

201020011A

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

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 辻仲 利政

平成23（2011）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
塩崎 均		
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
梨本 篤		
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	-----	1 2
栗田 啓		
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	-----	1 3
寺島 雅典		
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	-----	1 6
円谷 彰		
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	-----	1 7
岩崎 善毅		
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	-----	2 2
高金 明典		
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	-----	2 3
宮代 勲		
9. 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	-----	2 5
肥田 圭介		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	2 7
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	2 9

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 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

塩崎 均 近畿大学医学部、上部消化管外科、病院長、教授
梨本 篤 新潟県立がんセンター新潟病院、臨床部長
栗田 啓 国立病院機構四国がんセンター、上部消化管外科、副院長
寺島 雅典 静岡県立静岡がんセンター、消化器外科、部長
円谷 彰 神奈川県立がんセンター、部長
岩崎 善毅 都立駒込病院、胃外科、部長
高金 明典 函館五稜郭病院、診療部長
宮代 勲 大阪府立成人病センター、消化器外科、副部長
肥田 圭介 岩手医科大学、外科、講師

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。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 23 年 3 月における登録症例数は 58 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 23 年 3 月における登録症例数は 50 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 11 回の日韓研究者会議を開催した。韓国側のデータセンター（ソウル大学）と JCOG データセンターの相互訪問と意見交換を継続して行っている。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、ACOS（アジア臨床腫瘍学会：岐阜、20

10.8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。適格条件を拡大して症例集積を促進する可能性について検討を行った。さらに、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。

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いままで 2 件あり、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り日韓会議にて報告した。

新たに、シンガポール国立大学外科から当研究への参加希望があり、プロトコールを英訳して送付した。それに基づいて IRB 申請され、許可された。2011.4 月から登録可能となる予定である。

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。また、従来 JCOG 胃癌外科グループの第3相試験においても、登録終了までに予定よりも約2倍の期間を有してきている。外科試験は登録に時間がかかるが、研究者主導でしか行えないこと、類似した試験が行われていないことなどから、時間がかかっても得られた結果のもつ意義は大きく、科学的重要性も高い。

研究開始から3年経過して、国際共同研究体制が整ってきた。登録促進のために取るべき方法として、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繰り返して日韓会議と班会議において説明してきたが、非常に適格性が得られにくい研究であること、同意取得率に限界があることから、大きな改善は得られていない。

しかしながら、定期交流を重ねることにより、研究推進への共同意識が形成され、質の高い研究となるための基盤出来てきている。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、国際共同研究に対する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アジアおよび欧米において認知されてきている。現在の共同研究体制は、新たな共同研究の基盤形成に役だっている。

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計2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 に報告してもらった。

G. 研究結果

1. 論文発表

1. Hasegawa H, Fujitani K, Kurokawa Y, Hirao M, Nakazuru S, Tsujinaka T. Effect of S-1 adjuvante chemotherapy on survival following recurrence and efficacy of first-line treatment on recurrent gastric cancer. *Chemotherapy* 17: 436-443, 2010
2. Imamura H, Kurokawa Y, Kawada J, Tsujinaka T, Takiguchi S, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y. Influence of bursectomy on operative morbidity and mortality after radical gastrectomy for gastric cancers: Results from a randomized controlled trial. *World J Surg*, in press
3. Miki Y, Kurokawa Y, Hirao M, Fujitani K, Iwasa Y, Mano M, Nakamori S, Tsujinaka T. Survival analysis of patients with duodenal gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Gastroenterol* 44: 97-101, 2010
4. Fujitani K, Tsujinaka T, Yamasaki H, Hirao M, Yoshida K, Kurokawa Y. Feasibility study of S-1 plus weekly docetaxel combined with concurrent radiotherapy in

advanced gastric cancer refractory to first-line chemotherapy *Anticancer Res* 29: 3385-91, 2009

5. Yokoyama A, Kumagai Y, Yokoyama T, Omori T, Kato H, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, Yokoyama M, Watanabe H. Health risk appraisal models for mass careening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 651-5, 2009
6. Hirao M, Kurokawa Y, Fujitani K, Tsujinaka T. Randomized controlled trial of Roux-en-Y versus rho-shaped-Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg* 33: 290-5, 2009

2. 学会発表

Tsujinaka T, et al.

