

「早期胃癌に対する非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術+センチネルリンパ節ナビゲーション手術の有用性と安全性に関する探索的臨床研究」に対するご協力をお願い

研究責任者 矢作 直久

慶應義塾大学医学部腫瘍センター低侵襲療法研究開発部門

はじめに

当院の医師である我々は、最新の医療を患者様に提供するとともに、今後のさらなる医療の発展のため、より良い診断法、治療方法の開発を行っています。これらの診断方法、治療方法が患者様にとって本当に有用であるかを判断するために、実際の臨床の場でそれらの方法によって診断・治療を行って、安全性・有用性など様々な角度から科学的に検討・評価することが必要であり、このような研究的な診断・治療を臨床研究といたします。

臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者様のご協力により成し遂げることができるものです。この研究については本学の倫理委員会の審議にもとづく医学部長の許可を得ています。研究に参加されるかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。また、一度同意されても、いつでも撤回することができます。

この文書は、早期胃癌に対する手術法として考案された「非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery: NEWS) + センチネルリンパ節ナビゲーション手術(Sentinel node navigation surgery: SNNS)」の安全性と効果を実証するために行われている臨床試験について解説したものです。ご不明な点をご遠慮なく担当者にお尋ねください。

1 研究目的

胃は内側より、粘膜・粘膜下層・筋層・漿膜下層・漿膜と層構造を成しています。胃癌は粘膜から発生する悪性腫瘍で、時間とともに増大して胃の内外へ進展し、ときに周辺臓器や遠隔臓器に浸潤・転移をする腫瘍です。腫瘍が粘膜下層までに留まっているものを早期胃癌、筋層より深く浸潤しているものを進行胃癌と呼んでいます。

リンパ節への転移がないと判断される早期胃癌に対しては内視鏡的切除を行いますが、リンパ節への転移が否定できない早期胃癌に対しては開腹手術もしくは腹腔鏡を用いて腫瘍を含んだ胃と周辺のリンパ節を切除するのが一般的です。しかし、従来の方法では転移をきたしたリンパ節を正確に把握することは困難なため、あらかじめ太い血管を含む広い範囲でリンパ節領域を切離する(郭清する)必要があり、それに伴って胃壁も広範囲に切除せざるを得ません。当院ではリンパ節転移の範囲を術中に把握するために、センチネルリ

リンパ節理論を導入し、リンパ節廓清を必要最小限にする手術をすでに 500 例以上の患者様に対して行っております。センチネルリンパ節理論とは、腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節(センチネルリンパ節)に転移がなければそれより下流のリンパ節には転移がないとする考え方で、乳癌や悪性黒色腫をはじめ、胃癌に対しても積極的に臨床応用が試みられております。具体的には、腫瘍の周囲に色素もしくは身体に害のない放射性同位元素を注入し、それらがリンパ流によって到達したリンパ節(センチネルリンパ節)を摘出し、術中に迅速病理組織学的検査を行います。その結果、癌の転移がなければ必要最小限のリンパ節廓清(センチネルリンパ節流域切除)を行い、転移があれば定型的なリンパ節廓清を行います。この理論に基づいて行われるリンパ節廓清は、いわば「最小範囲のリンパ節廓清手技」であり、血管およびそれから栄養を受けている胃壁を最大限に残せることが期待できます(センチネルリンパ節ナビゲーション手術: SNNS)。現状ではこの SNNS に腹腔鏡下胃局所切除や分節切除を組み合わせていますが、やはり胃の変形による摂食障害(胃もたれ、食物の停滞)が避けられない可能性が高いといえます。

一方、最小範囲で胃壁を切除し、かつ胃の外へ癌細胞がばらまかれる(播種)のを防ぐ目的で非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(NEWS)という手技が考案され(図 1)、すでに一部の施設で実施されております。具体的には、まず胃の内側から内視鏡を用いて病変周囲の粘膜下層に色素を混じた局注液を全周に注入した後、腹腔側より腹腔鏡で筋層までの胃壁を切開、その後病変を内側に内反させるように筋層を縫合、最後に内視鏡を用いて内側から粘膜と粘膜下層を切開し病変を切除し口から取り出すというものです。この手技によって胃癌を含む胃壁を、胃を穿孔させることなく必要最小限の大きさで一括全層切除することが可能となります。

