

201221045A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 辻仲 利政

平成25（2013）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. 80歳以上において胃切除術自体がもたらす全生存率への影響 栗田 啓	-----	6
2. H24-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 野村 栄治	-----	8
3. 病診連携による胃癌末期患者の在宅管理に関する研究 高金 明典	-----	13
4. 高度進行胃癌症例に対するR2切除の意義および予後予測因子に関する研究 寺島 雅典	-----	15
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	18
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

市立貝塚病院 副院長

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

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

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

寺島 雅典 静岡県立静岡がんセンター胃外科 消化器外科部長

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 25 年 1 月における登録症例数は 88 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 25 年 1 月における登録症例数は 73 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 25 年 1 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。

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、平成 25 年 8 月までは、現在のプロトコー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。165 例登録時点で予定している中間解析を平成 25 年 9 月に行うこととした。また、対象症例の適格基準のマイナーな変更に関して、プロトコール改訂を行った。平成 23 年末からシンガポール（国立シンガポール大学胃外科）が新たに研究に参加し、現在 3 カ国の共同研究体制となっている。

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はなく、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、胃癌発生が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。しかしながら、第3相試験参加への同意獲得率が徐々に低下しており、標準とされている化学療法を選択するケースが増加してきている。この点も、登録症例数が増加しないことに影響している。

日本での研究開始から5年経過し、国際共同研究の基盤は出来てきた。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。中間解析結果により、研究継続もしくは症例数変更を考慮する段階に到達しつつある。

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、平成25年9月には中間解析を行う予定である。

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。その後は新たな健康危険事象はない。

G. 研究結果

1. 論文発表

1. 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

2. 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.

3. 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

4. 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

5. 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* 12/2011; DOI:10.1245/s10434-011-2165-6

6. 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

7. Motohiro Hirao, Toshimasa Tsujinaka, Hiroshi Imamura, Yukinori

Kurokawa, Kentaro Inoue, Yutaka Kimura, Toshio Shimokawa, Hiroshi Furukawa. Overweight is a risk factor for surgical site infection following distal gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 07/2012; DOI:10.1007/s10120-012-0174-1

H. 知的財産の出願・登録状況
な

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

80 歳以上において胃切除術自体がもたらす全生存率への影響

分担研究者 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

80 歳以上の高齢者に対する胃切除自体は予後を増悪させることはない。

A. 研究目的

高齢者に対する胃切除術は、長期経過中に摂食不良や誤嚥性肺炎などのリスクを生じる可能性が懸念され、胃切除自体が予後に影響している可能性がある。一方、早期胃癌に対する治療として、胃切除を伴わない内視鏡治療が広く行われるようになってきている。今回、80 歳以上の早期胃癌症例を対象として、内視鏡治療例と外科手術例を比較検討することにより、胃切除術自体の生存へ与える影響について検討を行った。

B. 研究方法

対象は 1978 年から 2012 年 4 月に当院で治療を行った 80 歳以上の早期胃癌症例 198 例のうち、内視鏡治療を行った 72 例 (ESD 群) と外科手術を行った 126 例 (OP 群)。内視鏡治療は、内視鏡

的粘膜下層剥離術例のみで検討した。また、胃癌治療ガイドラインに定められている絶対適応病変と適応拡大病変 (未分化型を除く) を合わせて適応内群、その他を適応外群として検討した。全ての患者には説明と同意を行った後に手術および ESD などの治療を行い、倫理的配慮を行っている。

C. 研究成果

年齢 : 80-91 歳。症例背景は、ESD 群 : OP 群において、男/女 51/21 : 93/33, pT1a/pT1b 67/5 : 42/84, 腫瘍径 (mm) 13(1-48) : 34(8-115), 術式 幽切/全摘/PPG/噴切 : 97/11/11/7 (OP 群のみ), pN0/pN(+) : 112/14 (OP 群のみ), 適応内/適応外 64/8 : 24/102 であり、深達度, 腫瘍径, 適応内/適応外において ESD 群, OP 群間で有意差を認めた。全症例の 5 年生存率は 71% で、男/女, pT1a/pT1b, pN0/pN(+), 適応内/適応

