

201314003A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 辻仲 利政

平成26（2014）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歳以上早期胃癌患者の手術リスク予測におけるE-PASSスコアの有用性 栗田 啓	6
2. 胃癌の集学的治療：stageIV胃癌に対する姑息的切除/バイパス術の意義に関する研究 木下 敬弘	8
3. 胃癌における末梢静脈血中survivinの発現に関する研究 寺島 雅典	13
4. 切除不能・進行胃癌に対する胃十二指腸ステント術の有用性に関する研究 木村 豊	15
5. HER2陽性進行再発胃癌に対するTrastuzumab+Capecitabine+Cisplatin療法の検討 津田 政広	17
6. 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 畑 啓昭	19
7. 再発胃癌に対する再発形式別外科的治療 梨本 篤	22
8. 腹膜転移を有する進行胃癌に対する根治治療を目指した集学的治療 田村 茂行	27
9. 胃癌腹膜播種症例における分子標的療法の可能性 今野 元博	29
10. 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 山上 裕機	37
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	40
IV. 研究成果の刊行物・別刷	44

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 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。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を本試験対象とし、JCOG 初の日韓国際共同試験として実施された。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年であった。予定登録数の半数が登録された時点で中間解析を予定した。中間解析の結果、化学療法群に対する減量手術群の優越性が認められず試験中止が勧告された。中止勧告に従い試験中止を決定した。試験中止までに175例の症例登録が得られた。本研究結果より標準治療が化学療法単独であることが確認された。

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
木下 敬弘 独立行政法人 国立がん研究センター東病院、胃外科科長
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
木村 豊 市立堺病院 胃食道外科担当部長
津田 政広 兵庫県立がんセンター 消化器内科 部長
畑 啓昭 独立行政法人国立病院機構 京都医療センター
梨本 篤 新潟県立がんセンター新潟病院 副院長
田村 茂行 関西労災病院 副院長
今本 治彦 近畿大学医学部附属病院 外科 教授
山上 裕樹 和歌山県立医科大学第2外科 教授

A. 研究目的

治癒切除不能な進行胃癌に対して、減量的胃切除術が選択される理由は、胃原発巣は化学療法が比較的奏効しにくいこと、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、などの不利益がある。減量的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、胃切除を行うかの対象選択バイアスが大きい。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、減量的胃切除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 初の日韓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 日以内に減量手術を行い、その後 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。

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。半数の 165 例が登録された時点で、第 1

回目の中間解析を行うが、症例登録は継続する。試験中止の条件は、あらかじめプロトコールに規定した。

(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。

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。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。

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。平成 25 年 5 月までに 164 例の登録が得られ、中間解析を平成 25 年 9 月 14 日に行った。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、平成 25 年 6 月に症例登録が得られた。現在 3 カ国の国際共同研究となっている。中間解析の結果、全体として減量手術群の予後が化学療法群のものより下回っており、試験中止基準に該当するため、効果安全性評価委員会から試験中止が勧告された。日韓の研究責任者はこの勧告を受け入れ試験中止を決定した。減量手術の治療効果には、日韓の差が認められた。すなわち、日本では減量手術群の予後は明らかに劣っていたが、韓国では化学療法群の予後を下回ることはなかった。サブセット解析の結果、韓国では下部胃癌の登録が多く、その下部胃癌において減量手術群の優越性が認められた。上部胃癌では減量手術群は有意に劣っており、日本では上部胃癌の登録が多かった。

D. 考察

中間解析の結果、減量手術群の優越性

が示されなかった。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減量的胃切除術が無効であることが立証された。標準治療は、化学療法単独治療であることが確認された。しかしながら、下部胃癌に対する減量的胃切除が有効である可能性があり、治療オプションの一つとなる。

