

総括報告書

JCOG9501:「大動脈周囲リンパ節郭清の臨床的意義に関する研究」

[作成年月日 2017/12/14]

研究事務局: 笹子 三津留(兵庫医科大学 上部消化管外科)

研究代表者: 笹子 三津留(兵庫医科大学 上部消化管外科)

グループ代表者: 寺島 雅典(静岡県立静岡がんセンター 胃外科)

0. 試験概要

- 試験の目的: 大動脈周囲リンパ節に高頻度に転移しうると推測される漿膜下浸潤(SS)または漿膜浸潤胃癌(SE-SI)を対象として、標準手術である2群リンパ節郭清(D2 郭清)に対し、2群リンパ節郭清に大動脈周囲リンパ節郭清(PAND)を加えた拡大郭清術(D2+大動脈周囲リンパ節郭清)の優越性を検証する。
- 対象: 組織学的な胃腺癌であり、開腹所見にて深達度 SS-SI かつ術中洗浄細胞診陰性で根治 A もしくは B の切除が可能と判定された例。年齢 75 歳以下。
- 治療の概要: 術中登録、術中割付で、D2 郭清もしくは、D2+大動脈周囲リンパ節郭清を行う。
- primary endpoint: 全生存期間
- secondary endpoints: 無再発生存期間、術後合併症、手術関連死亡、術後入院期間
- 予定登録数: 520 例、登録期間: 5.5 年間、追跡期間: 登録終了より 5 年

1. 背景

胃がんの治療においては、肉眼的に完全な腫瘍の切除を行う以外には治癒を可能にする方法はない。本邦では、転移する可能性が高い 1 群および 2 群リンパ節を外科的に切除する D2 郭清が安全に行われてきた。さらに、2 群リンパ節を超えた大動脈周囲リンパ節の郭清(PAND)も行われるようになってきている。同部への転移頻度は 20-35%、有転移例の 5 年生存割合は 15-35%と報告されている。大動脈周囲リンパ節郭清を追加することで、手術関連死亡が増加するとの報告はないが、手術時間・出血量・血圧低下期間・入院期間などが有意に延長することが報告されている。一方、これらのリスクを上回る生存割合の向上が得られるか否かは明らかではない。

そこで、明らかな大動脈周囲リンパ節転移を認めないが高頻度に顕微鏡的な転移を来すと推測される漿膜下浸潤(SS)または漿膜浸潤胃癌(SE-SI)を対象として、標準手術である 2 群リンパ節郭清に対し、2 群リンパ節郭清に大動脈周囲リンパ節郭清を加えた拡大郭清術(D2+大動脈周囲リンパ節郭清)により、リスクを上回る生存の改善が得られるか、ランダム化比較第 III 相試験にて検証することとした。

2. 試験経過

1995/6/15 より登録が開始された。

プロトコル改訂は計 3 回行われ、その内容は以下のとおりである。

第 1 回(1999/1/18 承認): 進捗不良のため、登録期間の延長をおこなった

第 2 回(2000/7/24 承認): 本試験は追試が極めて困難なこと、検出力を高めることに臨床的意義が充分認められることを理由に、生存割合改善効果 12%を 8%に引き下げ、予定登録数を 412 例から 520 例に増やし、登録期間の延長をおこなった。

第 3 回(2001/11/27 承認): プロトコルでの記載が、モニタリングと中間解析とが明確に区別されていない。そこで、「全登録例が治療を終了した時点以降のできるだけ早い時期に、中間解析を行

う」との記載を整備し明確化した。

3. 登録状況

登録ペースは、当初予測したペースと比べて、やや不良であったため、1999/1/18 に登録期間の延長をおこなった。以降、予定を上回るペースで登録が進んだ。2000/7/24 に予定登録数を増やしたが、以降の登録ペースも順調であった。2001/4/6 までに両群で 523 例(D2 群:263 例、D2+PAND 群:260 例)を登録して終了した。

施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター中央病院から 107 例と約 1/5 を占めた。第 2 位の施設は新潟県立がんセンターで 51 例、以下、四国がんセンター48 例、大阪府立成人病センター(現在は大阪国際がんセンター)40 例、国立大阪病院(現在は国立病院機構大阪医療センター)31 例、国立がん研究センター東病院 30 例と続いた。参加した全 24 施設から 1 例以上の登録があったが、9 施設では 10 例未満の登録であった。

誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

4. 背景因子

臨床診断 SS/SE-SI の割合は、D2 群で 37.6%/62.4%、D2+PAND 群で 37.7%/62.3%とほぼ想定どおりであったが、病理診断では M-SM が D2 群 3.4%/D2+PAND 群 5.4%、MP が D2 群 17.5%/D2+PAND 群 14.2%と想定以上に早期の患者が含まれていた。また、D2+PAND 群における大動脈周囲リンパ節転移頻度は、260 例中 22 例(8.5%)と、当初想定した 20-35%よりも少なかった。

胃全摘術が施行されていたのは D2 群で 102 例、D2+PAND 群で 97 例であったが、脾摘が施行されていたのは D2 群 98 例、D2+PAND 群 93 例と、ほとんどの患者で脾摘が行われていた。一方、11 番リンパ節郭清のために「膵尾部切除」を受けていたのは、D2 群 263 例中 9 例、D2+PAND 群 260 例中 12 例のみであり、両群ともにほとんどの患者が「膵温存術式」を受けていた。安全性に係る「脾摘」や「膵尾部切除」が施行された割合は、ほぼ、当初の想定どおりであった。

5. 治療経過

D2 群に割り付けられた 263 例中、全例がプロトコル治療である D2 胃切除術を受けた。D2+PAND 群に割り付けられた 260 例中、1 例は、病理診断で悪性リンパ腫であったことが判明し、登録後不適格となった。有害事象によるプロトコル治療中止はなかった。

本試験では、術中に適格性を最終確認し、術中登録することとなっていた。開腹してはじめて診断される腹膜転移や切除不能な他臓器浸潤症例が除外されていたこと、手技に十分に習熟した外科医のみが参加したことで、極めて良好な治療完遂割合が得られたものと推測される。

6. プロトコル遵守

D2 群で規定どおりの手術を実施していたのは 263 例中 254 例(96.6%)、D2+PAND 群で規定どおりの手術を実施していたのは 260 例中 256 例(98.8%)であった。不遵守はいずれもリンパ節郭清に関する不遵守であり、プロトコル違反(D2 群 9 例/D2+PAND 群 3 例)とした。

D2 群では 2 例に規定された範囲を超える郭清が行われた。1 例は大動脈周囲リンパ節転移の有無を術中迅速病理診断で確認され、もう 1 例は D2 群であったにもかかわらず大動脈周囲リンパ節郭清が施行された。癌研究会病院では、日常診療の方針が本試験と異なりプロトコル遵守が困難であることが試験開始後に判明したため、9 例登録後に本試験から辞退している。

また、郭清が不十分であったのは D2 群で 7 例、D2+PAND 群で 3 例認められた。プロトコルでは、腫瘍が胃前庭部に存在していた場合、D2 郭清ではなく D3 郭清を標準手術とすると規定されていたが、熟知していない参加施設が規定された郭清を行っていなかったことが判明した。1999/12/11 班会議にて、プロトコルで規定された郭清範囲を徹底することが再確認されている。

D2 群で、大動脈周囲リンパ節の一部または全部を郭清した 2 例(0.8%)は、D2+PAND 群のプロトコール治療を実施していたこととなり、エンドポイントの群間差が縮小する方向に影響していた可能性が考えられる。また、規定どおりの郭清をしなかった D2 群の 7 例(2.7%)と D2+PAND 群の 3 例(1.1%)によって、D2 群および D2+PAND 群において、安全性のエンドポイントはより安全な方向に、有効性のエンドポイントはより不良な方向に影響した可能性が考えられる。しかしながら、プロトコール違反の割合はわずかであり、結果には、ほとんど影響しなかったと考えられる。

7. 安全性

術後入院日数が 60 日以上となった症例は、D2 群 11 例、D2+PAND 群 18 例であった。在院死は 3 例(D2 群 2 例、D2+PAND 群 1 例)。D2 群の 1 例と D2+PAND 群の 1 例は、手術後に急速に癌が進行し、肺癌性リンパ管症/胸腹水により、それぞれ原病死となった。D2 群の 1 例は、手術後に MRSA 肺炎から播種性血管内凝固症候群、腎不全、多臓器不全となり死亡されている。この患者はプロトコール治療との因果関係 Probable と判定されている。在院死を除く手術後 30 日以内の死亡は 1 例(D2+PAND 群 1 例)。手術後 17 日目に退院し、その 4 日後、吻合部潰瘍より出血、大量吐血し死亡されている。この患者は、プロトコール治療との因果関係 Possible と判定されている。いずれも、異なる施設からの報告であり、施設間/群間での特定の偏りはない。以上、手術死亡は、D2 群で 2 例(0.8%)、D2+PAND 群で 2 例(0.8%)に認められた。計画当初想定していた死亡割合は、標準手術群で 1-2%程度、拡大手術群で 5%未満であり、両群ともに下回っていたことから、両術式ともに、安全であることが確認された。

