、STO22 を使用し、登録時・術後 30 日・術後 90 日・術後 1 年・術後 3 年の 5 回調査を実施する。

韓国で行われた先行研究のデータ(術後 90 日の Global health status スコアが、登録時と比べて開腹手術群

で-15.4点、腹腔鏡手術群で-6.4点)に基づき「臨床的に意味のある増悪」(登録時調査結果と比較して10点以上の低下)を示す患者の割合を開腹胃切除術群で61%、腹腔鏡下胃切除術群で45%と仮定すると、有意水準両側0.05、検出力80%で一群152例、両群で304例以上の登録数が必要である。手術1年後、3年後については参考となるデータはないが、群間差は縮小すると予想されるため、QOL調査研究実施4施設では全登録例でQOL調査を行う。

2.9. 附随研究

プロトコール作成時点では計画されていない。

3. 本試験で用いる規準・定義

本プロトコールでの表記は、胃癌取扱い規約第 13 版(3.3.参照)⁴⁴及び胃癌治療ガイドライン第 2 版に従う。CRFにおける記載事項等には胃癌取扱い規約第 14 版(3.4.参照)も併用し、その際にはいずれの版を用いるかを明記する。

3.1. 解剖学的事項

3.1.1. 胃癌の原発巣占居部位

胃の大彎及び小彎を 3 等分し、それぞれの対応点を結んで、胃を U(上部)、M(中部)及び L(下部)の 3 つの領域に分ける。E(食道)または D(十二指腸)への浸潤も記載する。病巣が隣接する 2 領域にまたがっている場合は、主な領域を先に書き、その次に浸潤の及んでいる領域を書き加える。

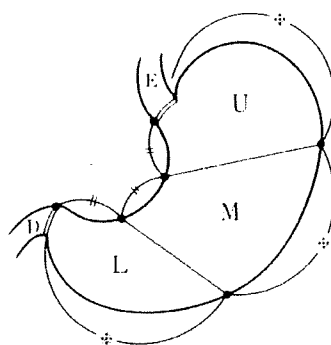


図 3.1.1. 胃の 3 領域区分

3.2. 肉眼的分類

基本分類

- 0 型: 表在型
- 1 型: 腫瘤型
- 2 型: 潰瘍限局型
- 3 型: 潰瘍浸潤型
- 4 型: ひまん浸潤型
- 5 型: 分類不能(上記 0~4 型のいずれにも分類し難いもの)

0 型(表在型)の亜分類

- I 型: 隆起型
- II 型: 表面型
 - II a: 表面隆起型
 - II b: 表面平坦型
 - II c: 表面陥凹型
- III 型: 陥凹型

3.3. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第 13 版)

3.3.1. 記載法の原則

所見を表す T(深達度)、N(リンパ節)、H(肝転移)、P(腹膜転移)及び M(遠隔転移)などは、すべて大文字で表記する。それらの程度は、所見記号の後に大文字のアラビア数字で示し、不明の場合は X を用いる。診断時期による 4 種の所見、すなわち臨床所見 (clinical findings)、手術所見 (surgical findings)、病理所見 (pathological findings) 及び総合所見 (final findings) は、小文字の c、s、p、f を所見記号の前に付けて表す。ただし、final findings を示す小文字 f は省略することができる。

3.3.2. 胃壁深達度

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越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)
- TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの

リンパ節転移の有無にかかわらず T1 を「早期胃癌」、T2-4 を「進行胃癌」と呼ぶ。

3.3.3. 転移の記載

1) リンパ節転移

- N0: リンパ節転移を認めない
- N1: 第 1 群リンパ節のみに転移を認める
- N2: 第 2 群リンパ節まで転移を認める
- N3: 第 3 群リンパ節まで転移を認める
- NX: リンパ節転移の程度が不明である