本研究を日韓国際共同研究として（最終的には3カ国共同研究）行えたため、迅速な症例登録が得られた。日本のみでの症例登録では研究完遂が不可能であったと想定される。プロトコール順守、急送報告および予後追跡の点において、韓国に不備が多く認められた。医師主導臨床試験に不慣れである背景を考慮しても、改善の余地が多い。減量手術の効果において日韓での差が認められたが、その原因が下部胃癌における減量手術の有効性と日韓の部位別登録数の異なりに基づくことが判明した。個々の国で別々に研究を行っていた場合、同じ対象に対して異なる結論が得られていた可能性が高かった。国際共同研究としておこなうことにより、より真実の結果が得られ、結果の共有が可能となった。今回得られた結果の国際的インパクトは非常に大きい。

本研究により、国際共同研究の経験と実績を積むことが出来た。定期交流を

重ねることにより、相互の医療環境および保険制度の相違が理解され、研究推進への共同意識を保ち、研究の質を確保する必要性が認識されるようになった。リエゾン事務局を介した相互情報交換が十分機能したとは結論できないが、経験が蓄積されてきた。

本研究の経験を活用して、胃癌に対する新たな治療開発が国際共同研究として行われることが期待される。

E. 結論

非治癒因子を一つ有する治癒切除不能進行胃癌に対しては化学療法が標準治療である。下部胃癌に対する減量手術は治療オプションの一つとなり得る。この結果により、国際共同研究として最良の成果が得られた。

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た。現在までに、日本において治療に関連した重篤な健康危険事象が2例発生した。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報告した。韓国から3例の早期死亡報告があり、JCOG 効果安全性評価委員会にて内2例が治療関連死の可能性ありと判定された。しかしながら、これらの事例に対する韓国側の効果安全性評価がなされておらず、改善を要

求した。

G. 研究結果

1. 論文発表

1. Wada N, Kurokawa Y, Nishida T, H, Hirota S, Tsujinaka T, et al. Subgroups of patients with very large gastrointestinal stromal tumors with distinct prognoses: A multicenter study. *J Surg Oncol* 2014, 109: 67-70.

2. Tsujinaka T, Yamamoto K, Fujita J, Endo S, Kawada J, Nakahira S, et al. Clinical Study Group of Osaka University on Section of Risk Management. Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 382:1105-12, 2013

3. Sakai D, Satoh T, Kurokawa Y, Kudo T, Tsujinaka T, et al. A phase II trial of trastuzumab combined with irinotecan in patients with advanced HER2-positive chemo-refractory gastric cancer: Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group OGSG12 03 (HERBIS-5). *Jpn J Clin Oncol* 43: 838-40, 2013

4. Fujitani K, Tamura S, Kimura Y, Tsuji T, Tsujinaka T, et al. Three-year outcomes of a phase II study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer after curative D2 gastrectomy.

Gastric Cancer 2013 Jun 5. [Epub ahead of print]

5. Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, Nakamura K, Tsujinaka T, et al.

Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group.

Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol* 107:741-5, 2013

6. Kimura Y, Yano H, Imamura H, Fujitani K, Tsujinaka T, et al.

A phase I study of triplet combination chemotherapy of paclitaxel, cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 43: 125-31, 2013

7. Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, Tsuda M, Tsujinaka T, et al. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *Br J Cancer* 2014, 1-6/ doi: 10.1038/bjc.2014.18

H. 知的財産の出願・登録状況
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

80歳以上早期胃癌患者の手術リスク予測におけるE-PASSスコアの有用性
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 院長

研究要旨 80歳以上の早期胃癌症例における手術適応において、合併症リスクを予測できる E-PASS スコアは有用であると考えられた。

A. 研究目的

人口の高齢化に伴い 80 歳以上の胃癌患者が増加しており，早期癌での発見例も多い。しかしながら，若年者に比べて 80 歳以上では胃切除術後の合併症率は高く，術後に癌再発がなくとも他病死も多いことから，早期胃癌例において手術適応に苦慮することも多い。そのため，80 歳以上の早期胃癌症例の手術適応決定の際には，手術のリスク予測が特に重要であると考えられ，E-PASS スコア（Haga Y et al., Surgery, 2004;135:586-594）の有用性について検討した。