外の別では全生存率に差を認めなかった。適応内群の検討において、OP群とESD群で比較したが、全生存率に差を認めなかった。また、80歳以上の早期胃癌例の内視鏡治療・外科手術後の予後は、厚生労働省統計の平均余命にほぼ等しかった。

D. 考察

80歳以上の早期胃癌例の内視鏡治療・外科手術後の予後は、平均余命にほぼ等しく、治療成績として満足いくものであった。80歳以上の早期胃癌において、内視鏡治療と外科手術という治療法の違いは、予後を左右する危険因子ではなかった。現在のESD適応条件を満たす症例に限ってみても、内視鏡治療群と外科手術群で予後に差を認めなかった。

E. 結論

80歳以上において、胃切除自体は予後を増悪させることはないと考えられた。

G. 研究結果

2013年2月27日-3月1日に開かれた第85回日本胃癌学会総会にて発表した

平成24年度厚生労働省科学研究費補助金(辻仲班)

分担研究報告書

H24-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・講師

野村 栄治

研究要旨：現在追跡中の臨床試験(JCOG0110, JCOG0703)、および現在登録中の臨床試験(JCOG0501, JCOG0705, JCOG0912, JCOG1001, JCOG1002, JCOG1010, JCOG1013、JCOG1104)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。また、消化器がん内科グループと胃外科グループが合併して胃がんグループとなったため、ESD や新規抗癌剤の治療についての検討も合同で行っている。

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嚢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)、病理学的StageⅡ胃癌に対するS-1術後補助化学療法の期間短縮の意義を検討するランダム化比較第Ⅲ相試験(JCOG1104)、未分化型早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の適応拡大に関する第Ⅱ相試験(JCOG1010)、切除不能進行・再発胃癌を対象としたS-1/シスプラチン併用(CS)療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1併用(DCS)療法のランダム化第Ⅲ相試験(JCOG1013)である。

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膜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脾被膜切除、いわゆる網膜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。

6)病理学的StageⅡ胃癌に対するS-1術後補助化学療法の期間短縮の意義を検討するランダム化比較第Ⅲ相試験(JCOG1104)

胃癌D1+/D2術後の病理学的StageⅡ(病理学的T1N2-3および病理学的T3N0を除く)の患者を対象とし、8コースのS-1補助化学療法に対する4コースのS-1投与の無再発生存期間における非劣性を第Ⅲ相試験により検証することを目的とする。Primary endpointは無再発生存期間(RFS)である。

7)未分化型早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の適応拡大に関する第Ⅱ相試験(JCOG1010)

早期胃癌のうち、潰瘍および潰瘍癒痕のない2 cm以下の未分化型優位の粘膜内癌(T1a(M))を対象としたESDの有効性と安全性を評価することを目的としている。Primary endpointはESD後の病理組織診断結果で未分化型優位であった患者における5年生存割合である。

8) 切除不能進行・再発胃癌を対象としたS-1/シスプラチン併用(CS)療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1併用(DCS)療法のランダム化第Ⅲ相試験(JCOG1013)

切除不能進行・再発胃癌患者を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法(DCS療法)を試験治療とし、標準治療であるS-1+シスプラチン(CS)療法に対する優越性をランダム化比較にて検証する。また、分化型腺癌と未分化型腺癌でDCS療法に対する上乗せ延命効果に違いがあるかどうかの探索的仮説の検討も行うことを目的としている。Primary endpointは全生存期間である。

【研究結果／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8例の登録を行っており、本年は4例の登録を行うことができた。これまでcy1症例も数例登録しているが、cy0症例と比較して再燃が多い傾向はなく、S-1の術後投与による高い治療効果が認められている。いずれの群の有効性が検証されても、S-1+手術を基本としたスキルス胃癌に対する標準治療が確立されると考えている。

