

胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術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

分担研究者 吉川 貴己 神奈川県立がんセンター・医長

腹腔鏡下幽門側胃切除症例の合併症を、Clavien-Dindo 分類と Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(以下、CTCAE)を用いて評価した。その結果、Clavien-Dindo 分類の方が合併症評価には有用と考えられた。

#### A. 研究目的

胃癌の周術期術後合併症を客観的基準で評価した報告は少ない。今回、当科で施行した腹腔鏡下幽門側胃切除(laparoscopic-assisted distal gastrectomy: 以下、LADG)症例を対象とし、Clavien-Dindo 分類とCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(以下、CTCAE)を用いて合併症評価を試み、その有用性を比較検討した。

#### B. 研究方法

##### 1) 対象患者

当科では2004年8月からStage Iの胃癌に対してLADGを開始した。今回、2004年8月から2009年7月までに施行したLADG症例170例を対象とした。

##### 2) 治療法の選択

リンパ節の郭清は胃癌治療ガイドライン<sup>9)</sup>に準じて、T1(M)N0症例に対してはD1+#7#8a(D1+α)郭清、T1(SM)N0症例に対してはD1+#7#8a#9(D1+β)郭清、T1N1もしくはT2N0に対してはD2郭清を施行した。

##### 3) 手術方法

手術は、原則として硬膜外麻酔併用下に全身麻酔で施行した。12mmポートを臍部に留置したのち、二酸化炭素により8~10mmHgまで気腹し12mmポートを右下腹部・左上腹部に、5mmポートを右上腹部・左下腹部にそれぞれ留置した。腹腔鏡下に大網、小網、主要血管、前述した方針に基づいたリンパ節郭清を施行した。郭清終了後に剣状突起下に約5cmの小開腹創をおき、同部位から胃を体外に引き出し切除した。Billroth-I法による残胃・十

二指腸吻合を行い再建した。Billroth-I法による再建ができない場合は、Roux-en-Yによる再建を行った。原則として、ドレーンは留置しなかった。

##### 4) 検討項目

周術期術後合併症として、観察された縫合不全、膵炎/膵液漏、腹腔内膿瘍、吻合部狭窄、腹腔内以外の血腫、腹腔内出血、術後肺炎、吻合部出血、創部感染の9項目についてCTC-AEとClavien-Dindo 分類を用いて評価した。臨床病理学的用語は胃癌取扱い規約13版に準じた。

尚、本研究は、日常診療により得られたデータの解析であるが、個人情報保護など倫理的に十分な配慮を行った。

#### C. 結果

縫合不全、膵炎/膵液漏、腹腔内膿瘍は認められなかった。Clavien-Dindo 分類では全体として7例(4.1%)に合併症が認められた。Grade2以上は5例(2.9%)、Grade3以上は2例(1.2%)に認められた(Table.2)。また、CTCAEでは全体として7例(4.1%)に認められた。Grade2以上は6例(3.5%)、Grade3以上は3例(1.8%)に認められた(Table.3)。個々の合併症をClavien-Dindo 分類とCTCAEで比較しTable.4に示す。Case 1は、術後7日目に吻合部狭窄を来たした症例である。保存的治療で改善せず、再吻合術を施行した。合併症のGradeは全身麻酔下での処置が必要となったため、Clavien-Dindo 分類ではGrade IIIb、CTCAEではGrade 3と分類した。Case 2は、術後に右上腹部のポート抜去部位に血腫を形成した症例である。治療は、出血部位を縫合結紮し止血した。合併症のGradeは全身麻酔を伴わない外科治療が必要と