Development of clinical trials to gastric cancer surgery. 9th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society, 2010

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

研究目的

腹膜播種ならびに腹水細胞診陽性の治癒切除不能進行胃癌に対する減量手術後の paclitaxel 腹腔内投与法の安全性について検討する。

研究方法

20 人の腹膜播種ならびに腹水細胞診陽性の胃癌患者に系統的な D2 郭清を伴った胃切除術を行った。胃切除直後に paclitaxel 80mg/m² を腹腔内投与した。有害事象と術後合併症を common toxicity criteria of the National Cancer Institute, version 3.0. を用いて判断した。また術後の腹水と血漿中の paclitaxel の濃度を high-performance liquid chromatography assay を用いて測定した。

倫理面への配慮

この研究は近畿大学医学部付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

Grade3/4 の血液毒性は anaemia (2 例; 9.5%), and neutropenia (3 例; 14.3%) であり、何ら追加の治療は要さなかった。また手術合併症として 1 例(4.8%)に Grade2 の手術部位感染症が生じ、抗生物質で治療を施した。細胞診学的には Paclitaxel 腹腔内投与 24 時間後には viable な癌細胞は認められなかった。intraperitoneal/plasma の area under the drug concentration-time curve (AUC) ratio は 596.9:1 であった。

結論：D2 リンパ節郭清を伴う胃切除後の paclitaxel の腹腔内投与は安全で、また細胞診学的にも有効である。しかし生存に関しては更なる症例の集積が必要である。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（~~総括~~ 分担）研究報告書

治癒切除不能進行胃がんに対する減量手術の意義に関する研究

研究分担者 梨本 篤 新潟県立がんセンター新潟病院 臨床部長

研究要旨

根治手術不能の高度進行胃癌において、化学療法後の原発巣増悪に対する症状緩和目的の胃全摘術の有用性については評価が確立されていない。当院にて腹膜播種陽性で化学療法施行後の男性3例に緩和手術として胃全摘術を施行した。いずれも術前は原発巣のため経口摂取不能であったが、術後は第5病日から食事が開始できた。合併症として膵炎（Grade2）を1例に認めたが内科的治療で改善し、全例が17病日までに退院することができた。長期経過は2例が術後約3か月後に腹膜播種の増悪による小腸狭窄をきたし経口摂取不能となった。1例は術後4か月まで外来通院が可能であった。化学療法施行後に緩和手術として胃全摘術を行なうことは臨床的に負担が大きいが、比較的安全に施行できた。適応決定は慎重を要するが、緩和治療のひとつの選択肢となりうる治療である。

A. 研究目的

高度進行胃癌に対しては術前化学療法としてS-1+CDDP療法を施行し良好な結果を得ている。しかし、根治手術不能な進行胃癌に対し化学療法はしばしば奏効が得られず、原発巣による出血、狭窄、疼痛などがQOLの著しい低下をもたらす。これらの症状を緩和することを目的として末期胃癌患者に対して胃全摘術を施行することに関しては評価が確立されていない。当院で姑息的胃全摘術を施行した3症例を検討し、根治手術断念後の緩和手術としての胃全摘術の意義と問題点について考察する。

B. 研究方法

根治手術不能な進行胃癌に対し、まず

化学療法を施行した。その後、原発巣による出血、狭窄、低栄養、高度の疼痛などを除去する目的で胃全摘術を施行し、根治手術断念後の緩和手術としての胃全摘術を施行した。周術期の経過観察を通して手術の意義と問題点をまとめた。
（倫理面への配慮）

患者、家族に時間をかけてよく説明し、ICを得た上で治療方針を決めていった。

C. 研究結果

症例1：55歳、男性である。上腹部不快感があり、上部内視鏡検査の結果、噴門直下から胃角部までの広範な4型胃癌と診断され、当科を紹介受診した。腹腔鏡検査を施行しT3、Nx、H0、P1、CY1、M0、Stage IVの診断を得たため化学療法

の方針となった。経口摂取は可能であり、S-1+CDDP 療法を開始し一時奏効していたが、4 コース後の評価は Progressive Disease (PD) であった。

