

用性を検証する第Ⅱ相試験 JCOG0703^(17, 18)およびその結果に基づく第Ⅲ相試験 JCOG0912⁽¹⁹⁾を実施した。

規約第 13 版による cStage IA(cT1N0)、IB(cT1N1、cT2[MP]N0)胃癌は、主に幽門側胃切除術(幽門保存胃切除術を含む)、胃全摘術、噴門側胃切除術の 3 手技で治療されるが、JCOG0703 および JCOG0912 の評価対象から胃全摘術、噴門側胃切除術は除外された。これは、上述の 9 施設アンケート調査での胃全摘術の割合はわずか 4%であり、一般に普及するには時期尚早と考えたからである。特に吻合技術の確立がまだ不十分であり、少なくとも JCOG0703 計画段階においては多施設共同臨床試験の対象とすべきでないと考えられたからである。従って、腹腔鏡下胃全摘術、噴門側胃切除術の 2 手技に関する大規模試験によるエビデンスはない。なお、韓国でも 1,000 例規模の腹腔鏡下手術の有用性を検証する第Ⅲ相試験⁽⁵³⁾の登録が終了し、現在、追跡期間中であるが、胃全摘術、噴門側胃切除術は評価対象に含まれていない。

2.3.2. 腹腔鏡下手術の長所と短所

腹腔鏡下手術の長所としては、開腹手術と比べて術後疼痛が少ない、腸管蠕動の回復が早い、入院期間や社会復帰までの期間が短い、および手術創の傷跡が小さい、といった点が挙げられる⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾。胃癌に対する大規模なランダム化比較試験の報告はないが、米国の Surgical Therapy Study Group により行われた大腸癌患者 872 人を対象とした腹腔鏡下手術と開腹手術のランダム化比較試験の結果では、入院期間中央値は腹腔鏡下手術群での 5 日に対して開腹手術群では 6 日、非経口の鎮痛剤の使用を必要とした日数の中央値も腹腔鏡下手術群の 3 日に対して開腹手術群の 4 日と、いずれも腹腔鏡下手術群で統計学的に有意に短かったと報告している⁽⁴⁷⁾。Kitano ら⁽⁵⁴⁾による、幽門側胃切除術が行われた胃癌患者 30 人を対象とした小規模なランダム化比較試験の報告では、出血量(腹腔鏡下手術群 117 mL vs. 開腹手術群 258 mL)、排ガスまでの期間(腹腔鏡下手術群 2.9 日 vs. 開腹手術群 3.9 日)、離床までの期間(腹腔鏡下手術群 1.8 日 vs. 開腹手術群 2.6 日)、疼痛(pain visual analog scale)(第 1 病日:腹腔鏡下手術群 35 vs. 開腹手術群 79、第 3 病日:腹腔鏡下手術群 15 vs. 開腹手術群 55)、肺活量(第 3 病日:腹腔鏡下手術群 2,144 mL vs. 開腹手術群 1,444 mL)に関して統計学的に有意に腹腔鏡下手術群が優れていた。また、韓国からも同様の報告がある⁽⁴⁶⁾。韓国の単一施設で行われた 164 人の胃癌患者を対象とした小規模なランダム化比較試験の報告では、出血量(腹腔鏡下手術群 112 mL vs. 開腹手術群 267 mL)、鎮痛剤の総投与量(腹腔鏡下手術群 39.4 mL vs. 開腹手術群 47.8 mL)、手術創の長さ(腹腔鏡下手術群 6.1 cm vs. 開腹手術群 19.3 cm)、術後入院日数(腹腔鏡下手術群 7.2 日 vs. 開腹手術群 8.6 日)に関して、腹腔鏡下手術群が優れていた。さらに、同報告では、術後 3 か月時点での QOL を EORTC-QLQ-C30 と QLQ-STO22 を用いて評価している。同報告によると、Global health score、Physical functioning、Emotional functioning、Fatigue、Appetite loss に関して、腹腔鏡下手術群が優れていた。このように、腹腔鏡下手術では、開腹手術に比べて、患者の術後短期の QOL が良好であると考えられている。JCOG0912 の QOL に関する解析は現在進行中である。

一方、腹腔鏡下手術の短所としては、手術器具の操作角度や視野が限定されることから、合併症の増加の可能性が挙げられる。ただし、大腸癌に関する Surgical Therapy Study Group による大腸癌のランダム化比較試験では、術中合併症(腹腔鏡下手術群:8% vs. 開腹手術群:16%)および術後早期合併症(腹腔鏡下手術群 19% vs. 開腹手術群 19%)において、両群間で統計学的有意差を認めなかった⁽⁵⁸⁾。しかし、胃癌の手術は解剖学的に複雑でリンパ節郭清が難しいことや、腹腔鏡下手術における胃切除後の再建手技の確立も不十分であることから、縫合不全やリンパ節郭清に伴う膵液瘻などの発生頻度が高くなると予想され、長期入院、ひいては在院死亡につながる合併症の増加の可能性も指摘されていた。術後合併症については、先述のアンケート調査では、腹腔鏡下手術後の合併症の発生割合は、縫合不全 2.1%、膵液瘻 1.0%であり、縫合不全の発生割合が 14%という報告もあり⁽⁶⁰⁾、通常の開腹手術よりも高くなる可能性も示唆されていたが、JCOG0703⁽¹⁸⁾で腹腔鏡下幽門側胃切除術後の膵液瘻または縫合不全の発生割合は 1.7%と低く、安全性が確認された。腹腔鏡下胃全摘術、噴門側胃切除術に関する大規模な試験は行われていないが、最近の報告では縫合不全発生割合 4%以下であるとの報告が増え、開腹と同様であるとの報告もある(2.3.4.4)に後述)⁽²⁶⁻³¹⁾。

なお、開腹胃全摘術と腹腔鏡下胃全摘術のコストの概算は以下のとおりである。開腹手術に比べ腹腔鏡下手術では自己負担分にして 4 万円程度の負担増となる。

表 2.3.2. 胃全摘と噴門側胃切除のコストの概算

	開腹胃全摘	腹腔鏡下胃全摘	開腹噴門側胃切除	腹腔鏡下噴門側胃切除
手術の費用	70 万円	83 万円	72 万円	75 万円
自己負担(3割)	21 万円	25 万円	21 万円	25 万円

2.3.3. JCOG0912

EMR/ESD 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検証する第 III 相比較試験である。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。2013 年 11 月に登録が完了した。予定登録数 920 例に対して 921 例が登録され、現在追跡中である。

2.3.4. 腹腔鏡下胃全摘術および腹腔鏡下噴門側胃切除

胃癌の手術では、主にリンパ節郭清を伴う胃切除と再建吻合が行われる。本試験の対象に対する腹腔鏡下胃全摘術および腹腔鏡下噴門側胃切除術は、腹腔鏡下幽門側胃切除術と比較して、リンパ節郭清を伴う胃切除に関しては大きな違いはないが、再建方法、吻合法が異なる。

1) 胃全摘術、噴門側胃切除術の増加

2005 年の日本内視鏡外科学会(JAPAN SOCIETY FOR ENDOSCOPIC SURGERY:JSES)の全国調査では、2,631 例が腹腔鏡下手術を受け、胃全摘術 182 例、腹腔鏡下噴門側胃切除術 131 例が行われていたが、全体の 11.9%(313/2,631)に過ぎなかった。2011 年には 7,596 例が腹腔鏡下手術を受け、胃全摘術 1,182 例、噴門側胃切除術 336 例と両者の占める割合は約 20%と増加した。

