

研究課題：胃上部癌手術における脾合併切除の意義に関する研究

課題番号：H19-がん臨床-一般-016

研究代表者：癌研究会有明病院 消化器外科 上部消化管担当部長

佐野 武

### 1. 本年度の研究成果

平成 14 年から登録を開始した本 RCT は、途中 1 年間の中断とプロトコール改訂を経て、平成 21 年 3 月、505 例をもって予定の症例集積を完了した。今年度は、主評価項目である生存解析のための追跡調査を続行するとともに、副次評価項目である手術合併症発生割合、手術時間、出血量の解析を行った。

手術合併症発生割合は脾摘群 30.3%、脾温存群 16.7%と脾摘群で有意に高く ( $p<0.01$ )、出血量も脾摘群が多かったが (477ml vs. 405ml,  $p=0.02$ )、手術時間には差を認めなかった (239 分 vs. 236 分)。以上より、脾摘が手術侵襲を高めることが明確となったため、最終生存解析で脾温存群の非劣性が証明された場合は、脾温存術が標準術式として採用されることになる。

また平成 21 年 12 月 19 日に第 2 回中間解析を行う。あらかじめ中止規定を設けており、これに相当する解析結果が得られた時は研究を中止することになるが、そうでない場合は平成 26 年まで追跡調査を継続することになる。

### 2. 前年までの研究成果

胃上部の進行癌に対する胃全摘術における脾合併切除の臨床的意義を評価する目的で、JCOG 胃がん外科グループによるランダム化比較試験 (RCT) を平成 14 年に開始した。当初、術後補助化療を行わずに経過を観察していたが、平成 18 年 6 月、胃癌補助化学療法の大規模 RCT (ACTS-GC) が中間解析で有効中止となるという想定外の事態が生じたため、7 月 24 日をもって本試験の登録を一旦停止した。すでに予定の中間解析ラインに近い 319 例が登録されていたため、効果安全性評価委員会による第 1 回中間解析 (平成 18 年 12 月 9 日) を待つこととした。その結果、予め定めた試験中止規定に該当する結果は検出されず、試験の継続が決定した。

これを受けて、脾摘群、脾温存群ともに Stage II/III 症例には術後補助化療を加えるというプロトコール改訂を行ない、この機会に適格規準を拡大して以前から懸案となっていた「食道浸潤胃癌」を含めることで参加外科医の合意が得られた。平成 19 年 7 月、改訂プロトコールが JCOG 委員会で承認され、8 月最終週より登録を再開した。再開後は、年間 120 例というペースで順調に登録が進み、平成 21 年 3 月、505 例をもって登録を完了した。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

胃全摘術における脾摘は、欧米では危険な手技として避けるべきとされているが、わが国の専門施設では腫瘍の局所制御の一環として広く行われている。脾摘の意義を

RCTにて明らかにすることにより、今後わが国で増加すると予想される上部進行胃癌に対する標準手術法の確立に大きく貢献できる。

脾摘に関するRCTはチリと韓国で発表されたことがあるが、いずれも小規模なものでinconclusiveであった。現在この問題に取り組んでいる大規模試験は本RCTのみであり、すでに過去最大規模のものとなっている。また、今回のプロトコール改訂により両群に補助化療が加わったが、この改訂前後の成績を比較することにより、脾摘における補助化療の意義も探索可能となる。

また、欧米では古くから、脾摘後に肺炎球菌感染症が増加すると言われており、ワクチン投与や長期抗生剤投与が行われるが、本邦では臨床的にそのような実感がない。本試験では、両群ともに術後長期にわたって感染症の有無をフォローしており、この問題にも明確な答えが出せると期待される。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究の臨床試験は施設の倫理委員会の承認が得られた場合のみ登録可能となる。プロトコールでは、患者の安全性の確保と、十分な説明文書を用いた自由意志による同意の取得を必須と定めている。また個人情報保護と研究の第三者的監視を行う。本研究は日本臨床腫瘍学グループ（JCOG）の機構を用いて施行されるが、JCOGには、プロトコール審査委員会および効果・安全性評価委員会、監査委員会があり、これらのモニター下に試験が遂行される。