Irinotecan + Mitomycin C 療法を2週毎投与に変更し10コース施行したがPDであった。Weekly PTXに変更したが、3コース施行後、原発巣が憎悪し狭窄のため経口摂取不能となった。出血により高度な貧血も伴い、症状緩和を目的に手術を施行した。手術所見は胃体上部から下部にかけての高度進行4型胃癌で、横隔膜脚・後腹膜への浸潤と広範な腹膜播種を認めた。胃全摘術+D1リンパ節郭清、Roux-en Y再建を施行した。腹膜播種による小腸の狭窄があり、小腸部分切除術を併置した。手術時間は3時間9分、術中出血量は490mlであった。病理診断はT4(横隔膜)、N2、H0、P1、CY1、M0、Stage IVであり、化学療法後効果はGrade 1aであった。術後経過は順調で、クリニカルパス通り第5病日より経口摂取を開始し第14病日に退院した。外来でweekly Paclitaxel (PTX)を計7コース施行したが、術後3か月より食後のつかえ感が出現した。原因は挙上空腸の拡張と横行結腸間膜通過部での狭窄であった。入院による緩和ケアを行い、術後7か月で原病死した。

症例2:64歳、男性である。黒色便を自覚し、上部内視鏡検査にて噴門直下から胃角部までの広い3型胃癌と診断され当科を紹介受診した。腹腔鏡検査を施行し、T3、Nx、H0、P1、CY1、M0、Stage IVの診断にて化学療法の方針となった。経口摂取ができないためPTX+Low dose FP療法を選択した。3コース目までは抗腫瘍効果を認め、以後16

ヶ月間は腫瘍の増大を認めなかった。1年5ヶ月後のCT、内視鏡で腫瘍の増大を認め、狭窄にて経口摂取不能となり、緩和手術の方針とした。原発巣は胃体下部を中心に巨大な腫瘍を形成しており、脾と後腹膜への直接浸潤を認め、高度の腹膜播種も認めた。胃全摘術+D1リンパ節郭清、Roux-en Y再建を施行した。手術時間は2時間37分、出血量は220mlであった。病理所見はT4(後腹膜)、N2、H0、P1、CY1、M0、Stage IV。化学療法後効果はGrade 1aであった。術後第5病日より経口摂取を開始した。合併症はなく、予定より早く第12病日に退院した。外来にてS-1内服を開始した。術後約3か月より食事摂取不良となり再入院した。症例1と同様に横行結腸間膜通過部での空腸狭窄を認めた。中心静脈栄養による管理となり、長期療養型病院に転院後緩和ケアを行い、術後6か月で原病死した。

症例3:55歳、男性である。食後の腹痛を自覚し、上部内視鏡検査にて胃体上部後壁の3型胃癌と診断された。腹部CTで脾臓浸潤と腹膜播種結節を認め、S-1/CDDP療法を1コース施行した。その後、腹腔鏡検査を施行しT4、Nx、H0、P1、CY1、M0、Stage IVの診断であった。S-1+CDDP療法を再開し3コースまで施行したが、上部内視鏡でPDであった。Weekly PTX療法に変更した。計8コース施行したが、評価はPDであり、内視鏡で癌性潰瘍の増悪を認めた。PTX/low dose FP療法に変更したが、上腹部痛が高度で経口摂取不可能となり、緩和手術の方針とした。原発巣は胃体部を中心に巨大腫瘍を形成しており、脾臓・横隔膜・後腹膜への浸潤と広範な

腹膜播種を認めた。胃全摘術+D1 リンパ節郭清, Roux-en Y 再建術を施行した。手術時間は2時間49分, 出血量は390mlであった。病理診断は T4 (後腹膜, 横隔膜脚, 膵尾部) N2, H0, P1, Stage IVd であり, 化学療法効果は Grade 1a であった。術後は第5病日より経口摂取を開始した。grade 2 の術後膵炎を合併したが改善し, 第17病日に退院した。4か月後に全身状態不良となり再入院し, 術後5か月で原病死した。

D. 考察

進行胃癌に対する治療は根治切除を目的とした手術療法が中心であるが, 広範な腹膜播種を有する Stage IV 胃癌は全身化学療法の適応となる場合が多い。S-1, タキサン系薬剤等の新規抗癌剤により進行胃癌の治療成績も徐々に改善を認めているが, 化学療法の効果が得られない症例も少なくない。化学療法を断念した後は, QOL を重視した緩和ケアへの移行を考慮する。しかし, 原発巣による通過障害, 疼痛, 出血, 低栄養等の症状が臨床上の大きな問題となる。経口摂取が不能となり, 経静脈栄養を要することもしばしば経験される。末期癌患者の QOL について, 身体・精神的な面を包括的に評価する方法はまだ確立されていないが, 在宅期間・在宅率は QOL の指標になる。在宅経静脈栄養を支える環境は以前に比べて整ってきているが, 在宅で完全経静脈栄養下に緩和ケアを行なうことは容易なことではない。全身状態が比較的安定している患者に対し, 原発巣による狭窄や出血などの切迫した症状を改善する目的で姑息的胃切除術やバイパス手術などの緩和手術(姑息