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1例を登録することができたが、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、6例を登録しており、網嚢非切除が3例、網嚢切除が3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)

これまで、数例の登録症例候補が挙げたが、cy1あるいは他疾患の合併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ので、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。

6) 病理学的 Stage II 胃癌に対する S-1 術後補助化学療法の期間短縮の意義を検討するランダム化比較第 III 相試験 (JCOG1104)

抗癌剤の投与期間の決定という重い使命を持ったこの臨床試験は、JCOG でしか行えない試験であり、早急な進行が臨まれる。当科でも積極的に登録を行う予定である。

7) 未分化型早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の適応拡大に関する第 II 相試験 (JCOG1010)

非常に重要な臨床試験であるが、未だ十分な症例登録が行えていないのが現状である。内科・外科の協力体制の下に登録を行って行きたい。

8) 切除不能進行・再発胃癌を対象とした S-1/シスプラチン併用 (CS) 療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1併用 (DCS) 療法のランダム化第 III 相試験 (JCOG1013)

本年 5 例の登録を行うことが出来た。DCS は有望な抗癌剤治療であるため、IC の同意が得られやすく、今後も積極的に症例集積を行って行きたい。

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. Eiji Nomura, Sang-Woong Lee, Takaya Tokuhara, Masaru Kawai, and Kazuhisa Uchiyama: Functional outcomes acco-

rding to the size of the gastric remnant and type of reconstruction following open and laparoscopic proximal gastrectomy for gastric cancer Hepato-Gastroenterology 59(118): 1677-1681 2012.09
2. Sang-Woong Lee, Nobuhiko Tanigawa, Eiji Nomura, Takaya Tokuhara, Masaru Kawai, Kazutake Yokoyama, Masako Hiramatsu, Junji Okuda, Kazuhisa Uchiyama: Benefits of intracorporeal gastrointestinal anastomosis following laparoscopic distal gastrectomy World Journal of Surgical oncology 10(267) Publish Online 2012.12

2. 学会発表

1. 野村栄治、李相雄、河合英、徳原孝哉、横山和武、内山和久：進行胃癌に対する幽門側胃切除術後 Roux en Y 再建の機能評価からみた再建法 第 112 回日本外科学会定期学術集会 サージカルフォーラム 2012.04.14

2. 野村栄治、李相雄、河合英、徳原孝哉、新田敏勝、横山和武、内山和久：当科における噴門側胃切除術後再建法の変遷と術後 QOL の再評価 第 67 回日本消化器外科学会総会ワークショップ 2012.07.19

3. 野村栄治、李相雄、徳原孝哉、新田敏勝、河合英、内山和久 進行胃癌に対する開腹幽門側胃切除術後の再建術式別機能評価 JDDW2012 第 10 回日本消化器外科学会大会ポスターセッション 2012.10.12

4. 野村栄治、李相雄、徳原孝哉、新田敏勝、西田司、河合英、内山和久 残胃サイズに着目した幽門側胃切除術後再建法別 QOL と機能評価 第 42 回胃外科・術後障害研究会一般口演 2012.11.16

5. 野村栄治、李相雄、徳原孝哉、新田敏勝、
西田司、河合英、内山和久：進行胃癌に対する
幽門側胃切除術後の再建法と機能評価
第74回日本臨床外科学会総会
ワークショップ 2012.12.01
6. 野村栄治、李相雄、徳原孝哉、西田司、
河合英、内山和久：腹腔鏡下噴門側胃切除
術における新しい空腸間置法の試み
第25回日本内視鏡外科学会総会
一般口演 2012.12.07
7. Eiji Nomura, Sang-Woong Lee, Takaya
Tokuhara, Tsukasa Nishida, Masaru Kawai,
Kazuhisa Uchiyama: A comparison of the rec
onstruction between double tract and jejuna
l interposition following laparoscopic proxim
al gastrectomy 第85回日本胃癌学会総会
International Session 2013.02.28

