

## Web登録システムを用いた早期胃がん内視鏡切除症例の 前向きコホート研究 (J-WEB/EGC)

国立がん研究センター中央病院 内視鏡科

医長 小田 一郎

(共同研究者)

大阪府立成人病センター 消化器内科 診療局長 飯石 浩康

静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 副院長 小野 浩之

札幌医療センター斗南病院 消化器内科 診療部長 近藤 仁

北里大学医学部消化器内科学 准教授 田邊 聡

広島市立広島市民病院 外科 副院長 二宮 基樹

### はじめに

早期胃がんに対する内視鏡切除は、その良好なQOLから広く普及してきた。その治療方法は、strip biopsy法に始まり、透明プラスチックキャップ法、吸引法などの内視鏡的粘膜切除術 (EMR: endoscopic mucosal resection) を経て、近年では内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD: endoscopic submucosal dissection) まで多岐にわたっている。内視鏡切除はリンパ節郭清を伴わない局所治療であるため、その適応の原則はリンパ節転移がないことである。胃癌治療ガイドラインに明記されている2cm以下、粘膜内 (M)、分化型、潰瘍所見のない (UL-) 病変がその絶対適応とされ、community standardとして実地医療が行われてきた。しかしながら、絶対適応病変においても、その実態、特に長期経過については、個々の施設からの報告にとどまるものであり、全国レベルでのエビデンスは作られてこなかった。また近年、多数の外科切除例におけるリンパ節転移頻度の検討より、分化型かつ脈管侵襲を認めない、UL-の2cmを超えるM病変、潰瘍所見を有する (UL+) 3cm以下のM病変、および3cm以下のSM1 (500  $\mu$  mm未満) 病変、また、さらに脈管侵襲を認めない未分化型、UL-、2cm以下のM病変はリンパ節転移がほぼゼロであり、内視鏡切除にて治癒が期待できる適応拡大病変とされてきている<sup>1,2</sup>。また、内視鏡切除後の遺残・再発がんに対する再内視鏡切除の報告もある<sup>3</sup>。その反面、これらの適応拡大病変に対する内視鏡切除、および新たな治療手技であるESDの成績、特に長期成績に関するreferenceとなる多施設の前向きデータは存在しないのが現状である。

全国11施設で平成13年施行の内視鏡切除例714病変について、平成17年に後ろ向きに調査したコホート研究では、短期成績 (ESD, EMR; 一括切除: 93%, 56%、治癒切除: 74%, 61%、輸血: 0%, 0.2%、穿孔: 3.6%, 1.2%)、長期成績 (ESD, EMR; 3年無再発割合: 97.6%, 92.5%、3年生存割合: 98.5%, 99.7%) とともに良好な成績を示したが、長期成績は追

跡率約80%での解析で、精度の高い解析ではなかった<sup>4</sup>。そこで、早期胃がんに対する内視鏡切除症例を、「Web登録システム」を用い、全国多施設において前向きに登録を行い、その前向きコホート集団の短期成績、5年間追跡による長期成績を調査する「Web登録システムを用いた早期胃がん内視鏡切除症例の前向きコホート研究（J-WEB/EGC）」を平成21年度より計画した。

## 方 法

厚生労働科学研究費補助金（H21ーがん臨床ー若手ー022）を受け、平成21年度にプロトコール作成、「Web登録システム」構築を行い、平成22年7月から全国41施設において内視鏡切除施行予定の全ての胃がん病変あるいは胃がん疑い病変を対象に、2年間の登録を開始した<sup>5</sup>。登録後は5年間の追跡を行う。Primary endpointは5年生存割合、Secondary endpointsは一括切除割合、治癒切除割合、偶発症割合、局所遺残・再発割合、転移再発割合、異時性多発胃がんの発生割合、無再発生存期間、無転移再発生存期間、予後調査体制による追跡向上割合である。

各登録施設は、同意取得後に「Web登録システム」より基本情報、術前診断を内視鏡切除施行までに登録し、短期成績、後治療については、内視鏡切除後6か月以内に更新登録し、長期成績は1年後、3年後、5年後に更新登録を行う。多施設にて精度の高い長期成績を示すため、短期成績、後治療、長期成績について、更新登録未施行の症例に対しては、「Web登録システム」より更新を促す自動通知を行う。また、消息不明となった場合の患者や他院へのアンケート、住民票照会（住民基本台帳法、第12条の3）、院内がん登録との照合、戸籍照会（戸籍法、第126条）の予後調査体制を整えた。また、予後調査は事務局が行い、各施設に調査情報を還元し、登録の動機づけとした。国立がん研究センター（平成22年1月28日承認）および各登録施設の倫理審査委員会の承認を得て研究を行い、「Web登録システム」への登録に際し、氏名などの個人情報はいずれも患者IDは符号化により匿名化し、患者IDと符号化番号の対応表は各施設代表者が各施設の個人情報管理者となり、管理を徹底している。

