

研究課題名：未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性および安全性に関する
多施設共同研究

課題番号：H25-がん臨床-一般-008

研究代表者：静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科部長 小野 裕之

1. 本年度の研究成果

1) 本研究の概要

a) 本研究の目的

本研究では、外科的切除が標準治療である、腫瘍径 2cm 以下かつ潰瘍(-)の未分化型粘膜内癌に対して、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を行い、外科的切除と同等の治療成績が得られる低侵襲治療を開発することを目的とする。その目的を達成するために多施設共同で検証的な第 II 相試験を行う。

b) 本研究の背景

早期胃癌に対する根治的内視鏡切除術は、胃壁切除を行わないため胃機能はほぼ完全に保たれることから、外科切除に比べて患者QOLの点で明らかに優れており、本邦では広く行われている。しかし、内視鏡切除術は局所治療であり、転移のある癌に対しては根治不能であることや、技術的な困難性があることから、現在の胃癌学会の胃癌治療ガイドラインでは、「分化型、潰瘍(-)、2cm以下の粘膜内癌」が内視鏡治療の適応とされている。一方、未分化型癌は、病変の境界が肉眼的に不明瞭であり、従来の内視鏡的胃粘膜切除術(EMR)では切除の確実性が担保されておらず、また潰瘍のあるなしでリンパ節転移の頻度が大きく変わるために「リンパ節転移がないと判断できる条件」も確立しておらず、これまで内視鏡的切除の適応外とされてきた。

しかし、近年、従来の内視鏡的粘膜切除術とは異なり、予め病巣の周囲に全周切開を加えた上で粘膜下層を剥離することで、より確実に病変を切除することを可能としたESDが開発され、内視鏡的切除による病変の完全切除の確実性が飛躍的に向上した。

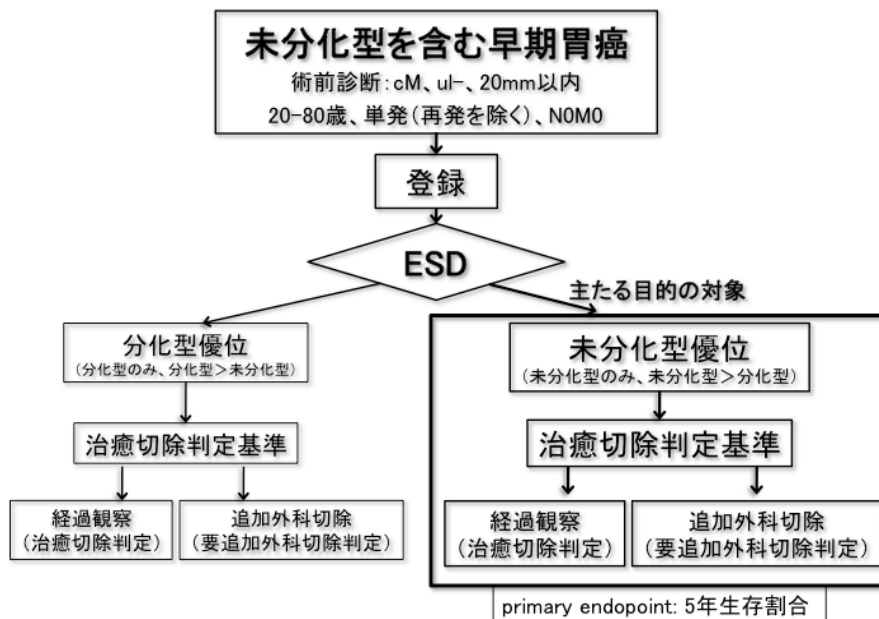
また、国立がんセンター中央病院とがん研有明病院における外科切除例の検討から、未分化型癌であっても、2cm以下かつ潰瘍(-)であれば、リンパ節転移の頻度は0%

(0/310:95%信頼区間0~0.9%)であることが報告され、この95%信頼区間上限0.9%は通常的外科切除における手術関連死亡とほぼ同等であることから、内視鏡的切除を外科切除に替わる新しい標準治療の候補として臨床試験を行うことが妥当であると考えられるに至った。

以上より、未分化型癌であっても、2cm以下かつ潰瘍(-)であればリンパ節転移の危険性は低く、ESDにより確実に病変を一括切除し、完全切除の有無を病理学的に確認することによって、内視鏡的な治癒切除が可能であると考えた。本研究の結果、予想通りにESD後の再発がほとんどなければ、将来的には未分化型癌にもESDの適応を拡大することが可能となり、それによって胃を温存する治療が可能となり、胃切除によって起こりうるダンピング症候群、貧血、通過障害などの術後合併症を防止でき、胃がんに対する新たな低侵襲治療が確立する。