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

病診連携による胃癌末期患者の在宅管理に関する研究

分担研究者 高金明典

函館五稜郭病院 診療部長

研究要旨

病診連携による胃癌末期患者の在宅医療管理を行い、終末期医療における問題点ならびに改善点を検討した。早期より在宅管理を本人、家族と相談し、理解を得ることが必要であり、疼痛、栄養管理が重要になる。

A. 研究目的

胃癌末期患者の終末期管理はできる限り在宅にて行うことを念頭に、病診連携による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 31 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. 研究成果

終末期患者 31 例中 21 例は自宅での看取りができた。栄養管理に関しては経腸栄養剤ならびに CV ポートの埋込みによる静脈栄養管理が行われた。

在宅管理開始後平均生存期間は 411 日と比較的長期にわたり生存可能であった。

D. 考察

早期からの病診連携によるチーム医療による疼痛、栄養管理等により胃癌末期患者の在宅管理が可能であった。今回地域でがん連携をおこなっている 10 か所の診療所と終末期がん在宅管理を行った。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、早期に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

胃癌末期患者では早期より在宅管理を説明し、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た。それにより、最期まで在宅で管理することが可能であった。

G. 研究結果

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

2. 学会発表

- 1) 高金明典, 早川善郎, 小川雅彰, 他. 超高齢者に対する手術選択と周術期管理. 第67回日本消化器外科学会. 2012. 7. 19. 富山
- 2) 高金明典, 早川善郎, 小川雅彰, 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. 第67回日本臨床外科学会. 2012. 11. 30. 東京

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

別紙 3

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

高度進行胃癌症例に対する R2 切除の意義および予後予測因子に関する研究
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

根治切除困難な症例に対する標準治療は化学療法であるが、腫瘍による狭窄症状、出血などにより原発巣切除（R2 切除）が必要となる症例も少なからず存在する。R2 切除後の短期術後成績および切除後の独立予後予測因子を明らかにすることを目的として、2002 年 9 月から 2011 年 6 月までに当施設で R2 切除を行った 170 例の臨床病理学的因子、手術成績を検討した。さらに、年齢、性別、非治癒因子数、術後化学療法の有無、術式、肉眼型、組織型、術後腹腔内 感染性合併症の有無を共変数とする Cox 比例ハザードモデルを用いて独立予後予測因子を抽出した。R2 切除を行った理由としては閉塞（112 例）、出血（58 例）が多かった（重複あり）。手術時間、出血量の中央値はそれぞれ 194 分、337ml であった。Clavien-Dindo 分類 GradeII 以上の合併症が 71 例（41.8%）に見られ、123 例（72.4%）に対して術後に化学療法が行われた。全症例の生存期間中央値（MST）は 10.5 ヶ月。多変量解析では化学療法施行の有無（ハザード比 3.224、95%信頼区間 2.005-5.208）および肉眼型（ハザード比 1.605、95%信頼区間 1.073-2.401）が独立予後予測因子として選択された。R2 切除後は術後合併症の頻度が高く、MST は 10.5 ヶ月と不良であった。R2 切除が必要な症例においては、安全な術式を選択し、早期に化学療法を導入することが治療成績向上につながる可能性がある。

A. 研究目的

根治切除困難な高度進行胃癌に対しては化学療法が標準治療と考えられている。しかし、腫瘍による狭窄、出血などの切迫症状により根治切除が不可能な症例に対しても原発巣の切除が必要となることがある。切迫

症状を有さない場合であっても、減量目的で原発巣切除が行われることがあり、その意義に関しては現在多施設共同研究にて検証中である。

これまでに、根治切除症例に対する予後予測因子としては腫瘍深達度、リンパ節転移のほか、術後合併症の有無、術前のBody mass indexなどが

報告されている。一方、非治癒切除（R2切除）後の予後予測因子に関しては十分な検討がされておらず、R2切除の意義を含め不明な点が多い。また、R2切除症例では、原発巣の進展および術前の低栄養状態などにより術後合併症の発生が危惧される。