手術)が行われることがある。緩和手術により経口摂取が可能となれば, 在宅での緩和ケアも比較的容易となり, QOL の改善も期待できる。

今回, 緩和手術として胃全摘術を施行した3例は高度腹膜播種を伴う Stage IV 胃癌で, 強力な化学療法を繰り返したものの, 原発巣の憎悪により経口摂取が不可能となった症例である。病変は胃噴門側から広範囲に至るためバイパス手術は不可能であり, 癌性潰瘍の疼痛や出血も顕著であったことから胃全摘術を選択した。術後経過は順調で, 当院での胃全摘術に対するクリニカルパスどおりに第4病日から水分, 第5病日から食事を開始し, 第12~17病日に退院が可能であった。

広範な腹膜播種を伴う進行胃癌に対する姑息的胃全摘術の効果については否定的な報告が多く, P2 (旧規約) 以上の腹膜播種を伴う症例に対する姑息的胃全摘術は化学療法単独群と比較して予後, 在宅率, 食事摂取状況の改善に寄与せず, 閉塞や出血を伴う限られた症例に行なうべきであるとしている。これらの検討は本症例のように既に化学療法の効果が期待できない状況とは異なるが, 高度腹膜播種を伴う症例に対する胃全摘術の適応と効果の評価に関しては慎重に検討する必要がある。

さらに化学療法を断念した段階で緩和手術として胃全摘術を行なうことについては種々の問題点もあり十分な検討が必要である。第一の問題点は手術の安全性である。全身状態が低下していると同時に癌の浸潤により胃全摘術の難易度が高くなっている。今回の3症例はいずれも後腹膜浸潤を認めた。手術時間

は平均 2 時間 52 分，出血量は平均 367 ml であったが，術後の重篤な合併症はなく，比較的安全に手術可能であった。しかし，耐術性については個々の症例において術前に十分に検討する必要がある。次の問題点は，いずれ腹膜播種巣の増大により腸管狭窄を来し，胃切除術後短時間で再び経口摂取不可能となる点である。本症例でも最初の 2 例が術後約 3 か月後に腹膜播種による小腸の狭窄が原因で経口摂取不能となった。横行結腸後経路で空腸を挙上した 2 例の狭窄部位は Roux-en-Y の挙上空腸が横行結腸間膜を通過する部位に一致していた。この 2 例の経験をもとに 3 例目では横行結腸前経路で空腸を挙上し，術後 4 か月間の経口摂取が可能であった。経口摂取期間についての明確な目標設定は難しいが，約 3 か月間経口摂取が可能で外来治療ができ，原発巣による出血，疼痛を回避できたことは評価に値する。

今後は QOL の評価について在宅期間だけではなく，調査票式の QOL 尺度を取り入れて生活満足度などを評価し，身体・精神・社会的面から包括的な評価を行い，その上で緩和手術としての胃全摘術の意義・有用性について評価を行なう必要がある。

E. 結論

根治手術・化学療法施行後，緩和手術としての胃全摘術を 3 例に施行し，比較的安全に施行でき，術後約 3 か月間の経口摂取が可能であった。適応については十分に吟味する必要があるが，疼痛・出血・狭窄などのコントロールが可能であり，緩和手術として選択肢になり得る。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

I. 論文発表

1. 梨本篤：進行胃癌に対してリンパ節郭清をどこまで行うか。外科治療 102 (1) : 36-43, 2010.
2. 梨本篤：胃癌全摘（開腹），胃癌に対する胃全摘，結腸前経路 Roux-en-Y 再建術（開腹）について。手術 102 (1) : 381-385, 2010.
3. Takaaki Yoshikawa, Atsushi Nashimoto : A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by D2/D3 gastrectomy for clinically serosa positive gastric cancer (JACCRO GC-01 study) . EJSO 36 : 2010
4. 藪崎裕, 梨本篤：噴門側胃切除術－空腸間置術－。消化器外科 33 : 1727-1737, 2010
5. 藪崎裕, 梨本篤：幽門側胃切除術後 B-1 再建～三角吻合。手術 64 (10) : 1417-1424, 2010