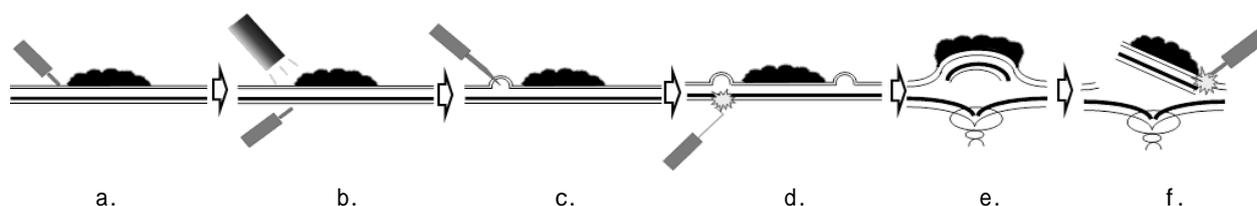


図 1. 非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術(NEWS)の流れ

- a. 粘膜の病変周囲にマーキング b. 漿膜側にもマーキング c. 内視鏡で粘膜下層に局注 d. 腹腔鏡でマーキングに沿って漿膜筋層を切開 e. 病変を内反させて漿膜筋層を直線状に縫合 f. 内視鏡で粘膜を切開し経口的に回収

我々は、NEWS と SNNS を融合させることによって、早期胃癌に対して周術期のみならず術後の生活の質(Quality of life: QOL)までも最大限に維持することができる理想的な局所切除が可能になると考えております(図 2)。NEWS+SNNS はより低侵襲な治療を患者様に提供できる可能性のあるものとして期待されていますが、本術式を広く普及させるためには、治療後の長期経過を含めた有用性と安全性の確認が必要です。そこで当院では、ご協力いただいた患者様に対して、この手術に関する治療成績とその後の経過を臨床研究として確認させていただいております。

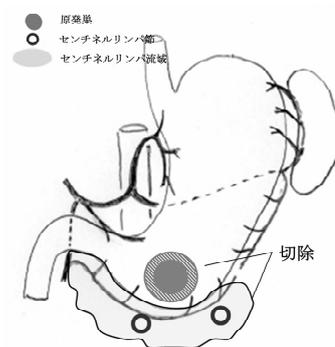


図 2. NEWS と SNNS の組み合わせによる胃癌縮小手術の概念図。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究についてご理解いただき、研究に参加していただける場合は別紙「同意書」にご署名をお願いします。一度同意された場合でも、いつでも撤回することができます(撤回の時期が研究結果の公表後のような場合には、撤回の効力は実質上ありません)。その場合は担当の医師にお伝えください。なお、同意されなかったり、同意を撤回されたりしても、それによって診療上不利益になることは一切なく、通常の診療を行います。

3 研究方法・研究協力事項

対象者は、術前診断で手術適応と診断された 4cm 以下の早期胃癌もしくは内視鏡治療で根治が得られなかった早期胃癌を有する 20 歳以上の患者様で、8 年間で 30 名にご協力をいただく予定としております。入院の上、手術室で全身麻酔の上、センチネルリンパ節生検を行います。転移が陰性であればセンチネルリンパ節流域切除と NEWS を行い、転移が陽性であれば定型手術(幽門側胃切除もしくは胃全摘術+定型的リンパ節郭清)を行います。NEWS が選択された場合は、術中に腹腔内播種の有無を調べるため腹腔内洗浄液を 10ml 採取します。術後は、後述する偶発症の発生に注意を払いながら経過をみます。経過が良好であれば徐々に離床をすすめ、食事も始まります。問題がなければ 2 週間程度で退院となり(入院期間は病状に応じて決められます)、外来通院となります。