B. 研究方法

1993年から2011年にリンパ節郭清を伴う胃切除術を行った80歳以上のT1胃癌患者102例（男：女=76:26）を対象とした。術後合併症発生群（40例）と術後経過良好群（62例）の2群に分け，背景因子，術後合併症およびE-PASSスコアリングシステムによるPRS（術前リスクスコア），SSS（手術侵襲スコア），CRS（総合リスクスコ

ア）について検討した。

全ての患者には説明と同意を行った後に手術などの治療を行い，倫理的配慮を行った。

C. 研究結果

2群間の患者背景において，年齢（84歳以下，85歳以上），性，術式（幽門側胃切除，胃全摘など），深達度（M，SM），リンパ節転移の有無に差を認めなかった。

Clavian-Dindo分類：Grade II以上の合併症を40例（39%）に認め，肺炎，せん妄，胃排出遅延が多く，16例（16%）ではGr. III以上であった。術後在院日数の中央値（範囲）は，合併症群，経過良好群でそれぞれ16日（8-129），13日（8-25）と有意差を認めた。合併症群：経過良好群におけるE-PASSスコア（中央値）は，PRSは0.57:0.44，SSSは0.21:0.22，CRSは0.49:0.31であり，PRSとCRSは合併症群において有意に高値であった。

合併症予測としてのPRS値のカットオフ値を，PRS値と合併症の有無によるROC曲線を用いて解析し，0.5に設

定した。

PRS=0.5をカットオフ値とした時、合併症予測において、PRS0.5以上では、感度78%、陽性的中率61%であった。PRS値が0.5以上では0.5未満に比較して有意に術後在院期間が長かった。また、PRS値が高値であるほど、合併症のGradeも高かった。

D. 考察

PRS値は合併症予測に有用であった。PRS値0.5以上では、合併症発生率61%であり、在院日数も増加することから、術前に手術リスクについての十分な説明と同意が特に重要と考えられた。

E. 結論

80歳以上早期胃癌症例における手術適応において合併症リスクを予測できるE-PASSスコアは有用と考えられた。

G. 研究発表

2013年11月21日-23日に開かれた第75回日本臨床外科学会総会のシンポジウム：高齢者に対する癌治療方針(胃)にて発表した

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 (ありの場合記入)

2. 実用新案登録

特記なし (ありの場合記入)

3. その他

特記なし (ありの場合記入)

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

胃癌の集学的治療： stageIV胃癌に対する姑息的切除/バイパス術の意義に関する研究

研究分担者 木下敬弘

国立がん研究センター東病院胃外科

研究要旨：根治切除不能 stageIV 胃癌に対する姑息的切除の意義は明確ではない。しかし腫瘍による出血、狭窄による摂食障害がある場合は原発巣の姑息的切除を選択する場合も多い。当院ではこれまで、幽門側胃切除で安全に原発巣切除が可能であれば姑息的切除を施行するが多かったが、近年は切迫症状が狭窄のみの場合は胃空腸バイパスを選択する場合が多い。当院における臨床データを後方視的に検討すると、姑息的切除は術後合併症の発生頻度が高く、手術時間は長く、出血量も多い。最終的な化学療法移行率は差がないが、開始までの期間は明らかにバイパス症例で短い。MST,1年生存率,3年生存率は23.5ヶ月/7.7ヶ月,73%/38%,24%/13%（姑息的幽門側胃切除/バイパス）であった。予後因子に関する多変量解析ではH因子陽性、術後補助化学療法なし、U領域を含む病変の3つが予後不良因子であった。今後は各術式の適応見極めに関してさらなる検討が必要である。腹腔鏡下胃空腸バイパス術は開腹手術よりさらに出血量も少なく合併症発生率も同等であり、今後は第一選択となる可能性がある。