なったため、Clavien-Dindo 分類では Grade IIIa、CTCAE では「血腫」として取り扱い Grade 3 に分類した。Case 3 は、術後 15 日目に腹部造影 CT 検査上脾臓周囲に血腫を認め腹腔内出血と診断した症例である。輸血を要したが保存的治療により改善した。合併症の Grade は輸血が必要となったため Clavien-Dindo 分類では Grade II、CTCAE では Grade 3 と分類した。Case 4 は、術後 7 日目に肺炎と診断した症例である。抗菌薬の投与を行い改善した。合併症の Grade は抗菌薬の投与が必要となったため、Clavien-Dindo 分類では Grade II、CTCAE では Grade 2 と分類した。Case 5 は、術後 6 日目に創部の発赤および疼痛、排膿を認め、創感染（創部の約 50% 程度が離開）と診断した症例である。抗菌薬の内服と創部の洗浄を施行し改善した。合併症の Grade は創部の離開の程度と抗菌薬の投与が必要となったことから、Clavien-Dindo 分類では Grade II、CTCAE では Grade 2 と分類した。Case 6 は、術後 4 日目に下血と貧血を認め、吻合部出血と診断した症例である。輸血は行わず、保存的治療により改善した。合併症の Grade は内科的治療のみで改善したため、Clavien-Dindo 分類では Grade I、CTCAE では「消化管出血」として取り扱い、Grade 2 と分類した。Case 7 は、術後 7 日目に創感染（創部の約 20% 程度が離開した）と診断した症例である。治療は洗浄のみで改善した。合併症の Grade は創部の洗浄のみで改善したため、Clavien-Dindo 分類では Grade I、CTCAE では Grade 1 と分類した。手術関連死亡はなかった。

#### D. 考察

CTCAE は全てのがん領域を対象とし、治療モダリティ間での有害事象の記録や報告を標準化するために開発された。それぞれの有害事象の用語とその重症度に関する定義が記載されており、手術療法にも応用可能である。CTACE では、ほぼすべての有害事象の用語と重症度が個別に定義されているため、記述は膨大となり直感的に Grade を評価することは困難である。臨床現場では、小冊子を携帯し目次で有害事象を検索し、Grade を評価し使用する。CTCAE は、主に化学療法領域での有害事象の評価に用いられるため、術後合併症評価に適応できるかについては十分に評価されていない。今回われわれは、外科合併症評価の世界基準となりつつある Clavien-Dindo 分類と CTCAE の両方で合併症の評価を行い、比較検討した。

Clavien-Dindo 分類は、術後合併症の定義と重症度の評価を容易にし、周術期における有害事象の記録と報告を標準化するために開発され、2004 年に公表された。その後、2009 年に 5 年間に使用経験が報告された。それぞれの有害事象の用語とその重症度 (Grade) に関する定義が示されている。一般的基準は Grade I : 正常な術後経過からは逸脱するが薬物・外科・内視鏡・放射線学的治療の必要のないもの (制吐剤、鎮痛薬、利尿剤、理学療法、ベットサイドでの創の開放などは許容する)、Grade II : Grade I の合併症に許容された以外の薬剤による薬物学的治療を要するもの (輸血や中心静脈栄養を含む)、Grade III : 外科的、内視鏡的、放射線学的治療を要する (Grade IIIa : 全身麻酔下以外での治療、Grade IIIb : 全身麻酔下での治療)、Grade IV : IC/ICU 管理を要する、生命を脅かす合併症 (Grade IVa : 単一の臓器不全、Grade IVb : 多臓器不全) Grade V : 患者の死亡に分類されている。また、患者が退院時に合併症にさいなまれていた場合、接尾辞 d(disability) を、当該する合併症の Grade に付加し、合併症が完全に追跡する必要があることを示すとされている。このように、Clavien-Dindo 分類では Grade の原則のみを理解しておけば直感的に Grade を評価することが可能であり、CTCAE とは異なり小冊子を参照する必要もない。

本検討でみられた術後合併症を CTCAEv3.0 と Clavien-Dindo 分類で比較してみる。まず、今回の検討での LADG の術後合併症のとして取り扱うこともできる。仮に本症例をの頻度は、Clavien-Dindo 分類では 4.1%、CTCAE では 4.1% であった。重症と判断される Clavien-Dindo での Grade III 以上もしくは CTCAE での Grade 3 以上の合併症の頻度は、それぞれ 1.2% と 1.8% であった。全体としての合併症頻度は、両分類で同一であったが、重症度の高い合併症の発生割合には差異を認めた。