N-リンパ節転移

胃に関連するリンパ節の番号・名称・境界は、下記及び図 3.2.3 のように定義する。

リンパ節の番号と名称

| | |
|----------|----------------------|
| No. 1 | 右噴門リンパ節 |
| No. 2 | 左噴門リンパ節 |
| No. 3 | 小彎リンパ節 |
| No. 4sa | 大彎リンパ節左群(短胃動脈) |
| No. 4sb | 大彎リンパ節左群(左胃大網動脈に沿う) |
| No. 4d | 大彎リンパ節右群(右胃大網動脈に沿う) |
| No. 5 | 幽門上リンパ節 |
| No. 6 | 幽門下リンパ節 |
| No. 7 | 左胃動脈幹リンパ節 |
| No. 8a | 総肝動脈幹前上部リンパ節 |
| No. 8p | 総肝動脈幹後部リンパ節 |
| No. 9 | 腹腔動脈周囲リンパ節 |
| No. 10 | 脾門リンパ節 |
| No. 11p | 脾動脈幹近位リンパ節 |
| No. 11d | 脾動脈幹遠位リンパ節 |
| No. 12a | 肝十二指腸間膜内リンパ節(肝動脈に沿う) |
| No. 12b | 肝十二指腸間膜内リンパ節(胆管に沿う) |
| No. 12p | 肝十二指腸間膜内リンパ節(門脈に沿う) |
| No. 13 | 臍頭後部リンパ節 |
| No. 14v | 上腸間膜静脈に沿うリンパ節 |
| No. 14a | 上腸間膜動脈に沿うリンパ節 |
| No. 15 | 中結腸動脈周囲リンパ節 |
| No. 16a1 | 腹部大動脈周囲リンパ節 a1 |
| No. 16a2 | 腹部大動脈周囲リンパ節 a2 |
| No. 16b1 | 腹部大動脈周囲リンパ節 b1 |
| No. 16b2 | 腹部大動脈周囲リンパ節 b2 |

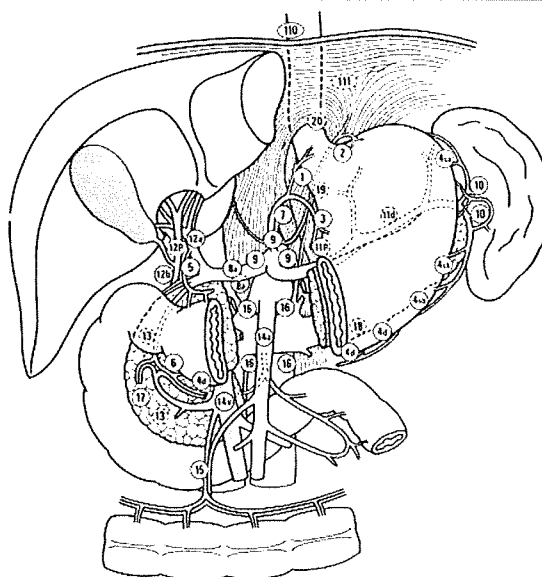


図 3.2.3 リンパ節番号

郭清の対象となるリンパ節群分類

本分類は腫瘍占居部位からのリンパ流に基づき、領域リンパ節を3群に区分する。したがって、胃の所属リンパ節であっても、領域から外れれば群分類に入らないものもあり、これらに転移があれば遠隔転移(M)とする。

表 3.2.3. 郭清の対象となるリンパ節群分類

| 占居部位 リンパ節番号 | LMU/MUL MLU/UML | LD/L | LM/M/ML | MU/UM | U |
|----------------|--------------------|------|---------|-------|---|
| 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | M | 3 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4sa | 1 | M | 3 | 1 | 1 |
| 4sb | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 4d | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 7 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 8a | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 8p | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 9 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 10 | 2 | M | 3 | 2 | 2 |
| 11p | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 11d | 2 | M | 3 | 2 | 2 |
| 12a | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| 12b/p | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 13 | 3 | 3 | 3 | M | M |
| 14a | M | M | M | M | M |
| 14v | 2 | 2 | 3 | 3 | M |
| 15 | M | M | M | M | M |
| 16a2/b1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 16a1/b2 | M | M | M | M | M |

2) 肝転移

H0: 肝転移を認めない