## 結 果

平成22年7月から平成24年6月までの2年間の予定登録期間に、同意が得られ、登録された症例は9,705症例であった。本年度はプロトコールに従い、登録症例の追跡を行い、消息不明例については予後調査を定期的に施行した。同時性多発病変、異時性多発病変を含め、平成25年10月までに内視鏡切除予定と登録された11,307病変の短期成績について中間解析を行った。

平均年齢は71±9.1歳、性別は男：女=7,264：2,441であった（表1）。11,307病変のうち、87%は生検にてGroup 4以上と診断され、96%で予測深達度はM、予測平均腫瘍径は15.7

表 1 登録症例・病変の背景と術前診断

|            |         |                | データ欠損 |
|------------|---------|----------------|-------|
| 平均年齢       |         | 71 ± 9.1       | 2     |
| 性          | 男       | 7264 (75%)     | 0     |
|            | 女       | 2441 (25%)     |       |
| PS         | 0       | 8958 (92%)     | 1     |
|            | 1       | 648 (7%)       |       |
|            | 2       | 73 (1%)        |       |
|            | 3       | 17 (0.2%)      |       |
|            | 4       | 8 (0.1%)       |       |
| 抗血栓薬の内服あり  |         | 1705 (18%)     | 32    |
| 生検診断       | 生検施行なし  | 224 (2%)       | 2     |
|            | Group 1 | 43 (0.4%)      |       |
|            | Group 2 | 107 (1%)       |       |
|            | Group 3 | 1077 (10%)     |       |
|            | Group 4 | 1720 (15%)     |       |
|            | Group 5 | 8134 (72%)     |       |
| 深達度        | M       | 10816 (96%)    | 2     |
|            | SM1     | 371 (3%)       |       |
|            | SM2     | 118 (1%)       |       |
| 平均腫瘍径      |         | 15.7 ± 10.0 mm |       |
| 部位 (3領域区分) | U       | 2085 (18%)     | 4     |
|            | M       | 4612 (41%)     |       |
|            | L       | 4606 (41%)     |       |
| 部位 (断面区分)  | 前壁      | 1948 (17%)     | 8     |
|            | 大弯      | 2277 (20%)     |       |
|            | 小弯      | 4648 (41%)     |       |
|            | 後壁      | 2426 (21%)     |       |
| 肉眼型        | I       | 432 (4%)       | 4     |
|            | IIa     | 3789 (34%)     |       |
|            | IIb     | 194 (2%)       |       |
|            | IIc     | 6260 (55%)     |       |
|            | IIa+IIc | 620 (6%)       |       |
|            | 他       | 8 (0.1%)       |       |
| UL         | -       | 10123 (90%)    | 4     |
|            | +       | 1129 (10%)     |       |
|            | 評価不能    | 51 (0.5%)      |       |
| 胃の状態       | 通常胃     | 10747 (95%)    | 4     |
|            | 残胃      | 431 (4%)       |       |
|            | 胃管      | 125 (1%)       |       |
| 当該病変の治療歴   | 初発      | 11095 (98%)    | 4     |
|            | 遺残再発    | 208 (2%)       |       |