A. 研究目的

根治切除不能 stageIV 胃癌に対する姑息的切除の意義は明確ではない。しかし腫瘍による出血、狭窄による摂食障害がある場合は臨床的に原発巣の姑息的切除を選択する場合も多い。当院ではこれまで、幽門側胃切除で安全に切除が可能であれば姑息的切除を施行するが多かったが、近年は切迫症状が狭窄のみの場合は胃空腸バイパスを選択する場合が多い。本研究の目的はこれらの

手術治療の意義を検討することである。

B. 研究方法

国立がん研究センター東病院における2000年1月～2011年12月までに化学療法未施行で切迫症状を伴う初発の stageIV 胃癌に対して行なった幽門側胃切除群（DG群）47例と胃空腸バイパス群（BP群）58例の臨床データを後方視的に検討する。また2010年9月より腹腔鏡下胃空腸バイパス術を導入した。2010年4月～

2013年12月までに当院で施行された開腹BP群54例と腹腔鏡BP群8例の臨床データも同様に後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

研究で得られたデータは全て統計学的に処理されるため患者個人の名前が公表されることはない。本試験研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に従って本研究を実施し、倫理面に十分な配慮を行う。

C. 研究結果

DG群は男性/女性=31/16、平均66歳。BP群は男性/女性=44/14、平均65歳。観察期間中央値は8.3ヶ月(0.3-114)。DG群の再建はB-I 30例、B-II 7例、RY 10例であった。BP群は全例partitioningをおいた胃空腸バイパス術を行なった。手術時間の平均は145分/90分で、有意にBP群で短かった。出血量は209g/37gで、BP群で有意に少なかった。C-D分類grade II以上の術後合併症はDG群8例(17%)で内訳は縫合不全2例、吻合部狭窄2例、輸入脚症候群1例、その他3例であった。BP群は計5例(9.7%)で通過障害2例、吻合部出血1例、その他2例であった。化学療法導入率は87%/87%で同等であった。化学療法導入までの期間中央値は31日(9-127)/18日(6-43)で、BP群で有意に短かった。各群のMST,1年生存率,3年生存率は23.5ヶ月/7.7ヶ月、73%/38%、24%/13%であった。予後因子に関する

多変量解析ではH因子陽性、術後補助化学療法なし、U領域を含む病変、が予後不良因子であった。非治癒因子3個以上、M因子陽性、T4bは単変量解析でpick-upされたが最終的には独立因子とはならなかった。

開腹BP群と腹腔鏡BP群では手術時間は89分(50-181)分/90.5分(64-109)と有意差を認めず。出血量は34g(5-2200)/5g(5-13)と腹腔鏡BP群で有意に少なかった。C-D分類grade II以上の術後合併症発生率は9.3%/13%で有意差を認めなかった。術後摂食不良を認めた症例は5例/0例であった。術後在院期間の中央値は9日/8日、化学療法導入率は87%/100%、化学療法導入までの期間中央値は18.5日/18日であった。

D. 考察

より進行した病変はこれまでバイパス術が選択され、その他は姑息的切除が選択される場合が多かった。しかし姑息的切除は、術後合併症が発生する頻度はバイパス術よりも高くその選択には十分な根拠が必要であろう。バイパス術は低侵襲に施行可能であり、早期に化学療法に移行出来るメリットがある。今後は適応の見極めに関してさらなる検討が必要である。Palliative surgeryは元来全身状態が万全でない患者に施行される場合が多い。低侵襲で回復の早い腹腔鏡手術は、迅速に化学療法に移行できる可能性もあり有望である。安全性が確認出来れば今後は少なくともバイパス術に関しては第一

