

201119069A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

非治癒因子を有する進行胃癌に対する胃原発巣切除の
意義に関する国際共同研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 辻仲 利政

平成24（2012）年3月

目 次

| | | |
|--|-------|----|
| I. 総括研究報告 | | |
| 非治癒因子を有する進行胃癌に対する胃原発巣切除の意義に関する国際共同研究 | 辻仲 利政 | 1 |
| II. 分担研究報告 | | |
| 1. 2群リンパ節郭清を伴った胃切除後における腹腔鏡内化学療法の安全性と効果 | 今本 治彦 | 6 |
| 2. 狭窄を伴う根治切除不能胃癌に対する姑息的胃切除術・バイパス術のTS-1ベースの化学療法に対する意義に関する研究 | 栗田 啓 | 8 |
| 3. 非治癒因子を有する進行胃癌に対する胃原発巣切除の意義に関する国際共同研究 | 藤原 義之 | 10 |
| 4. 胃癌における5-FU誘導性NF- κ Bの解析に関する研究 | 肥田 圭介 | 12 |
| 5. 非治癒因子を有する進行胃癌に対する胃原発巣切除の意義に関する国際共同研究 | 野村 栄治 | 14 |
| 6. 胃癌終末期患者の病診連携管理に関する研究 | 高金 明典 | 18 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | | 20 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | | 23 |

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

非治癒因子を有する進行胃癌に対する胃原発巣切除の意義に関する

国際共同研究

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

今本 治彦 近畿大学医学部、上部消化管外科、准教授

栗田 啓 国立病院機構四国がんセンター、上部消化管外科、副院長

藤原 義之 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

野村 栄治 大阪医科大学 一般・消化器外科、講師

高金 明典 函館五稜郭病院、診療部長

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 24 年 2 月における登録症例数は 77 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 24 年 2 月における登録症例数は 58 症例である。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。平成 24 年 2 月末までに 13 回の日韓研究者会議を開催した。同時に、韓国側のデータセンター（ソウル大学）と JCOG データセンターとの相互交流と意見交換を行ってきた。

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を認識し改善策について検討している。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てきた。

平成 24 年度において当初の登録予定期間が終了するため、第 13 回日韓研究者会議においてこの問題について協議した。165 例登録時点で予定している中間解析までは現在のプロトコルを改定しないこと、出来るだけ速やかに中間解析に至ること、中間解析で試験継続が決定されたときには症例数の見直しを行うことを合意した。また、対象症例の適格基準のマイナーな改訂について合意しプロトコル改訂を行うこととした。

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、胃がん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4年経過して、ようやく国際共同研究体制が整ってきた。登録症例集積スピードの増加のために、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てきた。

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。

進行胃がん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がアジア各国および世界において認知されてきている。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、24年度中には中間解析が可能となる予定である。

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、治療に関連した重篤な健康危険事象が1例発生した。高度進行胃がんが対象であり、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. 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* 35: 625-630, 2011

2. Ogawa H, Fujitani K, Tsujinaka T, et al. InBody 720 as a new method of evaluating visceral obesity. *Hepatogastroenterology* 58: 42-44, 2011

3. Satoh T, Yamada Y, Tsujinaka T, et al. Geno-type directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms. *Cancer Sci* 102: 1868-73, 2011