±10.0mmであった。通常胃にできた病変が95%で、残胃癌、胃管がんがそれぞれ4%、1%含まれていた。98%は初発病変であったが、2%の内視鏡切除後の遺残再発病変が含まれていた。11,307病変のうち、データ登録が未入力による348病変を除き10,852(99%)病変に対して内視鏡切除が施行された(表2)。そのうち99%はESDによって切除されていた。切除時間中央値は77分、一括切除、一括断端陰性切除割合は99%、93%であった。病理診断による根治性評価では、82%において治癒切除または適応拡大治癒切除と判定された。その内訳は治癒切除; 5,435で、適応拡大治癒切除は分化型・UL-2cmを超えるM病変; 1,505、分化型・UL+3cm以下のM病変; 594、分化型・3cm以下のSM1病変; 385、未分化型・UL-2cm以下のM病変; 242であった。また、非治癒切除を1,604病変、判定不能を195病変に認め、938例に追加手術が行われ、95例(10.1%)に局所遺残を、70例(7.5%)にリンパ節転移を認めた。偶発症については内視鏡的止血術を要した後出血、輸血、出血による緊急手術をそれぞれ4.3%、0.7%、0.02%に認めた。術中穿孔、遅発性穿孔、穿孔による緊急手術は2.1%、0.5%、0.2%であった。切除時間2時間以上となった切除困難例を26%に認め、その要因の検討ではU領域、大弯、腫瘍径>20mm、UL+が挙げられた。通常胃に比較し、残胃や胃管も有意に切除困難例が多かった。

## 考 察

本年度は登録症例の追跡、消息不明例の予後調査に加えて、登録された11,307病変の短期成績について中間解析を行った。登録が未入力によるデータ欠損を数%程度に認めているが、今回の中間解析により、全国レベルでの早期胃がんに対する内視鏡切除の短期成績が明らかになった。99%がESDにより切除され、一括切除割合99%、切除時間中央値77分、代表的な偶発症である後出血、術中穿孔も4.3%、2.1%と全国多施設においても技術的には安定した良好な成績が示された。しかしながら、切除時間が2時間を超える切除困難症例も26%に認められた。切除困難例は、U領域、大弯、腫瘍径>20mm、UL+、残胃や胃管に多いことが明らかとなり、今回挙げられた切除困難病変に対する対策が今後の課題と考えられる。

切除後の病理診断による根治性の評価では、がんと診断された症例のうち、82%において治癒切除または適応拡大治癒切除と判定された。その内訳は、治癒切除; 5,435で、適応拡大治癒切除は分化型・UL-2cmを超えるM病変; 1,505、分化型・UL+3cm以下のM病変; 594、分化型・3cm以下のSM1病変; 385、未分化型・UL-2cm以下のM病変; 242となっており、半数以上が絶対適応病変に対する治癒切除であるが、適応拡大治癒切除もそれぞれのカテゴリー別に242から1,505のレベルで症例が集積された。近年、組織混在型や、分化型・3cm以下のSM1病変の適応拡大治癒切除においては、後ろ向きのアンケート調査より遠隔再発が報告され、適応拡大の是非については議論がある<sup>6</sup>。適応拡大治癒切除のそれぞれのカテゴリー別にも一定数以上の症例が集積されたこの前向きコホート集団において、5年生存割合、転移再発割合などの長期成績を将来的に精度の高い追跡率で提示できれば、診療ガイドライ

表 2 切除成績と病理診断

|             |           |              | データ欠損 |
|-------------|-----------|--------------|-------|
| 内視鏡切除       | 施行        | 10852 (99%)  | 348   |
|             | 中止        | 107 (1%)     |       |
| 内視鏡切除方法     | ESD       | 10781 (99%)  | 349   |
|             | EMR       | 69 (1%)      |       |
|             | 他         | 1 (0.01%)    |       |
| 麻酔方法        | 静脈麻酔      | 10110 (93%)  | 349   |
|             | 全身麻酔      | 741 (7%)     |       |
| 切除時間中央値     |           | 77分          | 349   |
| 一括切除        |           | 10764 (99%)  | 356   |
| 一括断端陰性切除    |           | 10082 (93%)  | 358   |
| 治癒・適応拡大治癒切除 |           | 8161 (82%)*  | 163   |
| 偶発症         | 後出血       | 464 (4.3%)   | 350   |
|             | 輸血        | 78 (0.7%)    |       |
|             | 出血による緊急手術 | 2 (0.02%)    |       |
|             | 術中穿孔      | 278 (2.1%)   |       |
|             | 遅発性穿孔     | 49 (0.5%)    |       |
|             | 穿孔による緊急手術 | 22 (0.2%)    |       |
| 主組織型        | pap       | 214 (2%)     | 351   |
|             | tub1      | 7829 (72%)   |       |
|             | tub2      | 1515 (14%)   |       |
|             | sig       | 241 (2%)     |       |
|             | por       | 248 (2%)     |       |
|             | muc       | 4 (0.04%)    |       |
|             | 他（特殊型など）  | 23 (0.2%)    |       |
|             | 腺腫        | 574 (5%)     |       |
|             | 腫瘍なし      | 159 (1%)     |       |
|             | 判定不明      | 42 (0.4%)    |       |
| 深達度         | M         | 9096 (84%)   | 352   |
|             | SM1       | 747 (7%)     |       |
|             | SM2以深     | 777 (7%)     |       |
|             | 評価不能      | 228 (2%)     |       |
| 平均腫瘍径       |           | 17.5±12.6 mm | 406   |
| 肉眼型         | I         | 416 (4%)     | 352   |
|             | IIa       | 3428 (32%)   |       |
|             | IIb       | 244 (2%)     |       |
|             | IIc       | 6017 (55%)   |       |
|             | IIa+IIc   | 605 (6%)     |       |
|             | 他         | 17 (0.2%)    |       |
|             | 評価不能      | 121 (1%)     |       |
| UL          | -         | 9452 (87%)   | 352   |
|             | +         | 1200 (11%)   |       |
|             | 評価不能      | 196 (2%)     |       |
| リンパ管侵襲      | -         | 10112 (93%)  | 352   |
|             | +         | 511 (5%)     |       |
|             | 評価不能      | 225 (2%)     |       |
| 静脈侵襲        | -         | 10295 (95%)  | 352   |
|             | +         | 328 (3%)     |       |
|             | 評価不能      | 225 (2%)     |       |
| 水平断端        | -         | 10402 (96%)  | 351   |
|             | +         | 142 (1%)     |       |
|             | 評価不能      | 305 (3%)     |       |
| 垂直断端        | -         | 10341 (95%)  | 351   |
|             | +         | 189 (2%)     |       |
|             | 評価不能      | 319 (3%)     |       |