その他の重篤な有害事象として、D2+PAND 群の 1 例で「術中心停止」が認められている。この患者は、迷走神経反射によるものと考えられる術中心停止を来たしたため手術が中断となり、後日、改めて規定された手術を施行されている。プロトコール治療との因果関係 Probable と判定されている。

その他の安全性の Secondary endpoints は、手術時間、出血量、輸血量、術後合併症、再手術の有無、術後在院日数である。手術時間中央値(Range)は、D2 群 237 分(127-625 分)、D2+PAND 群 300 分(152-600 分)と D2+PAND 群で有意に長かった。出血量中央値(Range)は、D2 群 430 mL(32-1,810 mL)、D2+PAND 群 660 mL(60-2,885 mL)と D2+PAND 群で有意に多量であり、輸血した患者も D2 群 37 例(14.1%)、D2+PAND 群 78 例(30%)と D2+PAND 群で有意に高頻度であった。術後合併症発症割合は、D2 群 20.9%、D2+PAND 群 28.1%と D2+PAND 群でやや高い傾向にあったが、主要な合併症である縫合不全、膵液瘻、腹腔内膿瘍の発生頻度にほとんど差はなく、再手術割合にもほとんど差を認めなかった。

以上、D2+大動脈周囲リンパ節郭清術は、D2 郭清術に比し、手術時間が長く出血量が多いものの、術後合併症や手術死亡には差はなく、安全な術式であった。当初の想定とは異なり、D2 郭清手術に大動脈周囲リンパ節郭清を加えることで、術後合併症や手術死亡が増加することはなかった。

8. 有効性

本試験における Primary endpoint は、全生存期間である。5 年生存割合は、D2 群 69.2%(95%CI: 63.2-74.4%)、D2+PAND 群 70.3%(95%CI: 64.3-75.4%)であった。両群の生存曲線はほぼ重なっており、層別ログランク検定で、両群間に有意差を認めなかった(片側 p 値 0.57、ハザード比 1.03 95%CI: 0.77-1.37)。また、5 年無再発生存割合は、D2 群 62.6%(95%CI: 56.4-68.2%)、D2+PAND 群 61.7%(95%CI: 55.4-67.3%)であった。当初の想定とは異なり、D2 郭清に大動脈周囲リンパ節郭清を加えることで、生存割合が改善されることはなかった。また、全生存割合が想定を上回った理由として、「4. 背景因子」で記載したように、臨床診断での過大評価により早期の患者が想定以上に含まれていたためと推測される。

サブグループで治療効果に差異があったか否か、年齢、性別、BMI、腫瘍占居部位、腫瘍径、組織型、肉眼型、臨床での深達度、臨床でのリンパ節転移、病理での深達度、病理でのリンパ節転移に

ついて、探索的な解析を行った。病理でのリンパ節転移陰性となった174例での5年生存割合は、D2群で78.4%(95%CI:67.6-86.0%)であったのに対し、D2+PAND群では96.8%(95%CI:90.5-99.0%)であった。一方、病理でのリンパ節転移陽性となった348例での5年生存割合は、D2群で65.2%(95%CI:57.9-71.6%)であったのに対し、D2+PAND群では54.9%(95%CI:46.9-62.1%)であった。ハザード比は、リンパ節転移陰性例で0.37(95%CI:0.17-0.80, p=0.004)、リンパ節転移陽性例で1.38(95%CI:1.01-1.88, p=0.04)であった。病理での深達度においても同様であり、M/SM-MPではD2+大動脈周囲リンパ節郭清で、SS-SIではD2郭清で、それぞれ予後良好となっていた。しかしながら、あくまでも探索的な解析であり、検定の多重性は考慮されていない。

9. 考察

<有効性>

本試験の仮説は、「D2郭清によって得られる5年生存割合50%に対して、D2+大動脈周囲リンパ節郭清により8%以上(ハザード比0.72)の生存上乗せ効果が得られる」であり、この仮説が検証された場合、試験治療であるD2+大動脈周囲リンパ節郭清がD2郭清に優る新たな標準治療と判断することと規定していた。最終解析における5年生存割合はD2群69.2%(95%CI:63.2-74.4%)、D2+PAND群70.3%(95%CI:64.3-75.4%)であり、両群の生存曲線はほぼ重なっていた。層別ログランク検定で、両群間に有意差を認めなかった(片側p値0.57、ハザード比1.03)。これらの結果より、術前診断で大動脈周囲リンパ節転移を認めない漿膜下浸潤(SS)または漿膜浸潤胃癌(SE-SI)に対するD2+大動脈周囲リンパ節郭清による生存改善効果は否定され、D2郭清が標準治療であると結論づけられた。