2) 再建方法

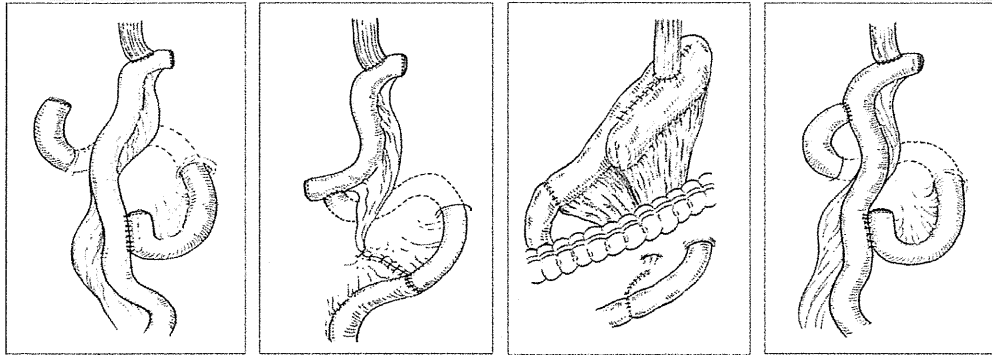
手術操作は、二酸化炭素を充填して気腹し、腹腔内で手術を行う点以外は開腹手術と変わらない。胃全摘後の再建方法としては、大別して、食物のルートを上空腸へながら Roux-en Y 法と、従来の十二指腸を通過させる空腸間置法に代表される。食物の貯留能を維持するために、パウチを作成する試みも行われているが、効果については限定的であるとの意見が多く、簡便な Roux-en Y 法の割合が高い⁽⁶¹⁾(図 2.3.4.a)。噴門側胃切除術における吻合方法は、食道と胃を直接縫合する食道残胃吻合と、胃酸逆流防止を目的として空腸を 10 cm 程度挙上し食道と残胃の間に間置する空腸間置吻合となる(図 2.3.4.b)。

本試験で許容する再建法は、胃全摘術に関しては Roux-en Y のみとする。腹腔鏡下胃全摘術でも開腹胃全摘術と同様、約 99%の割合で Roux-en Y 法が行われ、空腸間置、パウチ再建などの他術式は、ほとんど行われなかったためである。double tract 法は食道と空腸だけでなく、空腸と十二指腸の吻合が必要であり、空腸-十二指腸吻合は手技的に煩雑が増し、かつ縫合不全も時に見られることから、胃全摘術における double tract 法は本試験では許容しない。

一方、噴門側胃切除術においては空腸間置と double tract 再建のみを許容する。空腸間置がもっとも行われており、両術式とも本試験で安全性を確認したい食道空腸吻合を含む術式である。噴門側胃切除後の double tract 法では空腸残胃吻合を行うが、吻合の手技的容易さや安全性は空腸十二指腸吻合に遙かに勝るので容認する。一方食道残胃吻合は胃内容の食道への逆流防止のため複雑な方法であることから高度な技術を要するので除外する。本試験で早期胃癌に対する腹腔鏡下噴門側胃切除術の有用性が示された場合も、食道残胃吻合には外挿されない。

3) 食道空腸吻合

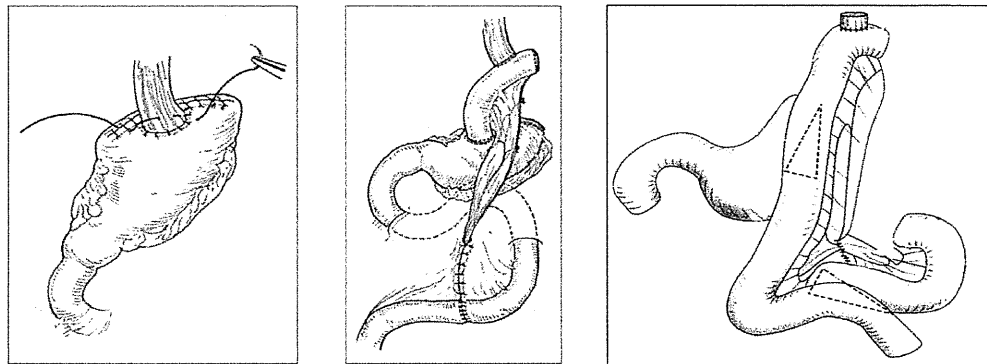
食道と空腸の吻合法は線状タイプの吻合器を用い側側吻合する線状吻合^(62, 63)と環状タイプの吻合器を用い端側吻合する環状吻合⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾に大別される(図 2.3.4.c)。開腹手術では線状吻合が行われることは極めて稀だが、腹腔鏡下胃全摘術では環状吻合と線状吻合はそれぞれ約 50%程度である。環状吻合と線状吻合は吻合に使用する器材が異なるが、腹腔鏡下胃全摘術では、環状吻合で用いる器材(アンビルヘッド)の使用が開腹手術に比べ困難であるため、線状吻合を行う施設も存在する。なお、いずれの吻合法も、鏡視下手術特有の視野や可動域の制限が合併症につながらぬよう、最良の再建方法を決定するための工夫や改良がなされてきた。十分に経験を積んだ外科医が実施すれば線状吻合と環状吻合で合併症の発生に違いはないと考えられる。



1.Roux-en Y 再建 2a.空腸間置再建 2b.空腸間置パウチ再建 3.double tract 再建

図 2.3.4.a 胃全摘後再建図

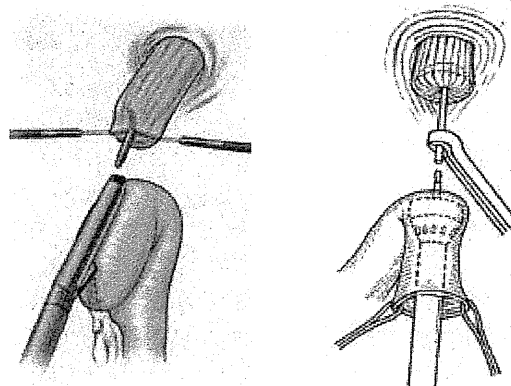
(出典:石神純也ほか:胃癌手術の再建法 コンセンサス癌治療:7:194, 2008)



1.食道残胃吻合 2a.空腸間置 2b.空腸間置 double tract 再建

図 2.3.4.b 噴門側胃切除後再建図

(出典:1, 2a: 石神純也ほか:胃癌手術の再建法. コンセンサス癌治療:7:194, 2008, 2b: 木下敬弘ほか:腹腔鏡下胃切除における空腸間置再建およびダブルトラクト再建. 手術:67:551, 2013)



1.線状タイプによる吻合 2.環状タイプによる吻合

図 2.3.4.c 食道空腸吻合法の比較

(出典:1: 佐藤誠二ほか:腹腔鏡下胃全摘術(早期胃癌). 胃外科のすべて. 胃外科術後障害研究会編. メジカルビュー社. 212, 2014, 2: 片井 均:消化管吻合の基本手技—自動縫合・吻合器. 癌の外科—手術手技シリーズ 3 胃癌. 笹子三津留編. メジカルビュー社. 114, 2002)

4) 胃全摘術および噴門側胃切除術と幽門側胃切除術の相違点

2.3.4.の冒頭で述べたように、胃全摘術および噴門側胃切除術は、幽門側胃切除術(幽門保存胃切除を含む)と比べ、吻合法、再建方法において大きく異なる。特に、胃全摘後や噴門側胃切除後の吻合法である食道空腸吻合は、吻合部位が胸腔と腹腔の境界に位置しており、手術操作が困難である。さらに食道空腸吻合

部の過緊張や血流低下により容易に縫合不全のリスクが高まり、感染が縦隔に及ぶと致命的となる点から、手術の最要点と考えられる。

一方、本試験の胃全摘術や噴門側胃切除術で必要となるリンパ節の郭清範囲は D1、D1+、D2 のいずれかであるが、幽門側と異なる部位は、主に胃上部大弯 No.2、4sa に位置する胃壁周囲に所属するリンパ節である。これらのリンパ節は胃周囲リンパ節で比較的郭清が容易であるため、リンパ節郭清を伴う胃切除については、胃全摘術および噴門側胃切除術と、幽門側胃切除術で手技の難易度に大きな違いはない。胃全摘術で D2 郭清を行う場合、No.11d および No.10 のリンパ節郭清が幽門側胃切除に追加されるが、本試験では脾を温存して行うリンパ節郭清であるので、手技の難易度に大きな違いはない。