選択の術式となる可能性がある。

E. 結論

今後は適応の見極めに関して、前向き試験を含めてさらなる検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Daiko H, Nishimura M, Katsumata K, Sugiyama Y, Kinoshita T. Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction According to Siewert Classification: Experiences at a Single Institution in Japan. Ann Surg Oncol, 2011
- 2) Fujita T, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Takahashi S, Konishi M, Daiko H, Nishimura M, Kuwata T, Ochiai A, Kinoshita T. Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component. Gastric Cancer, 15:179-187, 2012
- 3) Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Okazumi S, Katoh R, Kinoshita T. Laparoscopic transhiatal resection for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: operative technique and initial results. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 22:199-203, 2012
- 4) Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer in the proximal third of the stomach: a retrospective comparison with open surgery. Surg Endosc, 27(1): 146-153, 2013
- 5) 木下敬弘：必見！完全体腔内再建の極意・3 リニアステープターとサーキュラーステープラーの特徴・使い方. 臨床外科 2013 ; 68 (6) : 704-708.
- 6) 木下敬弘、佐原八束：腹腔鏡下噴門側胃切除術における空腸間置再建およびダブルトラクト再建 手術 2013;67 (5) :551-557.
- 7) 檜垣栄治、木下敬弘、本多正幸、戸田孝祐、後藤田直人、芝崎秀儒：経皮的内視鏡下胃内手術による全層切除を行った噴門直下

胃 GIST の 1 例. 手術 2013 ;
67(8) : 1241-1244.

- 8) 木下平、木下敬弘、斎藤明夫、
江崎稔、坂本裕彦、伊藤誠二：
胃がん肝転移切除例に関する多
施設共同研究. 癌の臨床 2013 ;
59 : 485-489.

2. 学会発表

- 1) 後藤田直人、小西大、高橋進一
郎、木下敬弘、加藤祐一郎、木
下平. T4b 胃癌に対する切除成績
と予後因子に関する検討. 第 83
回日本胃癌学会総会, 三沢, 3 月
3 日-5 日, 2011
- 2) 檜垣栄治、後藤田直人、加藤祐
一郎、木下敬弘、高橋進一郎、
小西大、木下平. 当院における
胃癌腹水洗浄細胞診の class 分
類別検討. 第 83 回日本胃癌学会
総会, 三沢, 3 月 3 日-5 日, 2011
- 3) 木下平、小西大、高橋進一郎、
木下敬弘、後藤田直人、加藤祐
一郎. 高度進行胃癌に対する術
前化学療法の有効性について一
スキルス胃癌での検討. 第 66 回
日本消化器外科学会総会, 名古
屋, 7 月 13 日-15 日, 2011
- 4) 本多正幸、後藤田直人、加藤祐
一郎、木下敬弘、高橋進一郎、
小西大、木下平. 狭窄症状を
有した治癒切除不能胃癌に対す
る姑息的胃切除術の検討. 第 66
回日本消化器外科学会総会, 名
古屋, 7 月 13 日-15 日, 2011
- 5) 西田保則、後藤田直人、加藤祐
一郎、木下敬弘、高橋進一郎、
小西大. 上部進行胃癌に対す
る胃全摘術における食道断端の
臨床的意義の検討. 第 85 回日本
胃癌学会総会, 大阪, 2 月 27 日
-3 月 1 日, 2013
- 6) 北口和彦、後藤田直人、布施望、
加藤祐一郎、木下敬弘、高橋進
一郎、小西大. 腹膜播種を伴
う進行胃癌に対して手術療法と
S-1 単剤療法にて長期生存が得
られた一例. 第 85 回日本胃癌学
会総会, 大阪, 2 月 27 日-3 月 1
日, 2013
- 7) 本多正幸、後藤田直人、木下敬
弘、加藤祐一郎、高橋進一郎、
小西大. 根治切除不能、
StageIV 胃癌に対する
palliative surgery 症例の検討.
第 85 回日本胃癌学会総会, 大阪,
2 月 27 日-3 月 1 日, 2013
- 8) 中山雄介、後藤田直人、加藤祐
一郎、芝崎秀儒、木下敬弘、高
橋進一郎、小西大. 進行胃
癌・腹膜転移と術前好中球数/リ
ンパ球数比との関連についての
検討. 第 68 回日本消化器外科学