そこで、今回R2切除症例の短期術後成績および切除後の独立予後予測因子を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

B. 研究方法

2002年10月から2011年6月までにR2切除を行った170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14版に準じて記載した。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

男女比109:61、年齢中央値は69歳と当施設でR0切除が行われた症例と差はみられなかった。R2切除を行った理由としては、閉塞（112例）、出血（58例）が多かった（重複あり）。胃全摘が101例、幽門側胃切除術が69

例に行われ、手術時間、出血量の中央値（範囲）はそれぞれ194(80-424)分、337(0-3173)mlであった。術後Clavien-Dindo分類GradeII以上の合併症が71例（41.8%）に見られ、在院死が5例（2.9%）にみられた。

術後は123例（72.4%）に対して全身化学療法が行われ、手術から化学療法開始までの期間は32日（中央値）であった。59例で単剤の化学療法、64例では多剤併用の化学療法が一次治療として選択された。123例中69例（56.0%）では、二次治療以後の化学療法が行われた。

全症例の生存期間中央値（MST）は10.5ヶ月であり。多変量解析では化学療法施行の有無（ハザード比3.224、95%信頼区間2.005-5.208）および肉眼型（ハザード比1.605、95%信頼区間1.073-2.401）が独立予後予測因子として選択された。R2切除後に化学療法が行われた症例のMSTは12.2ヶ月と非施行例のMST6.8ヶ月と比較し有意に延長していた（ $p < 0.001$ ）

D. 考察

R2切除例での手術時間、出血量は当施設におけるR0切除症例の成績とほぼ同等であったが、術後合併症の頻度（41.8%）、在院死の頻度（2.9%）は当施設および他施設より過去に報告されているR0切除例の成績と比較し明らかに不良であった。腫瘍の

局所進展による手技の複雑さが一因であると考えられた。また、術前に閉塞症状を有する症例が全体の65.8%を占めており、経口摂取不良による低栄養状態が合併症の発生に影響を与えている可能性もある。

術後は72.4%の症例に対して化学療法が行われた。現在のわが国における切除不能進行胃癌に対する標準治療はS-1とCisplatin(CDDP)の2剤併用療法であるが、約半数の症例では単剤投与が行われていた。術前より切迫症状を有する症例がほとんどであり、術後の回復状態に加え、術前の全身状態が化学療法のレジメン選択に影響を与えた可能性がある。

これらの症例における予後因子の解析では、化学療法施行の有無および肉眼型が予後予測因子として選択された。特に化学療法施行例は非施行例と比較し、5.4ヶ月の生存期間の延長がみられており、早期に化学療法を導入することはR2切除例の生存転帰改善のために必須であると考えられた。

E. 結論

R2 切除後の合併症の発生頻度、在院

死の頻度は R0 切除後と比較して高かった。また、R2 切除後は化学療法施行により有意に生存期間の延長がみられた。術後早期に化学療法を開始するためにも、R2 切除に際しては合併症の発生に細心の注意を払った手術が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

進行胃癌に対する R2 切除の現状.
第 85 回日本胃癌学会総会、2013 年 3 月、大阪 (発表予定)
Prognostic factors after R2 surgery in patients with advanced gastric cancer. 2013 ASCO GI symposium、2013 年 1 月サンフランシスコ

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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imamura H, Kurokawa Y, <u>Tsujinaka T</u> , 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 Infec Dis	Epub		2012
Fujitani K, <u>Tsujinaka T</u> , 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	Epub		2012
Miki Y, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y, Mano M, Tsujie M, Miyamoto A, Nakamori S, <u>Tsujinaka T</u> .	Significance of surgical treatment of liver metastasis from gastric cancer.	Anticancer Res	32	665-70	2012
Hasegawa H, Fujitani K, Nakazuru S, Hirao M, Mita E, <u>Tsujinaka T</u> .	Optimal indications for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer.	Anticancer Drugs	23	465-70	2012