Case 3 は、腹腔内血腫を認めた症例であるが、CTCAE では輸血を要したため Grade 3、Clavien-Dindo では外科的治療を要さず保存的に改善したため Grade II と判断した。「輸血を要した」という点に重点を置く CTCAE と、「外科的治療を要しない」という点に重点を置く Clavien-Dindo 分類とで評価が分かれた。CTCAE では、抗癌剤など内科的治療も含めて、モダリティ間の有害事象を評価することを目的としているのに対し、Clavien-Dindo 分類では、観血的治療である外科手術における合併症評価に特化し

ていることによる考え方の相違によるものと解釈できる。手術手技を評価する場合には、外科手術に特化したClavien-Dindoのほうが優れていると考えられる。

重症の合併症と判断されるCTCAEでのGrade 3、もしくはClavien-Dindo分類でのGrade IIIの合併症についてみると、CTCAEでは保存液治療から外科的処置まで幅広く含んでいるのに対して、Clavien-Dindo分類ではa：全身麻酔を伴わない処置（具体的には内視鏡処置やIVRなど）とb：全身麻酔を伴う処置（具体的には外科手術など）を分けて分類している。Case 1の吻合部狭窄の評価では、CTCAEではGrade 3となるが、Clavien-Dindo分類ではGrade IIIbとなる。また、Case 2の血腫の評価でも、CTCAEではGrade 3となるが、Clavien-Dindo分類ではGrade IIIaとなる。Clavien-Dindo分類では、有害事象の重症度が高度になるほど、より詳細な評価を行うことができると思われる。

評価の普遍性に関して、CTCAEは定義や用語が不明確な場合（軽度・中等度・高度など）や、有害事象やGradeが記載されていない場合があり分類が困難なことがある。一方、Clavien-Dindo分類ではGradeの定義のみが記載されており上記のようなことはなく比較的簡単に分類できた。具体例として、Case 2のように術直後にポート抜去部位から出血し血腫を形成した症例では、CTCAEの有害事象の定義では「血腫」として取り扱ったが、「手術に関連する出血（術中または術後）」「手術に関連する出血」として取り扱った場合、輸血を要していないことから、Grade 3と分類することは適切ではなく、合併症として取り扱われないことになる。一方で、Clavien-Dindo分類では全身麻酔を伴わない外科処置による止血したためGrade IIIaと評価できた。また、Case 6の下血を契機に消化管吻合部から出血が疑われた症例では、CTCAEの有害事象の定義では「消化管出血」として取り扱ったが、「出血—その他」として取り扱うこともできる。本症例は下血を認めたが、保存的治療のみで改善したため、「消化管出血」の場合はGrade 2に分類されるが、「出血—その他」ではGrade 1となる。このように、選択する有害事象によりGrade分類が変わる可能性がある。一方で、Clavien-Dindo分類では保存的治療のみで改善したためGrade Iと評価でき、有害事象の違いによるGradeの違いはなかった。

#### D. 結論

Clavien-Dindo分類はCTCAEに比し、観血的治療である外科手術に特化した分類である点、重症となる合併症では治療内容により分類が細分化されている点、原則に則り容易に評価でき普遍性がある点で、有用であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 青山 徹、吉川貴己、長晴彦、林勉、尾形高士、円谷彰. 腹腔鏡補助下幽門側胃切除・D2リンパ節廓清術の安全性と忍容性—Clavien-Dindo分類を用いた合併症評価. 横浜医学 62:7-10, 2011
2. 青山 徹、吉川貴己、長晴彦、林勉、尾形高士、円谷彰. 腹腔鏡補助下幽門側胃切除後の合併症評価—Clavien-Dindo分類とCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0の比較・検討—. 外科 73(4): 400-405, 2011

#### 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  
特記すべきことなし

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

胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術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

