臨床研究セミナー記録

日本臨床外科学会・日本外科学会共催（第80回日本臨床外科学会総会開催時）

第21回臨床研究セミナー

第3部 外科臨床研究の実践

1. 進行胃癌に対する網嚢切除の意義の検証（JCOG1001）

1) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学, 2) 九州大学大学院消化器・総合外科

黒川 幸典¹⁾, 森 正樹¹⁾²⁾, 土岐祐一郎¹⁾

(2018年11月24日受付)

キーワード 網嚢切除, 胃癌, エビデンス, JCOG

I. はじめに

進行胃癌に対する網嚢切除は、網嚢腔表面を覆う大網と横行結腸間膜前葉および脾被膜を広範囲に切除することにより腹膜再発の予防を狙った、わが国伝統の手術術式である。1990年代までは日本全国で広く行われていたが、これまでその意義に関するエビデンスは存在せず、逆に手術時間の延長や出血、脾液瘻などの合併症のリスクを増加させることから、2000年頃からは徐々に網嚢切除を併施せずに胃切除を行う施設が増えてきた。本稿では、網嚢切除の意義を調べたランダム化第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験の結果を紹介する。

II. ランダム化第Ⅱ相試験

大阪大学およびその関連10施設において、当時の標準治療である網嚢切除を併施する胃切除に対して、網嚢切除を併施しない胃切除が全生存期間(OS)で劣っていないことを調べるランダム化第Ⅱ相試験を2002年7月より実施した。対象は、深達度がcT2(MP)からcT4a(SE)までの切除可能胃癌であり、肉眼型が4型の症例や81歳以上の症例は不適格とした。術式、肉眼的深達度、性別を割付調整因子として、網嚢切除群と網嚢非切除群にランダム割付し、いずれの群も術後補助化学

療法は行わないこととした。Primary endpointはOS。網嚢切除群の予想5年OSを75%、非劣性の許容域を10%、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.2$ と設定して、464例の登録を予定した。

2007年1月までに210例の患者が登録され、網嚢切除群に104例、網嚢非切除群に106例が割付された。2007年1月にACTS-GC試験における術後S-1投与の有用性が報告されたため、術後補助療法を行わない規定としている本試験は登録中止することとなった。術中出血量の中央値は網嚢切除群の方が125mL多かったが($P=0.047$)、術後合併症の発生割合に関しては、脾液瘻を含め両群間で明らかな差を認めなかった¹⁾。観察期間中央値46カ月の時点において、網嚢切除群の3年OSが85.6%であったのに対し、網嚢非切除群は79.6%と不良の傾向を示しており、非劣性は証明されなかった(片側 $P=0.44$)²⁾。また、この結果は観察期間中央値80カ月の時点における最終解析でも同様であり、網嚢切除群の5年OSが77.5%であったのに対し、網嚢非切除群は71.3%と不良であり、その非劣性は証明されなかった(片側 $P=0.99$)³⁾。

III. 第Ⅲ相試験

前項で紹介したランダム化第Ⅱ相試験は比較的小規模なものであったため、たとえ網嚢切除の優

BURSECTOMY FOR RESECTABLE GASTRIC CANCER (JCOG1001)

Yukinori Kurokawa¹, Masaki Mori^{1,2} and Yuichiro Doki¹

Department of Gastroenterological Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan¹, Department of Surgery and Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka, Japan²

越性をみた場合でも検出力不足が明らかであるため、JCOGにおいて大規模な第Ⅲ相試験 (JCOG1001) を実施することとなった。対象は、より網嚢切除の有効性が高いと考えられる深達度 cT3 (SS) または cT4a (SE) の切除可能胃癌に絞る、肉眼型が 4 型の症例や 8cm 以上の 3 型の症例、bulky なリンパ節転移を有する症例、81 歳以上の症例は不適格とした。術式、肉眼的深達度、施設を割付調整因子として、網嚢切除群と網嚢非切除群にランダム割付し、pStage II - III (T1N2-3 は除く) であった場合には S-1 による術後補助化学療法を 1 年間行う規定とした。Primary endpoint は OS、網嚢非切除群の予想 5 年 OS を 75%、網嚢切除群の期待上乗せ幅を 5%、 $\alpha = 0.05$ (片側)、 $\beta = 0.2$ と設定して、1,200 例の登録を予定した。