以上から、開腹胃全摘術および噴門側胃切除術に対する腹腔鏡下胃全摘術および噴門側胃切除術の有用性を検証するためには、食道空腸吻合の安全性が確認されれば、リンパ節郭清の有効性、安全性については JCOG0912 の結果の外挿が可能であると考え、食道空腸吻合の縫合不全割合を primary endpoint とした本試験を立案した。

2.3.2 で先述したように、腹腔鏡下胃全摘術、腹腔鏡下噴門側胃切除術に関する大規模な試験は行われていない。これまでに報告された腹腔鏡下胃全摘術、腹腔鏡下噴門側胃切除術に関する後ろ向き観察研究の縫合不全発生割合を表 2.3.4 に示す。

表 2.3.4. 食道空腸縫合不全発生割合

	開腹 胃全摘術	腹腔鏡下 胃全摘術	開腹 噴門側胃切除術	腹腔鏡下 噴門側胃切除術
JCOG0110	3%	—	—	—
国立がんセンター中央病院	2.1% ⁽²⁰⁾	—	0% ⁽²¹⁾	—
日本内視鏡外科学会アンケート(2010-2011)	—	4.7%	5.4%	—
諸家の報告	0-11% ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾	0-4% ⁽²⁶⁻³¹⁾	0% ⁽²²⁻²⁴⁾	0% ⁽²⁶⁾

2.3.5. その他現在進行中の腹腔鏡下胃切除術の臨床試験

韓国では JCOG0912 と同じ対象に対して腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除術に対する、全生存期間の非劣性を検証する KLASS I 試験(Ⅲ相)を行っており、登録が終了して 2015 年最終結果が報告予定である。食道空腸縫合不全に特定せず、全合併症の発生割合を primary endpoint とし腹腔鏡下胃全摘術の安全性を検証する KLASS III 試験(Phase II)が登録中である。KLASS III の primary endpoint は手術関連死亡と全合併症発生割合である。胃全摘術・噴門側胃切除術の特有な合併症に限定した endpoint ではないため、これらの手技の安全性を正確に評価する指標とはなりがたい。進行癌を対象として、腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除術に対する、全生存期間の非劣性を検証する韓国の KLASS II 試験(Phase III)、日本の腹腔鏡下胃切除研究会による JLSSG0901 試験(Phase III)が、現在登録中である。

2.3.6. 標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ

胃全摘、噴門側胃切除を開腹ではなく、腹腔鏡下で行うと、ポートを介した鉗子操作となるため可動制限が加わり吻合操作が困難となることから、縫合不全の発生割合が 3%から 5%程度に増加する可能性がある。一方、深部アプローチが容易となる、拡大視効果から精度の高いリンパ節郭清が可能で出血が少量となる利点が考えられる。また、創が小さいため、腸管蠕動の回復が早い、腸閉塞のリスクの軽減、創部痛の軽減、整容性が高い、入院期間や社会復帰までの期間が短縮される、などの利点が報告されている。コストについては、胃全摘術の場合、腹腔鏡下手術は開腹手術に比べ自己負担分にして 4 万円程度の負担増となる。噴門側胃切除は開腹手術と腹腔鏡下手術でコストの差はない。

2.3.7. 後治療

本試験では、術後病理所見にて T1 および T3N0 を除く Stage II/III かつ腫瘍の遺残なし(R0)と診断された場合に限り、S-1 による術後補助化学療法を行うことを推奨することとした。これは、根治切除を受けた規約 13 版 pStage II(T1N2 を除く)、ⅢA、ⅢB を対象に我が国で行われた手術単独(n=530)と術後 S-1(n=529)のランダム化比較試験(ACTS-GC)において、術後 S-1 群の生存における優越性が統計的に証明され(全生存期間のハザード比 0.68、P=0.002)、我が国における標準治療として確立されたからである⁽⁶⁸⁾。本試験の主たる目的は、有効性ではなく安全性の検証であるため、手術のみをプロトコル治療とし、術後 S-1 補助化学療法は、プロトコル治療とはせず、後治療とした。なお、S-1 による術後補助化学療法の対象となる pStage II、ⅢA、ⅢB は前述の JCOG0703 では、全体の 7.3%しかなかった。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン

本試験で、腹腔鏡下胃全摘術および噴門側胃切除術が安全に行える治療であることが明らかになった場合、本来であれば開腹胃全摘術・噴門側胃切除術に対する腹腔鏡下手術の全生存期間における非劣性を証明するための第Ⅲ相試験を行うことが必要になる。しかし、本試験とは異なり占居部位が幽門側である腫瘍を対象とした「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術に対する非劣性を検証するランダム化比較試験(JCOG0912)」は、患者登録が2013年11月に終了して5年間の追跡期間中である。Stageに関してはJCOG0912の対象と本試験の対象とは同じであり、幽門側胃切除術、胃全摘術、噴門側胃切除術の3術式のうちいずれを選択するかは、Stageではなく、腫瘍の占居部位による。そして、腫瘍の占居部位により予後に違いはないため、再発や死亡のリスクはJCOG0912の対象と本試験の対象で同等と考えられ、また、有効性に影響するリンパ節郭清は、JCOG0912と本試験でほとんど手技に違いはない。従って、腹腔鏡下胃全摘術・噴門側胃切除術を標準治療のオプションとするには、これらの手術が十分に安全であることが確認できればよく、JCOG0912から得られた有効性のエビデンスを外挿することが可能と考えた。以上より、本試験はランダム化比較試験とはせず、非ランダム化検証的試験とし、本試験で安全性が示された場合には、腹腔鏡下胃全摘術/噴門側胃切除術を標準治療と位置付けることとした。ランダム化比較第Ⅲ相試験は行わない。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

1) Primary endpoint

縫合不全(食道空腸吻合)発生割合を primary endpoint としたのは、これが開腹手術に比べて腹腔鏡下手術に特徴的に多くなり得ると考えられる合併症であり、かつ患者の生命や入院期間の大幅な延長に大きく影響するためである。つまり、腹腔鏡下手術では、鉗子や縫合器など、器械の可動域が制限されるため、吻合・縫合操作が難しく、縫合不全の増加が危惧されるためである。

JCOG0703ではもうひとつの致死合併症である脾液瘻の発生割合も primary endpoint としたが、本試験では endpoint としなかった。脾液瘻はリンパ節郭清に伴って起こる合併症であり、多くは脾頭部の幽門下リンパ節(No.6リンパ節)の郭清操作により生じる。しかし、胃全摘術と幽門側胃切除術とで No.6リンパ節郭清の手順は変わらず、噴門側胃切除の場合は No.6リンパ節郭清の必要がないことから、本試験における脾液瘻の発生割合は理論上 JCOG0912の腹腔鏡下幽門側胃切除群と同じか、No.6リンパ節郭清を実施しない腹腔鏡下噴門側胃切除群が入ることにより、それより少ないと考えられ、JCOG0912の有効性や安全性の結果がそのまま本試験にも外挿できると考えたためである。なお、脾液瘻をはじめとした他の合併症により二次的に発症した縫合不全は Primary endpoint に含める。

遠隔転移のない胃癌を対象に D1郭清と D2郭清を比較した Dutch trial⁽³⁷⁾のデータでは、縫合不全合併後の致死率は 41%(19/46)、脾液瘻・腹腔内膿瘍合併後の致死率は 21%(19/91)と非常に高かった。国立がんセンター中央病院の1980年代のデータ(n=1,197)では、縫合不全合併後、脾液瘻・腹腔内膿瘍合併後の致死率はそれぞれ 14%(12/84)、3%(2/75)であり、1992-1999年に胃全摘術を受けた胃癌患者(n=663)に限定した脾液瘻合併後の致死率は 5%(4/76)であった。JCOG0110では全登録例 505例中、縫合不全発生例は 19例(4%)であり、そのうち縫合不全によるものと思われる治療関連死は 2例であった。このように、日本とオランダにおける縫合不全と脾液瘻合併後の致死率には大きな差があるものの、患者の生命に最も大きく影響する合併症であることに変わりはない。