II. 学会発表

1. 梨本篤：脾温存胃全摘術におけるリンパ節郭清。第 110 回日本外科学会総会 2010
2. Atsushi Nashimoto : The role of surgical treatment in stage IV gastric cancer. 9th Asian Clinical Oncology Society, 2010
3. 梨本篤：高度進行胃癌に対する術前化学療法としての分割 DCS 療法。第 48 回日本癌治療学会総会 2010

4. 中川悟, 梨本篤: 腹膜播種に対する集学的治療. 第 82 回日本胃癌学会総会 2010
5. 佐藤洋樹, 梨本篤: 当科における緩和手術としての胃切除術症例の検討. 第 82 回日本胃癌学会総会 2010
6. 榎本剛彦, 梨本篤: 緩和手術としての胃全摘術の臨床的意義の検討. 第 48 回日本癌治療学会総会 2010
7. 藪崎裕, 梨本篤: 腹膜播種余生胃癌に対する staging laparoscopy (SL) を用いた治療戦略. 第 48 回日本癌治療学会総会 2010
8. 藪崎裕, 梨本篤: 高度進行胃癌に対する TS-1+CDDP による術前化学療法 (NAC) の検討. 第 70 回日本臨床外科学会総会 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

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（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

研究分担者 栗田 啓 国立病院機構 四国がんセンター

JCOG0705 - Case #24

(症例) 57 歳 男性 (346078)

(術前診断) 体上部胃癌 Type 3, cT3 N2 H0 P0 M0, stage IIIB

(開腹手術) 2009/5/20 に開腹手術施行。4 型胃癌であることが判明した。腹膜結節を認め、術中迅速病理検査で腹膜播種と診断された。JCOG0705 に同意されていたため術中登録され、B 群（胃切除群）に割り付けされた。胃全摘術，D1 郭清，Roux-Y 再建を施行した。

(術後経過) 術後経過は順調で 2009/6/8 に退院した。

(化学療法) 2009/6/23 より S-1+CDDP 療法を合計 6 コース施行。この間定期的な画像診断で増悪所見なし。

(転帰) 7 コース前の 2010/2/4 の CT scan で腹水増加を認め PD と判定された。off-protocol となる。2nd line も PD で 2010/3/16 に原病死した。

JCOG0705 - Case #40

(症例) 67 歳 男性 (349613)

(術前診断) 体上部胃癌 Type 3, cT3 N2 H0 P1 M0, stage IV

(審査腹腔鏡) 2009/12/28 に審査腹腔鏡施行。腹膜結節を認め、術中迅速病理検査で腹膜播種と診断された。JCOG0705 に同意されたため、2010/1/8 に登録され、A 群（化学療法群）に割り付けされた。

(化学療法) 2010/1/12 より S-1+CDDP 療法を合計 6 コース施行。この間定期的な画像診断で増悪所見なし。

(転帰) 7 コース前の 2010/8/26 の CT scan で腹水増加と腹膜播種の増悪を認め PD と判定された。off-protocol となる。2010/9/17 に原病死した。

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

腹腔洗浄細胞診陽性例に対する R1 切除の意義に関する研究
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

胃癌取り扱い規約では腹腔洗浄細胞診(CY)陽性胃癌は StageIV であり、仮に切除を行っても根治切除とは見なされていない。しかし、肉眼的遺残のない手術 (R1) を行い、術後に S-1 を投与する事により長期生存する症例も存在する。CY1 単独による StageIV 症例に対する至適な治療戦略を検索する目的で、これまでの R1 切除症例の治療成績について検討した。2002 年 10 月から 2009 年 6 月までに当科で切除術が行われ、腹腔洗浄細胞診にて CY1 と判定され、他に非治癒因子が存在しなかった 123 例を対象とし、臨床病理学的因子、生存期間などについて検討した。TNM 分類による根治度は R1 105 例、R2 18 例であった。R1 症例の生存期間中央値 (MST) は 20.5 ヶ月であり、R2 症例の 11 ヶ月対して有意に良好であった。R1 切除症例における多変量解析では、リンパ節転移程度、リンパ節郭清程度、術後 S-1 による補助化学療法が有意な独立した予後因子として選択された。他に非治癒因子の存在しない CY1 症例に対しては可及的に R1 切除を目指し、術後補助化学療法を施行すべきであると思われる。化学療法の至適なレジメンや投与期間に関しては今後の検討課題である。