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

膵液漏は胃癌術後の重篤な合併症であるが、その定義および重症度分類にはこれまで定まったものがなかった。そのため今回、Clavien-Dindo分類を用いて胃全摘後膵液漏の頻度、重症度を判定し、Grade II以上のリスク因子を検討した。2007年3月から2009年12月までに当科でリンパ節郭清を伴う根治的な胃全摘術を行った194例を対象とし、Clavien-Dindo分類に基づいて膵液漏の重症度判定を行い、背景因子（術前因子、周術期因子、病理学的因子）と膵液漏重症度の関係を単変量解析および多変量解析にて検討した。また術後1日目のドレーンアミラーゼ値（d-AMY）の適切なカットオフ値を求める目的でROC（receiver-operator characteristics）曲線を用いた。D2郭清（脾摘有）が112例に行われた。手術時間中央値は223分、出血量中央値は460ml。Clavien-Dindo分類では膵液漏は102例（52.6%）に認められ、Grade I/II/IIIaは76例（39.2%）/6例（3.1%）/20例（10.3%）であった。Grade IIIb, IV, Vの症例はなかった。ROC曲線を用いると術後1日目d-AMYは1923IU/Lが適切なカットオフ値であった。Grade II以上と有意に関連が見られた因子は性別（ $p=0.004$ ）、術前BMI（ $p=0.045$ ）、D2郭清（ $p=0.002$ ）、術後1日目のd-AMY $>1923$ （ $p<0.001$ ）であった。これらの因子を多変量解析にて検討すると術後1日目d-AMY $>1923$ （ $p<0.001$ ）および性別（ $p=0.024$ ）が独立した有意なGrade II以上のリスク因子であった。胃全摘後、Clavien-Dindo Grade II以上の膵液漏は13.4%に見られ、術後1日目ドレーンAMY値 $>1923$ はGrade II以上の有意なリスク予測因子であった。

A. 研究目的

膵液漏は胃癌術後の重篤な合併症の一つである。過去にも膵液瘻のリスク因子に関する研究は行われているが、その診断基準、重症度評価が研究毎に異なっており、客観的な診断基準の必要性が指摘されていた。

Clavien-Dindo分類は術後合併症の客観的な重症度分類であり、近年広く用いられつつある。Clavien-Dindo分類におけるgrade IIは抗生剤投与などの内科的治療を必要とするgradeであり、臨床経過に強い影響を及ぼす。

Clavien-Dindo分類を用いて、胃全摘後のgrade II以上の膵液漏の発生率、そのリスク因子を検討した。

B. 研究方法

2007年3月から2009年12月までに胃癌に対し胃全摘術を行った194例を対象とした（脾臓、胆のう以外の他臓器合併切除、重複癌症例は除く）これらの症例における、Clavien-Dindo grade II以上の膵液漏の発生頻度を求めた。また、grade II以上の膵液漏発生と各臨床病理学

的因子の相関を単変量、多変量解析により求めた。さらに、術後1日目のドレーンアミラーゼ値が膵液漏発生の予測因子となりうるかを明らかにすることを目的として、カットオフ値をROC曲線によりもとめた。

(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

全症例の平均年齢は66才、男女比は147/57。D2の郭清が112例に行われた。D2郭清症例では全例に脾摘が行われた。

Clavien-Dindo分類grade II以上の症例は26例(13.4%)であり、II(内科的治療を要する)、IIIa(局所麻酔下の外科的治療を要する)がそれぞれ6例(3.1%)、20例(10.3%)にみられた。Grade IIIb(全身麻酔下の手術)、IV(臓器不全)、V(死亡)の膵液漏はみられなかった。

ROC曲線では、術後第1病日のドレーンアミラーゼ1923IU/Lがgrade II以上の膵液漏予測のためのカットオフ値となり、その感度、特異度はそれぞれ80.8%、79.8%。陽性反応的中率は38.2%であった。

臨床病理学的因子とgrade II以上の膵液漏の相関に関しては、単変量解析の結果、男性、BMI高値、2群リンパ節郭清、術後第1病日のドレーンアミラーゼ値1923IU/L以上がgrade II以上の膵液漏の発生と相関していた。一方、多変量解析では男性、術後第1病日のドレーンアミラーゼ値1923IU/L以上がgrade II以上の膵液漏の独立予測因子として選択された。