有効性は JCOG0912の結果を外挿するため、本試験における有効性の指標はいずれも secondary endpoints とした。

2) Secondary endpoints

Secondary endpoints は①全生存期間、②無再発生存期間、③腹腔鏡下手術完遂割合(全手術例を分母とし、開腹へ移行することなく腹腔鏡下胃切除術を完遂した患者数を分子とする割合)、④開腹移行割合(全手術例のうち、胃原発巣摘出前の術中診断でも T1N0、T1N(+)、T2N0(胃癌取扱い規約第14版; T1N(+))のリンパ節は13版の1群リンパ節のみ)であった患者数を分母とし、その中で開腹へ移行した患者数を分子とする割合)、⑤有害事象発生割合、⑥手術関連死亡割合、⑦早期死亡割合、⑧Grade 4の非血液毒性発生割合、⑨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日目までおよび入院期間中の体温の最高値)。①は真のエンドポイントとして、②は全生存期間の surrogate endpoint として重要であるために

secondary endpoint とした。③と④は、腹腔鏡下手術が開腹に移行する割合が高ければ、本試験で得られたデータは腹腔鏡下手術自体の成績であるとは言い難いので、secondary endpoint とした。それぞれの期待値は JCOG0703、JCOG0912 と同様に 70%、5%と想定している。⑤-⑧は、腹腔鏡下手術の安全性を評価するために secondary endpoint とした。⑨は、腹腔鏡下手術の低侵襲性の評価項目であり、JCOG0703、JCOG0912 でも同様の項目を secondary endpoint としていたため、本試験でも用いることにした。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる目的は、新治療である腹腔鏡下手術の安全性を評価することである。有効性の評価は JCOG0912 の結果を外挿する。全治療患者を対象に「縫合不全の真の発生割合が無効と判断する閾値割合 (P0) 8%以上である」を帰無仮説(H0)とした検定を行う。対立仮説(HA)は「縫合不全の真の発生割合が、有効と判断する期待割合 (PA) 3%以下である」とする。検定は二項分布に基づく正確な方法を用いて片側有意水準 $\alpha=0.025$ として行い、帰無仮説が棄却されれば腹腔鏡下手術が安全な治療法であると判断し、棄却されなければ安全な治療法ではないと判断する。

開腹胃全摘術で縫合不全が発生する割合は文献的には 2.1%⁽²⁰⁾、本試験とほぼ同様の吻合手技が行われる JCOG0110 の脾臓温存群では 3%であった。以上より腹腔鏡下胃全摘術では 0-4%程度と予想されることから、本試験の縫合不全発生割合の期待値を 3%と定めた。一方、グループとして許容出来ない縫合発生割合を検討し、閾値を 8%とした。片側 $\alpha=0.025$ 、 $\beta \leq 0.10$ (検出力 90%以上)として必要登録数を計算し、登録期間 3 年として計 242 人が必要となる。若干の追跡不能例を見込み、245 人を予定登録数とした。参考までに、予定登録数である 245 人が登録された場合には、縫合不全が発生した患者数が 11 人(4.5%)以下となれば有望であると、逆に 12 人(4.9%)以上となれば安全でないと判断することになる。

JCOG0912 の結果をもとに、腹腔鏡下幽門側胃切除術が標準治療の 1 つと位置づけられ、かつ、本試験の結果で腹腔鏡下胃全摘術・噴門側胃切除術が安全であることが示された場合、早期胃癌に対して腹腔鏡下胃切除術は標準術式のひとつと結論する。

2.4.4. 患者登録見込み

JCOG 胃がんグループ参加施設を対象に行った調査では、36 施設が腹腔鏡下胃切除術を行っており参加可能であった。本試験の対象となる患者は 36 施設では 1 年間で 150 人存在する。本試験は他に重複する臨床試験がなく、150 人のうち約 7 割の登録を見込んで年間登録 100 人と予測される。IRB 承認に要する期間も考慮し、登録期間は 3 年とする。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で行われる腹腔鏡下手術は日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて、患者の術後短期の QOL が良好である可能性がある。

2.5.2. 予想される危険と不利益

2.3.2. で述べたように、腹腔鏡下手術による手術器具の操作角度や視野の限定、およびそれらによる合併症の増加の可能性が本試験において予想される危険と不利益となる。これらの有害事象の危険や不利益を最小化するために、本試験の参加施設は、腹腔鏡下手術に習熟した施設のみとし、腹腔鏡下手術に十分な経験を持つ医師のみが執刀することとしている(「6.1.1. 手術担当責任医」参照)。さらに、「4. 患者選択規準」、「6. 治療計画と治療変更規準」などがグループ内で慎重に検討されている。有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターすると共に、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には「JCTN 有害事象報告ガイドライン」、「JCOG 効果・安全性評価委員会ポリシー」、および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

医療費については、本試験の参加施設の診療報酬が包括医療となっているため入院費用に関する利益・不利益は生じないものと考えられるが、腹腔鏡下手術の診療報酬は開腹手術よりも高額であるために、全体の医療費はその分高くなる。しかし、高額療養費制度が適用された場合は、自己負担限度額を超えた分の費用が払い戻されるため、開腹手術と腹腔鏡下手術との間に医療費の自己負担の差は生じない。

2.6. 本試験の意義

我が国の胃がん罹患数は、すべてのがんの中で第 1 位であり、中でも早期胃癌の割合は 50%を超えている。

予後の極めて良好な早期胃癌の患者に対して、低侵襲性が期待される腹腔鏡下手術をエビデンスに基づいてすべての術式において提供できるようになる。

なお、腹腔鏡下手術の安全性が証明されなかった場合は、基準をクリアした腹腔鏡下手術のエキスパートが本試験を行っていることを考慮すると、本治療は日常診療として推奨できる治療とはなり得ない。従って、開腹手術に比べて危険な腹腔鏡下手術の普及に警鐘を鳴らすことができ、将来の患者の安全を守ることになり得る。

2.7. 手術手技の品質管理

本試験は手術手技の試験であるため、手術手技の品質管理が重要となる。JCOG 胃がんグループで行われた腹腔鏡下手術の試験である JCOG0703、JCOG0912 と同様に、術野および切除標本の写真による「15.1. 腹腔鏡手術の妥当性に関する中央判定」と、さらに手術ビデオを用いた「15.2. ビデオによる手術術式の検討」にて手術手技の品質管理を行う。また、手術担当責任医を定め（「6.1.1. 手術担当責任医」参照）、手術の質をさらに高めるよう努力する。これらによって質の高い試験を行うことを目指す。

2.8. 附随研究(試料解析研究を含む)

プロトコール作成時点では計画されていない。

2.9. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトへは参加しない。

3. 本試験で用いる規準・定義

本プロトコルでの表記は、胃癌取扱い規約第 14 版に従うが、一部胃癌取扱い規約第 13 版も用いる。リンパ節郭清程度については、胃癌治療ガイドライン医師用第 4 版に従う。

3.1. 記載法の原則

所見を表す T、N、などは、すべて大文字で表記する。その程度はアラビア数字で示し、不明の場合は X を用いる臨床分類 (clinical classification)、病理所見 (pathological classification) は、それぞれ接頭辞 c、p を用いて cT2、pN2 などと表す。接頭辞のないものは臨床分類を意味するものとする。

3.2. 原発巣の記載

3.2.1. 占居部位

胃の大彎および小彎を 3 等分し、それぞれの対応点を結んで、胃を U (上部、Fundus)、M (中部、Corpus) および L (下部、Antrum and Pylorus) の 3 つの領域に分ける。E (食道) または D (十二指腸) への浸潤も記載する。病巣が隣接する 2 領域にまたがっている場合は、主な領域を先に書き、その次に浸潤の及んでいる領域を書き加える。