切除した病変の病理結果によって、経過観察でよいか、治療を追加したほうがよいか判断します。経過観察となった場合は 6 か月間隔を目安に外来受診、血液検査、内視鏡、CT などで再発の有無をチェックしていきます。また、術後 QOL についてアンケート調査をさせていただきます。

4 研究協力者にもたらされる利益・不利益および他の治療法

この研究にご協力いただいた場合、ダンピング症候群(食後 2 ~ 3 時間で起こる頭痛や倦怠感、発汗、めまい、呼吸の乱れなど)や胃もたれなど、術後の QOL を損なう合併症が減ることが期待されます。早期胃癌に対する外科手術後の合併症を防ぐものとしては、現時点では本術式が最も有効である可能性があります。また、腹腔鏡を用いた低侵襲手術を行いますので、開腹手術に比べて傷の痛みが少なく術後の回復が早いことや、術後の腸閉塞の危険性が低くなることが期待できます。さらに、身体に残る傷が小さいため、整容性にも優れた治療法であるといえます。

不利益としては、通常の手術と同様のものとして、胃穿孔、術中・術後出血、感染(皮下膿瘍、腹腔内膿瘍等)、術後縫合不全、術後腸閉塞、通過障害、肺塞栓症、他臓器損傷、その他の偶発症(肺炎、薬剤アレルギー、他疾患の増悪、等)が考えられます(いずれも数%以下)。また、諸検査に伴う偶発症(採血後疼痛、内視鏡検査時の穿孔・出血、CT 時の造影剤アレルギーなど)も挙げられます(いずれも 1%以下)。本術式に特徴的なものとして、手術時間の延長(予定手術時間 3-4 時間が倍以上に及ぶ場合)、術中縫合困難、内視鏡的切除困難(いずれも推定数%以下)、色素注入による皮膚色変化、血中酸素飽和度一過性低下 3 例(いずれも 1%以下)が考えられます。術者が本術式の継続が困難と判断した場合は他の術式(腹腔鏡下手術、開腹手術)へ移行する事があります。また、センチネルリンパ節生検偽陰性(術中検査で陰性であったが術後の詳細な検討で陽

性と判明する場合)、陰性センチネルリンパ節以外のリンパ節への転移(術中検査でセンチネルリンパ節陰性であったがそれ以遠のリンパ節で陽性である場合)が考えられます(いずれも 1%以下)。さらに、胃穿孔をきたして胃内容物が腹腔内に流れ出した場合は腹腔内播種の可能性が出てきます(推定 1%以下)。なお、本手技は、すでに実臨床で行われている手技を組み合わせることで行えるものであり、使用する器具も全て通常診療で使用されているものですので、偶発症などへの対処は保険診療として行われます(健康被害に対する特別な補償はありません)。また、研究目的として腹腔内洗浄液の細胞診を行います(これは診療行為の一環として行うポート抜去前の腹腔内洗浄に用いられた生理食塩水を 10ml 採取するのみ)ですので、特別な危険性はありません。

なお、他の治療法としては、以下のようなものが考えられます。

・開腹胃切除術

標準治療として確立しているため、より確実かつ短時間で終了する方法であるといえます。したがって、前述した通り開腹手術に移行する場合があります。短所としては、外科的切除法の中では最も身体への負担が大きく、術後の回復に時間がかかることが挙げられます。また、病変の部位によっては、後の生活に影響を及ぼす(体重の低下、食事を少量ずつ分けてとる、胸焼けなどの症状の出現)ことがあります。

・腹腔鏡下胃切除術

開腹手術よりは多少手術時間が長くなりますが、身体への負担が少なく、術後の回復は早くなります。また、術後腸閉塞の可能性も低いことが期待できます。腹腔鏡を使用する方法の中では最もシンプルな手技ですので、NEWS が困難と判断した場合は本法に移行することがあります。短所としては、幽門側胃切除術もしくは胃全摘術を施行した場合は開腹手術と同様に術後の食生活に影響を及ぼす可能性があります。局所切除を行った場合でも、使用する機器の性質上、病変に比べて切除範囲を広く設定しなくてはならず、術後の胃の変形により術後の食生活に影響を及ぼす可能性があります。また、病変の範囲を直接見ながら切除することができないため、不十分な切除に終わる可能性もあります。