4. Fujitani K, Hasegawa H, Tsujinaka T, et al. Feasibility study of triplet combination chemotherapy of Paclitaxel,

- Cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 31: 3085-3091, 2011
5. Fujitani K, Tsujinaka T, et al. Optimal indication of surgical palliation for incurable advanced gastric cancer presenting with malignant gastrointestinal obstruction. *Gastric Cancer* 14: 353-359, 2011
6. Imamura H, Kurokawa Y, Tsujinaka T, Inoue K, Kimura Y, Iijima S, Shimokawa T, Furukawa H. Intraoperative versus extended antimicrobial prophylaxis after gastric cancer surgery: a phase 3, open-label, randomized controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2012
DOI: 10:1016/S1473-3099(11)70370-X
7. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro H, Imamura H, Kimura Y, Kobayashi K, Kurokawa Y, Shimokawa T, Furukawa H. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2012 doi: 10.1002/bjs.8706.
8. Miki Y, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y, Mano M, Tsujie M, Miyamoto A, Nakamori S, Tsujinaka T. Significance of surgical treatment of liver metastasis from gastric cancer. *Anticancer Res* 32: 665-70, 2012
9. Hasegawa H, Fujitani K, Nakazuru S, Hirao M, Mita E, Tsujinaka T. Optimal indications for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 23: 465-70, 2012
10. Fujitani K, Mano M, Hirao M, Kodama Y, Tsujinaka T. Posttherapy nodal status, not grades histologic response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011 in press
11. Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 38: 143-9, 2012
- H. 知的財産の出願・登録状況
なし

2 群リンパ節郭清を伴った胃切除後における腹腔内化学療法 の安全性と効果

研究分担者；近畿大学医学部外科

研究要旨

2 群リンパ節郭清を伴う胃切除後の腹腔内化学療法の安全性と腹腔内遊離がん細胞に対する有効性について検討した。腹膜播種陽性もしくは腹腔内洗浄細胞診陽性胃癌患者に対して 2 群リンパ節郭清を伴った胃切除直後に paclitaxel(PTX) 80mg/m² を腹腔内投与した。PTX 腹腔内投与により生じた Grade3 以上の有害事象ならびに術後合併症は軽度であった。ほとんどの腹腔内の遊離がん細胞には PTX 投与後 24 時間で apoptosis 様の変化が認められた。また 1 年生存率は 90.5%、3 年生存率は 29.8%であった。従って 2 群リンパ節郭清を伴った胃切除後に施行する PTX 腹腔内投与は安全で、腹腔内遊離がん細胞に対して有効であることが示唆された。

A 研究目的

2 群リンパ節郭清を伴う胃切除後の腹腔内化学療法の安全性と腹腔内遊離がん細胞に対する有効性について検討する。

B 研究方法

腹膜転移もしくは腹腔内洗浄細胞診陽性患者 21 人に対して 2 群リンパ節郭清を伴った胃切除後に paclitaxel(PTX) 80mg/m² を腹腔内投与した。腹腔内投与による有害事象は CTCAE Ver. 3.0 で評価した。また PTX の腹腔内遊離がん細胞に対する影響を経時的に形態学的に検討した。また腹腔内と血漿中の PTX の濃度を測定した。

C 研究結果

PTX 腹腔内投与により生じた Grade3

以上の有害事象は neutropenia, Anemia, ALT と Bilirubin の上昇のみであった。また術後合併症は軽度であった。ほとんどの腹腔内遊離がん細胞は PTX 投与後 24 時間で apoptosis 様の変化を来した。腹腔中の PTX 濃度は血漿中濃度と比較して 6896 倍高濃度であった。また 1 年生存率は 90.5%、3 年生存率は 29.8%であった。

D 結論

腹膜転移もしくは腹腔内洗浄細胞診陽性患者に対して 2 群リンパ節郭清を伴った胃切除直後の paclitaxel (80mg/m²)腹腔内投与は安全で、腹腔内遊離がん細胞に対して有効であることが示唆された。

E 研究発表

1, 論文発表

Imano M, Imamoto H, Itoh T, Satou T, Peng YF, Yasuda A, Kato H, Shiraishi O, Shinkai M, Yasuda T, Takeyama Y, Okuno K, Shiozaki H. Safety of intraperitoneal administration of paclitaxel after gastrectomy with en-bloc D2 Lymph node dissection. *Journal of Surgical Oncology* 2012;105:43-47

Imano M, Imamoto H, Itoh T, Satou T, Peng YF, Yasuda A, Kato H, Nishiki K, Shiraishi O, Shinkai M, Tsubaki M, Yasuda T, Nishida S, Takeyama Y, Okuno K, Shiozaki H. Impact of intraperitoneal chemotherapy after gastrectomy with positive cytological findings in peritoneal washings. *Eur Surg Res.* 2011;47(4):254-9. Epub 2011 Nov 4.