A.研究目的

腹腔洗浄細胞診陽性例は極めて予後が不良であることが報告されており、胃癌取り扱い規約第13版から腹腔細胞診 (CY) が規定され、細胞診陽性 (CY1) は即ちStage IV であり、肉眼的な根治切除が行われても根治度Cに分類される事になった。しかし、CY1 が他の遠隔転

移と同様の予後 を示すか否かについては疑問であり、特に我が国においてはS-1の開発以降(6) (7)CY1 であっても術後のS-1投与により長期生存する症例もしばしば経験する。これまで当施設においても他に非治癒因子の無いCY1症例に対しては可能な限り肉眼的治癒切除 (R1) を行い、術後S-1を投与してきた。

そこで、今回CY1単独によるStage IV症例に対する至適な治療戦略を検索する目的で、これまでのR1切除症例の治療成績について検討した。

B. 研究方法

2002年10月から2009年6月までに当科で加療を行った胃癌2299例中、他に非治癒因子が無く腹腔洗浄細胞診にてCY1と診断され、切除が施行された123例を対象とした。これらの症例において、臨床病理学的因子、生存期間並びに多変量解析による予後因子の解析について検討した。臨床病理学的因子に関しては胃癌取り扱い規約第13版に準じて記載したが、腫瘍の遺残(R)のみは同第14版(5)に準じた。生存曲線はKaplan-Meier法にて作成し、生存期間の解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。

(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

CY1切除症例の臨床病理学的因子の検討では、一般の胃癌と比較して、女性の割合が比較的高く、当然の事ながらT3以深の症例が大多数を占めていた。93%の症例でリンパ節転移を伴っており、肉眼的には3型、4型の症例が3/4を占めており、組織

学的には約2/3の症例が未分化型であった。

実際に行われた治療内容では、癌の進行度を反映してか胃全摘の症例が59%を占め、膵頭十二指腸切除も4例に施行されていた。リンパ節郭清に関しては、D2以上の郭清が実施された症例が約半数を占めた。根治度に関しては85%の症例でR1切除が可能であった。

CY1症例における生存転帰の解析では、治癒切除の程度で最も大きな差が認められた。R1切除例の生存期間中央値(MST)は20.5月であったのに対し、R2切除例では11.0月と著明に短縮しており有意な差が認められた。

CY1でかつR1切除が可能であった症例における臨床病理学的因子と生存期間との関連について単変量解析、多変量解析を施行した。単変量解析の結果では、壁深達度、リンパ節転移程度では有意な差が認められず、リンパ節郭清程度(<D2 vs ≥D2)、術後S-1投与の有無のみで有意な差が認められた(表3)。

一方、多変量解析の結果では、リンパ節転移程度、リンパ節郭清程度、術後S-1投与が有意な独立した予後因子として選択された。

上記の解析の結果で良好な予後を示すと思われる、≥D2郭清が施行

され、術後S-1が投与された症例の生存曲線に関して検討した。D2以上の郭清が施行されてかつ術後S-1が投与された症例のMSTは42月で、5年生存率は46%であった。

D. 考察

CY1切除例の背景因子の解析では、これまで報告されてきた結果(1, 2)と同様に、肉眼型が3型、4型の進行胃癌で、未分化型で漿膜浸潤陽性の腫瘍が大半を占めていた。

これらの症例における予後因子の解析では、リンパ節転移の程度と共に、リンパ節郭清程度、根治度、術後S-1投与が予後因子として選択された。つまり、CY1はStage IVであり肉眼的治癒切除を行っても根治切除にはならないとは言え、その予後は他の遠隔転移を有する症例とは明らかに異なっており、可能な限り腫瘍遺残量の少ない手術を施行する事が重要と思われた。また、術後S-1を投与する事により有意に生存期間の延長が認められる事から、Stage II、IIIの根治切除例と同様、CY1症例においても術後S-1投与の有効性が示唆された結果である。今空きの結果はCY1と言っても全身状態が比較的良好で、腫瘍量が少ない症例に限ってD2以上の郭清がなされ、術後のS-1投与が実施されていた可能性も否定できないものの、