・抗がん剤治療

外科切除が可能な早期胃癌に対する抗がん剤による治療は、現在のところ根治を目指した治療としては考えられておりません。

・放射線治療

外科切除が可能な早期胃癌に対する放射線治療は、抗がん剤治療と同様、根治を目指した治療としては考えられておりません。

5 個人情報保護

データの管理は研究専用 ID 番号等で行い、あなたの氏名など個人情報が外部に漏れることがないよう十分留意します。また、あなたのプライバシー保護についても細心の注意を払います。提供後の臨床データが必要である場合や、万が一の有害事象発生への対応のために、患者様の個人情報(氏名、カルテ番号、住所、電話番号など)と研究専用 ID 番号が対応できる状態にしてありますが、その対応表(連結表)は研究終了まで個人情報管理者が厳重に管理し、保存期間終了後は破棄します。

6 研究計画書等の開示および研究の継続・中止に関する事項

ご希望があれば、研究実施計画書(プロトコール)を閲覧することができます。その際は担当医に口頭でお伝えください。また、試験への参加の継続に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかにお伝えし、参加継続の意思について確認いたします。

対象としている疾患の再発・転移を確認した時点で本研究における追跡は終了といたします。また、危険性が有用性を明らかに上回ると判断された場合など、本研究が中止された場合は速やかにお伝えいたします。試験期間中は監査担当者、臨床試験審査委員会、規制当局などが診療記録を閲覧する可能性があります(同意文書に記名、捺印または署名することにより閲覧にもご同意いただいたとさせていただきます)、その際もあなたの秘密は保全されます。なお、追跡を行うために、試験責任医師もしくは試験分担医師が研究協力者に郵便もしくは電話にて問い合わせを行う可能性がございますので、あらかじめご了承ください。

7 協力者への結果の開示

ご希望があれば、研究のために行った検査結果も含め、研究結果をお伝えします。ご本人の同意により、ご家族等を交えてお知らせすることも可能です。内容についてご不明な点がございましたら、ご遠慮なく担当者にお尋ねください。

8 研究成果の公表

この研究結果は、研究終了後 2 年以内に学会報告や学術誌への投稿にて公表する予定ですが、その際も患者様の個人情報かわからない形で行います。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

この研究によって特許を得る可能性があります、その権利は慶應義塾大学に帰属し、あなたには帰属しません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

研究目的の試料として細胞診のための腹腔内洗浄液を採取しますが、データ取得後に速やかに医療廃棄物として破棄します。研究に必要な情報(データ、連結表、質問紙など)は連結可能匿名化して医学部腫瘍センターがん低侵襲療法研究開発センター(3号館北棟 103)にて厳重に管理し、試験終了後 3 年間の保存期間終了後にシュレッダーで破棄します。得られたデータ等を使用して新たに研究する場合は、改めて倫理審査委員会に審査申請を行います。

11 費用負担に関する事項

手術を含めた診療行為は基本的に保険診療内で行い(手術は基本的に腹腔鏡下胃局所切除術+術中内視鏡として算定します)、自己負担分についてはあなたに負担していただくこととなります。一方、内視鏡処置具

や研究目的として行う検査(腹腔内洗浄液細胞診)など本研究に必要な費用はこちらで負担させていただきます。また、研究にご参加いただいても、謝礼や交通費などの支給はないことをご了承ください。つまり、この研究に参加することで、治療費が高くなったり低くなったりすることはありません。

なお、この研究を行うにあたり、私たちが特定の企業からの経済的な利益を得る可能性はありません。

12 問い合わせ先

慶應義塾大学医学部腫瘍センター低侵襲療法研究開発部門 矢作 直久

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35番地

Tel: 03-5363-3437

FAX: 03-5363-3895