さらに、食道胃接合部 (食道筋層と胃筋層の境界、esophagogastric junction: EGJ) の上下 2 cm の部位を食道胃接合部領域とする。

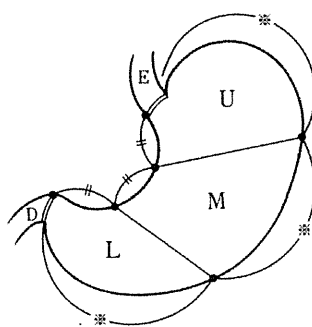


図 3.2.1. 胃の 3 領域区分

3.2.2. 肉眼型分類

基本分類

- 0 型: 表在型
- 1 型: 腫瘤型
- 2 型: 潰瘍限局型
- 3 型: 潰瘍浸潤型
- 4 型: びまん浸潤型
- 5 型: 分類不能 (上記 0~4 型のいずれにも分類し難いもの)

0 型 (表在型) の亜分類

- 0-I 型: 隆起型
- 0-II 型: 表面型
 - 0-II a: 表面隆起型
 - 0-II b: 表面平坦型
 - 0-II c: 表面陥凹型
- 0-III 型: 陥凹型

3.2.3. 組織型分類

悪性上皮性腫瘍

※本試験の対象は以下の網掛け部分

一般型 Common type

乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)

管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)

高分化型 Well differentiated type (tub1)

中分化型 Moderately differentiated type (tub2)

低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)

充実型 Solid type (por1)

非充実型 Non-solid type (por2)

印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)

粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)

特殊型 Special type

カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor

内分泌細胞癌 Endocrine carcinoma
リンパ球浸潤癌 Carcinoma with lymphoid stroma
肝様腺癌 Hepatoid adenocarcinoma
腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma
扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma
未分化癌 Undifferentiated carcinoma
その他の癌 Miscellaneous carcinomas

3.2.4. 壁深達度(T)

T0: 癌がない

T1: 癌の浸潤が粘膜(M)または粘膜下組織(SM)にとどまるもの

T1a: 癌の浸潤が粘膜にとどまるもの(M)

T1b: 癌の浸潤が粘膜下層にとどまるもの(SM)

T2: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層にとどまるもの(MP)

T3: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、漿膜下組織にとどまるもの(SS)

T4: 癌の浸潤が漿膜に近接または露出、あるいは他臓器に及ぶもの

T4a: 癌の浸潤が漿膜表面に近接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの(SE)

T4b: 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの(SI)

TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの

3.2.5. 脈管侵襲

1) リンパ管侵襲 (ly)

ly0: 侵襲が認められない

ly1: 侵襲が軽度のもの

ly2: 侵襲が中等度のもの

ly3: 侵襲が高度のもの

2) 静脈侵襲 (v)

v0: 侵襲が認められない

v1: 侵襲が軽度のもの

v2: 侵襲が中等度のもの

v3: 侵襲が高度のもの

3.3. リンパ節転移の記載(胃癌取扱い規約第 14 版)

3.3.1. リンパ節の解剖学的定義と領域リンパ節(Regional lymph nodes)

胃に関するリンパ節の番号・名称・境界は、表 3.3.1.および図 3.3.1.a-c のように定義する。このうち、No.1~12 および 14v を胃の領域リンパ節とし、これ以外のリンパ節転移を認めた場合は M1 とする。ただし、食道浸潤を有する場合は No.19、20、110、111 も領域リンパ節とする。

表 3.3.1.リンパ節番号の定義

No. 1	右噴門
No. 2	左噴門
No. 3a	小彎(左胃動脈に沿う)
No. 3b	小彎(右胃動脈に沿う)
No. 4sa	大彎左群(短胃動脈)
No. 4sb	大彎左群(左胃大網動脈に沿う)
No. 4d	大彎右群(右胃大網動脈に沿う)
No. 5	幽門上
No. 6	幽門下
No. 7	左胃動脈幹
No. 8a	総肝動脈幹前上部
No. 8p	総肝動脈幹後部
No. 9	腹腔動脈周囲
No. 10	脾門
No. 11p	脾動脈幹近位
No. 11d	脾動脈幹遠位
No. 12a	肝十二指腸間膜内(肝動脈に沿う)
No. 12b	肝十二指腸間膜内(胆管に沿う)
No. 12p	肝十二指腸間膜内(門脈に沿う)
No. 13	脾頭後部
No. 14v	上腸間膜静脈に沿う
No. 14a	上腸間膜動脈に沿う
No. 15	中結腸動脈周囲
No. 16a1	腹部大動脈周囲 a1
No. 16a2	腹部大動脈周囲 a2
No. 16b1	腹部大動脈周囲 b1
No. 16b2	腹部大動脈周囲 b2
No. 17	脾頭前部
No. 18	下臍
No. 19	横隔膜下
No. 20	食道裂孔部
No. 110	食道下部傍食道
No. 111	横隔上
No. 112	後縦隔

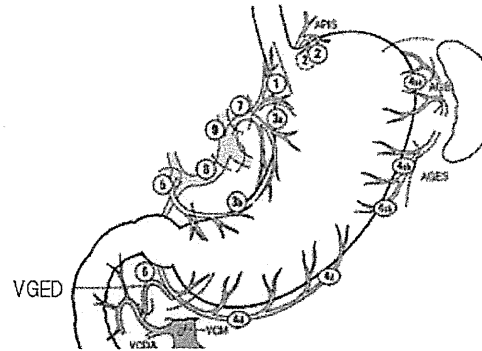


図 3.3.1.a. リンパ節の部位と境界 その 1

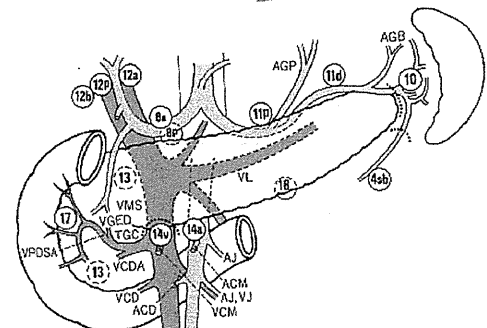
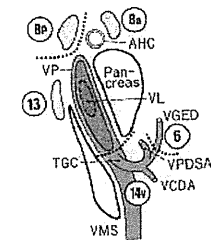


図 3.3.1.b. リンパ節の部位と境界 その 2

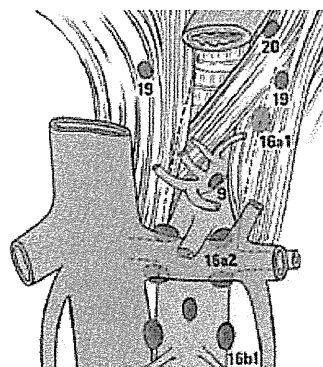
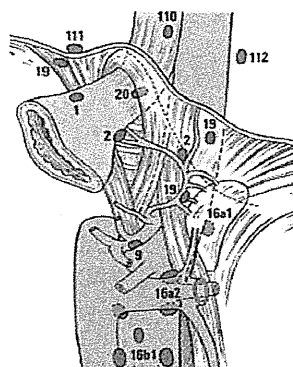


図 3.3.1.c. リンパ節の部位と境界 その 3

3.3.2. リンパ節転移の記載法

1)リンパ節転移の程度(N)

- NX: 領域リンパ節転移の有無が不明である
 N0: 領域リンパ節に転移を認めない
 N1: 領域リンパ節に 1-2 個の転移を認める
 N2: 領域リンパ節に 3-6 個の転移を認める
 N3: 領域リンパ節に 7 個以上の転移を認める
 N3a: 7-15 個の転移を認める
 N3b: 16 個以上の転移を認める

3.4. その他の転移

3.4.1. その他の転移と部位(M)