CY1症例に対して至適な治療戦略が確立されていない現状では、

E. 結論

Curative intent で開腹手術に望んだ場合にはCY1であっても可及的に肉眼的根治切除を目指して、その後S-1による化学療法を施行すべきと思われる。

E. 健康危険情報

F. 研究発表

1. 論文発表

癌の臨床、56巻4号・291-295・2010

2. 学会発表

腹腔洗浄細胞診陽性例に対するR1切除の意義. 第110回日本外科学会総会、2010年4月、名古屋

Efficacy of adjuvant chemotherapy with S-1 in patients with positive peritoneal cytology and underwent R1resection. 2011 ASCO GI symposium、2011年1月サンフランシスコ

G. 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 円谷 彰 神奈川県立がんセンター 消化器外科部長

研究要旨：

高齢者に対する胃癌治療におけるリスク・ベネフィットを加味した治療戦略

A. 研究目的

本邦における高齢者の胃癌死亡数は著明に増加しており、緩和的な手術や化学療法の対象患者も増加しているが、高齢者に関する治療効果とリスクに関するエビデンスは乏しい。高齢者における胃切除術における安全性を、文献的にまた自験例から検討する。

B. 研究方法

1. 文献レビュー
2. 1990-2009年に胃癌の診断で胃切除（幽門側胃切除、胃全摘）D1以上のリンパ節郭清を行った80歳以上の患者の背景因子（術前併存疾患、病理学的進行度、手術術式）、術後早期合併症（Clavien-Dindo分類で重症度評価）で検討する

C. 研究結果

単施設のケースシリーズでは、高齢者であっても若年者同様に有効で安全な胃癌手術可能との報告が多いが、National surveillance等の大規模なデータベースの解析では、年齢は独立したリスク因子となっている。化療においても全く同様の傾向があるが標準的な評価は確立していない。当施設の結果では、80歳以上の高齢者胃癌手術におけるClavien-Dindo grade I/2以上の術後合併症発生率は18%と認容できる水準であったが、grade 3以上が8.4%と術後合併症が重症化する傾向があった。

D. 考察

高齢者のリスク因子に関して、国内の大規模かつ前向きな検討は未だ

なく、手術適応・術式選択に留意する必要がある。

今後は、包括的老年学評価（CGA）や有害事象の予測モデル等のリスク評価を標準化して、これを基にリスクに応じたプロトコル治療を設定した試験と、同様の標準的リスク評価を組み込んだ大規模な外科データベースが必要と思われる。

E. 結論

高齢者胃癌手術においては、術後合併症が重症化する傾向があった。増加傾向が顕著な高齢者胃癌に対して、前向きかつ多施設での検討が必要。

G. 研究発表

1. 論文発表

A. Tsuburaya et al.
Current status of treatment for elderly patients with gastric cancer 2010 Gan To Kagaku Ryoho 37(13) : 2817-22

2. 学会発表

周術期合併症の重症度から見た高齢者胃癌手術の是非 林 勉、円谷 彰 他
第83回日本胃癌学会 2010 3月 三沢

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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。

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

分担研究者 がん・感染症センター都立駒込病院外科 岩崎善毅

研究成果の要旨

目的:今回われわれは根治切除不能胃癌に対する姑息的手術の意義について検討した。対象と方法:1995年1月から2007年3月までに東京都立駒込病院外科で姑息的手術を行った171例を対象として、手術の安全性、手術後の食事摂取と在宅生活状況、生存期間、予後因子を検討した。結果:姑息的手術としての胃切除を141例、バイパス術を21例に施行した。周術期の合併症は、切除群で22例(15.6%)、バイパス群で3例(14.3%)、手術関連死亡は、切除群で2例(1.4%)、バイパス群で1例(4.8%)に認められた。術後に食事摂取可能となった症例は、切除群で135例(95.7%)、バイパス群で19例(90.5%)であった。在宅期間中央値は切除群で223日(0-1620日)、バイパス群で108日(0-610日)であった。在宅率中央値は、切除群で85.0%(0-99.0%)、バイパス群で66.0%(0-97.0%)であった(在宅率=在宅期間/生存期間×100と定義した)。50%生存期間は切除群で11ヵ月、バイパス群で5.9ヵ月(p=0.02)であった。予後因子の検討において、切除群において性別(男性<女性、p=0.02)、肝転移陽性(p=0.00)、遠隔転移陽性(p=0.02)、病理学的切除断端陽性(p=0.00)が有意な予後因子であった。結語:胃癌に対する姑息的手術は安全に施行でき、術後の食事摂取を含めた在宅状況(quality of life)向上に有意義であると考えられた。今後は、姑息的手術後にQOLが改善させ、S-1を中心とした化学療法を行うことで予後の改善を期待できる可能性がある。