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

狭窄を伴う根治切除不能胃癌に対する姑息的胃切除術・バイパス術の
TS-1ベースの化学療法に対する意義に関する研究

研究分担者 栗田 啓

独立行政法人国立病院機構四国がんセンター副院長

研究要旨 狭窄を伴う切除不能胃癌に対する緩和手術は、術後に TS-1 を用いた
化学療法を行うことが期待できる有用な治療戦略の 1 つであると考えられた。

A. 研究目的

進行・再発胃癌に対する初回化学療法では、TS-1+シスプラチン(CDDP)療法が推奨されている。一方、狭窄により経口摂取不能となった切除不能胃癌症例では、QOL の改善や経口抗癌剤の使用が可能となることを期待し、姑息的胃切除術（胃切）やバイパス術（BP）の緩和手術が施行されることも多い。狭窄を伴う根治切除不能胃癌に対する緩和手術の、その後の TS-1 ベース化学療法に対する意義について検討をおこなった。

B. 研究方法

対象は2006年1月～2010年12月に、当科で初回治療として胃切またはBPを施行した狭窄を伴う根治切除不能胃癌52例（胃切13例，BP39例）のうち、術後に化学療法を希望した44例（胃切11例，BP33例）。これらにおいて、後ろ向き解析により、手術合併症、化学療法開始までの日数、TS-1ベース化学療法の治療成功期間(TTF)、全生存期間などを検討した。

全ての患者には説明と同意を行った後に手術および化学療法などの治療を行い、倫理的配慮を行った。

C. 研究結果

52例における術後合併症は、胃切で心不全、肺炎を各1例に、BPでは胃癌の悪化に伴う肝機能異常、イレウスを各1例に認めた。術後に化学療法を希望した44例のうち、実際に化学療法を施行できた症例は43例(98%)で、術後、化学療法開始までの中央値は35日であった。また、TS-1投与が可能と考えられた症例は39例(89%)であった。実際に施行された化学療法レジメンはTS-1単剤：9例，TS-1+CDDP：21例，その他：13例で、TS-1ベース化学療法施行例は全体で32例であった。TS-1ベース化学療法施行例32例の治療成績について検討すると、TS-1+CDDP療法とTS-1単剤投与例の有害事象では、Grade 3/4の血液毒性を20～30%に認めたが、Grade 3/4の非血液毒性の発現はなく、比較的安全に投与可能であった。32例のTTF中央値は195日であり、有害事象による中

止は肺炎の1例のみで、経過中胃切除術を施行した1例を除き、30例全例が増悪（PD）まで治療継続が可能であった。また、手術からの全生存期間（MST）は406日だった。

D. 考察

切除不能胃癌に対する緩和手術は比較的安全に施行でき、約90%の症例でTS-1の投与が可能となった。TS-1ベース化学療法施行例での治療成績は、通常の前・再発胃癌に対する化学療法の成績と遜色なく良好と考えられた。

E. 結論

狭窄を伴う切除不能胃癌に対する緩和手術は、術後にTS-1を用いた化学療法を行うことが期待できる有用な治療戦略の1つであると考えられた。

G. 研究発表

2012年2月8日-10日に開かれた第84回日本胃癌学会総会にて発表した。

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

非治癒因子を有する進行胃癌に対する胃原発巣切除の意義に関する
国際共同研究

研究分担者 藤原義之 大阪府立成人病センター 副部長

研究要旨 非治癒因子を有する進行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とすることを目的とする。分担研究者としてこの臨床試験を推進する。

A. 研究目的

非治癒因子を有する進行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とすることを目的とする。分担研究者としてこの臨床試験を推進し、エビデンスの創出に貢献する。