c) 本研究のデザインシエーマ

研究デザインのシェーマを下に提示する。



2) 本年度の研究成果

a) 症例集積

予定集積ペースを上回る早さで症例の集積は進み、2013年5月17日の時点で346名の登録をもって登録終了となった。

試験参加施設は、全国54施設にのぼっている。岩手県立中央病院、岩手医科大学病院、宮城県立がんセンター、仙台医療センター、山形県立中央病院、茨城県立中央病院、栃木県立がんセンター、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、国保旭中央病院、千葉県がんセンター、昭和大学病院、がん研有明病院、虎の門病院、NTT東日本関東病院、神奈川県立がんセンター、横浜市立市民病院、北里大学病院、横浜市大附属市民総合医療センター、新潟県立がんセンター、富山県立中央病院、石川県立中央病院、佐久総合病院、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、愛知県がんセンター愛知病院、京都大学病院、大阪府立成人病センター、大阪市立総合医療センター、大阪医科大学病院、神戸大学病院、兵庫医大病院、兵庫県立がんセンター、佐野病院、広島市民病院、安佐市民病院、四国がんセンター、高知医療センター、恵佑会札幌病院、都立墨東病院、新潟県立がんセンター、燕労災病院、岐阜市民病院、静岡県立総合病院、京都医療センター、京都第二赤十字病院、大阪大学病院、近畿大学病院、大阪医療センター、市立堺病院、市立伊丹病院、天理よろづ相談所病院、和歌山県立医大病院、大分大学病院。

b) 病理中央診断

30例集積ごとに、コンサルトを委嘱した消化管病理の専門家三名によりすべての症例のレビューを行い、quality controlするプロトコルであり、本年度は2013年4月28日、6月29日、9月28日および11月16日に施行した。計10回の病理診断を行った。

2. 前年度までの研究成果

2010年12月24日にJCOGプロトコル審査委員会承認を得、2011年2月1日より

登録開始となった。さらに各参加施設の審査委員会での承認を得しだい、随時試験登録を開始した。平成 23、24 年度は、症例登録を継続するとともに内視鏡治療の適応拡大に伴う諸問題の整理を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究により、これまで外科切除が選択されていた、2cm以下、潰瘍(-)の未分化型粘膜内癌に対するESDが、外科切除と同等の治療成績であることを証明できれば、低侵襲かつ術後の後遺症のほとんどない、患者QOLが高い新たな標準治療が創出されることから、臨床的意義は極めて大きい。

また、わが国では内視鏡診断・治療は技術論、経験論に偏る嫌いがあり、多施設の共同研究もまだ数少ない。本研究において内視鏡切除に関して、内視鏡診断・治療の安全性と有効性を科学的に評価することは、わが国の内視鏡医療を科学として発展させ、また、同時に多施設で技術の標準化、quality controlを行いながら、臨床試験を進めることで、医療の均てん化の一助となると思われる。さらに、医療経済学的観点から見ても、ESDのコストは胃切除術の4分の1~6分の1であり、ESDの方がコストの点でも優れており、対象の標準治療がESDに変更された場合の医療コスト低減が見込まれる。

4. 倫理面への配慮

本研究に関わるすべての研究者は、ヘルシンキ宣言に従って本研究を実施し、参加患者の人権保護に努める。以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、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。

がん臨床試験のための公的研究費によりサポートされた研究班の集合体である JCOG (Japan Clinical Oncology Group) により、研究の第三者的監視を受け、科学性と倫理性の確保に努める。

5. 発表論文

- 1) Takizawa K, Ono H, Kakushima N, et al. : A phase II clinical trial of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of undifferentiated type : Japan Clinical Oncology Group study JCOG1009/1010. Gastric Cancer, 16(4):87-91, 2012
- 2) Ono H., Seewald S., Soehendra N. : Endoscopic Resection, Ablation, and Dissection Gastroenterological Endoscopy, second edition. Thieme, Stuttgart-New York, 2010
- 3) Oda I, Abe S, Kusano C, Suzuki H, et al. Correlation between endoscopic macroscopic type and invasion depth for early esophagogastric junction adenocarcinomas. Gastric Cancer. 2011 Mar;14(1):22-7. 2011

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	④所属研究機関における職名
小野裕之	未分化型早期胃癌に対する内視鏡切除の有効性および安全性に関する多施設共同研究	静岡県立静岡がんセンター内視鏡科・消化器腫瘍学, 消化器内視鏡学	部長
武藤 学	以下同上	京都大学医学研究科内科学消化器内科学講座・消化器病・消化器腫瘍学、内視鏡治療	准教授
鈴木晴久		国立がん研究センター中央病院内視鏡部	医員
矢野友規		国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科	医員
飯石浩康		大阪府立成人病センター診療局・消化管癌(消化器内科)	診療局長
田邊 聡		北里大学医学部消化器内科学・消化器病学	准教授
土山 寿志		石川県立中央病院消化器内科・消化管癌の内視鏡診断と治療	診療部長
堀伸一郎		四国がんセンター内視鏡科・消化器腫瘍・消化器内視鏡学	医長
粉川敦史		横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター内視鏡部・消化器腫瘍・消化器内視鏡学	准教授
山本頼正		神奈川県立がんセンター消化器内科・	医長