\*: 病理診断でがんと診断されたの9960病変で検討

ン改訂に役立つエビデンスとなると期待される。

本研究においては、全国41施設の膨大な登録数に対して比較的簡便にデータクリーニングを可能とするため、更新登録未施行の症例に対しては、「Web登録システム」より更新を促す自動通知を行う体制を整えているが、今回の中間解析では、数%のデータ欠損を認めている。今後、各登録施設へ再度依頼し、未入力データの登録を進め、短期成績の最終解析を行う予定である。

本研究では、疾患特異的・治療特異的ながん登録システムや予後調査体制を構築・確立し、厚生労働省が掲げる「がん対策推進基本計画」の重点的に取り組むべき課題の一つの「がん登録の推進」の中で整備中である、院内がん登録・地域がん登録との将来の連携も目指しているが、構築した「Web登録システム」や予後調査体制は、院内がん登録・地域がん登録の予後調査体制の構築が完成するまでの架け橋として有望であり、がん対策推進基本計画の重点課題であるがん登録の発展にもつながる可能性がある。また、あらゆる臓器、疾患、治療法の前向き多施設データ集積にも応用可能であり、様々な臓器がん登録・疾患特異的ながん登録に応用できる可能性がある。

## 要 約

早期胃がんに対する内視鏡切除は広く普及してきたが、その実態、特に長期経過については個々の施設からの報告例にとどまり、referenceとなる前向き多施設データは存在しない。本研究では早期胃がんに対する内視鏡切除症例を全国多施設において前向き登録し、その短期成績、長期成績を調査する研究（J-WEB/EGC）を実施している。平成22年7月から平成24年6月の予定登録期間に9,705症例、11,307病変が登録された。本年度は短期成績について中間解析を行い、全国多施設において技術的に安定した成績が示された。根治性評価は治癒切除および適応拡大治癒切除のカテゴリー別に一定数以上の症例が集積され、今後の長期成績の解析は、診療ガイドライン改訂のエビデンスとなると期待される。

## 文 献

1. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 3:219-25, 2000
2. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 12: 148-52, 2009
3. Sekiguchi M, Suzuki H, Oda I, et al. Favorable long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for locally recurrent early gastric cancer after endoscopic resection. *Endoscopy*. 45: 708-13, 2013
4. Oda I, Saito D, Tada M, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 9: 262-70, 2006

5. Oda I, Shimazu T, Ono H, et al. Design of Japanese multicenter prospective cohort study of endoscopic resection for early gastric cancer using Web registry (J-WEB/EGC) . Gastric Cancer. 15: 451-4, 2012
6. Oda I, Oyama T, Abe S, et al. Preliminary results of multicenter questionnaire study on long-term outcomes of curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Dig Endosc. 2013 Jul 5. [Epub ahead of print]