- MX: 領域リンパ節以外の転移の有無が不明である
 M0: 領域リンパ節以外の転移を認めない
 M1: 領域リンパ節以外の転移を認める
 領域リンパ節以外の転移を有する場合は M1 とし、その部位を記載する。部位は次のように表記する。
 リンパ節(LYM)、皮膚(SKI)、肺(PUL)、骨髄(MAR)、骨(OSS)、胸膜(PLE)、脳(BRA)、髄膜(MEN)
 副腎(ADR)、その他*(OTH)
 *その他には、後腹膜癌症、卵巣転移(Krukenberg 腫瘍)を含む

3.4.2. 腹膜転移(P)

- PX: 腹膜転移の有無が不明である
 P0: 腹膜転移を認めない
 P1: 腹膜転移を認める

3.4.3. 腹腔洗浄細胞診(CY*)

- CYX: 腹腔細胞診を行っていない
 CY0: 腹腔細胞診で癌細胞を認めない
 CY1: 腹腔細胞診で癌細胞を認める
 *CY1 は M1 であり、遺残度 R1(cy+)となる。

3.4.4. 肝転移(H)

- HX: 肝転移の有無が不明である
 H0: 肝転移を認めない
 H1: 肝転移を認める

3.5. 進行度(Stage)

表 3.5. 進行度分類 ※本試験の対象は以下の網掛け部分

*T1N(+)のリンパ節は 13 版の 1 群リンパ節のみ

	N0	N1	N2	N3	T/N によらず M1
T1a(M)、T1b(SM)	IA	IB*	IIA*	IIB*	IV
T2 (MP)	IB	IIA	IIB	IIIA	
T3 (SS)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
T4a(SE)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4b(SI)	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	
T/N によらず M1					

3.6. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第 13 版)

3.6.1. 記載法の原則

所見を表す T(深達度)、N(リンパ節)、H(肝転移)、P(腹膜転移)、M(遠隔転移)などは、すべて大文字で表記する。それらの程度は、所見記号の後に大文字のアラビア数字で示し、不明の場合は X を用いる。診断時期による 4 種の所見、すなわち臨床所見(clinical findings)、手術所見(surgical findings)、病理所見(pathological findings)及び総合所見(final findings)は、小文字の c、s、p、f を所見記号の前に付けて表す。た

だし、final findings を示す小文字 f は省略することができる。

3.6.2. 胃壁深達度

腫瘍の胃壁深達度は、以下のように定義される。

T1: 癌の浸潤が粘膜(M)または粘膜下組織(SM)にとどまるもの

T2: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層(MP)または漿膜下組織(SS)にとどまるもの

T3: 癌の浸潤が漿膜下組織を越えて漿膜に接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの(SE)

T4: 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの(SI)

TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの

3.6.3. 転移の記載

1)リンパ節転移

N0: リンパ節転移を認めない

N1: 第1群リンパ節のみに転移を認める

N2: 第2群リンパ節まで転移を認める

N3: 第3群リンパ節まで転移を認める

NX: リンパ節転移の程度が不明である

郭清の対象となるリンパ節群分類

本分類は腫瘍占居部位からのリンパ流に基づき、領域リンパ節を3群に区分する。従って、胃の所属リンパ節であっても、領域から外れれば群分類に入らないものもあり、これらに転移があれば遠隔転移(M)とする。

表 3.6.3. 本試験の対象となる原発巣の占居部位によるリンパ節群別一覧表

占居部位 リンパ節番号	LMU/MUL MLU/UML	LD/L	LM/M/ML	MU/UM	U
1	1	2	1	1	1
2	1	M	3	1	1
3	1	1	1	1	1
4sa	1	M	3	1	1
4sb	1	3	1	1	1
4d	1	1	1	1	2
5	1	1	1	1	3
6	1	1	1	1	3
7	2	2	2	2	2
8a	2	2	2	2	2
8p	3	3	3	3	3
9	2	2	2	2	2
10	2	M	3	2	2
11p	2	2	2	2	2
11d	2	M	3	2	2
12a	2	2	2	2	3
12b/p	3	3	3	3	3
13	3	3	3	M	M
14a	M	M	M	M	M
14v	2	2	3	3	M
15	M	M	M	M	M
16a2/b1	3	3	3	3	3
16a1/b2	M	M	M	M	M

2)肝転移

H0: 肝転移を認めない

H1: 肝転移を認める

HX: 肝転移の有無が不明である

3) 腹膜転移

- P0: 腹膜転移を認めない
- P1: 腹膜転移を認める
- PX: 腹膜転移の有無が不明である

4) 腹腔細胞診

- CY0: 腹腔細胞診で癌細胞を認めない
- CY1: 腹腔細胞診で癌細胞を認める
- CYX: 腹腔細胞診を行っていない

5) 遠隔転移

- M0: 肝転移、腹膜転移および腹腔細胞診陽性以外の遠隔転移を認めない
- M1: 肝転移、腹膜転移および腹腔細胞診陽性以外の遠隔転移を認める
- MX: 遠隔転移の有無が不明である

M1 のときはその部位を必ず記載する。部位は次のように表記する。

- リンパ節 (LYM)、皮膚 (SKI)、肺 (PUL)、骨髄 (MAR)、骨 (OSS)、胸膜 (PLE)、脳 (BRA)、髄膜 (MEN)
- その他 (OTH)

3.6.4. 進行度 (Stage)

表 3.6.4. 病期分類※本試験の対象は以下の網掛け部分

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	II	IV
T2	IB	II	III A	
T3	II	III A	III B	
T4	III A	III B		
H1、P1、CY1、M1 (T に無関係)				IV

3.7. 治療結果の評価 (胃癌取扱い規約第 14 版)

3.7.1. 手術標本の切除断端

1) 近位断端 (PM: proximal margin)

- PMX: 近位断端の癌浸潤が不明である
- PM0: 近位断端に癌浸潤を認めない
- PM1: 近位断端に癌浸潤を認める

2) 遠位断端 (DM: distal margin)

- DMX: 遠位断端の癌浸潤が不明である
- DM0: 遠位断端に癌浸潤を認めない
- DM1: 遠位断端に癌浸潤を認める

3) 腫瘍の遺残 (R)

- 手術後の腫瘍の遺残を R (residual tumor) で示す。R0 は治癒切除、R1、R2 は非治癒切除である。
- RX: 癌の遺残の評価ができない
- R0: 癌の遺残がない
- R1: 癌の顕微鏡的遺残がある (切除断端陽性、腹腔洗浄細胞診陽性)
- R2: 癌の肉眼的遺残がある

3.8. リンパ節郭清程度の分類 (胃癌治療ガイドライン第 4 版)

1) 胃全摘術

- D0 : D1 に満たない郭清
- D1 : No. 1~7
- D1+ : D1 + No. 8a、9、11p
- D2 : D1 + No. 8a、9、10、11p、11d、12a

ただし食道浸潤癌では D1+に No.110 を、D2 には No.19、20、110、111 を追加する。

2) 幽門側胃切除術

D0 : D1 に満たない郭清
 D1 : No. 1、3、4sb、4d、5、6、7
 D1+ : D1+No.8a、9
 D2 : D1+No.8a、9、11p、12a