#### 5. 発表論文

1. Sano T. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol* 32:363-364, 2002
2. Sano T. Gastric cancer surgery: results of morbidity and mortality of a prospective randomized controlled trial (JCOG 9501) comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 22:2767-73, 2004
3. Sayegh ME, Sano T. TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist? *Gastric Cancer* 7:140-8, 2004
4. Kodera Y, Sano T. Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg* 92:1103-1109, 2005
5. Whiting J, Sano T. Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 9:74-81, 2006
6. Yoshikawa T, Sano T. Analysis of stage migration caused by D2 with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer from the results of a prospective randomized controlled trial. *Brit J Surg* 93:1526-1529, 2006
7. Sasako M, Sano T. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for cardia or subcardia cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:644-651, 2006
8. Sano T., Hollowood A. Early gastric cancer: diagnosis and less invasive treatments. *Scand J Surg* 95:249-255, 2006
9. Sasako M, Sano T. Modern surgery for gastric cancer - Japanese perspective. *Scand J Surg* 95:232-235, 2006

10. Tsujinaka T, Sano T. Influence of overweight on surgical complications for gastric cancer: results from a randomized control trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501). *Ann Surg Oncol* 14:355-361, 2007
11. Sano T. Tailoring treatments for curable gastric cancer. *Br J Surg*. 94:263-264, 2007
12. Sasako Sano T. Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. *Dig Surg* 24:101-107, 2007
13. Kosaka Y, Sano T. Identification of the high-risk group for metastasis of gastric cancer cases by vascular endothelial growth factor receptor-I overexpression in peripheral blood. *British J Cancer* 96:1723-1728, 2007
14. Nomura E, Sano T. Risk factors for para-aortic lymph node metastasis of gastric cancer from a randomized controlled trial of JCOG9501. *Jpn J Clin Oncol* 37:429-433, 2007
15. Sano T. Adjuvant and neoadjuvant therapy of gastric cancer: a comparison of three pivotal studies. *Current Oncol Rep* 10:191-198, 2008
16. Sasako M, Sano T. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359:453-62, 2008
17. Fujita T, Kinoshita T. Clinical and histopathological features of remnant gastric cancers, after gastrectomy for synchronous multiple gastric cancers. *J Surg Oncol*. 2009; 100: 466-471.
18. 日置勝義, 木下平,. 上部胃癌に対する噴門側胃切除の至適適応基準についての検討, 日本消化器外科学会雑.; 2009; 42(8): 1360-1365.
19. 平塚正弘、古河 洋：手術術式の選択決定のKnack & Pitfalls 6. 左上腹部内臓全摘術の適応. 胃外科の要点と盲点. 第2版. 文光堂, 東京, 2009, p122-124

## 6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属施設及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属施設 における 職名
佐野 武	胃全摘術における 脾合併切除の意義	東京大学・ 昭和 55 年卒・医博	癌研究会有明病院 消化器外科	上部消化管 担当部長
大下 裕夫	胃全摘術における 脾合併切除の意義	岐阜大学 昭和 51 年卒・医博	岐阜市民病院 消化器外科	外科部 部長
木下 平	胃全摘術における 脾合併切除の意義	名古屋大学・ 昭和 51 年卒・医博	国立がんセンター 東病院 外科	副院長
齋藤 俊博	胃全摘術における 脾合併切除の意義	弘前大学・ 昭和 52 年卒・医博	独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター 外科	総合外科部長
高金 明典	胃全摘術における	岩手医科大学・	函館五稜郭病院	診療部長 兼

田中 洋一	脾合併切除の意義 胃全摘術における	昭和 62 年卒・医博 京都大学・	消化器外科 埼玉県立がんセンター	外科科長 副病院長
二宮 基樹	脾合併切除の意義 胃全摘術における	昭和 50 年卒 岡山大学・	外科 広島市立広島市民病院	副院長 兼 外科主任部長
平塚正弘	脾合併切除の意義 胃全摘術における	昭和 52 年卒・医博 川崎医科大学・	外科 市立伊丹病院	院長
平林 直樹	脾合併切除の意義 胃全摘術における	昭和 51 年卒・医博 広島大学	外科 広島市立安佐市民病院	主任部長
藤田 淳也	脾合併切除の意義 胃全摘術における	昭和 55 年・医博 大阪大学	消化器外科 市立豊中病院	医長
藤谷 恒明	脾合併切除の意義 胃全摘術における	平成元年・医博 東北大学・	外科 宮城県立がんセンター	医療部長
	脾合併切除の意義	昭和 56 年卒・医博	外科	