研究報告

A. 研究目的

我が国における胃癌の罹患率は依然と高く、癌による死因としては、肺癌に次いで世界第2位である。胃癌の主たる治療法は手術療法であり、近年の検診の普及に伴う早期胃癌の相対的増加に伴い、全体では70%近い治癒率を達成している。根治切除が外科治療の基本と考えられるが、高度進行胃癌症例においては、たとえ根治切除が望めない症例であっても、出血、狭窄、疼痛などの腫瘍による切迫した症状に対する症状緩和の目的のために姑息手術の適応となる

ことがある。しかし、姑息的手術は必ずしも生存期間の延長を目的とするためではないため、その評価が難しく、適応も含めて不明な点が多い。今回われわれは当院で経験した根治切除不能胃癌に対して姑息的手術を施行した症例を検討しその意義について考察した。

B. 研究方法

1995年1月から2007年3月までに東京都立駒込病院で手術を施行した根治切除不能胃癌 193 例のうち、症状緩和目的として姑息的手術を施行した 162 例を対象とした。これらの症例のうち幽門側胃切除術症例と胃全摘術症例を切除群とし、不完全離断胃空腸バイパス術症例と単純胃空腸バイパス術症例をバイパス群とした。非治癒因子としては、肝転移陽性 (H1)、腹膜播種陽性 (P1)、洗浄細胞診陽性 (CY1)、第3群以上のリンパ節転移陽性 (N3)、遠隔転移陽性 (M1)、切除断端陽性のいずれか1つ以上とした。検討項目としては、切除群とバイパス群のそれぞれにおける、1. 手術の安全性 (手術時間、出血量、術後合併症、手術関連死亡)、2. 手術後の quality of life の評価として食事摂取と在宅生活状況 (経口摂取可能の有無、退院時 TPN 管理の有無、在宅期間、在宅率)、3. 生存期間、4. 切除群における予後因子とした。術後生存期間のうち在宅可能であった割合を算出する目的で、在宅率 (%) = 在宅期間 / 生存期間 × 100 と定義した。統計学的解析は Dr. SPSS II を用いた。二項間の統計学的有意差の検定には χ^2 乗検定を用いた。また、累積生存率の算出は Kaplan-Meier 法、有意差検定には log-rank test を用い、いずれも $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

C. 研究成果

1. 対象患者の背景

症例は男性 103 例 (63.6%)、女性 59 例 (36.4%)、平均年齢は、 65.0 ± 13.1 歳 (28~87 歳) であった。姑息的手術に至った症状として出血、貧血のあった症例は 40 例 (24.7%)、狭窄症状のあった症例は 78 例 (48.1%)、その他体重減少、腹痛などの症状があった症例は 69 例 (42.6%) であった。非治癒因子としては、N3 が 42 例 (25.9%)、H1 が 38 例 (23.5%)、P1 が 67 例 (41.4%)、CY1 が 106 例 (65.4%)、M1 が 10 例 (6.2%)、切除断端陽性が 33 例 (20.4%) であった。組織学的分類としては、分化型が 48 例 (29.6%)、未分化型が 114 例 (70.4%) であった。術式は幽門側胃切除術が 57 例 (35.2%)、胃全摘術が 84 例 (51.9%)、単純胃空腸バイパスが 2 例 (1.2%)、不完全離断胃空腸バイパス術が 19 例 (11.7%) であった。

2. 周術期成績

平均手術時間は、切除群で 222.1 ± 59.0 分 (125-480 分)、バイパス群で 148.1 ± 40.4 分 (82-216 分) であった。平均術中出血量は、切除群で 653 ± 572 ml (50-4300 ml)、バイパス群で 182 ± 273 ml (0-1230 ml) であった。合併症は、切除