2010 年 6 月から 2015 年 3 月までに 57 施設から 1,204 例の患者が登録され、両群ともに 602 例ずつ割付された⁴⁾。手術時間の中央値は網嚢切除群の方が 32 分長く ($P < 0.0001$)、術中出血量の中央値も網嚢切除群の方が 100mL 多かった ($P < 0.0001$)。さらに、Grade 3 以上 (CTCAE ver4.0) の脾液瘻発生割合も、網嚢非切除群が 2.5% だったのに対し、網嚢切除群は 4.8% と有意に高率であった ($P = 0.032$)。しかし、2016 年 9 月の第 2 回中間解析時において、網嚢非切除群の 3 年 OS が 86.0% であったのに対し、網嚢切除群の 3 年 OS が 83.3% で $HR = 1.075$ とむしろ不良の傾向を示していたため、JCOG 効果安全性評価委員会から無効中止が勧告された。その後サブグループ解析の結果が示されたが、先行のランダム化第Ⅱ相試験で網嚢切除の有効性が高いと考えられた cT4a (SE) や幽門側胃切除のサブグループにおいても網嚢切除が有効となる傾向は示されておらず、再発形式においても網嚢切除によって腹膜再発が減るといった傾向は全く示されなかった。

IV. おわりに

先行のランダム化第Ⅱ相試験の結果が、第Ⅲ相試験で再現できなかった理由としては、S-1 による術後補助化学療法の影響がもっとも大きいと考えられる。ACTS-GC の結果によると、術後 S-1 の 5 年 OS の上乗せ効果は 10% 以上と報告されており、網嚢切除の併施による上乗せ効果を明らかに凌駕している⁵⁾。もう一つの理由は、第Ⅲ相試験で網嚢切除群の脾液瘻発生割合が有意に高かったことにあると考えられる。術後に感染性の合併

症を生じると術後再発のリスクが増加することはよく知られており、これらが網嚢切除の併施による上乗せ効果を打ち消した可能性が考えられる⁶⁾。

いずれにしろ、地域レベルで実施したランダム化第Ⅱ相試験の結果を元に、全国レベルでの第Ⅲ相試験を実施し、その結果標準手術の確立につながり、ガイドラインにも反映された⁷⁾。これらの一連のプロセスは、手術手技のエビデンスを創出していく上でのモデルケースになり得ると考えられる。

文 献

- 1) Imamura H, Kurokawa Y, Kawada J, et al.: Influence of bursectomy on operative morbidity and mortality after radical gastrectomy for gastric cancer: results of a randomized controlled trial. *World J Surg*, 35: 625-630, 2011.
- 2) Fujita J, Kurokawa Y, Sugimoto T, et al.: Survival benefit of bursectomy in patients with resectable gastric cancer: interim analysis results of a randomized controlled trial. *Gastric Cancer*, 15: 42-48, 2012.
- 3) Hirao M, Kurokawa Y, Fujita J, et al.: Long-term outcomes after prophylactic bursectomy in patients with resectable gastric cancer: Final analysis of a multicenter randomized controlled trial. *Surgery*, 157: 1099-1105, 2015.
- 4) Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al.: Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 3: 460-468, 2018.
- 5) Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al.: Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*, 29: 4387-4393, 2011.
- 6) Saito T, Kurokawa Y, Miyazaki Y, et al.: Which is a more reliable indicator of survival after gastric cancer surgery: Postoperative complication occurrence or C-reactive protein elevation? *J Surg Oncol*, 112: 894-899, 2015.
- 7) 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン医師用第 5 版. 金原出版, 東京, 2018.

利益相反: なし