会総会, 宮崎, 7月17日-19
日, 2013

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
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

胃癌における末梢静脈血中survivinの発現に関する研究
研究分担者 寺島雅典
静岡県立静岡がんセンター 胃外科

研究要旨 Circulating tumor cells (CTCs)は再発の予測や、治療効果のモニタリングに有用とされているが、胃癌における CTC の臨床的意義は未だ明確にされていない。胃癌症例 95 例を対象に、術前末梢血を採取し、survivin mRNA の発現量を real-time RT-PCR 法にて測定し、臨床病理学的因子並びに無病再発期間との関連について検討した。Survivin の発現レベルの中央値は 370 (35-1890) であった。臨床病理学的因子と survivin 発現レベルの間には有意な関連を認めなかったが、survivin 高発現例において有意に DFS が不良であった。胃癌におおて末梢静脈血中の survivin 測定は CTC の良い指標になるものと思われた。

A. 研究目的

癌患者の末梢血中を循環している circulating tumor cells (CTCs)は、再発の予測や治療効果のモニタリングに有用とされているが、乳癌や肺癌とは異なり、胃癌における CTCs の臨床的意義に関しては未だ明確にされていない。近年、末梢静脈血中の survivin 発現が CTCs の指標となる可能性が報告されている。本研究では、末梢静脈血中 survivin 測定の臨床的意義について検索する目的で、胃癌患者末梢血中 survivin 発現量と臨床病理学的因子並びに無病生存期間との関連について検討を加えた。

B. 研究方法

胃癌患者 95 例を対象とし、術前に末梢血を PAXgene に採取、Boom 法に従って RNA を抽出し、

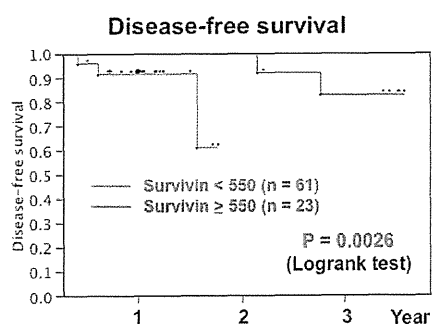
real-time RT-PCR にて survivin mRNA の発現量を定量的に測定、内部標準である actin beta の発現量で補正し、相対的発現量を求めた。Survivin 発現量と臨床病理学的因子、無病生存期間との関連について検討した。

C. 研究結果

Survivin発現量は35～1890に分布しており、中央値は370、平均値、標準偏差は446、340であった。臨床病理学的因子との関連では、survivin発現量はT4、N3b、M1、CY1、StageIVなどより進行した症例で高値をとる傾向を認めたが、有意な差は認められなかった。一方、生存期間との比較では、survivin高発現例 (≥ 550) においては有意に無病生存期間が不良であった ($P = 0.0026$; Logr

ank test)。

特記なし (ありの場合記入)



3. その他

特記なし (ありの場合記入)

E. 結論

末梢静脈血中survivin発現は胃癌の無病再発期間と有意な関連が認められる事から、胃癌におけるCTCsの指標として有用である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙に記載しました。

2. 学会発表

Terashima M, et al, Survivin expression in circulating tumor cells of patients with gastric cancer. Gastrointestinal symposium of American society of clinical Oncology, San Francisco, USA, 2014.