### D. 考察

今回の研究から胃全摘術後第1病日のドレーンアミラーゼ値はClavien-Dindo分類grade II以上の膵液漏の予測因子となることがしめされた。Clavien-Dindo分類grade IIは抗生剤投与を、grade IIIaは局所麻酔下の処置を必要とする状態と定義される。いずれも入院経過に影響をおよぼす合併症であり、特に膵液漏の場合は仮性動脈瘤形成、それに伴う出血が危惧される。術後1日目のドレーンアミラーゼ値が高値の症例では、慎重なドレーン管理、状況によっ

ては予防的抗菌剤の投与を検討すべきであると考えられた。

単変量解析では、ドレーンアミラーゼ値の他、D2郭清、男性がgrade II以上の膵液漏の発生と相関していた。今回の多変量解析では膵液漏発生の予測因子として選択されなかったものの、脾臓摘出を伴うD2郭清が膵液漏の危険因子であることは近年の他施設共同研究(日本臨床腫瘍グループ: JCOG0110)でも示されており、D2郭清の際は慎重な手術操作が望まれる。

また、単変量、多変量いずれにおいても、男性が膵液漏発生の危険因子として選択された。女性と比較して、男性は内臓脂肪が多いとの報告が多い。膵周囲の脂肪蓄積により、リンパ節郭清が困難となり、それにともない膵液漏の発生がふえるものと考えられる。

### E. 結論

胃全摘術後第1病日のドレーンアミラーゼ値が高値を示す症例(>1923IU/L)はClavien-Dindo分類grade II以上の膵液漏の発生に留意し、慎重に術後管理を行う必要がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 寺島雅典: 縫合不全と腹腔内膿瘍、外科治療、102(5)、2010: 739-746
2. 寺島雅典: がん治療のエビデンスと臨床試験—胃癌—、外科治療、103(2)、2010: 115-123
3. 寺島雅典: 腹腔洗浄細胞診陽性例に対する肉眼的治癒切除の意義、癌の臨床、56(4)、2010: 291-2954.
4. 寺島雅典: 胃上部の進行胃癌に対する脾摘を伴う膵温存胃全摘、消化器外科、33(12)、2011: 1781-1792
5. Tanizawa Y, Terashima M, et al. : Influence of positive proximal margin on oral intake in patients with palliative gastrectomy for advanced gastric cancer, World Journal of Surgery in press (Epub 2011)
6. Tanizawa Y, Terashima M : Lymph node dissection in the resection of gastric

cancer:review of existing evidence,  
Gastric Cancer, 13(3), 2010: 137-148

7. Sasaki A, Terashima, M, et al.: Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors, Surgery, 147(4), 2010: 516-520

2. 学会発表

Clavien-Dindo 分類を用いた胃全摘後瘘液漏重症化リスク因子についての検討. 第 83 回胃癌学会総会、2011 年 3 月、青森

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

胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術と開腹手術との  
比較に関する多施設共同ランダム化比較試験

研究分担者 伊藤 誠二 愛知県がんセンター中央病院医長

研究要旨

〈1〉胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術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を行い、25例を登録した。一部に肝機能異常などの有害事象を経験したが、術後経過は問題なく、現在も順調に症例登録を継続中である。

〈2〉腹腔鏡補助下手術における3通りの肝圧排法（ペンローズドレーンを用いた方法：P法、屈曲型リトラクターを用いた方法：S法、Nathanson retractorを用いた方法：N法）について、当院における臨床データを比較検討した結果、挿入に要する時間では、P法>S法>N法、術後の肝機能障害においてはP法<S法=N法であった。