本試験は、20-35%の大動脈周囲リンパ節転移を来すと推測される漿膜下浸潤(SS)または漿膜浸潤胃癌(SE-SI)を対象としていた。また、大動脈周囲リンパ節郭清によって、大動脈周囲リンパ節転移陽性例の35%で5年生存割合が得られると報告されていた。これをもとに、当初、大動脈周囲リンパ節郭清により治癒する患者の割合を12%($0.35 \times 0.35 = 0.1225$)と計算し、その後のプロトコル改訂で8%に引き下げている。この改訂により、転移割合が23%程度($0.08 / 0.35 = 0.2285$)と下回っていたとしても、生存改善効果が得られることとなっていた。しかしながら、本試験では、D2+PAND群における大動脈周囲リンパ節転移頻度は、260例中22例(8.5%)と、当初の想定より大幅に低かった。この理由として、「過去の報告では4型胃癌や術中洗浄細胞診陽性症例が含まれたコホートにおける転移割合であったが本試験ではこれらの症例を除外していたこと」、「過去の報告ではSS-SIの全例に大動脈周囲リンパ節郭清を施行していたわけではなく症例を選別していた可能性があること」、「病理所見でのSS-SI症例の割合はD2群79.1%/D2+PAND群80.4%と約8割程度に留まったこと」などが推測される。また、大動脈周囲リンパ節転移例における5年生存割合は、18.2%に過ぎず、想定した35%を大きく下回っていた。すなわち、生存改善効果は、1.5% (0.085×0.182)とさらに少なかったため、有意な結果が得られなかったと解釈することもできる。

では、対象を、大動脈周囲リンパ節転移陽性頻度の高いコホートに限定できたとしたら、D2+PANDによる生存改善効果は得られたのか？大動脈周囲リンパ節への転移を予測する最も信頼性の高い指標は、7番リンパ節(左胃動脈リンパ節)への転移であることが報告されている。本研究では、76例に7番リンパ節転移を認めている。しかしながら、この76例における5年生存割合は、D2群44.2%(95%CI:29.2-58.2%)に対しD2+PAND群36.4%(95%CI:20.6-52.3%)とD2+PAND群で下回っており、ハザード比は1.09(95%CI:0.62-1.93)、p値0.62であった。この結果は、「顕微鏡レベルでの大動脈周囲リンパ節転移は、郭清しないことで予後が良くなる、もしくは郭清することで予後が悪化する」、ことを示唆している。すなわち、もしも、対象が大動脈周囲リンパ節転移陽性頻度の高いコホートであったとしても、D2+大動脈周囲リンパ節郭清で期待した生存改善効果が得られたとは言いがたい。

また、探索的な解析では、病理学的リンパ節転移陰性例やM/SM-MP例において、すなわち、「進行した症例」ではなく「より早期の症例」において、D2+大動脈周囲リンパ節郭清の生存改善効果が得られている。しかしながら、これらの「より早期の症例」で、病理学的な大動脈周囲リンパ節転移を来

す可能性はほとんどなく、大動脈周囲リンパ節郭清が生存を改善する理論的根拠はない。この結果は、あくまでも探索的な解析により得られたものであり、検定の多重性に伴う α エラーの可能性によるものと解釈できる。また、病理結果は、切除後に得られる情報であり、術前や術中に正確な病理診断を得ることはできない。したがって、この探索的な解析結果によって、日常診療が変わる可能性はない。ただし、95例のD2+PANDの治療成績は早期胃癌以上に良好な成績であり、偶然として片づけるにはあまりにも多い95例という症例における結果であることは注目すべきところである。単なる偶然として片づけるにはあまりにも良好な結果であり、がん細胞が転移能を獲得するプロセスにおいて、大動脈周囲リンパ節が重要な役割を果たしている可能性を疑う余地はある。今後の基礎的な研究に期待するところである。