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 (ありの場合記入)

2. 実用新案登録

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

切除不能・進行胃癌に対する胃十二指腸ステント術の有用性に関する研究
研究分担者 木村豊
市立堺病院 胃食道外科担当部長

研究要旨 狭窄を伴う進行・再発胃癌に対する胃十二指腸ステント術（ステント術）の有用性について、胃空腸バイパス術（バイパス群）と臨床経過を retrospective に比較検討した。ステント術は、吻合部再発を含めて狭窄を伴う進行・再発胃癌に対して、化学療法後であっても安全に施行可能で、早期に経口摂取ができる有用な方法である。

A. 研究目的

狭窄を伴う切除不能・進行胃癌に対して内視鏡下胃十二指腸ステント術（ステント術）が保険収載され、治療法の選択枝が増えた。今回、進行・再発胃癌に対するステント術の有用性を明らかにするため、胃空腸バイパス術（バイパス群）と臨床経過を retrospective に比較検討した。

B. 研究方法

2007年1月から2012年6月までに狭窄を伴う切除不能・進行再発胃癌症例のうちバイパス術またはステント術を行った20例を対象とした。バイパス術を行った12例（バイパス群）とステント術を行った8例（ステント群）について、臨床経過（術後入院期間、経口摂取可能期間、術後生存期間など）を比較検討した。

C. 研究結果

背景では、ステント群はバイパス群と比較して performance status

(PS)は悪く、化学療法施行後や吻合部再発の症例が多かった。両群とも術後合併症は認めなかった。ステント群では腫瘍の増大に伴うステントの閉塞に対して、ステント再留置が2例、バイパス術が1例に行われていた。食事開始時期は、バイパス群は中央値4日（4-8日）、ステント群はすべて3日に開始（ $p=0.0008$ ）であった。術後の経口摂取可能期間は、バイパス群で301日、ステント群で151日、術後生存期間は、バイパス群で345日、ステント群で161日（ $p=0.007$ ）であった。術後に化学療法を行った症例での化学療法開始までの期間はバイパス群で25日、ステント群11日（ $p=0.0008$ ）であった。経口摂取が可能な期間を短縮させる因子としては、PS2-3が有意に関係（ $p=0.0245$ ）していた。

D. 考察

胃癌治療ガイドライン第3版には

「腫瘍による狭窄に対し、切除が困難または危険な場合には胃空腸吻合術などのバイパス手術が行われる。」との記載があり、本邦では胃十二指腸狭窄を伴う切除不能・進行胃癌に対してこれまでバイパス術が主に行われていた。2010年4月よりステント術が保険収載され、日常診療としての治療法の選択枝が増えた。

ステント術は合併症なく施行できたが、腫瘍進行によるステント閉塞のためステント再留置やバイパス術などの追加処置が必要となることもある。ステント群は、バイパス群と比較して食事開始が早く、化学療法も術後早期に開始できた。しかし、PSの悪い症例、化学療法をすでに行われていた症例に対して行われていたため、術後生存期間が短く、経口摂取可能期間も短い傾向にあった。しかし、ステント術は侵襲が少なく、早期に経口摂取や化学療法の開始が可能であり、有用な方法と考えられた。

現時点では、バイパス術とステント術のいずれを選択するか一定の基準がないので、どちらが有用かは患者背景をそろえて前向きに検討する必要がある。

E. 結論

ステント術は、狭窄を伴う進行・再発胃癌に対して、化学療法後であっても安全に施行でき、術後早期に経口摂取や化学療法を開始することが可能であり、有用な方法である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 木村豊、谷口博一、山本守敏、藤田淳也、藤田正一郎、岸渕正典、大西直、東野健、門田卓士. 狭窄を伴う切除不能・進行胃癌に対する胃十二指腸ステント術の有用性に関する検討. 癌と化学療法, 2013, 40(12): 1687-1689.