A. 研究目的

〈1〉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。

〈2〉当院で経験した各肝臓圧排方法について、臨床データを含めて比較検討を行い、各手技の相違点を明らかにする。

B. 研究方法

〈1〉A群：開腹胃切除術、B群：腹腔鏡下胃切除術をランダムに割付けし、全生存期間をPrimary endpoint：としてB群のA群に対する非劣性を検証する。

〈2〉愛知県がんセンター中央病院において腹腔鏡補助下幽門側胃切除術を行い、保存している動画で肝挙上に要した時間を確認できた114例を対象とし、3通りの肝圧排法（ペンローズドレーンを用いた方法：P法、屈曲型リトラクターを用いた方法：S法、Nathanson retractorを用いた方法：N法）について、肝挙上に要した時間、術後の肝逸脱酵素の推移を検討した。

C. 研究成果

〈1〉25例を登録し、プロトコールに規定の治療を行った。一部に肝機能異常などの有害事象を経験したが、術後経過は問題なく、現在も順調に症例登録を継続中である。

〈2〉P法13例、S法19例、N法82例で、年齢、性別、BMIなどの患者背景に明らかな差を認めなかった。肝圧排に要した時間の中央値は、P法14.1分、S法3.8分、N法2.0分、術後1日目の肝逸脱酵素（ALT）の中央値はP法105IU/L、S法49.5IU/L、N法49.5IU/Lと大きな差はなかったが、S法、N法では時に300IU/L以上の中等度の肝逸脱酵素の上昇を認めた。

D. 考察

〈1〉これまでのところ、症例集積は良好である。この研究を完遂することにより、胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術と開腹手術との優劣が明らかとなることが期待される。

〈2〉N法は肝圧排に要する時間も短く、簡便な方法であるが、時として中等度の肝逸脱酵素の上昇を認めることがあり、可能な限り肝圧排を愛護的に行うとともに、圧排時間を短くすることが必要と考えられた。

## E. 結論

<1>胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術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を行い、当院からは25例の症例登録を行った。最終的な結論は、予定の症例登録、フォローアップを終了した後に明らかとなる。

<2> N法は肝圧排に要する時間も短く、簡便な方法であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

- 1) 片井均, 笹子三津留, 中村健一, 福田治彦, 阪眞, 吉川貴己, 寺島雅典, 伊藤誠二. 臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除の開腹に対する非劣性を検証する第Ⅲ相試験. 第 65 回日本消化器外科学会総会
- 2) 中村一郎, 伊藤誠二, 三澤一成, 伊藤友一, 小森康司, 金光幸秀, 千田嘉毅, 佐野力, 清水泰博, 平井孝. 腹腔鏡補助下胃切除術における肝圧排法の比較. 第 65 回日本消化器外科学会総会

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術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研究

分担研究者 安藤 昌彦 京都大学保健管理センター・准教授

研究要旨 早期胃癌患者における手術術式を比較する多施設共同臨床試験のセカンダリ・エンドポイントの一つとして、手術3年後までの長期間にわたる生活の質（Quality of Life）を調査中である。QOL 調査票として胃癌領域で頻用される EORTC-QLQ C30 ならびに ST022 を使用し、登録時から手術3年後までの間に計5回の QOL 調査を予定している。平成22年末時点で146例の登録があり、手術90日後までの QOL 調査はコンプライアンス良好である。

#### A. 研究目的

がん治療開発において、ランダム化比較臨床試験はある治療法の有用性を最終的に判断する最も重要な関門である。比較試験には、新しい治療法（試験治療）が従来の標準的治療よりも生存期間を有意に延長するか否かを検証する優越性試験のほか、試験治療が標準的治療と比べて生存期間で遜色なく、かつ毒性軽減など何らかのメリットを示すことができるか否かを検証する非劣性試験がある。本研究班で検討されているがん縮小手術の比較試験は非劣性を検証することが目的であり、試験治療である腹腔鏡下胃切除術の有用性を示すための指標として、手術後5年時点での生存割合が標準的治療と比べて事前に決めた基準よりも下回らないとともに、有害事象発生割合など何らかの利点を示す必要がある。そのため本研究ではセカンダリ・エンドポイントの一つとして、腹腔鏡下胃切除術の低侵襲性を患者自身が直接評価する指標である、生活の質（Quality of Life, QOL）を評価している。