3) 幽門保存胃切除術

D0 : D1 に満たない郭清
 D1 : No. 1、3、4sb、4d、6、7
 D1+ : D1+No.8a、9

4) 噴門側胃切除術

D0 : D1 に満たない郭清
 D1 : No. 1、2、3a、4sa、4sb、7
 D1+ : D1+No.8a、9、11p

3.9. ESD 後の治療方針アルゴリズム(胃癌治療ガイドライン第 4 版)

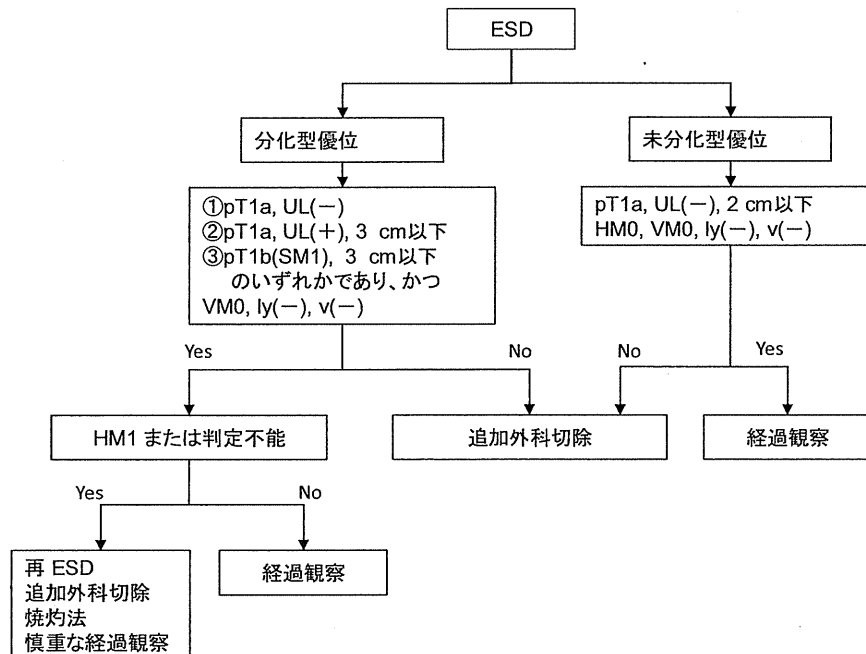


図 3.10. ESD 後の治療方針アルゴリズム

本試験の対象

EMR/ESD 後の病理組織学的検査により胃癌治療ガイドライン第 4 版で定められた追加外科切除が必要と判断され、以下の①～②を満たす。

- ① 登録日が EMR/ESD 実施日から 91 日以内である (EMR/ESD 後 13 週間後の同一曜日の登録は可)。
- ② 先行する EMR/ESD にて、穿孔がない。

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。病期分類、組織型分類などは胃癌取扱い規約第 14 版に従う。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 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。
- 2) 内視鏡検査および上腹部造影 CT 検査(スライス厚 5 mm 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 14 版における T1N0 または T1N(+)、T2N0 と診断されている。(T1N(+)) のリンパ節は 13 版の 1 群リンパ節のみ)なお、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)に相当する。
- 3) T2N0 の場合、内視鏡検査にて大彎線上に病変が存在しない。
- 4) 先行して EMR や ESD が行われていない場合、「cN(+) (N(+))のリンパ節は 13 版の 1 群リンパ節のみ)」あるいは「cN0 かつ、内視鏡検査にて EMR/ESD 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。
 - ① 大きさが 2 cm より大きい。
 - ② 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。
 - ③ 主たる組織型が未分化型(por、sig、muc)である。
 - ④ 肉眼型が 0-II c 型(陥凹型)であり、かつ潰瘍もしくは潰瘍瘢痕を認める。
 - ⑤ EMR/ESD による腫瘍の一括切除が不可能と判断される。
- 5) 先行して EMR/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胃癌治療ガイドライン第 4 版で定められた追加外科切除が必要と判断され(3.9.参照)、以下の①~②を満たす。
 - ①登録日が EMR/ESD 実施日から 91 日以内である(EMR/ESD 後 13 週間後の同一曜日の登録は可)。
 - ②先行する EMR/ESD にて、穿孔がない。
- 6) 内視鏡検査にて、腫瘍の占居部位によらず胃全摘術または噴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。
- 7) 十二指腸、食道への浸潤のいずれも認めない。
- 8) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳以下である。
- 9) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ずカルテに記載すること)
- 10) BMI(Body Mass Index)が 30 未満である。(BMI=体重(kg)÷身長(m)²)
- 11) 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。
- 12) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線治療、分子標的薬いずれの既往もない(他のがん種に対する術後補助療法としての内分泌療法の既往は、期間を問わず、治療終了から 1 年以上経過していれば、あっても登録可とする)。
- 13) 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、以下のすべてを満たす。
 - ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ③ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ④ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 14) 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。

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠の可能性があり、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。

-
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
 - 6) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
 - 7) 不安定狭心症(最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
 - 8) コントロール不良の高血圧症を合併している。
 - 9) インスリンの継続的使用にもかかわらずコントロール不良の糖尿病を合併している。
 - 10) 持続酸素投与を要する呼吸器疾患を合併している。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

患者登録 JCOG Web Entry System
URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者登録や JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先
JCOG データセンター
TEL: 03-3542-3373
平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)
E-mail: JCOGdata@mljcog.jp

患者選択規準に関する問い合わせ先
氏名: 片井 均
国立がん研究センター中央病院 胃外科
TEL: 03-3542-2511(内線 2441)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: hkatai@ncc.go.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1.の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。
- ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって登録完了とする。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- ⑦ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- ⑧ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.4.プロトコール逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコール治療

登録後 28 日以内にプロトコール治療を開始する。なお、EMR/ESD 例は EMR/ESD 実施日から 119 日以内にプロトコール治療を開始する。

本試験におけるプロトコール治療とは、胃癌治療ガイドライン（医師用第 4 版）に則ったリンパ節郭清（D1、D1+または D2）を伴う腹腔鏡下胃全摘術または腹腔鏡下噴門側胃切除術を指す。なんらかの理由で、手術日が登録後 29 日以降となった場合は、その理由を治療前報告用紙に記載すること。登録後、手術日までに臨床検査値などが悪化した場合、手術を行うか中止するかは担当医の判断によるが、手術を行った場合には「治療前記録用紙」に、中止した場合には「治療終了報告用紙」に担当医の判断の詳細を記載すること。

6.1.1. 手術担当責任医

研究代表者は、以下の規準に従って、各参加施設の担当医の中から 1) および 2) の両方の条件をみたすものを手術担当責任医として指名する。なお、術者認定申請者は IRB 承認書をデータセンターに送る前に、研究代表者からの術者認定を受けること。術者認定申請者は、データセンターではなく、研究代表者へ連絡をすること。

- 1) 腹腔鏡下胃切除術（腹腔鏡下幽門側胃切除、腹腔鏡下幽門保存胃切除、腹腔鏡下胃全摘術、腹腔鏡下噴門側胃切除術）の術者経験が 30 例以上ある日本内視鏡外科学会の技術認定（胃）取得者。もしくは、腹腔鏡下胃切除術（腹腔鏡下幽門側胃切除、腹腔鏡下幽門保存胃切除、腹腔鏡下胃全摘術、腹腔鏡下噴門側胃切除術）の術者経験が 30 例以上あり、グループ代表者が指名する日本内視鏡外科学会の技術認定（胃）取得を有する術式中央判定委員 1 名以上のビデオ審査により適格と定められたもの。
- 2) 食道空腸吻合の術者経験について、i)、ii) のいずれかまたは両方を満たす。
 - i) 環状吻合による食道吻合術者経験が 15 例以上。
 - ii) 線状吻合による食道吻合術者経験が 15 例以上。

6.1.2. 術者

手術担当責任医が術者もしくは指導的助手として手術を行う。

6.1.3. 手術規定

- ① 腹腔内の検索と術中病期診断
 - ・ 手術開始直後に腹腔内の検索（肝転移、腹膜転移、漿膜浸潤の有無など）を行う。
 - ・ 必要に応じて、術中の生検を行う。術中深達度診断が T2 以深の場合には腹腔内洗浄細胞診を行う。
 - ・ 術中、Stage IV と診断された場合には、プロトコール治療中止とする。胃原発巣や転移巣の切除を行うかどうかは担当医の判断に委ねる。
- ② 胃切除術
 - ・ 切除断端 10 mm 以内に癌浸潤を認めない胃切除を行う。腹腔神経を温存するために、左胃動脈の根部を温存して、左胃動脈幹リンパ節（No.7）のリンパ節郭清を行ってもよい。
- ③ リンパ節郭清および主幹動脈の処理
- ④ 胃癌治療ガイドライン（医師用第 4 版）に則ったリンパ節郭清（D1、D1+または D2）を伴う腹腔鏡下胃全摘術および腹腔鏡下噴門側胃切除術を行う。胃全摘+D2 郭清を行う場合は、脾臓を脱転せず可能な限り脾動脈遠位リンパ節（No.11d）および脾門リンパ節（No.10）を郭清する。なお、頭側からの、脾の部分脱転は許容する。
- ⑤ 脾摘は行わない（ただし、脾臓からの出血のコントロールができず止血目的で脾摘を行うことは許容する）。
- ⑥ 網嚢切除は行わない。
- ⑦ 大網温存については規定しない。