<安全性>

胃癌に対する胃切除術の死亡割合は、欧米で5~16%と高頻度であったのに対し、本邦では2%以下と報告されてきた。本試験は、D2郭清とD2+大動脈周囲リンパ節郭清を比較したPhase III試験であるが、バイアスの入らない前向き研究において、両群ともに手術死亡割合は0.8%と、胃切除術の安全性を証明した。一方、オランダや英国で行われたD1郭清とD2郭清を比較するPhase III試験でのD2郭清による手術死亡割合はそれぞれ10%/13%と高頻度であった。高頻度となった最大の理由として、D2郭清のラーニングカーブが挙げられる。本試験を計画した研究代表者は、オランダの試験に参加し、D2郭清を指導していたが、D2郭清の経験がない外科医が多数、参加していたことが明らかとなっている。また、D2郭清の経験がほとんどない小規模病院では、「安全で効率的な手術を行い術後合併症を管理する」ための経験と知識が欠如していたことも明らかとなっている。一方、台湾の単施設で行われたD1郭清とD2/D3郭清を比較したPhase III試験では、80例以上のD2郭清を経験した外科医のみが手術を担当していたが、両群ともに手術死亡が見られていない。本試験では、プロトコルでは具体的に術者を規定していなかったが、結果的には、「D2郭清を100例以上経験した外科医がいる」、もしくは「年間80例以上の胃切除術を施行している」、本邦の選りすぐりの24施設だけが参加していた。年2回の班会議では、参加施設から最低3例のD2郭清およびD2+大動脈周囲リンパ節郭清施行のビデオレビューを行い、品質管理と品質保証を行っていた。両群の手術死亡割合が1%以下という結果が得られたのは、これらの要因が大きいものと推測される。

胃全摘術時の10番リンパ節郭清の完全郭清を目的として「脾臓摘出(脾摘)」が行われる。また、11番リンパ節郭清の方法には、「膵尾部切除術式」と「膵温存術式」とがある。オランダのPhase III試験ではD2群で胃全摘を受けたほとんどの患者で「脾摘」「膵尾部切除」が施行されていた。膵臓関連の術後合併症として、膵液瘻+腹腔内膿瘍の発生頻度は20%であり、10%という高率な手術死亡割合の原因ともなっていた。オランダと英国のPhase III試験において、「脾摘」「膵尾部切除」は、D2郭清における術後合併症/手術死亡の最大の危険因子となっていたことが報告されている。以降、欧米でD2郭清が行われる場合には、「脾温存」「膵温存」が推奨されてきた。本邦においては、その後に行われた「脾摘」vs.「脾温存」のPhase III試験「JCOG0110」の結果が出るまで、「脾摘」が標準手術であった。本試験においても、ほとんどの胃全摘症例において「脾摘」が行われていた。本試験においても、「脾摘」は術後合併症の危険因子であることが明らかとなっている。一方、11番リンパ節郭清の術式として、1990年代前半までは「膵尾部切除術式」が主流であったが、1990年代後半からより安全な「膵温存術式」が急速に普及していた。本試験においても、両群ともにほとんどの患者が「膵温存術式」を受けていた。本試験における、膵液瘻+腹腔内膿瘍の発生頻度はD2群で10.6%とオランダの試験の約半分であり、手術死亡の原因にもなっていない。本試験とオランダの試験との術式上の最大の相違点は、「膵尾部切除」の有無であり、これが、膵臓関連合併症の多寡の原因の一つとなっていたと考えられる。しかしながら、本試験では膵臓関連合併症が手術死亡に繋がっていない。本試験では、「D2郭清術の豊富な経験に基づく術後管理の知識と経験」が貢献していたものと考えられる。

10. 結論と今後の方針

術前診断で大動脈周囲リンパ節転移を認めない漿膜下浸潤(SS)または漿膜浸潤胃癌(SE-SI)に対する D2+大動脈周囲リンパ節郭清術による生存改善効果は否定され、D2 郭清術が標準治療であると結論づけられた。

本試験の主要な結果は、Journal of Clinical Oncology 22 (14): 2767-2773, 2004 および The New England Journal of Medicine 359 (5): 453-462, 2008 に掲載された。

本試験結果をもとに、胃全摘を要する上部の進行胃癌に対して、標準術式である「脾摘 D2」に対し、「脾温存 D2」の非劣性を検証する JCOG0110「上部進行胃癌に対する胃全摘術における脾合併切除の意義に関するランダム化比較試験」が開始された。

11. その他の考察

本試験では、「術式の可及的標準化を図る目的で、ビデオによる手技の比較検討、手術の助手をし合う、見学し合うなどの交流を定期的に行う」との記載が、プロトコールに既述されていた。本試験結果の公表時、「手技の品質管理と品質保証」について、方法のなかで記載できたことは、本試験の価値を高める結果に繋がった。手術手技の臨床試験における「手技の品質管理と品質保証」の重要性は、その後の JCOG 試験のプロトコールのなかで活かされている。

胃癌では、臨床診断と病理診断との間に乖離があるため、想定以上に「より早期の症例が入る」ことも確認できた。臨床診断に基づいて治療を決定する臨床試験では、これを勘案したうえで、試験計画を立てる必要があることも分かった。この知見は、JCOG 胃がんグループで行われる臨床試験で活かされている。

以上