今回、本研究において実施中の QOL 調査の概要を述べるとともに、その進捗状況を報告する。

#### B. 研究方法

QOL 調査は、本研究参加施設のうち4施設で実施している。もちろん全参加施設で QOL 調査を実施することが望ましいものの、調査のコンプライアンスを良好に保つことが重要であるなどの理由で、登録症例数が比較的多いと予想される施設

に限定して CRC の配置など QOL 調査実施体制を整備して行うものである。最小化法による割付調整因子に施設が含まれることから、各参加施設において試験治療・標準治療に割りつけられた症例数の間に大きな偏りはないものと期待される。

QOL 調査票については、胃癌領域では欧州のオンコロジーグループ EORTC が開発した EORTC-QLQ の C30（がん患者における包括的 QOL 調査票）ならびに ST022（胃癌特異的モジュール）が最も多く使用されており、本調査票を用いた先行研究として、本研究と同様の胃癌縮小手術に関して単施設で行われた比較試験では術後3か月までの短期 QOL については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。そこで多施設共同比較試験である本研究においても同じ EORTC-QLQ C30+ ST022 の合計52項目を用い、単施設研究で得られた知見について確認することとした。なお上記研究では報告されていない手術3か月後以降の QOL について、ひきつづき腹腔鏡下手術の優位性が保たれるか否かについては全くデータがなく、腹腔鏡下胃切除術のリスクベネフィットを考える上で依然として情報不足である。そのため QOL 調査時期については、登録時・術後30日・術後90日に加え、術後長期においても QOL 群間差が維持されるかどうかを検討できるよう、術後1年・3年時点でも調査を行うこととした。

QOL 調査はセカンダリ・エンドポイントのためこれによって本研究の必要症例数を算定するも

のではないが、先行研究では術後3か月の 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点であったことから「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0.05（両側）、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ことからQOL調査実施施設では全登録例でQOL調査を行うこととしており、検出力は十分保たれると考えられる。

（倫理面への配慮）

QOL調査は本体比較試験のエンドポイントの一つとしてIRBでの審査を受けており、説明同意文書中にQOL調査を実施する旨記載されている。なお、郵送段階での誤配の可能性が否定できないことから、QOL調査票には氏名記入欄は設けず、姓・名の最初のひらがな一文字ずつを記入してもらい、症例同定に用いている。

### C. 研究結果

現在は症例集積中であり、QOL調査データの集計はまだ行っていない。そのためQOL調査票の回収状況について報告する。

2010年12月末時点で、QOL調査参加4施設からの症例登録数は146例であり、そのうち1例において治療開始前に試験参加同意の撤回があり調査対象外となった。

- 【登録時 QOL】 回収済み 138 例  
予定日前 4 例、未回収 3 例
- 【手術 30 日後 QOL】 回収済み 120 例  
予定日前 22 例、未回収 2 例  
回収不能 1 例（投函された後、回収できず）
- 【手術 90 日後 QOL】 回収済み 79 例  
予定日前 60 例、未回収 6 例
- 【手術 1 年後 QOL】 すべて予定日前
- 【手術 3 年後 QOL】 すべて予定日前

### D. 考察

QOL調査は現在も継続中であり、ひきつづき最小限の調査欠損にとどまる状況でデータ集積を行っている。

QOLデータの統計解析について、EORTC-QLQ C30 + ST022には下記の通り多くの下位尺度が存在することに留意する必要がある。

<EORTC QLQ-C30>

Global health status (2項目)、Physical (5項目)、Role (2項目)、Emotional (4項目)、Cognitive (2項目)、Social (2項目)、Fatigue (3項目)、Nausea and vomiting (2項目)、Pain (2項目)、Dyspnea (1項目)、Sleep disturbance (1項目)、Appetite loss (1項目)、Constipation (1項目)、Diarrhea (1項目)、Financial impact (1項目)

<EORTC QLQ-ST022>

Dysphasia (4項目)、Pain (3項目)、Dietary restrictions (5項目)、Upper gastro-intestinal symptoms (3項目)、Emotional problems (3項目)、Dry mouth (1項目)、Body image (1項目)、Hair loss (2項目)