B. 研究方法

治療前の画像診断、腹腔鏡検査にて非治癒因子を1つのみ有する進行胃癌を対象に、ランダム化割付を行い、A群（化学療法単独）とB群（胃切除+術後化学療法）に振り分けその全生存率を比較する研究である。

（倫理面への配慮）

本試験はJCOG胃癌外科グループ試験として行い、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ており倫理面への配慮は十分である。

C. 研究結果

現時点で当施設より3症例を登録し、追跡調査を施行中であり、さらに症例数を登録する予定である。

D. 考察

根治切除不能進行胃癌の減量切除の意義は不明であり、医師の裁量にゆだねられているのが現状である。この意義を明らかにすることは有用であり、研究の継続によるエビデンスの創出が必須である。

E. 結論

韓国、日本での国際共同多施設臨床試験として行う意義は大きく、胃癌治療のエビデンスを得るために重要な試験であり、登録症例数を増加させることが重要である。中間解析の結果により試験の継続の必要性を検証する予定である。

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

（予定を含む。）

- なし
1. 特許取得

特記なし

2. 実用新案登録

特記なし

3. その他

特記なし

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

胃癌における5-FU誘導性NF- κ Bの解析に関する研究

研究分担者 肥田 圭介 岩手医科大学外科学講座 講師

研究要旨 進行胃癌に対し S-1 による術後補助療法が標準治療として行われている。我々はこれまで術後補助化学療法を受けた胃癌症例の解析により再発群に特異的なバイオマーカーとして NF- κ B を同定した。今回胃癌細胞株を用いて 5-FU と NF- κ B の関連を分子レベルで検証した。結果として 5-FU による NF- κ B タンパク量の上昇が認められ、その多くは核内に局在しており、5-FU 依存性に誘導される NF- κ B が、転写因子として 5-FU 抵抗性に関与する遺伝子発現を誘導している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ライセートマイクロアレイと細胞アッセイによるスクリーニングにより、5-FU 系薬剤を用いた術後補助化学療法を受けた胃癌患者のうち再発群に特異的なバイオマーカーとして NF- κ B を同定した。今回、5-FU と NF- κ B の関連を分子レベルで検証した。

B. 研究方法

胃癌・大腸癌細胞株、MKN45、HCT116、CW2、HT29、KE39、GSS、KATO III、HuG1-PI を使用した。各細胞に 5-FU を添加した後、Western blot および細胞蛍光免疫染色を施行して NF- κ B の活性化と局在を調べた。さらに、NF- κ B の既知の誘導因子である TNF- α を用いた同実験を施行して結果を比較した。また、NF- κ B サブユニットの p65 を siRNA でノックダウンし、5-FU への感受性が変化する

かを観察した。DNA マイクロアレイを用いて 5-FU に誘導される遺伝子についても検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は院内における倫理委員会で承認されている

C. 研究結果

5-FU接触により、4株（MKN45, CW2, HT29, HCT116）でNF- κ Bタンパク量が増加しており、この4株中3株ではTNF- α よりもNF- κ Bの誘導の程度は高かった。これらの細胞について細胞蛍光免疫染色を行ったところ、5-FUの接触濃度が上昇するにつれて核内NF- κ Bの発現が顕著になっていた。NF- κ Bサブユニットのp65をsiRNAによりノックダウンすると、6株（CW2, HCT116, HT29, KATOIII, KE39, MKN45）で5-FUによる増殖抑制が増強

された。5-FU以外の薬剤では明らかな増殖抑制の増強は見られなかった。DNAマイクロアレイ解析からは、5-FUにより誘導されると考えられるlinc RNAを含む29個の転写産物を同定した。