- ⑧ 迷走神経温存の有無は規定しない。
- ⑨ 本試験で許容する再建法は、胃全摘術では Roux-en Y のみとする。噴門側胃切除では空腸間置と double tract 法のみを許容する。
※ 日常診療で噴門側胃切除の再建方法として食道残胃吻合を行っている施設は、噴門側胃切除を行う場合は本試験に登録できない。
- ⑩ 吻合法は 15 例以上の術者経験のある、環状吻合あるいは線状吻合のいずれかとする。環状吻合、線状吻合共に 15 例以上の術者経験がある場合は、いずれの吻合も許容する。吻合器については規定しない。
- ⑪ 併施手術
プロトコル治療である胃切除以外に、以下の手術を併施しても良い。いかなる併施術式であっても手術時間、出血量、合併症などは胃癌の手術に含める。
- ・ がんが疑われない胆嚢の良性疾患(胆石、胆嚢ポリープなど)に対する胆嚢摘出術
 - ・ 腹腔内からの鼠径ヘルニアに対する手術(ヘルニア門縫縮術、メッシュ法など)
 - ・ 体表面の良性疾患に対する小手術(ヘルニア根治術、脂肪腫の切除など)

6.1.4. 腹腔鏡下操作

- ① 気腹
二酸化炭素気腹下に腹腔鏡を用いて胃切除を行う。吊り上げ法*1による手術は行わない。
*1:専用器具を用いて小開腹創を吊り上げ、腹腔内にてきた空間で手術操作を行う手術。
- ② 皮膚切開
- ・ port の位置、本数、種類、小開腹創の位置は規定しない。
 - ・ 小開腹創は 1 か所のみで、皮膚切開の大きさは 6 cm 以下とする。
 - ・ 小開腹創が 6 cm を超えて延長される場合には必ず手術担当責任医が判断し、カルテと CRF にその理由を記載する。
- ③ 手術操作を行う部位
- ・ 「腹腔内の検索」はすべて腹腔鏡下で行う。
 - ・ 「リンパ節郭清及び主幹動脈の処理」は原則としてすべて腹腔鏡下にて行うが、これらの手術操作の一部を 6 cm 以下の小開腹創より行っても良い。
「胃切除および辺縁血管の処理」、「再建」については、「腹腔鏡下」もしくは「6 cm 以下の小開腹創から」のいずれの方法で行うかについては規定しない。
 - ・ 手術操作とは、「6.1.3 手術規定」に含まれる操作を指す。
- ④ その他
- ・ 術中合併症などによって HALS (Hand assisted laparoscopic surgery: 小開腹創から手を挿入して手術操作を行う方法)が必要であると手術担当責任医が判断した場合は、HALS を行っても良い。
ただし、術前から HALS を予定して手術を計画してはならない。
HALS を行った場合は、その詳細についてカルテ(もしくは手術記録)と CRF に記載する。
なお、HALS の小開腹創が 6 cm を超えた場合は開腹移行と扱う(「11.3.4. 腹腔鏡下手術完遂割合」、「11.3.5. 開腹移行割合」参照)。
 - ・ いわゆる「sliding window 法」*2、「moving window 法」*2などによる手術は行わない。
*2:専用器具を用いて小開腹創を牽引・移動させそこから手術操作を行う手術。

6.1.5. 写真撮影

以下のタイミングで術野の写真撮影を行う。撮影部位・方法については 6.5 参照のこと。

- ① 再建前にリンパ節郭清の程度が判るように撮影を行う。
- ② 再建後に吻合部の撮影を行う。
- ③ 閉腹直後に物差しを添えて小開腹創の撮影を行う。
- ④ 術後～検体処理前に切除胃の撮影を行う。

6.1.6. 術中開腹移行規準

- ・ 胃原発巣摘出前の術中診断にて、胃癌取扱い規約第 14 版における T1N0 または T1N(+), T2(MP)N0 (胃癌取扱い規約第 13 版における sStage IA(T1N0)または sStage IB(T1N1, T2[MP]N0)と診断された場合には、そのまま腹腔鏡下胃切除術を続行する。

- 胃原発巣摘出前の術中診断にて胃癌取扱い規約第 14 版における T1 を除く stage II、III (胃癌取扱い規約 13 版における sStage IB(T2[SS]N0)、II、III A、III B)と診断された場合、あるいは T1N(+)(N(+))のリンパ節は胃癌取扱い規約 13 版における 2 群もしくは 3 群リンパ節)と診断された場合には、腹腔鏡下胃切除術を中止し、開腹による胃切除に切り替える。この場合も、プロトコール治療中止とはしない。
なお、胃原発巣摘出前の術中診断は胃癌取扱い規約第 14 版における T1N0 または T1N(+)、sT2N0 (胃癌取扱い規約 13 版における sStage IA(T1N0)、IB(T1N1、T2[MP]N0)であったにもかかわらず、胃原発巣摘出後に胃癌取扱い規約第 14 版における T1 を除く stage II、III (胃癌取扱い規約第 13 版における sStage II、III A、III B)と診断された場合は、開腹手術に移行するかどうかは術者の判断に委ねることとし、腹腔鏡下手術をそのまま継続しても構わない。
- 胃原発巣摘出前の術中診断にて、Stage IV と診断された場合には、腹腔鏡下胃切除術を中止し、プロトコール治療中止とする。胃原発巣や転移巣の切除を行うかどうかは担当医の判断に委ねるが、切除する場合には必ず開腹にて行う。
- 胃原発巣摘出後に胃癌取扱い規約第 14 版における T1 を除く stage II、III (胃癌取扱い規約第 13 版における sStage II、III A、III B)と診断された場合、追加郭清の必要があれば、開腹手術に移行する。リンパ節郭清が終了していて吻合のみであれば開腹手術に移行するかどうかは術者の判断に委ねることとし、腹腔鏡下手術をそのまま継続しても構わない。
- 胃原発巣摘出後、再建前の術中診断にて Stage IV と診断された場合にはプロトコール治療を中止する。転移巣を切除するかどうかは担当医の判断に委ねるが、切除する場合は必ず開腹で行う。転移巣を切除しない場合に開腹手術に移行するかどうかは術者の判断に委ねることとし、腹腔鏡下手術をそのまま継続しても構わない。
- 胃原発巣摘出後、再建後の術中診断にて Stage IV と診断された場合はプロトコール治療中止となるが、転移巣の切除を行わないのであれば、腹腔鏡下手術を継続して手術を終了してもよい。
- 術中合併症(腹腔内出血や臓器損傷)への対処のために 6 cm を超えた皮膚切開が必要となった場合には、腹腔鏡下胃切除術を中止し開腹による手術を行う。この場合でもプロトコール治療中止とはしない。
- 開腹手術に移行した場合でもプロトコール治療中止ではなく、プロトコール治療として、開腹胃全摘術または開腹噴門側胃切除術を行うこと。

6.1.7. プロトコール治療に関する相談

プロトコール治療に関する疑問点がある場合は、「16.5.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 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 2664)

FAX: 03-3543-5056

E-mail: hkatai@ncc.go.jp

6.1.8. 周術期管理

術後の鎮痛剤の使用方法については、術後 4 日目までは特に規定しないが、術後 5 日目以降は定時使用は行わず、臨床的に鎮痛剤の使用が望ましいと判断された場合に限って使用する。感染予防のための抗生剤の使用時期・方法・薬剤、周術期の輸液・栄養管理、創の管理方法、ドレーンの管理方法、術後の食事再開の時期・方法などについては特に規定しない。