2. 学会発表

1) 木村豊、谷口博一、山本守敏、金致完、團野克樹、加納寿之、大西直、東野健、久保光彦、門田卓士、今岡真義. 第54回日本消化器病学会大会. 2012. 10. 11. 神戸

2) 木村豊、山本守敏、門田卓士. 狭窄を伴う切除不能・進行胃癌に対する胃十二指腸ステント術ーバイパス術との比較ー. 第91回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会. 2013. 10. 1

6. 大阪

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

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

HER2 陽性進行再発胃癌に対する Trastuzumab+Capecitabine+Cisplatin 療法の検討

研究分担者 津田政広
兵庫県立がんセンター 消化器内科部長

研究要旨 HER2 陽性進行再発胃癌に対する Trastuzumab+Capecitabine + Cisplatin(TCP)療法の実臨床における治療について後方視的に検討した。治療効果は治療開始後早期から認められる反面、有害事象も初回治療時より見られ、そのマネジメントが治療を継続していく上で重要であることが明らかとなった。

A. 研究目的

切除不能進行再発胃癌に対する治療は化学療法であり、中でも HER2 陽性胃癌については Trastuzumab を併用することで治療効果の向上が報告され、現在併用することが標準治療とされている。ただ症例数が少なく、実臨床での治療成績については不明な点も多い。今回当院で行われた TCP 療法を後方視的に検討することで、実臨床における問題点を明らかにする。

B. 研究方法

平成 23 年 3 月～平成 24 年 12 月に初回治療として TCP 療法を開始した HER2 陽性進行再発胃癌 19 例。患者背景、治療効果、有害事象、投与状況等について後方視的に検討した。

C. 研究結果

患者背景は男/女=13/6、年齢中央値

67歳、PSは全例0~1、進行/再発=9/10、原発巣あり/なし=5/13、組織型分化型/未分化型=13/6、投与コース中央値8コース、無増悪生存期間中央値は5.6ヶ月、全生存期間は14.2か月、奏効率58% (CR/PR/SD/PD=1/6/2/3)であった。また腫瘍縮小の見られた症例はほぼ全例が初回（2コース後）評価で最大縮小効果が見られた。有害事象として、G3/4の白血球減少/好中球減少/貧血/血小板減少：3/11/3/0であった。G3/4の非血液毒性は、悪心1、下痢1、食欲不振3、疲労4を認めた。治療延期は16例（84.3%）で必要であり、延期理由は非血液毒性（疲労、食欲不振、悪心）52%、好中球減少37%、肝障害5%、低K血症3%、Cre上昇3%で、初回延期時期は2コース開始時が8例（50%）と最も多かった。減量は15例（79%）で必

要であり、減量理由は非血液毒性(疲労、食欲不振、悪心) 43%、好中球減少27%、Cre上昇17%、下痢10%、低K血症3%で、初回減量時期は2コース開始時が最も多かった。Cisplatinの投与コース中央値は6コース、投与予定量に対するDose intensityは81%であり、日本におけるCapecitabine Cisplatin療法での投与量と大きな差はなかった。Cisplatinを中止した18例中、半数は有害事象によって中止しており、3コースまではクレアチニン上昇、それ以後(7コース以後)は神経障害とクレアチニン上昇での中止が多い傾向があった。Cisplatinを有害事象中止した症例では、Trastuzumab単剤、Capecitabine単剤またはTrastuzumab+Capecitabineの治療継続が可能であった(Cisplatin中止後の投与コース数の中央値は6コース)。

E. 結論

TCP療法の腫瘍縮小効果は治療開始後早期に認められた。

多くの症例で早期に治療延期・薬剤減量が必要であった。

Cisplatin中止後もTrastuzumabあるいはCapecitabineを継続することで、病勢制御が可能な症例が認められた。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

「Trastuzumab+Capecitabine+Cisplatin療法の使用経験」第85回日本胃癌学会総会：口演15：分子標的治療・臨床試験、2013年3月1日(大阪)

「HER2陽性切除不能残胃癌に対して

「化学療法が奏功し治癒切除しえた1症例」第85回日本胃癌学会総会：ポスター16：化学療法4(Herceptinその他)、2013年2月28日(大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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