特記なし

3. その他

特記なし

E. 結論

5-FUによるNF- κ Bタンパク量の上昇が認められ、その多くは核内に局在していた。5-FU依存性に誘導されるNF- κ Bが、転写因子として5-FU抵抗性に関与する遺伝子発現を誘導している可能性がある。これらの分子機構の検証は、NF- κ Bが5-FU治療の再発予測マーカーたる根拠とするために重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Molecular marker identification for relapse prediction in 5-FU-based adjuvant chemotherapy in gastrointestinal cancers

投稿中

2. 学会発表

ASCO GI 2011

ISW 2011

第45回制癌剤適応研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特記なし

2. 実用新案登録

H23-がん臨床-一般-003 : 非治癒因子を有する進行胃癌に対する胃原発巣切除の
意義に関する国際共同研究

大阪医科大学一般・消化器外科

野村 栄治

研究要旨 : 現在追跡中の臨床試験 (JCOG0110, JCOG0405)、および現在登録中の臨床試験 (JCOG0501, JCOG0705, JCOG0912, JCOG1001, JCOG1002, JCOG1010) があるが、これらはあらゆるステージの胃癌に対して、標準的な治療を確立するための臨床試験である。辻仲班では、特に JCOG0705 が主たる臨床研究であるが、それ以外の当科が現在登録中の臨床試験についても述べ、今後の積極的な登録の必要性につき述べた。

A. 研究目的

本研究は胃がんに対する治療、とくに、外科的治療とその他の治療を併用した集学的治療あるいは腹腔鏡下手術などの新しい手術療法を対象としており、その標準的な治療を確立することを目的としている。

B. 研究方法

当施設で現在担当し登録を行っている臨床試験は、1. 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 (JCOG0501)、2. 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 (JCOG0705)、3. 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 (JCOG0912)、4. 深達度 SS/SE の切除可能胃癌に対する網膜切除の意義に関するランダム化比較第 III 相試験 (JCOG1001)、5. 高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前 Docetaxel + CDDP + S-1 の第 II 相試験 (JCOG1002) である。

(倫理面への配慮)

すべての研究は、説明・同意文書を含めて、プロトコール研究自体が JCOG プロトコール審査委員会で承認された後、大阪医科大学倫理審査委員会の審査を受けて承認を受けた。実施の際には、患者およびその家族に十分な説明を行い、同意文書を作製することとしている。また、中間解析、試験中止の基準も遵守しており、患者には損害が及ばぬように留意している。

研究の対象と方法について述べる。

1) 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(JCOG0501)

対象は根治切除可能な最大腫瘍径 8cm 以上の 3 型および 4 型胃癌である。インフォームドコンセントを取得した後、術前補助化学療法として TS-1+CDDP 療法を施行し、引き続き胃切除術を施行して、術前補助化学療法を行わない群に対して優れていることを検証することを目的としている。Primary endpoint は全生存期間である。

2) 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(JCOG0705)

一つの非治癒因子を有する stageⅣ胃癌に対する原発巣切除+化学療法(TS-1+CDDP)が、化学療法単独に比較して優れていることを検証することを目的としている。Primary endpoint は全生存期間である。

3) 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(JCOG0912)

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ことを目的としている。

Primary endpoint は全生存期間であ

る。

4) 深達度 SS/SE の切除可能胃癌に対する網嚢切除の意義に関するランダム化比較第Ⅲ相試験(JCOG1001)

肉眼的深達度 SS/SE の切除可能胃癌に対して、手術時に横行結腸間膜前葉と隣被膜切除、いわゆる網嚢切除を追加することの優越性を多施設共同第Ⅲ相試験により検証することを目的としている。Primary endpoint は全生存期間である。

5) 高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前 Docetaxel + CDDP + S-1 の第Ⅱ相試験(JCOG1002)

術前治療なしでは根治切除(癌の遺残のない切除:胃癌取扱い規約での R0 切除)が困難か、根治切除が行えても予後がきわめて不良な高度リンパ節転移を有する胃癌に対する、術前化学療法としての Docetaxel (DOC) + Cisplatin (CDDP) + S-1 併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。Primary endpoint は術前化学療法の奏効割合 (RECIST) である。