本研究では上記の中から、包括的QOLを評価する指標とされ、かつ先行研究結果からある程度QOL群間差を予測可能なGlobal health statusを主たる群間比較の指標とし、それ以外の下位尺度に関する群間比較は副次的解析として位置づける旨を試験計画書中に記載した。

主解析における統計手法としては、経時的なQOL測定結果を取り扱うことのできる一般化推定方程式(GEE)に基づくモデルを用い、Global health statusスコアにおいて術後90日の時点で「臨床的に意味のある増悪」が認められた患者の割合を治療群間で比較することとした。登録時QOL調査が行われたものの術後90日のデータが欠損となった患者については、「臨床的に意味のある増悪あり」として取り扱う。共変量として登録時のGlobal health statusスコアを用いる。術後90日の時点で「臨床的に意味のある増悪」の割合が腹腔鏡下胃切除術群で有意に低かった場合は手術1年後時点の、さらに手術1年後時点で「臨床的に意味のある増悪」の割合が腹腔鏡下胃切除術群で有意に低かった場合は手術3年後時点の比較を行うこととしている。検定の多重性については、セカンダリ・エンドポイントとしての探索的な解析であることから、多重性の調整は行わない。ただし、最も興味のある群間比較は90日時点でのものであること、それ以降はQOL群間差が縮まることが予想される中で1年後、3年後

の時点でも差があるか否かを確認したい意図があることを反映し、上記の通り術後 90 日、術後 1 年、術後 3 年の順に有意水準両側 5%で評価する。

#### E. 結論

本研究班で実施中の比較試験においてセカンダリ・エンドポイントとなる QOL の調査概要ならびに調査票回収状況、今後の統計解析にあたっての要点を報告した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

# 資 料

資料 1

JCOG 0912 プロトコール



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 ver1.1

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  
国立がん研究センター中央病院 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

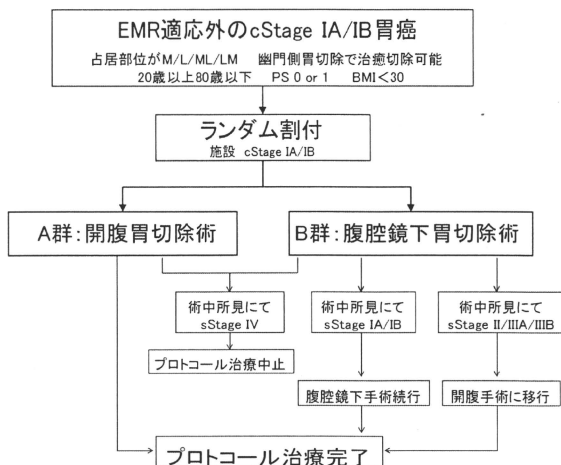
2009年 6月 27日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC902)

2010年 2月 4日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

2011年 1月 18日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2月 1日発効

## 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

- 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。
- 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。
- 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。
  - 大きさが 2 cm より大きい。
  - 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。
  - 主たる組織型が未分化型(por1、por2、sig、muc)である。
  - 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。
  - EMR による腫瘍の一括切除が不可能と判断される。
- 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。

- 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)<sup>2</sup>)
- 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、IIIA、IIIB(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、プロトコル改訂手続き不要とする。

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、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
<b>9.</b>	<b>データ収集</b>	<b>44</b>
9.1.	記録用紙(CRF: CASE REPORT FORM)	44
<b>10.</b>	<b>有害事象の報告</b>	<b>45</b>
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
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義</b>	<b>48</b>
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
<b>12.</b>	<b>統計的事項</b>	<b>52</b>
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
<b>13.</b>	<b>倫理的事項</b>	<b>57</b>
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
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	60
13.8.	補償について	60
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査</b>	<b>61</b>
14.1.	定期モニタリング	61
14.2.	施設訪問監査	62
<b>15.</b>	<b>特記事項</b>	<b>63</b>
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
<b>16.</b>	<b>研究組織</b>	<b>67</b>
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 プロトコール審査委員会.....	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