C. 研究結果および D. 考察

1) 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

予後不良な大型 3 型および 4 型胃癌の治療成績を改善させるために不可欠な臨床試験であり、当科からも 5 例の登録を行っており、本年は 3 例の登録を行うことができた。現在、A 群 3 例、B 群 2 例であるが、死亡された症例は A 群の 1 例のみであり、両群に高い治療効果が認められており、いずれ

の群の有効性が検証されても、スキルス胃癌に対する標準治療が確立される可能性が高いと考えている。

2) 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

これまでに2008年2月から登録が開始されているが、当教室からの登録は1例のみであり、多数の非治癒因子が見られることと、インフォームドコンセントの段階で患者からの受諾が得られていない症例も見られる。今後も積極的に登録を行ない、標準治療の1日も早い確立に努力して行きたい。

3) 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(JCOG0912)

本年は3例を登録することができたが、うち、開腹群が2例である。いずれの症例も目立った合併症は認められず、術後経過も良好である。当科では腹腔鏡手術を希望されて来院されるケースが多いため、インフォームドコンセントはやや困難であるが、引き続き、登録を行って行きたい。

4) 深達度SS/SEの切除可能胃癌に対する網嚢切除の意義に関するランダム化比較第Ⅲ相試験(JCOG1001)

これまでに、5例を登録しており、網嚢非切除が3例、網嚢切除が2例である。大きな合併症もなくフォローアップ中であるが、生存の有無については明らかな差異は認められていないのが現状である。

5) 高度リンパ節転移を伴う進行胃癌

に対する術前 Docetaxel + CDDP + S-1 の第Ⅱ相試験(JCOG1002)

本年1月に本学の倫理審査委員会から承認を受けることができた。早急に1例目を登録すべく、検討を行ったが、cy1のため登録を断念した症例が認められた。各方面からこの最新のレジメンに期待するところが大きいため、第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験へと繋がるよう症例の登録に努力したい。

E. 結論

当施設では、この1年間に11例の登録を行うことができたが、最新の効果的な治療を確立したいという強い意欲が必要であると感じた。今後もさらに登録数を伸ばして医学の進歩に貢献したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1 野村栄治、李相雄、徳原孝哉、辻求、谷川允彦：胃癌 臨床外科 66(4):420-425

2011.04.

2. 李相雄、野村栄治、徳原孝哉、横山和武、藤岡大也、谷川允彦：腹腔鏡下胃切除術の周術期管理 外科治療. 104(6月増刊号):588-593 2011.06

3. Eiji Nomura, Sang-Woong Lee, George Bouras, Takaya Tokuhara, Michihiro Hayashi, Masako Hiramatsu, Junji Okuda, Nobuhiko Tanigawa: Functional outcomes according to the size of the gastric remnant and type of reconstruction following laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. Gastric Cancer 14(3):279-284 2011.08

4. George Bouras, Sang-Woong Lee, Eiji Nomura, Takaya Tokuhara, Soichiro Tsunemi, Nobuhiko Tanigawa: Comparative analysis of station-specific lymph node yield in laparoscopic and open distal gastrectomy for early gastric cancer, *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 21(6):424-428. 2011.12
5. Sang-Woong Lee, Eiji Nomura, Takaya Tokuhara, Masaru Kawai, Nobuhisa Matsuhashi, Kazutake Yokoyama, Hiroya Fujioka, Masako Hiramatsu, Junji Okuda, Kazuhisa Uchiyama : Laparoscopic Technique and Initial Experience with Knotless, Unidirectional Barbed Suture Closure for Staple-Conserving, Delta-Shaped Gastroduodenostomy after Distal Gastrectomy, *Journal of the American College of Surgeons* 13(6):e39-45. 2011.12
2. 学会発表
1. Kazutake Yokoyama, Sang-Woong Lee, George Bouras, Eiji Nomura, Takaya Tokuhara, Hiroya Fujioka, Nobuhiko Tanigawa : Totally laparoscopic distal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction 9th International Gastric Cancer Congress(IGCC2011) Poster 2011.04.21
- 2 Sang-Woong Lee, Eiji Nomura, Takaya Tokuhara, Kazutake Yokoyama, Hiroya Fujioka, Nobuhiko Tanigawa : Oncological outcomes from laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A single-center experience of 601 consecutive resections 9th International Gastric Cancer Congress(IGCC2011) Poster 2011.04.22
3. Takaya Tokuhara, Eiji Nomura, Sang-Woong Lee, Kazutake Yokoyama, Hiroya Fujioka, Nobuhiko Tanigawa : Totally laparoscopic reconstruction for gastrectomy 9th International Gastric Cancer Congress(IGCC2011) Poster 2011.04.22
4. Hiroya Fujioka, Sang-Woong Lee, Eiji Nomura, Takaya Tokuhara, Kazutake Yokoyama, Nobuhiko Tanigawa Intracorporeal stapled anastomosis following laparoscopic segmental gastrectomy for gastric cancer: Technical report and surgical outcomes 9th International Gastric Cancer Congress(IGCC2011) Free Video 2011.04.22
5. 徳原孝哉、野村栄治、李相雄、河合英、横山和武、藤岡大也、内山和久
腹腔鏡下胃切除術におけるリンパ節郭清 第84回 日本胃癌学会総会 2012.02.09
6. 李相雄、野村栄治、河合英、徳原孝哉、横山和武、藤岡大也、平松昌子、内山和久
迷走神経を温存した完全腹腔鏡下幽門保存胃切除術の手法と成績 第84回 日本胃癌学会総会 一般口演 2012.02.10
- 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（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

胃癌終末期患者の病診連携管理に関する研究
研究分担者 高金明典 函館五稜郭病院 診療部長

研究要旨 進行再発胃癌末期患者に対して、病診連携による在宅医療管理を行い、終末期医療における在宅の有用性ならびに問題点を検討した。

A. 研究目的

胃癌末期患者の終末期は管理は入院または在宅にて緩和医療を行うことになるが、在宅管理における問題を明らかにするためにretrospectiveに検討を行った。

B. 研究方法

当院にて在宅管理を行った胃癌末期患者25例における治療経過や疼痛対策栄養管理、在宅看取りに関する問題点を調べた。

C. 研究結果

終末期患者25例中18例は自宅での看取りができた。栄養管理に関してはCVポートの埋込みにより、在宅中心で静脈栄養管理が行われた。治療開始後平均生存期間は396日と比較的長期にわたり生存可能であった。

D. 考察

胃癌終末期を長く在宅で過ごすためには、病診連携によるチーム医療での疼痛、栄養管理等が不可欠である。今回地域でがん連携を行っている8カ所の診療所と終末期がん在宅管理を行なった。診療所、病院、訪問看護センター、医師、栄養士、看護師、事務職員、緩和ケアチームによる

カンファランスを開催し、終末期の管理を話し合うことにより、患者ならびに家族の安心を得られ、在宅看取りも可能であった。また、栄養、疼痛管理等をチーム医療でおこなうことで、患者のQOLの向上がもたらされた。

E. 結論

胃癌末期患者では化学療法施行時より栄養、疼痛管理を在宅で行うことで患者ならびに家族の安心と満足を得ることができ、最期まで在宅で管理する事が可能である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高金明典. 病診連携による胃癌術後補助化学療法. 病診連携の実際. 外来癌化学療法. 2(1), 48-52, 2011
- 2) 高金明典. 消化器がん診療地域連携クリティカルパスの実際. 消化器外科 NURSING, 386-389, 2009
- 3) 高金明典, 早川善郎, 入野田 崇, その他. 胃癌術後補助化学療法地域連携パスの有用性に関する検討. 日臨外会誌 70(7), 1919-1925, 2009